

**SEMMELWEIS EGYETEM  
DOKTORI ISKOLA**

**Ph.D. értekezések**

**2600.**

**FAZEKAS-PONGOR VINCE TAMÁS**

**Anyagcsere betegségek molekuláris genetikája, patomechanizmusa  
és klinikai vonatkozásai  
című program**

Programvezető: Dr. Lakatos Péter, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Cseh Károly, egyetemi tanár

# A veleszületett szív- és érrendszeri rendellenességek epidemiológiája, különös tekintettel a szülők foglalkozási expozíciójára

Doktori értekezés

**Dr. Fazekas-Pongor Vince Tamás**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Cseh Károly, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Pánczél Pál, CSc., professor emeritus,  
Dr. Péntek Márta, DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Lakatos Péter, DSc., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Ongrádi József, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Halász Adrienn, Ph.D., intézeti főorvos

Budapest  
2021

## Tartalomjegyzék

<b>1. Bevezetés.....</b>	<b>7</b>
1.1. A kemizáció és a kémiai anyagok okozta betegségteher.....	7
1.2. A foglalkozások száma nemzetgazdasági ágak és ágazatok szerint és időbeli alakulásuk.....	9
1.3. A veleszületett szívrendellenességek jelentősége és gyakorisága.....	13
1.4. A veleszületett szívrendellenességek csoportosítása és gyakoriságuk.....	14
1.4.1. Bal–jobb shunt-tel járó elváltozások .....	15
1.4.2. Jobb-bal shunttel járó elváltozások.....	15
1.4.3. Fokozott tüdőkeringéssel járó szívhibák .....	16
1.4.4. Bal kamrai kiáramlási obstrukciók .....	17
1.4.5. Jobb kamrai kiáramlási obstrukciók .....	17
1.4.6. Egyéb besorolások.....	18
1.5. A veleszületett szívrendellenességek szűrése .....	18
1.6. A veleszületett rendellenességek bejelentése .....	19
1.7. A veleszületett szívrendellenességek kóroki tényezői.....	19
1.7.1. A genetikai tényezők szerepe .....	20
1.7.2. Szociodemográfiai és egészséggel kapcsolatos jellegzetességek hatása	22
1.7.2.1. A szülők életkora .....	22
1.7.2.2. Szocioökonómiai státusz és iskolázottság.....	22
1.7.2.3. A szülők betegségei .....	23
1.7.3. Életmódbeli tényezők szerepe a veleszületett szívrendellenességek kialakulásában .....	24
1.7.3.1. Dohányzás .....	24
1.7.3.2. Alkohol fogyasztás .....	25
1.7.3.3. Illegális kábítószer használata .....	25
1.7.3.4. Gyógyszerfogyasztás .....	25
1.7.4. Környezeti tényezők szerepe .....	26
1.7.4.1. Légszennyezők szerepe .....	26
1.7.4.2. Ivóvízben előforduló különböző tényezők szerepe .....	29
1.7.4.3. Az endokrin diszruptorok előfordulása és lehetséges hatásmechanizmusuk .....	30
1.7.4.4. Foglalkozásokban előforduló endokrin diszruptorok hatása a veleszületett szívrendellenességekre .....	34
1.7.5. A foglalkozási expozíció felmérésére alkalmas mérőeszközök bemutatása .....	35
<b>2. Célkitűzések .....</b>	<b>38</b>
2.1. Részletes célkitűzések .....	38
2.2. Hipotézisek.....	39
<b>3. Módszerek .....</b>	<b>40</b>

3.1.	<i>Minta</i> .....	40
3.2.	<i>Vizsgált változók</i> .....	41
3.2.1.	A várandóssággal, szociodemográfiai, életmódbeli és egészséggel kapcsolatos változók.....	41
3.2.2.	A foglalkozással kapcsolatos változók.....	44
3.2.2.1.	Foglalkozások Egységes Osztályozási Rendszere (FEOR).....	44
3.2.2.2.	Foglalkozási expozíciós mátrix (FEM).....	46
3.3.	<i>Statisztikai elemzés</i> .....	52
<b>4.</b>	<b>Eredmények</b> .....	<b>53</b>
4.1.	<i>A 1997–2002. évi eset-kontroll vizsgálat eredményei</i> .....	53
4.2.	<i>A 2007–2008. évi eset-kontroll vizsgálat eredményei</i> .....	65
4.2.1.	A szülők foglalkozási expozíciója és az utód veleszületett szívrendellenessége.....	65
4.2.2.	Az expozíciós mérőeszközök egyezése.....	67
<b>5.</b>	<b>Megbeszélés</b> .....	<b>81</b>
5.1.	<i>A veleszületett szívrendellenességek kialakulásának összefüggése a szülők foglalkozásával</i> .....	81
5.1.1.	A peszticidek és a veleszületett szívrendellenességek.....	83
5.1.2.	Poliklórozott szerves vegyületek és a veleszületett szívrendellenességek.....	83
5.1.3.	Ftalátók és a veleszületett szívrendellenességek.....	84
5.1.4.	Alkilfenolok és a veleszületett szívrendellenességek.....	84
5.1.5.	Bifenolok és a veleszületett szívrendellenességek.....	85
5.1.6.	Oldószerek és a veleszületett szívrendellenességek.....	85
5.1.7.	Egyéb tényezők szerepe a veleszületett szívrendellenességek.....	86
5.1.8.	Fontosabb foglalkozások körében előforduló vegyszerek részletesebb ismertetése.....	86
5.1.8.1.	Elektroműszerészek, villanszerelők.....	86
5.1.8.2.	Műanyag-feldolgozók.....	88
5.1.8.3.	Fogorvosok és fogászati technikusok.....	89
5.1.8.4.	Fodrászok.....	90
5.1.8.5.	Mezőgazdasági dolgozók.....	91
5.1.9.	A nem szerepe az egyes veleszületett rendellenességek hátterében.....	92
5.1.10.	A veleszületett szívrendellenességek családi halmozódása.....	93
5.2.	<i>Az expozíciós mérőeszköz-eredmények egyezésének értelmezése</i> .....	94
5.3.	<i>Hipotézisek összevetése az eredményekkel</i> .....	96
5.4.	<i>Eset-kontroll vizsgálataink erősségei</i> .....	97
5.5.	<i>A vizsgálataink korlátai</i> .....	98
<b>6.</b>	<b>Következtetések</b> .....	<b>99</b>
6.1.	<i>Újszerű megállapítások</i> .....	102

<b>7. Összefoglalás .....</b>	<b>103</b>
<b>8. Summary .....</b>	<b>104</b>
<b>9. Irodalomjegyzék .....</b>	<b>105</b>
<b>10. Saját publikációk jegyzéke .....</b>	<b>122</b>
<b>11. Köszönetnyilvánítás.....</b>	<b>125</b>
<b>12. Ábrák jegyzéke .....</b>	<b>126</b>
<b>13. Táblázatok jegyzéke .....</b>	<b>127</b>

**Rövidítések jegyzéke**

<b>ASD</b>	Atrial Septal Defect – Pitvari sövénydefektus
<b>ATP</b>	Adenozin-trifoszfát
<b>BH3 domén</b>	B-sejt limfóma 2 génnel homológ domén 3
<b>BIS-GMA</b>	biszfenol A-glicidil-metakrilát
<b>CO</b>	Szénmonoxid
<b>CYP</b>	Citokróm P450
<b>DALY</b>	Disability Adjusted Life Years
<b>DNS</b>	Dezoxiribonukleinsav
<b>DNS-PKcs</b>	Dezoxiribonukleinsav-függő protein kináz katalitikus alegységének
<b>ED</b>	Endokrin diszruptor
<b>EH</b>	Esélyhányados
<b>EU</b>	Európai Unió
<b>EUROCAT</b>	European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins
<b>EUROHAZCON</b>	Congenital Anomalies Near Hazardous Waste Landfill Sites In Europe (tanulmány)
<b>FEOR</b>	Foglalkozások Egységes Osztályozási Rendszere
<b>FEM</b>	Foglalkozási-expozíciós mátrix
<b>FINJEM</b>	Finnish Job Exposure Matrix – Nordic Occupational Cancer Study foglalkozási expozíciós mátrix
<b>GST</b>	Glutation-S-transzferáz
<b>ILO</b>	International Labour Organization
<b>ISCO-08</b>	International Standard Classification of Occupations
<b>JEM</b>	Job-Exposition-Matrix
<b>KEH</b>	Korrigált esélyhányados
<b>k-érték</b>	Cohen Kappa-érték
<b>LVOTO</b>	Left Ventricle Outflow Tract Obstructions – Bal kamrai kiáramlási obstrukció
<b>MAPK</b>	mitogén-aktivált protein kináz
<b>mRNS</b>	Messenger ribonukleinsav
<b>miR</b>	mikro-ribonukleinsav

<b>NO<sub>2</sub></b>	Nitrogéndioxid
<b>PCB</b>	Poliklórozott bifenilek
<b>PDA</b>	Patent Ductus Arteriosus – Nyitott ductus arteriosus
<b>PM<sub>10</sub></b>	10 mikrométer átmérőjű szálló por
<b>PM<sub>2,5</sub></b>	2,5 mikrométer átmérőjű szálló por
<b>PR</b>	Prevalenciás arány
<b>PTEN</b>	Foszfatáz és tenzin homológ
<b>RNS</b>	Ribonukleinsav
<b>RR</b>	Relatív kockázat
<b>RVOTO</b>	Right Ventricle Outflow Tract Obstruction – Jobb kamrai kiáramlási obstrukció
<b>SO<sub>2</sub></b>	Kéndioxid
<b>SOX gén</b>	Nemet meghatározó Y régióval kapcsolatos magas motilitású csoport box génje
<b>TGA</b>	Transposition of the Great Arteries – Nagyér-transzpozíció
<b>VREKM</b>	Veszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorozása
<b>VRONY</b>	Veszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása
<b>VSD</b>	Ventricular Septal Defect – Kamrai sövénydefektus

## 1. Bevezetés

### 1.1. A kemizáció és a kémiai anyagok okozta betegségteher

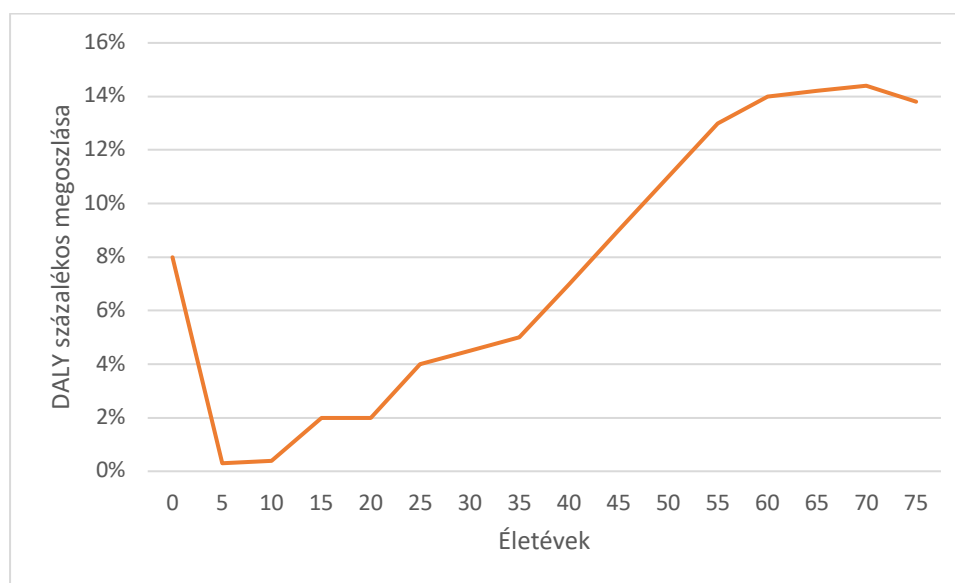
Az utóbbi 50 évben ugrásszerűen emelkedett meg az előállított vegyszerek száma (1). Mára már több mint 10 millió különböző vegyi anyagot tartanak számon, ebből hozzávetőlegesen 100 000 anyaggal találkozik az ember a mindennapjai során (2). Becslések szerint ezen anyagok csupán felének vizsgálták meg az emberi szervezetre kifejtett hatását, és csak 8%-ukról folytattak olyan kutatásokat, amelyekben ezen vegyszerek gyermekekre és magzatokra kifejtett hatását vizsgálták volna (1).

A kémiai anyagok által okozott betegségteher az egészségkárosodással korrigált életevek [Disability Adjusted Life Years (DALY)] mutatóval jellemezhető, ami megadja a betegség, illetve a korai halálozás által elveszített egészséges életevek számát (3). A kémiai anyagok eltérő mértékben járulnak hozzá a betegségteherhez a különböző életszakaszokban (1. ábra) (3). Összességében azonban elmondható, hogy az iszkémiás szívbetegségek 35%-át, valamint a stroke-ok 42%-át meg lehetne előzni, ha csökkentenénk a populáció vegyszerekkel történő expozícióját (3). A daganatok esetében hasonlóan látványos eredményeket lehetne elérni, vagyis a kültéri légszennyezés által okozott daganatok 14%-át, a beltéri légszennyezés által okozottak 17%-át, illetve a foglalkozási daganatok 7%-át meg lehetne előzni hasonló intézkedésekkel (3). A felelősebb szerhasználat hatására továbbá csökkennének a légúti, mentális, viselkedési, neurológiai és egyes szemészeti betegségek, a véletlen mérgezések és az öngyilkosságok előfordulása is (3).

Az ember számos vegyszerrel találkozik foglalkozása során, amelyek ráadásul nem vagy csak ritkán fordulnak elő a munkahelyén kívül. Ezért is összpontosít számos kutatás a foglalkozás szerepére az egyes betegségek, így például a veleszületett rendellenességek kialakulásában. Az anyai expozíciót vizsgálva elmondható, hogy például az egészségügyi dolgozók gyermekei körében gyakrabban fordul elő az anencephalia, a coarctatio aortae, a nemi szervek és húgyutak fejlődési rendellenességei; a bőriparban dolgozók, takarítók vagy gondnokok körében az ajakhasadékok; a mezőgazdasági munkások körében az ajak-szájpadhasadék mellett a nyitott velőcső, valamint a végtagok fejlődési rendellenességei; a nehézfémekkel foglalkozók körében pedig a neurális cső rendellenességei és a veleszületett szívrendellenességek (4). Az apai



foglalkozás legalább olyan fontosnak tűnik, mint az anyák foglalkozása. A gondnokok utódjai körében például gyakoribb a hydrocephalus, a kamrai sövényhiány és a Down-szindróma; a tűzoltók utódjai körében az ajakhasadék, a veleszületett szívrendellenességek, valamint a hypospadiasis; az autóiparban dolgozók utódjai körében a gyomor-bélrendszert érintő fejlődési rendellenességek; míg a festékiparban foglalkoztatottak, az ékszerkészítők, a hegesztők és az ácsok utódjai körében a veleszületett szívrendellenességek előfordulása magasabb (5).



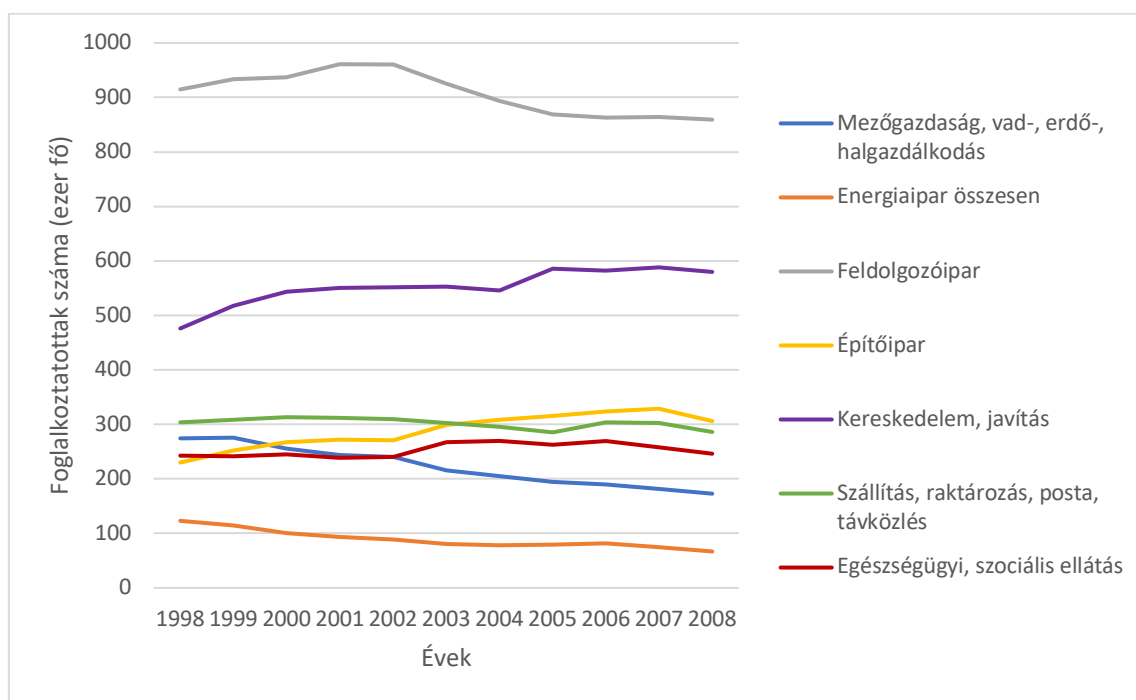
**1. ábra.** A kémiai anyagok által okozott betegségteher [disability adjusted life years (DALY)] százalékos megoszlása (3)

A fentieket figyelembe véve elmondható, hogy a foglalkozás, illetve az egyes foglalkozások esetében előforduló kémiai anyagok fokozhatják egyes veleszületett rendellenességek előfordulását. Becslések szerint a vegyi expozíciót mérséklő intézkedések foganatosításával akár 5%-kal csökkenhetne ezen betegcsoport előfordulása (6). Ennek tükrében a kémiai biztonság kiemelkedően fontos annak érdekében, hogy a munkavállalók a lehető legkisebb mértékben legyenek kitéve az őket ért káros vegyi hatásoknak.

## 1.2. A foglalkozások száma nemzetgazdasági ágak és ágazatok szerint és időbeli alakulásuk

Az utóbbi években bekövetkezett foglalkozásbeli átrendeződés hatására a dolgozókat érő különböző expozíciók is jelentősen megváltoztak. A Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján megvizsgáltuk a foglalkozások nemzetgazdasági ágak és ágazatok szerinti időbeli alakulását (7,8). Az adatok 1998-tól voltak elérhetőek, és mivel 2008-tól eltérő besorolásokat alkalmaztak, így két részre bontottuk az 1998 és 2017 közötti időszakot.

Az 1998 és 2008 közötti időszakban a foglalkozások alakulása kevésbé látványos (7). A feldolgozóiparban foglalkoztatottak száma valamelyest csökkent, míg a kereskedelmi és javítási munkakörben, valamint a mezőgazdasági, vad-, erdő- és halgazdálkodási munkakörben alkalmazottak száma emelkedett. A többi esetében viszont többnyire stabilan alakultak a számok (2. ábra).

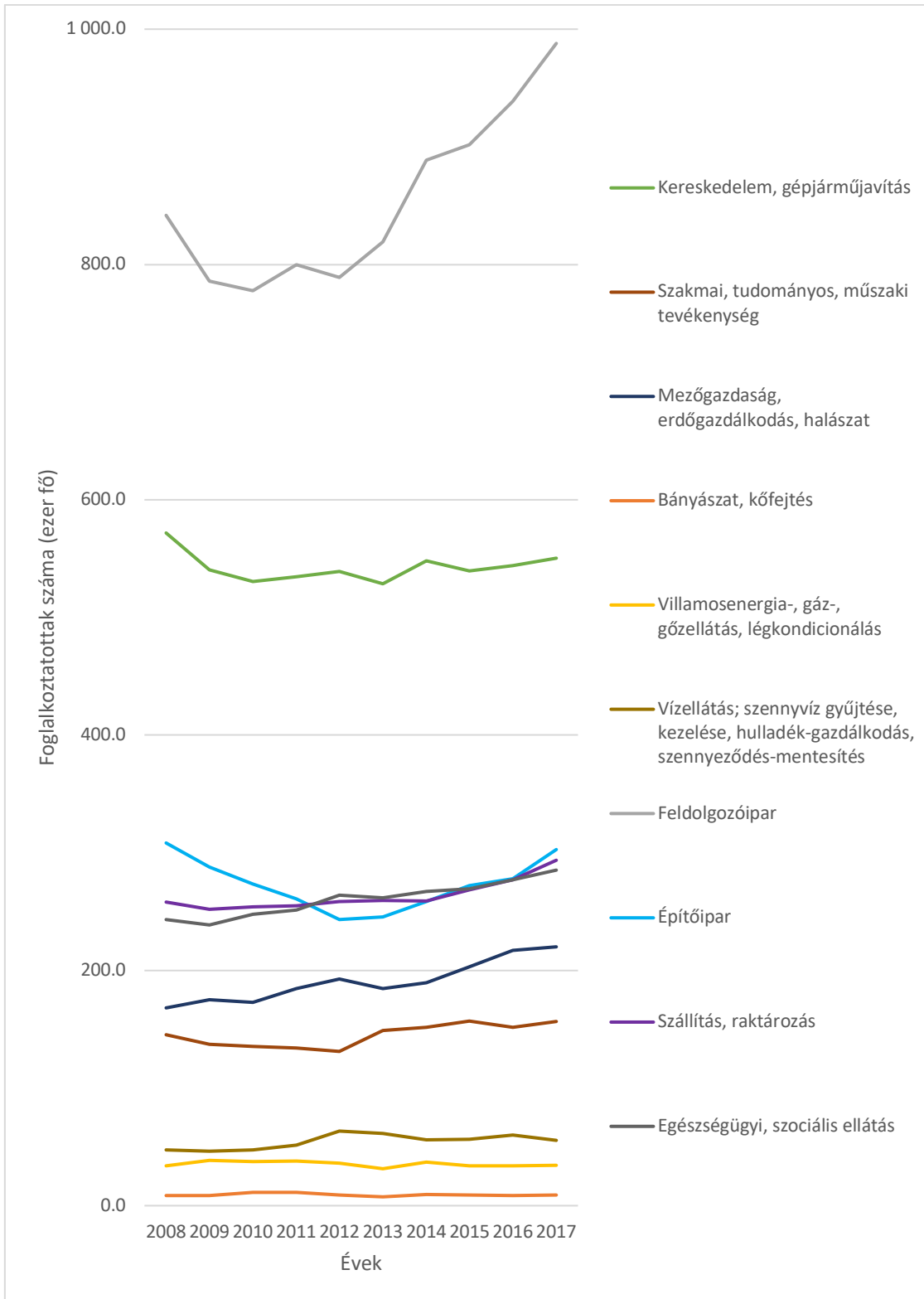


**2. ábra.** Foglalkoztatottak számának alakulása egyes kiválasztott foglalkozásokban (1998-2008)

A 2008 és 2017 közötti időszak ezzel szemben valamelyest látványosabb munkaerő-átrendeződést hozott magával (8). A feldolgozóiparban foglalkoztatottak száma például meredeken emelkedett. A humán-egészségügyi, szociális ellátási, mező-

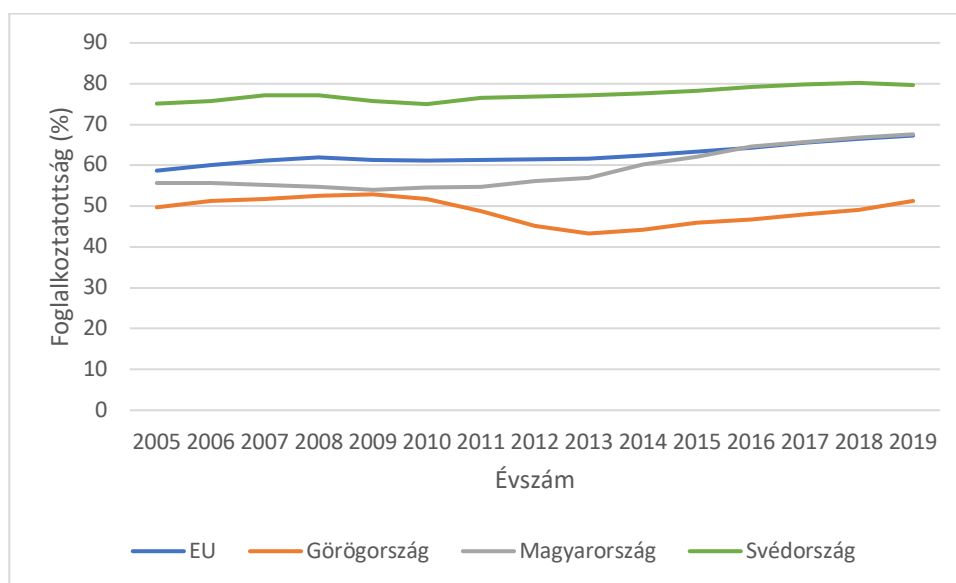
és erdőgazdasági, halászati, valamint szállítás-raktározási munkakörben foglalkoztatottak száma kevésbé számottevően ugyan, de szintén emelkedett (3. ábra).

Miután a 2008–2017 közötti időszakban hozzáférhetőek voltak a tendenciák nemenkénti bontásban, így mélyebb betekintést nyerhettünk, hogy a nők és férfiak esetében hogyan alakultak a trendek (8). A férfiak száma például különösen az élelmiszer-, ital-, dohánytermék-gyártási, a vegyszerelőállítási, gyógyszergyártási, gumi-, műanyag- és nemfém ásványi termék-gyártási, fémalapanyag és fémfeldolgozási termék-gyártási, villamosberendezés-gyártási, gép-, gépi berendezés gyártási/javítási, valamint járműgyártási munkakörben emelkedett meg (8). A nők száma ezzel szemben leginkább az élelmiszeriparban, dohánytermék-, kocszgyártásban, kőolaj-feldolgozásban, vegyszerelőállításban, gyógyszergyártásban, gumi-, műanyag- és nemfém ásványi termékek gyártásában, fémalapanyag- és fémfeldolgozási termékek gyártásában, gép-, gépi berendezés gyártásban/javításban és járműgyártásban ugrott meg (8).



**3. ábra.** Foglalkoztatottak számának alakulása egyes kiválasztott foglalkozásokban (2008–2017)

A nők foglalkoztatottsága Magyarországon évről évre növekszik, de még mindig elmarad a férfiakétól (9). Európán belül a nők részesedése a munkaerőpiacból széles skálán mozog, egyes országokban, mint például Görögországban, 2019-ben ez 51,3% volt, míg más, leginkább északi országokban, így például Svédországban, elérte a 79,7%-ot (9). Az uniós átlag 67,3%, Magyarország ezt kismértékben meghaladja 67,6%-kal (4. ábra) (9). Összességében megállapítható azonban, hogy a magyar nők foglalkoztatottsága átlagosan 15,5%-kal alacsonyabb a férfiakéhoz képest (9).



**4 ábra.** Nők foglalkoztatottságának százalékos megoszlása a 20–64 éves korcsoport körében az Európai Unióban, Magyarországon, Svédországban és Görögországban

A hazai női munkavállalókat megvizsgálva elmondható, hogy a körükben magasabb a felsőfokú végzettséggel rendelkezők aránya (37,8%) a férfiakhoz (31,8%) képest (10). A nők foglalkoztatottsága legmagasabb a kormányzati munkakörökben, ahol a pozíciók 72%-át nők látják el (10). Ezzel szemben a politikában mért 10%-os foglalkoztatottságuk messze elmarad a 29%-os európai átlagtól (10). Továbbá megállapítható, hogy a nők hozzávetőlegesen 6,9%-a van részmunkaidőben foglalkoztatva, ami szintén jelentősen kevesebb az Európai Unióban legmagasabbra becsült osztrák (46,7%) és német (46,6%) értékeknél (10).

Figyelembe véve a nők foglalkoztatottságának évről évre történő emelkedését, illetve a mindkét nemet érintő munkaerőpiaci átrendeződést, különösen fontos

azonosítani azokat a foglalkozási köröket, ahol a férfiak és nők nagyobb eséllyel lehetnek kitéve a különböző kémiai anyagoknak annak érdekében, hogy a lehető legalacsonyabb szintre lehessen korlátozni az expozíció mértékét.

### **1.3. A veleszületett szívrendellenességek jelentősége és gyakorisága**

Globálisan az újszülöttek 3-6%-a jön világra valamilyen veleszületett rendellenességgel, és közülük körülbelül 303 000 hal meg az első hónapban (11,12). Kedvező tendenciának tekinthető, hogy ezen betegségcsoport mortalitása évről évre csökken, és az érintettek közül mára már hozzávetőlegesen 3,2 millióan érik meg a felnőttkort, bár egyesek körében különböző fokú rokkantság maradhat vissza (13,14).

A veleszületett szívrendellenességek a leggyakoribb kongenitális malformációk közé tartoznak (1). Globálisan körülbelül az élve születettek 1%-át érintik, és az egy év alattiak halálzásának a 30%-áért is felelősek lehetnek (1). Az Európai Unióban működő EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins) – amely 21 tagország veleszületett rendellenesség regisztereinek eredményeit összegezi – megállapította, hogy a veleszületett szívrendellenességek születési prevalenciája 1980 óta folyamatosan növekszik (15). Az altípusokat nézve különösen a sövényhiányok és Fallot-tetralógia előfordulása emelkedett meg (15). Egyedüli csökkenést csak a nyitott ductus arteriosus estében figyeltek meg (15). A kiindulási értékhez képest Magyarországon 12%-os emelkedés figyelhető meg valamennyi veleszületett szívrendellenesség esetében. Az egyes altípusok közül a sövényhiányok száma majdnem 20%-kal, a Fallot-tetralógia pedig közel 15%-kal emelkedett meg, ráadásul – az európai tendenciákkal ellentétben – a nyitott ductus arteriosus is hozzávetőlegesen 5%-os növekedést mutatott (15).

Bár a megfigyelt tendenciákért a javuló diagnosztikai eszközök, valamint a vizsgálat kezdetén Magyarországon mért alacsonyabb prevalencia lehet a felelős, mégis keresni kell a megfigyelt esetszám-növekedés hátterében húzódó genetikai, életmódbeli és környezeti faktorokat is (13,15).

#### 1.4. A veleszületett szívrendellenességek csoportosítása és gyakoriságuk

A veleszületett szívrendellenességeknek számos altípusa létezik, a csoportosítási módjuk pedig igen változatos a szakirodalomban. A következőkben bemutatott veleszületett szívrendellenességek csoportosítási rendszeréhez az Ács-Oláh szerzőpáros által jegyzett *Gyermekgyógyászati kézikönyv: diagnosztikai és terápiás útmutató gyakorló gyermekgyógyászoknak* c. tankönyvet vettem alapul, amely részleteiben tartalmazza az egyes szívelváltozások leírását és hazai előfordulását (16). A defektusok összefoglalását, illetve azok gyakoriságát az 1. táblázat tartalmazza.

**1. táblázat.** A veleszületett szívrendellenességek csoportosítása és általános gyakorisága (16)

Szívrendellenességek típusa	Gyakoriság	
Bal–jobb shunttel járó elváltozások	Kamrai sövénydefektus	20%
	Pitvari sövénydefektus	7,5-8,5%
	Nyitott ductus arteriosus	5-10%
	Kombinált pitvar-kamrai sövénydefektus	5%
Jobb–bal shunttel járó elváltozások	Fallot-tetralógia	10%
	Trikuszpidális atrézia	0,3-3,7%
	Kritikus pulmonális billentyűszűkület	1-3,4%
	Ebstein-anomália	1%
Fokozott tüdőkeringéssel járó szívhibák	Nagyartériák teljes transzpozíciója	4-7%
	Truncus arteriosus communis	1-5%
	Tüdővénák teljes transzpozíciója	1-5%
Bal kamrai kiáramlási obstrukció	Coarctatio aortae	7-8%
	Aortaív-interruptió	0,4-4%
	Aortasztenózis	6%
	Hipopláziás balszívfél-szindróma	2-3%
Jobb kamrai kiáramlási obstrukció	Arteria pulmonális sztenózisa	5-8%

### 1.4.1. Bal–jobb shunt-tel járó elváltozások

#### a. Kamrai sövénydefektus

Kamrai sövényhiányról akkor beszélünk, ha fennmarad az összeköttetés a bal és a jobb kamra között. Elhelyezkedés alapján meg lehet különböztetni perimembrán-, muszkuláris-, szubartériális- (szubpulmonális-) és atrioventrikuláris-kanális típusú sövényhiányt. A veleszületett szívrendellenességek 20%-át adják, és ezzel egyben a leggyakoribb elváltozások közé tartoznak.

#### b. Pitvari sövénydefektus

Pitvari sövényhiány esetében megmarad a két pitvar közötti összeköttetés. Morfogenezisük alapján sinus venosus, periovális/secundum, valamint primum altípusokat lehet megkülönböztetni. A veleszületett szívrendellenességek mintegy 7,5-8,5%-át teszik ki

#### c. Nyitott ductus arteriosus

Ezt a rendellenességtípust a ductus arteriosus záródásának a hiánya jellemzi, ami fiziológiás körülmények között a születést követő 10-15. órában történik meg. A veleszületett szívrendellenességek 5-10%-át adják.

#### d. Kombinált pitvar-kamrai sövénydefektus

Ezen betegségcsoport alatt a pitvar és kamrai együttes tagolódásának különböző fokú zavarait értjük. A szétválás mértéke alapján lehet komplett vagy inkomplett kombinált pitvar-kamrai sövénydefektusról beszélni. A veleszületett szívrendellenességek 5%-áért felelősök.

### 1.4.2. Jobb-bal shunttel járó elváltozások

#### a. Fallot-tetralógia

A Fallot-tetralógia diagnózisához a következő négy kritériumnak kell teljesülnie: (i) magasan elhelyezkedő kamrai sövényhiány, (ii) lovagló helyzetű aorta, (iii) szubvulváris



és vulváris pulmonális sztenózis, illetve (iv) következményes jobb kamrai hipertrófia. Hozzávetőlegesen a veleszületett szívrendellenességek 10%-át teszik ki.

**b. Trikuszipidális atrézia**

A rendellenesség lényege a zárt trikuszipidális szájadék vagy a billentyűk minden elemének a hiányával, vagy csak a vitorlák „imperforáltságával”. Gyakran társul más veleszületett szívfejlődési rendellenességekhez. A betegség prevalenciája 0,3–3,7% között mozog.

**c. Kritikus pulmonális billentyűszűkület**

A rendellenesség jellegzetessége a kommisszurák fúziója miatti jobb kamra kiáramlásának akadályozottsága. A sürgős beavatkozás elengedhetetlen a páciens túlélése szempontjából. Gyakran társul kamrai sövényhiánnyal együtt. A veleszületett rendellenességek 1-3,4%-át adják.

**d. Ebstein-anomália**

Morfológiailag a trikuszipidális billentyűk apikális irányba történő kóros eltolódása jellemzi, ami a jobb kamra „atrializálódásához” vezet. Az összes veleszületett szívrendellenesség kevesebb, mint 1%-áért felelősek.

**1.4.3. Fokozott tüdőkeringéssel járó szívhibák**

**a. Nagyartériák teljes transzpozíciója**

Ezen rendellenesség legfőbb jellemvonása a kamrai diszkonkordancia, vagyis a jobb kamrából az aorta, míg a bal kamrából az artéria pulmonális ered. Gyakran társul más malformációkhoz. A veleszületett szívhibák 4-7%-át adják.

**b. Truncus arteriosus communis**

Ezen rendellenességtípus esetében a szívből egyetlen közös nagyér indul. Innen válnak le a koronáriák és a pulmonális erek. Gyakran társul kamrai sövényhiánnyal. A gyakorisága hozzávetőlegesen 1-5% között mozog.

**c. Tüdővénák teljes transzpozíciója**

A tüdővénák teljes transzpozíciója esetén a tüdővénák mindegyike rendellenesen kapcsolódik a szívhez. Mindez járhat obstrukcióval vagy anélkül. A rendellenességek 1-5%-át teszik ki.

**1.4.4. Bal kamrai kiáramlási obstrukciók**

**a. Coarctatio aortae**

Ezen rendellenesség alatt az aorta különböző fokú szűkületét értjük, amely oka a hátsó aortafal intima és media rétegeinek a megvastagodása és elődomborodása. Három alcsoportot lehet megkülönböztetni: izolált, juxtaduktális (korábban posztduktális), valamint preduktális forma. A veleszületett szívrendellenességek 7-8%-áért felelősek.

**b. Aortaív-interruptió**

Aortaív-interruptióról akkor beszélünk, ha az aortaív különböző szakaszai vagy nem fejlődnek ki megfelelően, vagy teljesen hiányoznak. Az összes szívhiba 0,4-4%-át adják.

**c. Aortasztenózis**

Ezen rendellenesség alatt az aortabillentyű különböző fokú szűkületeit értjük. Formái a valvuláris, szupra- valvuláris, szubvalvuláris, valamint az idiopátiás szubvalvuláris aortasztenózis. A rendellenességek 6%-át teszik ki.

**d. Hipopláziás bal szívfél-szindróma**

A rendellenesség ismérvei a következők: aorta- és/vagy mitrális billentyű elzáródása vagy szűkülete, valamint súlyos aorta aszcendens- és balkamra-hipoplázia. A gyakorisága hozzávetőlegesen 2-3% között mozog.

**1.4.5. Jobb kamrai kiáramlási obstrukciók**

**a. Artéria pulmonális szűkülete**

Az esetek döntő többségében a pulmonális billentyűk szűkületéről van szó, bár a szűkület elhelyezkedhet a billentyű alatt és felett is. A veleszületett szívhibák 5-8%-át adják.

#### 1.4.6. Egyéb besorolások

A témában közölt cikkek egy része némileg másképp csoportosítja a jobb és bal kamrai kiáramlási obstrukciókat, vagyis a bal kamrai kiáramlási obstrukciókhoz sorolják az aortabillentyű sztenozisát, a szupraalvularis aortaszűkületet, coarctatio aortae-t és a hipopláziás bal szívfelet, míg a jobb kamrai kiáramlási obstrukciókhoz sorolják a pulmonális billentyűk elzáródását, a pulmonális billentyűk szűkületét, a hipopláziás jobb szívfelet és a Fallot-tetralógiát (17,18). Miután más cikkek is az utóbbi csoportosítási elvet követték, így mi is ezt alkalmaztuk a vizsgálatunkban.

#### 1.5. A veleszületett szívrendellenességek szűrése

A 26/2014. (IV. 8.) EMMI rendelet szerint a 11–13., 18–22. és 30–32. terhességi hét között történnek prenatális ultrahangvizsgálatok, amelyeknek részét képezi a szív fejlettségi állapotának vizsgálata is (19). Az *Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a koraterhességi diagnosztikus és az alap (basic) ultrahangszűrővizsgálatokról* c. irányelve alapján a szívrendellenességek alapszűrése a szív helyzetének és nagyságának vizsgálatából, valamennyi pitvar és kamra, valamint billentyűzeteinek vizsgálatából áll (20). Ezen felül, a kiterjesztett alapvizsgálat részeként, el szokták végezni a kiáramlási pályák vizsgálatát is (21). Amennyiben jelen vannak bizonyos kockázati faktorok (pl. anyai cukorbetegség, anyai fertőzések, bizonyos gyógyszerek szedése, egyes antitestek jelenléte), magzati echocardiogram elvégzése is indokolt lehet (21).

A veleszületett szívrendellenességek egy hányadát vagy nem, vagy csak később ismerik fel (22,23). Ráadásul egyes elváltozások esetén az újszülött akár egészségesnek is tűnhet közvetlenül a megszületés után, így az érintett családok úgy kerülhetnek elbocsátásra, hogy fel sem merül a betegség gyanúja (22). A felismerési ráta sok tényezőtől függ, így például a vizsgálatot végző szakember tapasztalatától vagy a képalkotó berendezés minőségétől (21). Egyes anyai betegségek, bizonyos gyógyszerek szedése vagy egyes antitesteltérések jelenléte esetén részletesebb kivizsgálásra kerül sor, ami szintén növelheti a szűrések által felismert esetek számát, de hasonlóan pozitív hatást fejthet ki a szűrést végző szakemberek folyamatos képzése, illetve a referálási protokollok frissítése is (21,24).

### **1.6. A veleszületett rendellenességek bejelentése**

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartását (VRONY) 1970-ben alapították, miután az 1960-as években a talidomid által okozott végtaghiányos veleszületett rendellenességek halmozódása hatására a szakemberek rádöbbenek, hogy az esetek monitorozásával a tendencia háttérében húzódó okokra sokkal korábban is fény derülhetett volna (25). A korai intervenció hiányában összesen 6700 újszülött jött a világra valamilyen végtaghiánnyal/deformitással az anyák talidomid-expozíciója következtében (25). Az eseményeket követően rendeletbe foglalták az orvosok veleszületett rendellenességek bejelentésére vonatkozó köteleességét, így 1962-ben Magyarország volt az első olyan ország, ahol elindult a veleszületett rendellenességek ilyen jellegű adatgyűjtése (25).

A több mint ötven éve működő VRONY-ba elsősorban anatómiai-morfológiai elváltozásokkal járó, veleszületett fejlődési rendellenességek kerülnek bejelentésre (26). A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartás és Ritka Betegségek Központját 2019-től a Nemzeti Népegészségügyi Központ működteti (26). Az adatbázis jogi keretét az 1997. évi XLVII., az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló törvény adja (27).

A VRONY az egy éves kor előtt felismert és bejelentett, kongenitális malformációval világra jött újszülöttek orvosi célú és személyi adatait gyűjti, rögzíti és elemzi (26). Az adatgyűjtés 1985-től a prenatális diagnosztikával felismert rendellenes magzatok adataival, valamint 2015-től a magzati kortól élethosszig tartó eset-regisztrációval is bővült (26). A bejelentett és elemzett adatok alapján meg lehet becsülni a betegségek incidenciáját, nemi megoszlását, illetve földrajzi elhelyezkedését. Időbeli vagy földrajzi csoportosulások azonosításával fel lehet fedni az esetlegesen eddig nem ismert ártalmas hatásokat, és amennyiben szükséges, bizonyos protokollok betartásával, vizsgálatot lehet indítani az előforduló esethalmozódások okának a megállapítására (26).

### **1.7. A veleszületett szívrendellenességek kóroki tényezői**

A genetikai tényezők szerepe már a fogantatás előtt is meghatározhatják, hogy kinél magasabb a veleszületett szívrendellenességek előfordulásának esélye, azonban a megfogantatás utáni időszak is legalább annyira fontos, miután a szívfejlődés nagy része

csak a várandósság első trimeszter végére fejeződik be, vagyis ebben az időszakban a magzatot érő különböző károsító hatások szintén kedvezőtlenül befolyásolhatják a szív fejlődését (1). A jelenlegi tudásunk szerint a veleszületett szívrendellenességek 20%-át okozza valamilyen ismert tényező, a többi etiológiája viszont ismeretlen, de feltételezhető a genetikai tényezők és a környezeti expozíció bonyolult kölcsönhatásának a szerepe, ami többek között a DNS szerkezetének, a DNS-metiláció, a hisztonok és a nem kódoló mikroRNS-ek szintjén valósul meg (1,28). A következőkben a legfontosabb rizikófaktorok kerülnek bemutatásra.

### 1.7.1. A genetikai tényezők szerepe

Az utóbbi évtizedekben végzett kutatások nagyban hozzájárultak a veleszületett szívbetegségek hátterében húzódó genetikai elváltozások jobb megismeréséhez, amiben igen nagy szerep jutott az Egyesült Államokban végzett egyik legnagyobb, veleszületett szívrendellenességekkel foglalkozó Baltimore-Washington Infant Studynak (29). Az eddig megismert genetikai elváltozások közé tartoznak az aneuploidiával és mikrodelécióval járó kórképek, illetve a monogénes defektusok, de felmerült egyes magzati és anyai génpolimorfizmusok szerepe is (29). Ezek mellett egyre több figyelmet szentelnek a génkópiaszám eltérésekre, illetve az egyszerű nukleotid-polimorfizmusokra is, bár az utóbbiakra vonatkozó tudásanyag ebben a témában még igen korlátozott (29).

A veleszületett szívrendellenességeket okozó genetikai elváltozások első nagy csoportját az aneuploidiával és mikrodelécióval járó szindrómák alkotják. Bár a veleszületett szívrendellenességek többsége izoláltan fordul elő, az ezek 25-40%-ában mégis más szindrómák részeként mutatkoznak meg (29). A 21-es kromoszóma triszómiája 40-50%-ában, a 18-as triszómia 90-100%-ában, a 13-as triszómia 80%-ában, míg az X kromoszóma monoszómia 25-35%-ában fordul elő valamilyen szívfejlődési rendellenesség (29). A mikrodelécióval járó szindrómák esetében, mint például a DiGeorge-szindróma, viszont a megbetegedettek 75%-ában található valamilyen veleszületett szívrendellenesség (29).

A genetikai tényezők következő nagy csoportját a monogénes defektusok képviselik, amiket aszerint lehet osztályozni, hogy a szívrendellenességek izoláltan vagy különböző szindrómák részeként fordulnak-e elő. Az előbbiek közé tartozik a Marfan-szindróma, amely esetében a *Fibrillin I* gén hibája következtében az aorta dilatációja is

megfigyelhető, de ide sorolható az Alagille- vagy Noonan-szindróma is, amelyek esetében szintén megfigyelhetők különböző veleszületett szívrendellenességek (29). Az önállóan előforduló monogénes defektusokat a 2. táblázat foglalja össze (29).

**2. táblázat.** Önállóan előforduló veleszületett szívbetegségekkel járó monogénes defektusok (29)

<b>Veleszületett szívrendellenesség</b>	<b>Gén</b>
Pitvari sövényhiány, pitvar-kamrai ingervezetési lassultság, trikuszipidális billentyű rendellenességei, Fallot-tetralógia	NKX2.5
Pitvari és kamrai sövényhiány	GATA4
Pitvari sövényhiány, hipertrófiás kardiomiopátia	MYH6
Sövényrendellenességek és pulmonális hipertenzió	BMPR2
Endokardiális rendellenességek	CRELD1, ALK2
Bikuszipidális aortabillentyű, a billentyű korai meszesedése	NOTCH1
Nagyartériák transzpozíciója	PROSIT-240

Az anyai génpolimorfizmus szerepe szintén felmerült a magzati veleszületett szívrendellenességek létrejöttében. Az egyik ilyen vizsgált génpolimorfizmus az úgynevezett *MTHFR67CC* gén. Azon anyák, akik hordozzák ezen gén egy bizonyos polimorfizmusát, magasabb homocisztein-szinttel rendelkeznek, ami önmagában is fokozza a veleszületett szívrendellenességek előfordulását (30). Ráadásul, amennyiben ezen anyák dohányoznak is, esetükben tizenkétszer valószínűbb, hogy utódjaik valamilyen veleszületett szívrendellenességgel jöjjenek a világra (30). Egy másik vizsgált anyai géncsoport az úgynevezett glutation S-transzferáz génjei képviselik. Ezen gének olyan enzimeket kódolnak, amelyek antioxidáns hatással bírnak, így deléciójuk megzavarhatja ezt a folyamatot, hozzájárulva bizonyos veleszületett szívrendellenességek kialakulásához (30). A fent említett polimorfizmusok mellett a DNS-javításban szerepet játszó génekben bekövetkezett változások is hasonló hatást fejthetnek ki, szintén különösen dohányzó anyákban (30).

## 1.7.2. Szociodemográfiai és egészséggel kapcsolatos jellegzetességek hatása

### 1.7.2.1. A szülők életkora

Bár egyes korai kutatások, mint például a Baltimore-Washington Infant Study, semmilyen kapcsolatot nem találtak az anyai életkor és a veleszületett szívrendellenességek között, más kutatások magasabb előfordulást tapasztaltak a nagyerek transzpozíciója [esélyhányados (EH)=1,7; 95% CI: 1,1–2,7] és az Ebstein-anómália (EH=2,6; 95% CI:1,4–4,8) tekintetében a 30 év feletti anyák újszülöttjei körében (31). Ezzel szemben 34 év fölött különösen a bikuspidális aortabillentyű (OR=2,5; 95% CI: 1,3–4,8) és a pitvari sövénydefektusok (EH=1,6; 95% CI: 1,0–2,5) előfordulása növekedett meg (31). Érdekes módon nemcsak az idősebb anyai korosztályban figyeltek meg emelkedett kockázatot, hanem a 20 év alattiak körében is, akiknél a trikuspidális atrézia (EH=2,8; 95% CI: 1,3–6,4) előfordulása emelkedett meg (31).

Az apai életkor esetében elmondható, hogy a kor előrehaladtával szintén gyakrabban fordulnak elő egyes veleszületett rendellenességek, mint például a kamrai és pitvari sövénydefektusok, illetve a nyitott ductus arteriosus (31). Ahogy az anyák esetében is, a fiatalabb apai életkor is kockázati tényező lehet az olyan rendellenességekre nézve, mint például a kamrai sövényhiányok (EH=2,0; 95% CI: 1,1–3,6) (31).

### 1.7.2.2. Szocioökonómiai státusz és iskolázottság

A szülők alacsony szocioökonómiai státusza számos betegség rizikófaktora lehet, így például a veleszületett rendellenességeké is. Egy 2014-ben közzétett metaanalízis alapján megállapítható, hogy az alacsonyabb anyai iskolázottság, a családok alacsonyabb jövedelme, valamint az alacsonyabb besorolású anyai foglalkoztatottság 11%-kal [relatív kockázat (RK)=1,11, 95% CI: 1,03–1,21], 5%-kal (RK=1,05, 95% CI: 1,01–1,09), valamint 51%-kal (RK=1,51, 95% CI: 1,02–2,24) emelte meg a veleszületett szívrendellenességek kockázatát (32).

### 1.7.2.3. A szülők betegségei

A szülőket érintő egyes betegségek szintén fokozhatják a veleszületett rendellenességek kialakulásának valószínűségét, így például az elhízás, a diabetes mellitus, egyes fertőzések vagy akár a fenilketanuria, epilepszia és a hangulati zavarok (31).

Számos kutatás foglalkozik az anyai testsúly szerepével a veleszületett szívrendellenességek vonatkozásában. Egyes vizsgálatok szerint az elhízás akár kétszeresére is emelheti valamennyi veleszületett szívrendellenesség kialakulási valószínűségét (31). Egy 2018-ban közölt metaanalízis megerősíti a fenti összefüggéseket nemcsak az elhízottság (EH=1,32; 95% CI: 1,21–1,43), hanem már a túlsúly (EH=1,07; 95% CI: 1,00–1,13) fennállás esetében is, bár az utóbbi összefüggés csak marginálisan tűnik igazoltnak (33).

A szakirodalmat figyelembe véve ehhez hasonló kapcsolat állapítható meg az anyai cukorbetegség és a veleszületett szívrendellenességek között (RK=4,00; (95% CI 3,51–4,53) (34). Amennyiben a cukorbetegség valamilyen szövődménye is jelen volt az anyánál, a kockázat tovább emelkedett (RK=7,62; 95% CI: 5,23–10,6), ami arra utal, hogy a betegség progressziójával párhuzamosan emelkedik a veleszületett szívrendellenességek előfordulása az érintett anyák utódjai körében (34).

A fertőző ágensek közül legismertebb talán a rubeólavírus, ami fokozza a nyitott ductus arteriosus, a pulmonáris billentyűk rendellenességeinek, valamint a kamrai sövényhiány előfordulását (35). Más vizsgálatok ehhez hasonló kockázatemelő hatást figyeltek meg az influenza (RR=2,1), de már a várandósság során jelentkező anyai láz esetében is (31). Ugyanis azon anyák körében, akik az első trimeszterben bármilyen lázas epizódon estek át, magasabb volt a veleszületett szívrendellenességek előfordulási valószínűsége (EH=1,53; 95% CI: 1,36–1,73) (36).

A fentiek mellett számos egyéb megbetegedést is vizsgáltak már a veleszületett szívrendellenességek megjelenése tekintetében, így például az anyai epilepsiát, ami fokozta valamennyi veleszületett szívrendellenesség előfordulását (EH=1,37; 95% CI: 1,08–1,74) (37). Ehhez hasonló összefüggést figyeltek meg a hipertónia (EH=1,87; 95% CI: 1,69–2,07), az anémia (EH=1,31; 95% CI: 1,25–1,38), illetve a hangulati zavarok esetében is (EH=1,25; 95% CI: 1,11–1,41) (37).



### **1.7.3. Életmódbeli tényezők szerepe a veleszületett szívrendellenességek kialakulásában**

#### **1.7.3.1. Dohányzás**

A dohányfüstben található aromás szénhidrogének, szénmonoxid, nitrózamin, benzol, toluol, fenol és nehézfémek daganatkeltő hatása már bizonyított, de miután ezek egy része képes áthatolni a méhlepényen is, és ezáltal hatást gyakorolni a magzatra, így felmerült a szerepük a veleszületett szívrendellenességek előfordulása esetében is (30).

Több vizsgálatnak sikerült igazolnia az anyai dohányzás szerepét egyes veleszületett szívrendellenességek hátterében. Különösen a Fallot-tetralógia (EH=4,6; 95% CI: 1,2–17,08), illetve a pitvari sövényhiányok (EH=4,5; 95% CI: 1,4–14,9) fordultak elő gyakrabban a dohányzó anyák körében (38). Egy 2017-ben közzétett metaanalízis 1,1-es (95% CI: 1,04–1,18) összevont relatív kockázatot állapított meg valamennyi veleszületett szívrendellenesség tekintetében, azonban felvetődött, hogy a vizsgálatban aránytalanul nagyobb mennyiségben kerültek beválogatásra az alacsony kockázatot, illetve akár inverz kapcsolatot feltáró, de kevésbé megbízható kutatások, tehát feltételezhető, hogy a valós kockázat ennél erősebb lehet (39).

A dohányzás és a veleszületett szívrendellenességek kapcsolata sokkal erősebbnek bizonyult, ha olyan anya dohányzott, aki magasabb testtömegindexszel (BMI) rendelkezett. Amennyiben mindkét kockázati tényező egyszerre állt fenn, nagyobb valószínűséggel fordult elő az utódban kiáramlási rendellenesség (EH=2,6; 95% CI: 1,05–6,47) vagy kamrai sövényhiány (EH=3,58; 95% CI: 1,46–8,79), szemben a szintén dohányzó, de normál BMI-értékkel rendelkező anyák utódjaival (kiáramlási rendellenességek: EH=1,00; 95% CI: 0,58–1,7; kamrai sövénydefektus: EH=0,9; 95% CI: 0,49–1,64) (40).

Az apai dohányzás hasonló hatást gyakorolhat a veleszületett szívrendellenességekre. Ha az apa napi több, mint 14 szál cigarettát szívott el (EH=2,1; 95% CI: 1,3–3,5), akkor megemelkedett az összevont vizsgálat veleszületett rendellenességek előfordulása (41). Ha mindkét szülő együttesen dohányzott, ez az összefüggés még erősebbnek bizonyult (EH=4,5; 95% CI: 2,5–8,3) (42).

### 1.7.3.2. Alkoholfogyasztás

A veleszületett szívrendellenességek és a prenatális alkoholfogyasztás kapcsolata a mai napig nem egészen egyértelmű, azonban egy nemrég publikált metaanalízis, amely húsz, ezzel a témával foglalkozó tanulmányt összegzett, szignifikáns kapcsolatot állapított meg az alkoholfogyasztás, valamint a nagyér-transzpozíció (EH=1,64, 95% CI: 1,17–2,30), illetve a pitvari sövényhiányok kialakulása között (EH=1,83, 95% CI: 1,04–3,23) (43). Továbbá binge drinking, azaz rohamivás esetében – vagyis két órán belül történő, férfiaknál 6, nőknél 5 standard ital elfogyasztása – a szerzők szignifikáns összefüggést állapítottak meg az összevonva vizsgálat veleszületett szívrendellenességek tekintetében is (EH=2,49; 95% CI: 1,04–5,97) (43).

### 1.7.3.3. Illegális kábítószeres használata

A veleszületett szívrendellenességek és illegális kábítószeres használata összefüggésével foglalkozó tanulmányok korlátozott száma miatt nem lehet egyértelmű kapcsolatot megállapítani a kettő között, azonban egy anyai kokainhasználatot vizsgáló tanulmány pozitív összefüggést talált a kamrai sövényhiányok esetében (EH=2,99; 95% CI: 1,69–5,30) (44). Az anyai marihuána-használatot vizsgáló másik tanulmány hasonló összefüggést figyelt meg a marihuána-fogyasztás és szintén a kamrai sövényhiányok megjelenése között (EH=3,73; 95% CI: 1,56–8,96) (44).

### 1.7.3.4. Gyógyszerfogyasztás

Számos gyógyszerről kiderült már, hogy hozzájárulhatnak a veleszületett szívrendellenességek kialakulásához, így például a talidomid, aminek alkalmazása várandósság fennállása esetén kontraindikált, mert többek között bizonyítottan emeli a sövényhiányok, valamint a konotrunkális rendellenességek előfordulását (45).

Egyes antibiotikumok szerepe szintén felmerült mint kockázati tényező, így például a metronidazolé, ami a kiáramlási rendellenességekkel (EH=6; 95% CI: 1,8–20,7) és kamrai sövényhiánnyal (EH=12,2; 95% CI=3–50,2) mutatott összefüggést. A trimetropin-szulfonamid továbbá valamennyi veleszületett szívrendellenesség előfordulását fokozta (EH=4,8; 95% CI: 1,5-16,1) (46). Ezt a megfigyelést egy magyar vizsgálat is megerősíti, bár mérsékelt esélyhányadossal (EH=2,1; 95% CI: 1,4–3,3) (47).

Az opiátokkal kapcsolatos kutatások hasonló eredményekre jutottak. A várandós anya tramadollal történő expozíciója emelte valamennyi veleszületett szívrendellenesség előfordulását (EH=1,56; 95% CI: 1,04–2,29), azon belül is leginkább az izolált sövényrendellenességekkel mutatott szorosabb összefüggést (EH=1,78, 95% CI: 1,02–2,90) (48). Egy másik kutatás hasonló kapcsolatot talált a pitvari sövényhiány (EH=2,0; 95% CI:1,2–3,6), a kamrai sövényhiány (EH=2,7; 95% CI: 1,1–6,3), valamint a Fallot-tetralógia (EH=1,7; 95% CI: 1,1–2,8) tekintetében (49).

További vizsgált gyógyszerek közül ki kell emelni az A vitamin analógokat/retinoidokat (EH=9,2; 95% CI: 4,0–21,2), a lítiumot (RK=1.65; 95% CI: 1.02–2.68), a folát-antagonistákat (valamennyi veleszületett szívrendellenesség: EH=3,4; 95% CI: 1,1–6,1), illetve a klomifént (sövényhiányok: EH=1,6; 95% CI: 1,1–2,2, coarctatio aortae: EH=1,8; 95% CI: 1,1–3,0), amik szintén fokozták a veleszületett szívrendellenességek kockázatát (50–52).

#### **1.7.4. Környezeti tényezők szerepe**

##### **1.7.4.1. Légszennyezők szerepe**

Számos olyan tanulmány született, ami a légszennyezés szerepét vizsgálta a veleszületett szívrendellenességekkel kapcsolatban. A legtöbb tanulmány egyértelmű összefüggést talált a PM<sub>10</sub> (10 mikrométer alatti átmérőjű szállópor), a PM<sub>2,5</sub> (2,5 mikrométer alatti átmérőjű szállópor), a nitrogéndioxid, valamint a kéndioxid és a veleszületett szívrendellenességek között (30). A legszorosabb összefüggés akkor állt fenn, ha az intenzív légszennyezetségi időszak a várandósság első 3-8. hetére esett (30). Ennek hatására szignifikánsan megemelkedett a coarctatio aortae, a Fallot-tetralógia, valamint a pitvari és a kamrai sövényhiányok előfordulása (30). Az ezekkel foglalkozó tanulmányok eredményeit a 3. táblázat tartalmazza.

A légszennyezők közül külön említést érdemel a szénmonoxid, amelynek szerepe már felmerült a magzati súlygyarapodás elmaradásában és a koraszülés kialakulásában is (53,54). A szénmonoxid egyik hatása ugyanis az, hogy módosítja a citokróm-rendszer működését, közvetve hozzájárulva a xenobiotikumok szervezetben történő alacsonyabb metabolizmusához (1). A kémiai anyagok anyai májban történő elégtelen transzformációja következtében pedig megemelkedhet egyes veleszületett

szívrendellenességek kialakulásának valószínűsége, mint például a kamrai sövényhiányé (EH=2,63; 95% CI: 1,87–3,71) (55).

A hulladéklerakók és a hulladékégetők közelében élő lakókat vizsgálva szintén magasabb volt az egyes veleszületett rendellenességek előfordulása az exponált szülők utódjai körében. Az itt élők többféle úton lehetnek kitéve a lerakókból és égetőkből származó toxikus anyagoknak, így például a levegőszennyezés mellett a víz- és talajszennyezés által is. A hulladéklerakók és -égetőkből származó szennyező anyagok egy heterogén csoportot alkotnak, amelyben előfordulnak nehézfémek, poliklórozott bifenilek, poliaromás szénhidrogének, dioxinok, furánok és egyéb vegyületek is (30). Egy nagyobb szabású amerikai tanulmány pozitív összefüggést talált a hulladéklerakó-közeli lakhely és a nyitott ductus arteriosus között (EH=2,8; 95% CI 1,19–6,54). Az összefüggés pedig erősebbnek bizonyult, amennyiben az adott ponton veszélyes hulladék is elhelyezésre került (EH=4,63; 95% CI: 1,18–13,15) (56). Az öt országot érintő, ún. EUROHAZCON (Congenital Anomalies Near Hazardous Waste Landfill Sites In Europe) vizsgálat ezt megerősítette (57). Az eredményeikből kitűnik, hogy minél közelebb lakik valaki egy hulladéklerakó ponthoz, annál nagyobb az esélye annak, hogy utódjaiban különböző veleszületett szívrendellenességek alakuljanak ki (57).

**3. táblázat.** A légszennyezés hatása a veleszületett szívrendellenességek kialakulására

Szerző	Vizsgálat típusa	Vizsgált expozíció	Vizsgálatok eredménye
Vrijheld et al. (58)	metaanalízis	NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub>	NO <sub>2</sub> (Fallot-tetralógia, EH=1,2, 25% CI: 1,02–1,42); SO <sub>2</sub> (coarctatio aortae, EH=1,07, 25% CI: 1,01–1,13; Fallot-tetralógia, EH=1,03, 25% CI: 1,01–1,05); PM <sub>10</sub> (pitvari sövényhiány, EH=1,14, 95% CI: 1,01–1,28)
Chen et al. (59)	metaanalízis	NO <sub>2</sub>	Coarctatio aortae (EH=1,2; 25% CI: 1,02–1,41)
Ren et al. (60)	populációs alapú vizsgálat	PM <sub>10</sub>	Valamennyi VszR (EH=1,16; 95% CI: 1,06–1,28)
Liu et al. (61)	eset-kontroll	PM <sub>10</sub>	Valamennyi VSzR (EH=1,28; 95% CI: 1,03–1,61), pitvari sövényhiány (EH=1,29; 95% CI: 1,17–2,23), nyitott ductus arteriosus (EH= 1,54; 95% CI: 1,06–3,24), Fallot-tetralógia (EH=1,44; 95% CI: 1,01–2,19)

NO<sub>2</sub>: nitrogéndioxid; SO<sub>2</sub>: kéndioxid PM<sub>10</sub>: 10 mikrométer átmérőjű szállópor; VszR: veleszületett szívrendellenesség; EH: esélyhányados; CI: konfidencia intervallum

A levegőszennyezés másik forrása a lakásokban előforduló különböző vegyi anyagok, amelyeknek szerepe szintén felmerült a veleszületett szívrendellenességek kialakulásában. A lakásfelújítási munkálatok során például az ember egyszerre találkozhat szerves oldószerekkel, nehézfémekkel vagy éppen poliaromás szénhidrogénekkal (1). Egy tanulmány pozitív összefüggést talált a veleszületett

szívrendellenességek, valamint a lakásfelújítási munkálatok között (EH=1,89, 95% CI: 1,29–2,77) (62). Valamennyivel erősebb volt az összefüggés akkor, ha az anya három hónappal a megfoganas előtt költözött be egy frissen felújított lakásba (EH=2,38; 95% CI: 1,03–5,48), de legerősebb akkor volt, ha a beköltözés az első trimeszterben történt (EH=4,0; 95% CI: 1,62–9,86) (62).

#### **1.7.4.2. Ivóvízben előforduló különböző tényezők szerepe**

Az ivóvízben előforduló tényezők közül a különböző fertőtlenítőszer melléktermékei mellett az arzén és magnézium merült fel mint kockázati tényező a veleszületett szívrendellenességek tekintetében.

Az ivóvízben található fertőtlenítőszer melléktermékeinek egy része az ivóvíz által közvetlenül kerül az emberi szervezetbe, másik részük viszont illékony gázként kerül a tüdőbe (30). Egy 2009-ben közölt metaanalízis eredményei szerint 17%-kal (95% CI: 3–34%) növekedett meg a veleszületett szívrendellenességek kialakulási valószínűsége trihalometánnal és egyéb klórozott melléktermékekkel való expozíciót követően (63). Amennyiben az egyes altípusokat külön vizsgálták, akkor a sövénydefektusok kialakulási valószínűsége emelkedett meg a leginkább, 58%-kal (95% CI: 21–107%) (63). Egy hasonló témában végzett vizsgálat kétszeres kockázatemelkedést állapított meg a veleszületett szívrendellenességek és a bromodiklorometánnal történt expozíció között (64). Az összefüggés akkor volt a legerősebb, ha az expozíció a várandósság első hónapjában történt (EH=2,16; 95% CI: 1,05–4,46) (64).

Az ivóvízzel kapcsolatos tényezők másik része természetes forrásból származik, így például az arzén is, ami Magyarországon egy kiemelkedően fontos szennyező anyag, vagy például a magnézium. Egy magyar kutatás, amely több mint 10 000 újszülöttet vizsgált, azt találta, hogy az anya arzénnal történő expozíciója növelte valamennyi veleszületett szívrendellenesség előfordulását (EH=1,41; 95% CI: 1,28–1,56), azon belül is leginkább a pitvari sövénydefektusok (EH=1,79; 95% CI: 1,59–2,01) és a nyitott ductus arteriosus kialakulása fokozódott (EH=1,81, 95% CI: 1,54–2,11) (65). Egy ökológiai vizsgálat hasonló összefüggést mutatott ki a magnézium és a konotrunkális szívfejlődési rendellenességek között [prevalenciás hányados (PR)=1,6; 95% CI: 1,1–2,5] (66).

### **1.7.4.3. Az endokrin diszruptorok előfordulása és lehetséges hatásmechanizmusuk**

Az utóbbi években a kutatások egyre nagyobb figyelmet szentelnek a környezetben előforduló endokrin diszruptorok megismerésére, miután tagadhatatlanná vált szerepük egyes igen aggasztó tendenciák háttérében (67). Endokrin diszruptornak tekinthető mindazon anyagok, amelyek képesek megzavarni egy egészséges szervezet hormonháztartását (2). A legfontosabb endokrin diszruptorok közé tartoznak a biszfenol A, az olyan dioxinok, mint a poliklórozott bifenilek, a ftalátok, a parabének, a triklozán, a vinklozolin, egyes nehézfémek, herbicidek, fungicidek és egyéb peszticidek (2). Ezen anyagok széles körben megtalálhatók a környezetben, így például az élelmiszerekben, a kozmetikumokban, a háztartási cikkekben, az elektromos berendezésekben, az építőanyagokban, de az ágybetétekben, az edényekben vagy a telefonok tokjában is (2).

Bár a felnőtt populáció is nagymértékben ki van téve ezen anyagoknak, mégis az embriók és gyermekek a legveszélyeztetettebbek, akik nagyobb arányban lehetnek exponálódva a különböző endokrin diszruptorok hatásának az éretlen mérgeztelenítési folyamataik, valamint eltérő testarányaik és szokásaik miatt, mint a felnőttek (2). Mérgeztelenítés alatt a kémiai anyagok májban történő transzformációja és eliminációja értendő. Hatásukat tekintve az endokrin diszruptor anyagok képesek megzavarni a spermiumok működését, a herék funkcióját, a pubertást, a laktációt, a pajzsmirigyek és immunrendszer működését, a központi idegrendszer érését, de akár meddőséghez is vezethetnek, illetve összefüggést mutatnak egyes olyan betegségekkel, mint például az endometriózissal, policisztás ováriummal, emlődaganatokkal, endometrium-daganatokkal, heredaganatokkal vagy prosztatadaganatokkal (68).

Az endokrin diszruptorok legfontosabb beavatkozási pontja a hormonrendszer. Agonista, illetve antagonistá hatást fejthetnek ki az ösztrogén- és progeszteron-receptorokra, antagonista hatást gyakorolhatnak az androgénreceptorokra, gátolhatják az endogén szteroid szintézist, illetve módosíthatják az intracelluláris receptorok működését (2). Ezen anyagok azonban nemcsak a hormonrendszeren keresztül hatnak az emberi szervezetre, hanem meg kell említeni további hatásaikat is, mint például az oxidatív károsodást, illetve az olyan epigenetikai szinten történő elváltozásokat, mint a DNS-metiláció (30,68–71). Emellett ezen anyagok az olyan életfontos folyamatokra is képesek hatást gyakorolni, mint például a toxikus anyagok mérgeztelenítése vagy az apoptózis (2).

A különböző sejtek egy bizonyos szintig képesek közömbösíteni az oxidatív stresszben szerepet játszó reaktív gyököket, azonban amikor a stressz kimeríti a sejt védekezőképességet, akkor különféle károsodások alakulhatnak ki (2). Az oxidatív károsodást számos betegséggel hozták már összefüggésbe, így például az arterioszkeklerózissal, idegrendszeri betegségekkel vagy daganatokkal (2). Kutatások igazolják, hogy egyes endokrin diszruptor képességgel bíró anyagok, mint amilyen például a biszfenol A is, képesek oxidatív stressz kiváltására az első trimeszterben, vagyis az ebben az időszakban történő anyai expozíció beavatkozhat a magzat fejlődésébe is (72). Az oxidatív stressz azonban a hímivarsejtekre is képes hatást gyakorolni azáltal, hogy károsítja a spermiumok örökítőanyagát (73).

Az oxidatív stressz egyik legfontosabb hatását a DNS és RNS károsítása szintjén fejt ki (2). A hidroxilgyökök hatására például egyszálú DNS-törések jöhetnek létre, illetve gyakran megfigyelhetők a különböző DNS-adduktok és mutációk keletkezése is (2). A hidroxilgyökök számos ponton kapcsolódhatnak a DNS-hez, azonban különös jelentőséggel bír a guaninhoz történő kötődés, ami kedvez a daganatképződésben is központi szerepet játszó guanin-timidin kicserélődésnek (2). A hidroxilgyökök, illetve a különböző peroxidok továbbá képesek felbontani a DNS szénmolekulái közötti kötéseket is, illetve kettős kötést tudnak létrehozni a pirimidin bázisok között (2). Ha a sejt túl is éli az oxidatív stressz kiváltotta DNS-károsodást, akkor viszont nagyobb az esélye annak, hogy különböző mutációk alakulnak ki (2). Ennek a valószínűsége megsokszorozódik, amikor maguk a DNS-t helyreállító funkciók is károsodnak, aminek talaján többek között misrepair alakulhat ki (2).

Az oxidatív stressz egy másik hatása az, hogy fehérjék kötődnek a DNS-hez, aminek kettős következménye van: egyrészt zavart szenved a DNS replikációja, másrészt maga a fehérjék is elveszítik funkciójukat. Az oxidatív stressz továbbá elősegíti a fehérjék egymással történő összekapcsolódását is, ami ahhoz vezet, hogy a fehérjék nemcsak elveszítik funkciójukat, hanem ellen is állhatnak a proteolitikus folyamatoknak (2). A fehérjék oxidatív károsodása mellett a lipideket is érheti hasonló károsodás, amik viszont az olyan betegségek létrejöttében játszanak szerepet, mint az érlemezésedés (2).

Azon túl, hogy a kémiai anyagok közvetlen genetikai károsodást okoznak, epigenetikai elváltozásokat is képesek kiváltani (74). Ennek egyik példája a DNS metilációja, illetve a hisztonok módosítása, amik képesek megzavarni bizonyos



transzkripciós faktorok vagy az RNS-polimeráz kapcsolódását a DNS-hez (74). Összességében elmondható, hogy a hisztonok metilációja és a DNS-metilációja/deacetilációja bizonyos transzkripciós faktorok repressziójához vezet, míg a hisztonok demetilációja és a DNS demetilációja/acetilációja inkább a transzkripciós faktorok aktiválódásához vezethet (74). Az epigenetikai károsodás másik színtere a nem kódoló RNS-ek aktivitásának a módosítása szintjén valósul meg (74). A nem kódoló RNS-ek a DNS-nek a fehérjét nem kódoló régióiról íródnak át, és általában hosszúságuk alapján szokták csoportosítani rövid-, illetve hosszúságú, nem kódoló RNS-ekként (74). A hosszúságú, nem kódoló RNS-ek fontos szerepet játszanak a kromoszómák újrendezésében, illetve a transzkripciós és poszttranszkripciós faktorok szabályozásában, míg a rövidláncú, nem kódoló RNS-ek elsősorban a poszttranszkripciós szinten hatnak a génexpresszióra (74).

Egyes endokrin diszruptor hatással bíró anyagok, mint a dioxin, emellett képesek arra is, hogy a méregtelenítési folyamatokban szerepet játszó citokróm P450 (CYP) enzimeket indukálják (2). A szervezetet ért bármilyen stressz képes megváltoztatni a xenobiotikumok metabolizmusát. Ennek a hatásnak a közvetítői lehetnek a különböző oxigéngyökök, amik a hipofízis és mellékvese tengelyen keresztül megemelik a glükokortikoid szintet, ami viszont egyes CYP enzimek mRNS-ének az átíródását képes módosítani (2). A CYP rendszer indukációjának hatására megemelkedik az anyagok toxicitása, mutagenitása és daganatkeltő-képessége, illetve gátlódhat a toxikus anyagok konjugációja is, aminek hatására a toxikus anyagok már nem képesek olyan hatékonyan kiürülni a szervezetből (2).

A sejtelhalás központi szerepet játszik a szervezet differenciálódásában, azonban a sejteket érő akár fizika, akár kémiai, akár biológiai károsodások hatására nem kívánt sejtelhalás alakulhat ki. A sejtelhalásnak két fontosabb típusát lehet megkülönböztetni: a nekrozist, illetve az apoptózist (2). Az apoptózis során a sejtalkotóelemek nem szabadulnak ki a sejtől, ami fokozatosan összezsugorodik, és bekebelezésre kerül a makrofágok által (2). Nekrozis során ezzel szemben a sejt különböző komponensei kijutnak a környezetbe, és – különösen akkor, ha a nekrozis tömeges – súlyos gyulladást válthatnak ki a környezetben (2). A xenobiotikumok ezt a rendszert is képesek módosítani (2). A peszticidek és herbicidek egyik hatása például az, hogy képesek gátolni a sejtlegzést (2). Miután a mitokondriumokban nincsen hipoxia ellen védő fehérje, így a

mitokondriális DNS károsodhat. A BH3 domén (B-sejt limfóma 2 génnel homológ domén 3) következményes aktiválódásának hatásra beindul a kaspáz rendszer, és miután az apoptózis egy adenozin-trifoszfátot (ATP) igénylő folyamat, és a xenobiotikumok képesek közvetlenül csökkenteni a sejtek ATP-szintjét is, így a sejt ahelyett, hogy apoptózist szenvedne, inkább nekrozis áldozatául esik (2).

Amennyiben a fent említett hatások a magzat fejlődése során jelentkeznek, úgy teratológiai szempontból lényeges károsodások alakulhatnak ki, amik magzatelhaláshoz, kongenitális malformációk, retardáció vagy valamilyen funkciózavar megjelenéséhez vezethetnek (2). Az 1200 olyan anyag közül, amit vizsgáltak teratogenitásra, jelenleg 40 olyan vegyi anyag ismert, amik képesek fejlődési rendellenesség kiváltására, így például az olyan gyógyszerek is, mint a valproát, dietilstilbösztrol, retinoidok vagy a talidomid (2). Ezen anyagok különféle módokon fejtik ki hatásukat a szervezetre. A valproát, egy antiepileptikus szer, egyszálú DNS-töréseket képes kiváltani, de meg kell említeni azon képességét is, hogy fokozza a kóros DNS-fehérje összekapcsolódásokat, illetve a különböző DNS-adduktok létrejöttét (2). A dietilstilbösztrol, illetve a retinoidok a homeobox gének hatását modulálhatják, amik fontos szerepet töltenek be a női nemi szervek differenciálódásában (2). A talidomid gátolni képes az erek kifejlődését, a sejtek differenciálódását, illetve a sejtek kitapadását, valamint a növekedési faktorok hatásának gátlása révén képesek befolyásolni a legkülönbözőbb gének kifejeződését (2). A talidomid emellett megzavarhatja a B-vitamin hatását, a nukleinsavak és glutaminsav termelődését, amik fontos szerepet játszanak az olyan, embriogenezis szempontjából központi folyamatokban, mint például az oxidatív foszforiláció és a sejtek közötti kommunikáció (2). A talidomid által okozott végtagi fejlődési rendellenességek szempontjából azonban további hatásmechanizmusokat is meg lehet említeni, így például az inzulin-szerű növekedési faktor vagy a fibroblaszt növekedési faktor termelődésének gátlása, a nukleáris faktor  $\kappa$ B nevű transzkripció faktor megzavarása, amelyek szintén kritikus szerepet töltenek be a végtag fejlődésében (2).

Összességében elmondható, hogy a kémiai anyagok által kiváltott károsodás kialakulásának szempontjából a dózis mellett az expozíció elhúzódó jellege is legalább olyan fontosnak tűnik, de talán még fontosabb (2). Minél hosszabb az expozíció, annál nagyobb a valószínűsége annak, hogy károsodik az örökítőanyag, illetve a különböző DNS repair folyamatok, amik viszont kedveznek a száltörések, a DNS-fehérje

komplexumok, az adduktok, illetve a misrepair folyamatok kialakulásának. A kémia anyagok által kifejtett hatás másik színtere az epigenetikai károsodás, valamint a méregtelenítési folyamatok és a sejtelhalás megzavarása, amiknek következményei lehetnek a megzavart génextpresszió mellett a kémiai anyagok megemelkedett toxicitása, valamint a szervezet fokozott gyulladáson terhelése. Amennyiben ezen hatások károsítják a spermiumokat és petesejteket, illetve beavatkoznak az embriogenezis folyamatába, úgy a különböző nem kívánt hatások ahhoz vezethetnek, hogy megemelkedik többek között a különböző veleszületett rendellenességek, így például a veleszületett szívrendellenességek, előfordulása is.

#### **1.7.4.4. Foglalkozásokban előforduló endokrin diszruptorok hatása a veleszületett szívrendellenességekre**

A veleszületett szívrendellenességek etiológiájával kapcsolatos tanulmányok utolsó nagy csoportja a foglalkozási ártalmakra koncentrált. Ezen vizsgálatok egy részében a kutatók olyan foglalkozásokra összpontosítottak, amelyekben a dolgozók nagy valószínűséggel kerülnek kapcsolatba egyes endokrin diszruptorokkal, amik felmerültek mint kockázati tényező más veleszületett rendellenességekkel kapcsolatban is, így például a cryptorchidismus vagy a hypospadiasis hátterében (67,75).

Az utóbbi időben egyre több olyan vizsgálat látott napvilágot, amelyek kifejezetten az endokrin diszruptorok és a veleszületett szívrendellenességek kapcsolatát vizsgálták. Számos anyag/anyagcsoport emelheti a veleszületett szívrendellenességek előfordulását, így például felmerült a peszticidek (EH= 1,7; 95% CI: 1,34–2,14), nehézfémek (kamrai sövényhiány: EH=7,3; 95% CI: 2,0–27,6; pitvari sövényhiány: EH=6,5; 95% CI: 1,1–36,7), a ftalátok (EH= 2,08; 95% CI: 1,27–3,40), az alkilfenolok (EH= 3,85; 95% CI: 1,17–12,67), a poliklórozott szerves vegyületek (EH= 4,22; 95% CI: 1,23–14,42) és a különböző oldószerek (EH= 1,6; 95% CI: 1,0–2,6) szerepe (30,76,77). Ezen anyagok számtalan foglalkozásban fordulnak elő, ami magyarázhatja azon vizsgálatok eredményét, amelyek összefüggést találtak a veleszületett szívrendellenességek és az olyan foglalkozások között, mint például kertészek, képzőművészek, szobafestő-mázolók, személygépkocsi-szerelők, ékszerkészítők, hegesztők, mezőgazdaságban dolgozók, kozmetikusok vagy fodrászok (76,78,79).

Az előzőkben is említett endokrin diszruptorok által kifejtett hatások mind felmerültek a veleszületett szívrendellenességek hátterében is. Régóta ismert tény, hogy egyes hormonhatású vagy hormonrendszert befolyásoló szerek felelősek lehetnek bizonyos veleszületett rendellenességek kialakulásáért (80,81). A szívet érintő malformációk esetében az eredmények azonban nem ennyire egyértelműek. Bár a korai kutatások azt mutatták, hogy a fogamzásgátlóval való expozíció például fokozhatja a veleszületett szívrendellenességek előfordulását, ezt az újabb vizsgálatok már nem tudták igazolni (31,82). Egyedül a klomifén, egy ösztrogénreceptort moduláló gyógyszer szerepe tűnik igazoltnak a konotrunkális rendellenességek és a Fallot-tetralógia esetében (31). Az endokrin diszruptorok azonban nemcsak a hormonreceptorokon keresztül képesek hatást gyakorolni a szervezetre, hanem a reaktív oxigéngyökök, a gyulladáscitokinek, valamint a mitokondriumok energiatermelése révén is, amiknek a szerepe mind felmerült a veleszületett szívrendellenességekkel kapcsolatban is, vagyis a veleszületett szívrendellenességek létrejöttében is feltehetőleg a különböző hatásoknak az együttes jelenléte szükséges (30).

A szív fejlődése egy igen bonyolult, több tényező által koordinált folyamat, így nem egyszerű azonosítani, hogy egyes szerek vagy szercsoportok pontosan melyik útvonalakat érintik. Mindezért a pathomechanizmust vizsgáló kutatásokat ki kell egészíteni epidemiológiai vizsgálatokkal is annak érdekében, hogy a veleszületett szívrendellenességek szempontjából fontos kockázati tényezőkre fény derüljön.

#### **1.7.5. A foglalkozási expozíció felmérésére alkalmas mérőeszközök bemutatása**

Miután az olyan betegségek, mint a veleszületett rendellenességek, ritkán fordulnak elő, így egy sikeres kohorsz vizsgálatához nagyon nagy számú kiindulási populációt kellene követni ahhoz, hogy statisztikailag értékelhető számban jelenjenek meg a veleszületett rendellenességek. Így a ritka betegségek vizsgálatára sok szempontból alkalmasabbnak tűnik az eset-kontroll elrendezés, amiben a már rendelkezésre álló esetekhez illesztenek egy kontroll populációt.

A foglalkozási expozícióval kapcsolatos eset-kontroll vizsgálatok különféle módszereket alkalmaznak a foglalkozási expozíció becslésére, mint például a résztvevők önbevallásos expozíciója, a foglalkozási expozíciós mátrixok, a szakértők által végzett becslés, esetleg a környezeti monitorozásból származó adatok. Eset-kontroll vizsgálatok

esetében ritkán lehet megfelelő munkavállalói szintű, egyéni biológiai mintához jutni, miután ezen vizsgálatok retrospektívek, és a betegség fennállásakor a felvett expozíció mértéke nem feltétlenül egyezik meg a múltbéli expozíció mértékével. Az elkövetkezőkben ezen mérőeszközöket szeretném röviden bemutatni.

Az önbevallásos foglalkozási expozíció becslése során a kutatók rákérdeznak a résztvevőknél, hogy munkájuk során találkoznak-e bizonyos kémiai anyagokkal (83). Az önbevallásos foglalkozási expozíció eredményeinek egyezése a környezeti és biológiai monitorozásból nyert eredményekkel széles skálán mozog (83). Ennek magyarázata lehet a munkavállalók ismeretének hiánya, illetve az, hogy az önbevallásos expozíció egy általános expozícióra kérdez rá, míg a környezeti és biológiai monitorozásból nyert adatok egy adott pillanatban mért expozíciót határoznak meg, így jobban tudják követni az expozíció munkanap során tanúsított ingadozását (83). Az önbevallásos vizsgálatok eredményét továbbá a visszaemlékezési torzítás is befolyásolhatja, azonban a kutatások azt mutatják, hogy mind az esetek, mind pedig a kontrollok hasonló pontossággal emlékeznek vissza a múltbéli foglalkozási expozícióra (83).

A foglalkozási expozíciós mátrixok ezzel szemben olyan eszközök, amelyekkel meghatározható az expozíció valószínűsége az egyes foglalkozásokban (84). Gyakran alkalmazzák őket azokban az esetekben, amikor a biológiai és környezeti monitorozás vagy túl drága, vagy valamilyen oknál fogva nem kivitelezhető, még akkor is, ha a foglalkozási expozíciós mátrixok egyezése az előbb is említett megbízhatóbb módszerekkel nagyfokú különbözőségeket mutat (83). A foglalkozási expozíciós mátrixok ugyanis egy expozíciós valószínűséggel illetik a különböző foglalkozásokat anélkül, hogy egyéni szinten vizsgálnák az egyes munkavállalókat (83). A foglalkozási expozíciós mátrixok validálása többféleképpen történhet: szakértői becslés által (lásd később), környezeti minta alapján, illetve biológiai mintából nyert eredmények segítségével (83). A foglalkozási expozíciós mátrixok megbízhatósága szintén változó, aminek egyik magyarázata lehet az, hogy ezen mátrixok sem veszik figyelembe az expozíció mértékének a napszaki ingadozását, illetve nem számolnak a munkafolyamatok során bekövetkező váratlan eseményekkel sem, amik szintén módosíthatják az expozíció mértékét (83).

A szakértői becslés során a foglalkozás-egészségügyben járatos szakemberek, vegyészek, mérnökök meglátása alapján kerül meghatározásra az expozíció az egyéni

munkavállaló által elvégzett tevékenységek ismerete alapján, vagyis az expozíció becslése nem csupán a foglalkozása alapján történik, hanem a foglalkozása során elvégzett különböző feladatok figyelembe vételével (83). Az előbbi módszerekkel összehasonlítva a szakértői becslés megbízhatóbb, azonban itt is megfigyelhető a megbízhatóság ingadozása, amikor a környezeti, illetve a biológiai mintából vett eredményekkel hasonlították össze (83). Ennek magyarázata szintén az lehet, hogy a szakértői becslés sem egy adott pillanatban mért expozíciót határoz meg, hanem egy általánosabban vett expozíciót (83).

A környezeti és biológiai mintából nyert adatok ritkán állnak rendelkezésre az eset-kontroll vizsgálatokhoz. Számos adatbázis létezik már, amely gyűjteni igyekszik a munkavállalókat ért különböző expozíciók típusát és mértékét (83). Az eredményeket azonban nem egyéni szinten mért expozíciókként publikálják, hanem inkább egy átlagexpozíciót határoznak meg egy-egy munkakörben (83). Amennyiben ráadásul a kutatók egy olyan foglalkozást vagy expozíciót szeretnének vizsgálni, amiket nem tartalmaznak ezen adatbázisok, akkor kénytelenek az előbb is említett közvetett becslési módszerekre hagyatkozni (83). Az utóbbi időben azonban egyre több ország ismerte fel, hogy szükség van a munkavállalók expozíciójának a pontosabb ismeretére, leginkább a munkavállalók biztonsága érdekében (83). Egyéni szinten mért expozíciók alapján végzett becslésekre hagyatkozó eset-kontroll vizsgálatok mindazonáltal olykor mégis kivitelezésre kerültek, így ez a legmegbízhatóbb út is járható lehet egyes esetekben (83).

## 2. Célkitűzések

Kutatásomat a Semmelweis Egyetem Népegészségtani Intézet munkatársaként végeztem a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásával (VRONY) együttműködve. A VRONY adatait felhasználva lehetőségünk nyílt megvizsgálni a foglalkozási expozíció és veleszületett szívrendellenességek kapcsolatát. Kevés magyar tanulmány foglalkozik kifejezetten a veleszületett szívrendellenességek és foglalkozási expozíciók összefüggésével, illetve a foglalkozási expozíció felmérésére alkalmas módszerek eredményeinek az összehasonlításával, így dolgozatom lehetőséget teremt nemcsak a nemzetközi irodalom bővítésére, hanem a hazai viszonyok jobb megismerésére is.

### 2.1. Részletes célkitűzések

Jelen disszertáció alapját képző populációk két különböző időszakban felvett adatbázisokból származnak. Miután a 1997–2002-es és 2007–2008-as időszakokból származó adatokhoz felhasznált kérdőívek némileg különböznek egymástól, illetve a metodika is kissé eltérő, így a két időszakra vonatkozó célkitűzéseket külön fogom kifejteni. A részletes célkitűzéseim a következők:

1. Az 1997–2002-es időintervallumból származó adatok segítségével megvizsgálni a foglalkozási expozíció összefüggését az egyben vizsgált veleszületett szívrendellenességekkel. Ehhez két, endokrin diszruptorokra kifejlesztett foglalkozási expozíciós mátrixot (lásd később) veszek alapul, amelyek a következő anyagokkal/anyagsoportokkal történő expozíciót tartalmazzák: peszticidek, ftalátok, alkiklifenolok, bifenolok, poliklórozott szerves vegyületek, nehézfémek és oldószerek. Ebből az időszakból továbbá meg lehet vizsgálni a szülők foglalkozási expozíciójának kapcsolatát egyes veleszületett szívrendellenességi altípusokkal is, mint például a pitvari és kamrai sövénydefektusok, a jobb és bal kamrai kiáramlási obstrukciók, a nyitott ductus arteriosus és a nagyerek traszpozíciója.
2. A 2007–2008-ból származó adatokból megvizsgálni a szülői endokrin diszruptorokkal történő foglalkozási expozíció hatását az összevonva vizsgált veleszületett szívrendellenességek kialakulásában. Ehhez a már az előbb is említett foglalkozási expozíciós mátrixok mellett a szülők önbevallott foglalkozási

expozióját is használnám, miután ebből az időszakból rendelkezésre állt a szülők önbevallott foglalkozási expoziója is. Ezen kívül meg tudom vizsgálni a szülők foglalkozási expoziójának összefüggését a következő veleszületett szívrendellenességi altípusokkal: pitvari és kamrai sövénydefektusok, a jobb és bal kamrai kiáramlási obstrukciók és a nyitott ductus arteriosus.

3. A 2007–2008-as kutatás eredményeit felhasználva összehasonlítani a foglalkozási expoziós mátrix és az önbevallásos foglalkozási expozió eredményeinek az egyezését.

## **2.2. Hipotézisek**

A szakirodalomban megjelent publikációk alapján a következő hipotéziseket tudom megfogalmazni:

1. Feltételezem, hogy leginkább az apai, de az anyai endokrin diszruptorokkal történő expozió is kapcsolatban fog állni a veleszületett szívrendellenességekkel, amennyiben azokat összevonva vizsgálom.
2. Feltételezem, hogy mind az anyai, mind pedig az apai endokrin diszruptorokkal történő foglalkozási expozió kapcsolatban fog állni egyes veleszületett szívrendellenességi altípusokkal, mint például a pitvari és kamrai sövénydefektusok, a jobb és bal kamrai kiáramlási obstrukciók, a nyitott ductus arteriosus vagy a nagyerek transzpozíciója.
3. Feltételezem, hogy a foglalkozási expoziós mátrix eredményei, valamint az önbevallásos expozióbecslés eredményei – azok metodikai különbözőségeiből adódóan – mérsékelten fognak egyezni egymással mind az anyák, mind pedig az apák esetében.



### 3. Módszerek

#### 3.1. Minta

Jelen disszertációhoz használt minta a Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorozásából (VREKM) származik. A VREKM-et azzal a céllal alapították 1980-ban, hogy feltárja a veleszületett rendellenességek kialakulásának okait (25). A VREKM esetei a VRONY-ból származnak, azonban a VRONY-ból történő beválasztáshoz három kritériumnak kell teljesülnie (25):

- A visszaemlékezési torzítás elkerülése érdekében csak olyan esetek kerülnek beválogatásra a VREKM-be, amelyek a születést, halvaszületést vagy terhességmegszakítást követő nem több, mint három hónapban kerültek bejelentésre a VRONY-ba. Ez a VRONY-ban található esetek 77%-ára igaz.
- Csak klinikai szempontból releváns elváltozást mutató esetek kerülhettek be a VREKM-be, vagyis kizárásra kerültek az olyan elváltozást mutató esetek, mint az Ortoláni-klikkel járó csípőficam, a veleszületett inguinális hernia és a nagyobb hemangiómák.
- Az ismert genetikai háttérű és/vagy kromoszóma-eltérésekkel járó esetek szintén kizárásra kerültek a VREKM-ből. Ez alól egyedüli kivétel a Down-szindróma, miután ezen családok esetében hasonló lehet az emlékezési hatékonyság a veleszületett rendellenességek által érintett újszülöttek családjaihoz képest, így akár referenciacsoportként is használhatók.

Az adatbázisban esetnek minősülnek mindazon újszülöttek, akik valamilyen veleszületett rendellenességgel jöttek a világra, és akik a születést követő három hónapon belül kerültek bejelentésre a VRONY-ba; nem szenvedtek olyan enyhe elváltozásokban, mint az az Ortolani-klikkel járó csípőficam, a veleszületett inguinális hernia és hemangiómák; illetve az elváltozás nem állt összefüggésben ismert genetikai elváltozással és/vagy kromoszóma-eltérésekkel. A kerületi/járási védőnő minden beválogatott esethez három egészséges kontrollt illesztett, akik ugyanabban az időszakban születtek, ugyanolyan neműek voltak, illetve ugyanarról a földrajzi területről származtak, mint az esetek (25). Azok az újszülöttek minősültek kontrollnak, akiknél nem volt jelen semmilyen veleszületett rendellenesség. A kontrollok kiválasztása általában

egy hónappal az eset megszületése, halvaszületése vagy az érintett anya terhességmegszakítása után történt. A védőnők személyesen keresték fel az egyes családokat, akikkel közösen töltötték ki a kérdőívet (25). A válaszokat a várandósgondozási kiskönyv és egyéb orvosi dokumentáció alapján erősítették meg (25). A felkeresett családok 98%-a írta alá a beleegyező nyilatkozatot és ezáltal vett részt a vizsgálatban, a többi családot kizárták a vizsgálatból (25).

Jelen kutatásunkhoz az 1997–2002 és 2007–2008 között bekerült esetekre koncentráltunk, amelyeknél valamilyen veleszületett szívrendellenesség került diagnosztizálásra, mivel ezekben az években került sor a foglalkozás részletesebb feltárására. Az esetek és kontrollok a születési év, nem és a lakhely településének nagysága alapján voltak illesztve 1:3 arányban. Az egyes veleszületett rendellenességek kódolása a 10. Betegségek Nemzetközi Osztályozása alapján történt. A veleszületett szívrendellenességeket először egyben vizsgáltuk (Q20.0–Q26.4), majd külön a következő altípusok szerint: kamrai sövényhiány (Q21.0), pitvari sövényhiány (Q21.1), jobb kamra kiáramlási obstrukciók [pulmonális atrézia (Q25.5), pulmonális szűkület (Q25.6), pulmonális billentyűk szűkülete (Q22.1), pulmonális billentyűk atréziája (Q22.0) és Fallot-tetralógia (Q21.3)], bal kamra kiáramlási obstrukciók [aortabillentyűk szűkülete (Q23.0), aorta szűkülete (Q25.3), aorta atréziája (Q25.2) és coarctatio aortae (Q25.1)], illetve nyitott ductus arteriosus (Q25.0) (17,18). A nagyerek transzpozíciójának (Q20.5) vizsgálatára egyedül az 1997–2002-es időszakban nyílt alkalmunk, miután a 2007–2008-as időszakban nagyon kevés (n=11) ilyen esetet regisztráltak.

### **3.2. Vizsgált változók**

#### **3.2.1. A várandóssággal, szociodemográfiai, életmódbeli és egészséggel kapcsolatos változók**

Az 1997-2002-es vizsgálatban a következő változók szerepeltek:

- Várandóssággal kapcsolatos változók: paritás (primipara/multipara), múltban előfordult abortusz (igen/nem), múltban előforduló halvaszületés (igen/nem), bármilyen veleszületett rendellenesség előfordulása a családban (igen/nem), az újszülött születési súlya grammban megadva, születési kora hétben megadva.

- Szociodemográfiai, életmódbeli, egészséggel kapcsolatos változók: apai és anyai életkor, apai és anyai iskolázottság (kevesebb, mint nyolc általános; nyolc általános; érettségi; egyetemi/főiskolai diploma), anyai dohányzás (igen/nem), anyai alkoholfogyasztás (igen/nem), várandósság alatti antibiotikum-fogyasztás (igen/nem), perikoncepcionális folsavszedés (igen/nem). A perikoncepcionális folsavszedés alatt bármilyen folsavtartalmú táplálékkiegészítő szedését értjük. Anyai alkoholfogyasztás alatt a legalább heti egy alkoholtartalmú ital fogyasztását értjük. Az eredeti kérdőívben az alábbi besorolást alkalmazták az elfogyasztott alkoholtartalmú italok számának a becslésére: (1) nem fogyasztott alkoholt a várandósság során; (2) hetente egy alkoholtartalmú italt; (3) hetente 2-3 alkoholtartalmú italt; (4) hetente 4-5 alkoholtartalmú italt; (5) hetente 6-7 alkoholtartalmú italt; (6) hetente 8 vagy annál több alkoholtartalmú italt fogyasztott a várandósság során. A válaszokat ezután egy dichotóm (igen/nem) változóvá alakítottuk át, vagyis nem fogyasztott alkohol (0), illetve összes többi válaszlehetőség (1).

A 2007–2008-as vizsgálat változói többnyire megegyeznek az előbbiekkal anyai különbséggel, hogy nem szerepelnek a halvaszületésre vonatkozó kérdések, viszont szerepelnek a jelen várandóssághoz igénybe vett asszisztál reprodukcióra (igen/nem), anyai testtömegindexre (<24.99, 25–29.99, >30 kg/m<sup>2</sup>), anyai betegségekre [diabetes mellitus (igen/nem), hipertónia (igen/nem) és epilepszia (igen/nem)], apai dohányzásra (igen/nem) és apai alkoholfogyasztásra (igen/nem) vonatkozó kérdések. Az apai alkoholfogyasztás meghatározása is az előbb említett módon került felmérésre. A vizsgált változók a 4. táblázatban vannak összefoglalva.

Mindkét vizsgálatban a lakhely településének nagyságát a következő besorolás szerint kódoltuk: <5 000, 5 000–20 000, 20 000–100 000, 100 000–1 000 000 és >1 000 000 lakos.

---

**4. táblázat.** Az 1997–2002-es és 2007–2008-as vizsgálatban felvett változók felsorolása
 

---

	1997–2002-es vizsgálat	2007–2008-as vizsgálat
<b>Újszülöttek jellegzetességei</b>		
Nem	x	x
Születési súly	x	x
Gesztációs kor	x	x
VSZR típusa (izolált/többszörös)	x	x
VR előfordulása a családban	x	x
Lakhely	x	x
<b>Anyák jellegzetességei</b>		
Életkor	x	x
Iskolázottság	x	x
Paritás	x	x
Várandóssági jellemzők		
Halvaszülés	x	
Abortusz	x	x
Ikervárandósság		x
Asszisztált megtermékenyítés		x
Folsav szedése	x	x
Antibiotikum szedése	x	x
Antiepileptikum szedése		x
Dohányzás	x	x
Alkohol	x	x
Pregesztációs/gesztációs diabetes		x
Pregesztációs/gesztációs Hipertónia		x
<b>Apai jellegzetességek</b>		
Életkor	x	x
Iskolázottság	x	x

Alkohol	x
Dohányzás	x

*Rövidítések: VR: veleszületett rendellenesség; VSZR: veleszületett szívrendellenesség.*

### 3.2.2. A foglalkozással kapcsolatos változók

Mind az 1997–2002-es vizsgálatban, mind pedig a 2007–2008-as vizsgálatban rákérdeztek a szülők foglalkozására, amelyek a Foglalkozások Egységes Osztályozási Rendszere (lásd később) alapján kerültek kódolásra. Az így kapott változókat ezután aszerint értékeltük, hogy előfordulhat-e vagy sem az adott foglalkozásban a peszticidekkel, poliklórozott szerves vegyületekkel, ftalátokkal, alkilfenolokkal, bifenolokkal, illetve nehézfémekkel történő expozíció. Ehhez van Tongeren és munkatársai által kifejlesztett foglalkozási expozíciós mátrixot alkalmaztuk (85). Miután ez a foglalkozási expozíciós mátrix nem tér ki az oldószerekre, így az oldószerezexpozíció felméréséhez a FINJEM-et (Finnish Job-Exposure Matrix, Nordic Occupational Cancer Study foglalkozási expozíciós mátrixa) használtuk (86). Mindkét foglalkozási expozíciós mátrix a későbbiekben részletesebb kifejtésre kerül. A 2007–2008-as vizsgálatban a szülőket ezen felül arról is megkérdezték, hogy véleményük szerint a munkájuk során ki vannak-e téve peszticideknek, oldószereknek, műanyagoknak, nehézfémeknek, illetve egyéb, felsorolásban nem szereplő expozícióknak (Kérdés: Munkája során ki van-e téve az alább felsorolt tényezők valamelyikének? Válaszlehetőségek: igen/nem).

#### 3.2.2.1. Foglalkozások Egységes Osztályozási Rendszere (FEOR)

A szülők foglalkozása a Foglalkozások Egységes Osztályozási Rendszere alapján került kódolásra, ami 485 foglalkozás leírását tartalmazza, meghatározva a legfontosabb jellemzőket, az elvégzésükhöz szükséges készségeket és kompetenciákat, valamint az adott foglalkozásban felmerülő kóros tényezőket és azok megelőzési lehetőségeit (87).

A társadalmi és gazdasági folyamatok megfigyeléséhez, az ezzel kapcsolatos adatok gyűjtéséhez, feldolgozásához, illetve publikálásához, valamint a folyamatos időbeli és térbeli összehasonlításához elengedhetetlen egy közös osztályozási rendszer, amely követi a nemzetközi csoportosítási elveket. A FEOR kidolgozása során figyelembe vették a Nemzeti Foglalkoztatási Szolgálat, az International Standard Classification of Occupations (ISCO-08), valamint a Nemzeti Munkaügyi Hivatal Szakképzési és

Felnőttképzési Igazgatóságának meghatározásait. Az osztályozási rendszer nem tartalmazza a fegyveres szervezetek főcsoport alfoglalkozásait, valamint a törvényhozók, miniszterek, államtitkárok, vízi- és légijármű-vezetők, légiirányítók és a rendőrséghez kapcsolódó foglalkozásokat (87).

A FEOR-08 tíz főcsoportja 42 csoportot, 116 alcsoportot és összesen 485 foglalkozást tartalmaz. A fő-, illetve alcsoportok a következőképpen alakulnak (87):

1. Gazdasági, igazgatási, érdekképviselési vezetők, törvényhozók
  11. Törvényhozók, igazgatási és érdekképviselési vezetők
  12. Gazdasági, költségvetési szervezetek vezetői
  13. Termelési és szolgáltatást nyújtó egységek vezetői
  14. Gazdasági tevékenységet segítő egységek vezetői
2. Felsőfokú képzettség önálló alkalmazását igénylő foglalkozások
  21. Műszaki, informatikai és természettudományi foglalkozások
  22. Egészségügyi foglalkozások (felsőfokú képzettséghez kapcsolódó)
  23. Szociális szolgáltatási foglalkozások (felsőfokú képzettséghez kapcsolódó)
  24. Oktatók, pedagógusok
  25. Gazdálkodási jellegű foglalkozások
  26. Jogi és társadalomtudományi foglalkozások
  27. Kulturális, sport, művészeti és vallási foglalkozások (felsőfokú képzettséghez kapcsolódó)
  29. Egyéb magasan képzett ügyintézők
3. Egyéb, felsőfokú vagy középfokú képzettséget igénylő foglalkozások
  31. Technikusok és hasonló műszaki foglalkozások
  32. Szakmai irányítók, felügyelők
  33. Egészségügyi foglalkozások
  34. Oktatási asszisztensek
  35. Szociális gondozási és munkaerőpiaci szolgáltatási foglalkozások
  36. Üzleti jellegű szolgáltatások ügyintézői, hatósági ügyintézők, ügynökök
  37. Művészeti kulturális, sport- és vallási foglalkozások
  39. Egyéb ügyintézők
4. Irodai és ügyviteli (ügyfélkapcsolati) jellegű foglalkozások

- 41. Irodai ügyviteli foglalkozások
- 42. Ügyfélkapcsolati foglalkozások
- 5. Kereskedelmi és szolgálati foglalkozások
  - 51. Kereskedelmi és vendéglátóipari foglalkozások
  - 52. Szolgáltatási foglalkozások
- 6. Mezőgazdasági és erdőgazdálkodási foglalkozások
  - 61. Mezőgazdasági foglalkozások
  - 62. Erdőgazdálkodási, vadgazdálkodási és halászati foglalkozások
- 7. Ipari és építőipari foglalkozások
  - 71. Élelmiszeripari foglalkozások
  - 72. Könnyűipari foglalkozások
  - 73. Fém- és villamosipari foglalkozások
  - 74. Kézműipari foglalkozások
  - 75. Építőipari foglalkozások
  - 79. Egyéb ipari építőipari foglalkozások
- 8. Gépezetők, összeszerelők, járművezetők
  - 81. Feldolgozóipari gépek kezelői
  - 82. Összeszerelők
  - 83. Helyhez kötött gépek kezelői
  - 84. Járművezetők és mobilgépek kezelői
- 9. Szakképzettséget nem igénylő (egyszerű) foglalkozások
  - 91. Takarítók és hason jellegű egyszerű foglalkozások
  - 92. Egyszerű szolgáltatási, szállítási és hasonló foglalkozások
  - 93. Egyszerű ipari, építőipari, mezőgazdasági foglalkozások
- 10. Fegyveres szervek foglalkozásai: a magyar honvédség, különböző szervezeti egységekhez köthető felsőfokú, középfokú és alapfokú végzettséghez kötött foglalkozásokat tartalmazza.

### **3.2.2.2. Foglalkozási expozíciós mátrix (FEM)**

A FEOR alapján kódolt szülői foglalkozásokban előforduló endokrin diszruptorokkal történő expozíciót foglalkozási expozíciós mátrixok segítségével értékeltük. Jelen vizsgálatunkban van Tongoren és munkatársai (2002) által kidolgozott mátrixot vettük

alapul, amelyet sikeresen alkalmaztak már olyan vizsgálatokban, ahol egyes endokrin diszruptorok (pl. peszticid, poliklórozott szerves vegyületek, ftalátok, alkilfenolok, bifenolok, nehézfémek) hatását vizsgálták a veleszületett szívrendellenességek kialakulásának vonatkozásában (76,85). A mátrixban szereplő anyagcsoportok részletes leírása a 5–8. táblázatokban található. A van Tongeren és munkatársai által kidolgozott mátrix az egyes foglalkozásokat aszerint csoportosítja, hogy lehetséges-e (1) vagy valószínű-e (2) a különböző endokrin diszruptorokkal történő expozíció avagy sem (0) (85). Az értékelést három, foglalkozás-egészségügyben járatos szakember végezte egymástól függetlenül. Amennyiben egyet nem értés alakult ki, a szakembereknek egyeztetésre nyílt lehetőségük (85).

Miután van Tongeren és munkatársai nem elemezték a szerves oldószerekkel történő expozíciót, így vizsgálatunkban a FINJEM (Nordic Occupational Cancer Study FEM-a) mátrix adatait felhasználva értékeltük az egyes foglalkozások körében előforduló oldószerexpozíciót (86). Ebben az esetben is háromfokú kategóriákat alkottunk, vagyis nincs expozíció (0), lehetséges expozíció (1), illetve valószínű expozíció (2).

Az alegységek vizsgálata során úgy döntöttünk, hogy Snijder és munkatársai nyomán a háromfokú expozíciós kategóriákat egy dichotóm [nincs expozíció (0), illetve lehetséges/valószínű expozíció (1)] változóvá kódoljuk át annak érdekében, hogy csökkentsük az elvégzett összehasonlítások számát és ezáltal csökkentsük az álpozitív eredmények előfordulását is (76).



**5. táblázat.** A foglalkozási expozíciós mátrixban szereplő poliklórozott szerves vegyületek előfordulása és felhasználása (85)

Anyagmegnevezés	Előfordulás/felhasználás
Poliklórozott bifenilek	Transzformátorok hűtőfolyadékában, hidraulikus folyadékokban, ragasztókban, égéskésleltetőkben, áramsűrűsítőkben, transzformátorokban és dielektromos folyadékokban fordulnak elő. A szerhasználatot tiltják, de még jelen lehetnek régebbi berendezésekben.
Dioxinok és furánok	Égetés során termelődő melléktermékek, de alkalmazzák őket papírgyártásban, illetve klórozott aromás vegyületek előállításához is.
Hexaklórbenzén	Melléktermék, amely szerves klórozott vegyületek vagy elemi klór kezelésekor keletkezik. Klórozott hulladék égetésekor is megjelenhet.
Oktaklorosztirén	Klórozási melléktermék.
Brómozott égésgátlók	Elektronikai termékekben, bútorkészítés és kárpitozás során (pl. autóiparban), poliuretán habokban (pl. építőipar), epoxigyantát tartalmazó áramköri lapokban fordulnak elő.

**6. táblázat.** A foglalkozási expozíciós mátrixban szereplő peszticidek előfordulása és felhasználása (85)

Anyagmegnevezés	Előfordulás/Felhasználás
Herbicidek	A gyomirtó hatású szereket többnyire mezőgazdaságban és kertészeti munkák során alkalmazzák. A mátrixban a következő herbicideket vizsgálták: 2,4-diklorofenoxiacetát (leginkább mezőgazdasági felhasználás, de városi parkok, golfpályák és gyep esetén is alkalmazzák), atrazin (leginkább mezőgazdasági felhasználás), 2,4,5-triklorofenoxiacetát, amitrol, metribuzin, nitrofen trifluralin.
Fungicidok	A gombaölő hatású szereket többnyire mezőgazdaságban, kertészetben, textil- és faiparban alkalmazzák. A mátrix a következő szereket tartalmazza: hexaklorbenzén, mankozeb, maneb, metiram-komplex, tributil-ón, vinklozolin, zineb, ziram, pentaklorofenol.
Inszezticidek/Nematodacidek	A rovar- és féregölő hatású szereket többnyire mezőgazdaságban és kertészetekben alkalmazzák. A mátrix a következő szereket tartalmazza: aldikarb, karbaril, klordán, cipermetrin, dikofol, dieldrin, endoszulfán, eszfénvalerát, etilparation, fenvelarát, heptaklór, heptakloreoxid, lindán, malation, metomil metoxiklór, mirex, oxiklordán, paration, permetrin, toxafén, transznonaklór.

**7. táblázat.** A foglalkozási expozíciós mátrixban szereplő ftalátok előfordulása és felhasználása (85)

Anyagmegnevezés	Előfordulás/felhasználás
Di(2-etilhexil)ftalát vagy di-oktil-ftalát	Leginkább műanyagok lágyítására használják. Esőkabátokban, cipőkben, kárpitokban, vízálló kesztyűkben, asztalterítőkben, zuhanyfüggönyökben, padlóburkolatokban, játékokban, vér tárolására használt tasakokban, sörösüvegekben, festékemulziókban, hőszigetelő bevonatokban és alumíniumfóliákban fordul elő.
Butil-benzil-ftalát	Padlóburkolatokban, cellulóz-műanyagokban, polivinil-acetátokban, csomagolásra szánt poliszulfid-tartalmú fóliákban, viniltartalmú termékekben, műbőrben, akriltartalmú duzzasztókban, orvosi és kozmetikai eszközökben fordulhatnak elő, illetve diszpergáló vagy hordozó funkciót tölthetnek be rovarölőszerekben, rovarriasztókban és parfümökben. Emellett papírgyártásban is használják.
Dibutil-ftalát	Leginkább polivinilklorid és nitrocellulóz-polivinilacetátokban, szőnyegekben, festékekben, tintában, ragasztókban, rovarriasztókban, hajlakkokban, körömlakkban és üzemanyagban fordul elő.
Dietil-ftalát (DEP)	Csomagolóanyagokban és öntöttforma útján előállított termékekben fordul elő (pl. fogkefékben, személygépkocsi-alkatrészekben és játékokban). Számos kozmetikumban (pl. körömlakkban), rovarriasztókban és ragasztókban is megtalálható.

**8. táblázat** A foglalkozási expozíciós mátrixban szereplő nehézfémek, bifenilek és oldószerek előfordulása és felhasználása (85,86)

Anyagmegnevezés	Előfordulás/felhasználás
Kadmium	Leginkább nikkel-/kadmiumtartalmú elemek gyártására használják, de előfordulhat különböző bevonatokban, pigmentekben, stabilizálóanyagként műanyagokban, ötvözetekben és üzemanyagokban.
Ólom	Leginkább ólomtartalmú elemek gyártására használják, de előfordulhat festékekben, csövekben, ólmozott benzinben, ólmozott üvegkristályban, horgonyokban, esetleg sörétespuska töltényében is.
Higany	Leginkább nikkel-/kadmiumtartalmú elemekben, de fluoreszcens világítóknban, fogorvosi amalgámban, hőmérőkben és vérnyomásmérőkben is megtalálható. Egyes esetben a növényi magok felületének bevonására is alkalmazzák annak érdekében, hogy azok ellenálljanak a gombás fertőzéseknek.
Bisfenol A	Epoxigyanták és polikarbonát műanyagok gyártására alkalmazzák, amiket ételek és italok csomagolására használnak. Az epoxigyantát gyakran használják emellett fémek (konzervek, kupakok, a vízellátó-rendszerben) lakkozására és fogorvosi gyantákban.
Oldószer	A FINJEM a következő oldószereket vizsgálta: alifás és alciklikus szénhidrogéneket tartalmazó oldószerek, aromás szénhidrogéneket tartalmazó oldószerek, benzol, toluol, klórozott szénhidrogéneket tartalmazó oldószerek, perklóretilén, 1,1,1-triklórétán és triklórétilén. Ezen oldószerek gyakori összetevői a különböző festékeknek, lakkoknak, tisztítószereknek, laboratóriumban használt vegyszereknek, pigmenteknek, detergenszeknek és robbanószereknek.

Rövidítések: FINJEM: Nordic Occupational Cancer Study foglalkozási expozíciós mátrixa

### 3.3. Statisztikai elemzés

A folytonos változók normális eloszlását Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük, és a nem normál eloszlású folytonos változókat nem-paraméteres próbákkal vizsgáltuk. A leíró statisztika folytonos változóit Mann-Whitney-féle U-próbával, dichotóm változóit viszont Chi-négyzet próbával hasonlítottuk össze. Az esetleges zavaró tényezőket egyváltozós kondicionális logisztikus regresszió analízissel azonosítottunk. Amennyiben ezek esetében az összefüggés szignifikánsnak bizonyult, úgy belevettük ezen változókat a többváltozós kondicionális logisztikus regresszió analízisbe annak érdekében, hogy kizárjuk zavaró hatásukat. Az 1997–2002-es vizsgálatban anyai zavaró tényezőnek tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódására, az anyai életkorra, paritásra, múltbéli halvaszülés előfordulására, anyai dohányzásra, anyai alkoholfogyasztásra és várandóssági antibiotikumszedésre, míg apai zavaró tényezőként tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódására, apai életkorra és apai iskolázottságra. A 2007–2008-as vizsgálatban anyai zavaró tényezőként tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódására, az anyai életkorra, az anyai iskolázottságra, paritásra, múltbéli abortusz előfordulására, anyai testtömegindexre, anyai dohányzásra, anyai perikonceptcionális folsavszedésre, valamint a pregesztációs/gesztációs hipertónia és cukorbetegség jelenlétére, illetve apai zavaró tényezőként tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódására, apai életkorra, apai iskolázottságra és apai dohányzásra. A többváltozós kondicionális logisztikus regresszió analízis során az egyes foglalkozási expozíciókhoz korrigált esélyhányadost (KEH, angolul: adjusted odds ratio) számoltunk ki.

A 2007–2008-as vizsgálatban a foglalkozási expozíciós mátrix és az önbevallásos kérdőív eredményeinek egyezőségét a súlyozott Cohen kappa segítségével mértük fel (76). Az egyetértés erősségét a következő kappa ( $\kappa$ )-értékek alapján becsültük meg: 0,00=gyenge, 0,01–0,20=szerény, 0,21–0,40=enyhe, 0,41–0,60=mérsékelt, 0,61–0,80=lényeges és 0,81–0,99=magas egyetértés (88,89).

A vizsgálatunk során alkalmazott szignifikanciaszint a  $p < 0,05$  volt. Az adatok elemzését SPSS 24.0 statisztikai programmal végeztük.

#### 4. Eredmények

Az alábbiakban az 1997-2002. és a 2007–2008. években végzett, szülői foglalkozási expozícióval kapcsolatos eset-kontroll vizsgálatok eredményei külön kerülnek részletezésre.

##### 4.1. A 1997–2002. évi eset-kontroll vizsgálat eredményei

Az 1997–2002. években zajlott eset-kontroll vizsgálatban összesen 2263 eset és 6789 kontroll vett részt. Az eset újszülöttek szignifikánsan alacsonyabb testsúllyal és születési korról rendelkeztek, valamint magasabb arányban fordult elő valamilyen veleszületett rendellenesség a családjukban, mint a kontroll újszülötteknél. Az eset anyák szignifikánsan különböztek életkorukat, paritásukat, a halvaszülés múltbéli előfordulását, dohányzási és alkoholfogyasztási szokásaikat, valamint várandóssági antibiotikum-fogyasztásukat tekintve. Az eset apák ezzel szemben csupán iskolázottsági szintjüket illetően különböztek a kontroll apáktól. Az egyváltozós kondicionális logisztikus regresszió analízisben a következő változók mutattak szignifikáns összefüggést az utódokban előforduló veleszületett szívrendellenességekkel: valamilyen veleszületett rendellenesség családi előfordulása, anyai életkor, anyai és apai iskolázottság, paritás, halvaszülés múltbéli előfordulása, anyai dohányzás és alkoholfogyasztás, illetve várandósság alatti antibiotikum-fogyasztás. A születési súly és születési kor nem kerültek bele a regressziós modellbe, miután az alacsonyabb születési súly és alacsonyabb születési kor a veleszületett szívrendellenességek következményei és nem kiváltó tényezői. Az eredményeket a 9. táblázat foglalja össze.

Összességében elmondható, hogy az eset anyák 51,2%-a, a kontroll anyák 45,9%-a, illetve az eset apák 34,5%-a és a kontroll apák 34,9%-a volt kitéve valamilyen munkaköri ártalomnak a foglalkozási expozíciós mátrix eredményei alapján. A többváltozós kondicionális logisztikus regressziós modellben egyetlen apai foglalkozási expozíció sem mutatott szignifikáns összefüggést, amennyiben a veleszületett szívrendellenességeket egyben vizsgáltuk. Az anyai expozíciók közül egyedül az oldószerekkel történő lehetséges expozíció maradt szignifikáns a zavaró tényezők hatására való korrekció után (kEH: 1,17; 95% CI: 1,04–1,31) (10. és 11. táblázat).

Az egyes szívfejlődési rendellenességeket tekintve elmondható, hogy a leggyakoribb altípus a pitvari sövénydefektusok voltak 1108 esettel, majd következtek a

kamrai sövénydefektusok 989 esettel, a nyitott ductus arteriosus 431 esettel, a jobb kamrai kiáramlási obstrukciók 371 esettel, a bal kamrai kiáramlási obstrukciók 172 esettel és végül a nagyér-transzpozíció 107 esettel. Vizsgálatunkban szignifikáns összefüggés állt fenn az anyák oldószer-expozíciója és a pitvari sövénydefektusok (kEH=1,25, 95% CI: 1,07–1,46), a jobb (kEH=1,52; 95% CI: 1,16–1,99) és bal (kEH=1,90; 95% CI: 1,25–2,89) oldali kamrai kiáramlási obstrukciók között, illetve a nyitott ductus arteriosus (kEH=1,36; 95% CI: 1,06–1,75) között. Az apai peszticid- (kEH=1,66; 95% CI: 1,03–2,69) és alkilfenol-expozíció (kEH=1,95; 95% CI: 1,30–2,93) ezzel szemben csupán a nyitott ductus arteriosus előfordulásával mutatott szignifikáns összefüggést. Az eredményeket a 12. és 13. táblázatok tartalmazzák.

Az érintett foglalkozásokat tekintve elmondható, hogy az apai alkilfenol-expozíció többnyire a mezőgazdaságban dolgozók, szobafestők, illetve vendéglátóipari egységekben foglalkoztatott személyek körében fordult elő, míg peszticid-expozíciónak leginkább a mezőgazdaságban alkalmazottak és a kertészek voltak leggyakrabban kitéve. Az anyai oldószer-expozíció ezzel szemben gyakrabban fordult elő háztartásbeli anyák között, illetve a cipőelőállítási munkakörben, műanyag-feldolgozó, mosónő és vasalónő munkakörben foglalkoztatott anyák között.

A veleszületett szívrendellenességgel világra jött újszülöttek nemét tekintve elmondható, hogy az anyai oldószer expozíció esetében az újszülöttek 51%-a volt fiú.

**9. táblázat.** Szociodemográfiai, életmódi, várandóssággal és egészséggel kapcsolatos adatok összehasonlítása az eset és kontroll csoport körében az 1997–2002-es vizsgálatban

<b>Változók</b>	<b>Esetek (n=2263), n (%)</b>	<b>Kontrollok (n=6789), n (%)</b>	<b>EH<sup>c</sup> (CI 95%)</b>
<b>Újszülöttek jellegzetességei</b>			
Nem			
Fiú	1162 (51,3)	3486 (51,3)	–
Lány	1101 (48,7)	3303 (48,7)	–
Születési súly (gramm) – mintaátlag (SD) <sup>a</sup>	3079 (667)	2998 (329)	–
>2500g	1858 (82,1)	6323 (93,1)	Ref.
LBW	405 (17,9)	466 (6,9)	<b>2,95 (2,56–3,41)</b>
Születési idő hétben – mintaátlag (SD) <sup>a</sup>	38,3 (2,6)	38,8 (1,5)	<b>0,87 (0,85–0,90)</b>
VSzR			
Izolált	1530 (67,6)	–	–
Többszörös	733 (32,4)	–	–
VR előfordulása a családban (igen) <sup>a</sup>	137 (6,1)	117 (1,7)	<b>3,68 (2,86–4,73)</b>
<b>Anyák jellegzetességei</b>			
Életkor (években) (SD) <sup>a</sup>	27,2 (5,5)	26,5 (5,2)	<b>1,02 (1,01–1,03)</b>
Iskolázottság			
Kevesebb, mint nyolc általános	138 (6,1)	347 (5,1)	<b>1,30 (1,03–1,66)</b>
Nyolc általános	634 (28)	1857 (27,4)	1,12 (0,96–1,32)
Érettségi	1215 (53,7)	3676 (54,1)	1,09 (0,94–1,26)
Egyetemi/főiskolai diploma	276 (12,2)	909 (13,4)	Ref.
Paritás <sup>a</sup>			
Primipara	1646 (72,7)	5299 (78,1)	Ref.
Multipara	617 (27,3)	1490 (21,9)	<b>1,33 (1,20–1,49)</b>
Várandóssági jellemzők			
Halvaszülés (igen) <sup>a</sup>	37 (1,6)	62 (0,9)	<b>1,80 (1,20–2,72)</b>



Abortusz (igen)	412 (18,2)	1155 (17,0)	1,09 (0,96–1,23)
Folsav szedés (igen)	1484 (65,6)	4491 (66,2)	0,98 (0,88–1,08)
Dohányzás (igen) <sup>a</sup>	569 (25,1)	1437 (21,2)	<b>1,25 (1,12–1,40)</b>
Alkohol (igen) <sup>a</sup>	117 (5,2)	264 (3,9)	<b>1,35 (1,08–1,68)</b>
Antibiotikum-fogyasztás (igen) <sup>a</sup>	245 (10,8)	541 (8,0)	<b>1,40 (1,20–1,64)</b>
<b>Apák jellegzetességei</b>			
életkor (évek) (SD)	30,5 (6,6)	29,9 (22,4)	1,00 (0,99–1,00)
Iskolázottság <sup>a</sup>			
Kevesebb, mint nyolc általános	121 (5,3)	315 (4,6)	<b>1,31 (1,01–1,69)</b>
Nyolc általános	566 (25,0)	1536 (22,6)	<b>1,25 (1,05–1,50)</b>
Érettségi	1350 (59,7)	4170 (61,4)	1,10 (0,94–1,29)
Egyetem/főiskolai diploma	226 (10,0)	768 (11,3)	Ref.
<b>Lakhely szerinti település mérete</b>			
<5000 fő	688 (30,4)	2064 (30,4)	N/A <sup>b</sup>
5000–20 000 fő	120 (5,3)	360 (5,3)	
20 000–100 000 fő	2454 (36,1)	818 (36,1)	
100 000–1 000 000 fő	1584 (23,3)	528 (23,3)	
>1 000 000 fő	327 (4,8)	109 (4,8)	

Rövidítések: CI: konfidencia intervallum, EH: esélyhányados, g: gramm, LBW: alacsony születéssúly, SD: standard deviáció, VR: veleszületett rendellenesség, VSzR: veleszületett szívrendellenesség.

<sup>a</sup>Szignifikancia szint a Mann–Whitney U-tesztben vagy a Chi-négyzet tesztben: p-érték: <0,05.

**Vastagon szedett** karakterek: szignifikáns összefüggés (p-érték: <0,05) az egyváltozós logisztikus regressziós modellben.

<sup>b</sup>Nem alkalmazható. Párosítási kritérium

<sup>c</sup>Egyváltozós kondicionális logisztikus regresszió elemzés

**10. táblázat.** Az anyai és az apai lehetséges foglalkozási expozíció és az utód veleszületett szívrendellenességének összefüggése az 1997–2002-es vizsgálatban

	Expozíciós prevalencia		Veleszületett Szívrendellenességek	
	Esetek, n (%)	Kontrollok, n (%)	EH (95% CI)	kEH (95% CI)
<b>FEM-becsült anyai foglalkozási expozíció</b>				
Peszticidek	8 (0,4)	26 (0,4)	0,92 (0,41–2,05)	0,99 (0,44–2,22)
PKV	1 (0,0)	9 (0,1)	0,33 (0,04–2,63)	0,28 (0,03–2,24)
Ftalátok	144 (6,4)	439 (6,5)	0,98 (0,81–1,20)	1,03 (0,85–1,26)
Alkilfenolok	34 (1,5)	86 (1,3)	1,19 (0,80–1,78)	1,20 (0,80–1,82)
Bifenolok	3 (0,1)	1 (0,0)	9,00 (0,94–86,5)	8,18 (0,82–81,9)
Nehézfémek	6 (0,3)	13 (0,2)	1,40 (0,52–3,77)	1,49 (0,55–4,04)
Oldószerek	742 (32,8)	1959 (28,9)	<b>1,22 (1,09–1,35)</b>	<b>1,17 (1,04–1,31)</b>
<b>FEM-becsült apai foglalkozási expozíció</b>				
Peszticidek	28 (1,2)	87 (1,3)	0,96 (0,63–1,49)	1,03 (0,66–1,60)
PKV	16 (0,7)	58 (0,9)	0,82 (0,47–1,44)	0,91 (0,51–1,60)
Ftalátok	11 (0,5)	26 (0,4)	1,27 (0,63–2,57)	1,31 (0,65–2,65)
Alkilfenolok	113 (5,9)	367 (5,4)	1,09 (0,89–1,34)	1,09 (0,87–1,34)
Bifenolok	2 (0,1)	2 (0,0)	3,00 (0,42–21,3)	3,03 (0,44–22,2)
Nehézfémek	53 (2,3)	153 (2,3)	1,04 (0,76–1,43)	1,04 (0,76–1,44)
Oldószerek	50 (2,2)	136 (2,0)	1,11 (0,80–1,53)	1,14 (0,82–1,59)

Rövidítések: CI: konfidencia intervallum, EH: esélyhányados, FEM: foglalkozási expozíciós mátrix, kEH: korrigált esélyhányados, PKV: poliklórozott vegyületek.

Vastagon szedett karakterek:  $p < 0,05$ .

*Anyai zavaró tényezőnek tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódását, az anyai életkort, paritást, múltbéli halvaszülés előfordulását, anyai dohányzást, anyai alkoholfogyasztást és a gesztációs antibiotikumszedést.*

*Apai zavaró tényezőként tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódását, apai életkort és apai iskolázottságot.*

**11. táblázat.** Az anyai és az apai valószínű foglalkozási expozíció és az utód veleszületett szívrendellenességének összefüggése az 1997–2002-es vizsgálatban

	Expozíciós prevalencia		Veleszületett Szívrendellenességek	
	Esetek, n (%)	Kontrollok, n (%)	EH (95% CI)	kEH (95% CI)
<b>FEM-becsült anyai foglalkozási expozíció</b>				
Peszticidek	23 (1,0)	50 (0,7)	1,38 (0,84–2,28)	1,42 (0,86–2,36)
PCV	10 (0,4)	21 (0,3)	1,43 (0,67–3,03)	1,33 (0,61–2,90)
Ftalátok	38 (1,7)	136 (2,0)	0,84 (0,58–1,20)	0,86 (0,59–1,24)
Alkilfenolok	77 (3,4)	197 (2,9)	1,18 (0,90–1,53)	1,15 (0,88–1,51)
Bifenolok	11 (0,5)	25 (0,4)	1,33 (0,65–2,72)	1,43 (0,69–2,95)
Nehézfémek	19 (0,8)	63 (0,9)	0,91 (0,54–1,51)	0,92 (0,55–1,54)
Oldószerek	42 (1,9)	91 (1,3)	1,40 (0,97–2,03)	1,37 (0,94–2,01)
<b>FEM-becsült apai foglalkozási expozíció</b>				
Peszticidek	106 (4,7)	267 (3,9)	1,21 (0,96–1,53)	1,19 (0,94–1,50)
PCV	26 (1,1)	96 (1,4)	0,81(0,52–1,25)	0,79 (0,51–1,23)
Ftalátok	93 (4,1)	280 (4,1)	1,00 (0,78–1,27)	1,02 (0,80–1,31)
Alkilfenolok	9 (0,4)	26 (0,4)	1,04 (0,49–2,22)	1,02 (0,48–2,20)
Bifenolok	9 (0,4)	18 (0,3)	1,50 (0,67–3,34)	1,54 (0,69–3,47)
Nehézfémek	149 (6,6)	503 (7,4)	0,88 (0,73–1,06)	0,93 (0,77–1,13)
Oldószerek	115 (5,1)	352 (5,2)	0,98 (0,79–1,22)	0,98 (0,78–1,22)

Rövidítések: CI: konfidencia intervallum, EH: esélyhányados, FEM: foglalkozási expozíciós mátrix, kEH: korrigált esélyhányados, PKV: poliklórozott vegyületek.

**Vastagon szedett** karakterek:  $p < 0,05$ .

*Anyai zavaró tényezőnek tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódását, az anyai életkort, paritást, múltbéli halvaszülés előfordulását, anyai dohányzást, anyai alkoholfogyasztást és gesztációs antibiotikumszedést.*

*Apai zavaró tényezőként tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódását, apai életkort és apai iskolázottságot.*

**12. táblázat.** Az anyai és az apai foglalkozási expozíció összefüggése a kamrai és pitvari sövénydefektusokkal és a jobb kamrai kiáramlási obstrukcióival az utódban az 1997–2002-es vizsgálatban

	<b>Veleszületett szívrendellenességek altípusai</b>		
	<b>VSD (n=989)</b> <b>kEH (95% CI)</b>	<b>ASD (n=1108)</b> <b>kEH (95% CI)</b>	<b>RVOTO (n=371)</b> <b>kEH (95% CI)</b>
<b>FEM-becsült</b>			
<b>anyai</b>			
<b>foglalkozási</b>			
<b>expozíció</b>			
Peszticidek	1,57 (0,81–3,06)	1,33 (0,73–2,44)	0,21 (0,03–1,67)
PKV	1,13 (0,40–3,21)	1,20 (0,40–3,63)	1,14 (0,22–5,78)
Ftalátok	0,90 (0,53–1,55)	0,97 (0,56–1,66)	1,32 (0,57–3,05)
Alkilfenolok	1,43 (0,77–2,64)	1,12 (0,63–1,99)	0,27 (0,06–1,17)
Bifenolok	1,51 (0,51–4,45)	1,93 (0,63–5,90)	–
Nehézfémek	0,85 (0,42–1,73)	0,79 (0,39–1,61)	1,11 (0,30–4,09)
Oldószerek	1,00 (0,84–1,19)	<b>1,25 (1,07–1,46)</b>	<b>1,52 (1,16–1,99)</b>
<b>FEM-becsült</b>			
<b>apai</b>			
<b>foglalkozási</b>			
<b>expozíció</b>			
Peszticidek	0,96 (0,70–1,32)	1,07 (0,78–1,47)	1,04 (0,60–1,81)
PKV	1,14 (0,72–1,82)	0,74 (0,42–1,30)	1,03 (0,46–2,33)
Ftalátok	0,99 (0,70–1,40)	0,87 (0,59–1,27)	1,30 (0,74–2,28)
Alkilfenolok	0,91 (0,70–1,20)	1,04 (0,79–1,37)	1,09 (0,69–1,73)
Bifenolok	1,77 (0,57–5,45)	2,01 (0,55–7,34)	0,77 (0,16–8,86)
Nehézfémek	1,00 (0,78–1,29)	0,93 (0,73–1,19)	0,98 (0,63–1,51)
Oldószerek	1,07 (0,81–1,39)	1,10 (0,83–1,46)	0,97 (0,63–1,56)

Rövidítések: ASD: pitvari sövénydefektus; CI: konfidencia intervallum, EH: esélyhányados, FEM: foglalkozási expozíciós mátrix, kEH: korrigált esélyhányados, PKV: poliklórozott szerves vegyületek, RVOTO: jobb kamrai kiáramlási obstrukciói, VSD: kamrai sövénydefektus.

***Vastagon szedett karakterek:  $p < 0,05$ .***

*Anyai zavaró tényezőnek tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódását, az anyai kort, paritást, múltbéli halvaszülés előfordulását, anyai dohányzást, anyai alkoholfogyasztást és gesztációs antibiotikumszedést.*

*Apai zavaró tényezőként tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódását, apai életkort és apai iskolázottságot.*

**13. táblázat.** Az anyai és apai foglalkozási expozíció összefüggése a bal kamrai kiáramlási obstrukcióival, a nyitott ductus arteriosus-szal és a nagyér-transzpozícióval az utódban az 1997–2002-es vizsgálatban

	<b>Veleszületett szívrendellenességek altípusai</b>		
	<b>LVOTO (n=172)</b>	<b>PDA (n=431)</b>	<b>TGA (n=107)</b>
	<b>kEH (95% CI)</b>	<b>kEH (95% CI)</b>	<b>kEH (95% CI)</b>
<b>FEM-becsült</b>			
<b>anyai</b>			
<b>foglalkozási</b>			
<b>expozíció</b>			
Peszticidek	0,55 (0,07–4,73)	2,07 (0,86–5,01)	0,85 (0,09–8,07)
PKV	–	1,17 (0,21–6,55)	3,42 (0,47–24,9)
Ftalátok	0,38 (0,09–1,67)	1,17 (0,56–2,46)	1,33 (0,34–5,18)
Alkilfenolok	0,23 (0,03–1,93)	1,52 (0,66–3,51)	0,85 (0,09–8,07)
Bifenolok	1,61 (0,09–30,4)	2,49 (0,55–11,4)	2,23 (0,13–38,8)
Nehézfémek	0,90 (0,08–10,4)	1,09 (0,39–3,05)	0,48 (0,06–4,14)
Oldószerek	<b>1,90 (1,25–2,89)</b>	<b>1,36 (1,06–1,75)</b>	0,81 (0,47–1,41)
<b>FEM-becsült</b>			
<b>apai</b>			
<b>foglalkozási</b>			
<b>expozíció</b>			
Peszticidek	1,56 (0,76–3,18)	<b>1,66 (1,03–2,69)</b>	1,05 (0,36–3,10)
PKV	0,25 (0,03–1,95)	0,65 (0,27–1,57)	0,47 (0,06–3,89)
Ftalátok	0,72 (0,24–2,16)	1,24 (0,74–2,10)	1,65 (0,55–4,96)
Alkilfenolok	1,60 (0,85–3,00)	<b>1,95 (1,30–2,93)</b>	1,44 (0,60–3,47)
Bifenolok	–	1,24 (0,22–7,13)	4,97 (0,43–57,2)
Nehézfémek	1,20 (0,65–2,22)	0,83 (0,56–1,23)	0,91 (0,44–1,86)
Oldószerek	0,58 (0,26–1,26)	1,34 (0,87–2,05)	1,44 (0,58–3,55)

Rövidítések: CI: konfidencia intervallum, EH: esélyhányados, FEM: foglalkozási expozíciós mátrix, kEH: korrigált esélyhányados, LVOTO: bal kamrai kiáramlási obstrukciói, PDA: nyitott ductus arteriosus, PKV: poliklórozott szerves vegyületek, TGA: nagyér-transzpozíció.



***Vastagon szedett karakterek:  $p < 0,05$ .***

*Anyai zavaró tényezőnek tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódását, az anyai életkort, paritást, múltbéli halvaszülés előfordulását, anyai dohányzást, anyai alkoholfogyasztást és gesztációs antibiotikumszedést.*

*Apai zavaró tényezőként tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódását, apai életkort és apai iskolázottságot.*

## 4.2. A 2007–2008. évi eset-kontroll vizsgálat eredményei

### 4.2.1. A szülők foglalkozási expozíciója és az utód veleszületett szívrendellenessége

Jelen vizsgálatban a foglalkozási expozíciós mátrix által becsült expozíció mellett rendelkezésünkre álltak a szülők önbecsült foglalkozási expozíciója is. Összesen 577 eset és 1731 kontroll vett részt a vizsgálatban. Az újszülött eseteknek szignifikánsan alacsonyabb volt a születési súlyuk és születési idejük a kontrollokhöz képest, és gyakrabban fordult elő valamilyen veleszületett rendellenesség a családjukban. Az eset anyák szignifikáns mértékben tértek el az iskolázottságuk, paritásuk, dohányzásuk, perikoncepcionális folsav- és várandóssági antibiotikum-szedésük tekintetében, valamint gyakrabban fordult elő körükben múltbéli abortusz és gyakrabban vettek igénybe asszisztált megtermékenyítést a jelen várandósságukhoz. Emellett magasabb testtömegindexszel rendelkeztek, és gyakrabban fordult elő körükben a pregesztációs/gesztációs cukorbetegség és hipertónia. Az eset apák ezzel szemben szignifikánsan különböztek iskolázottságuk és dohányzási szokásuk tekintetében. Az egyváltozós kondicionális logisztikus regressziós analízisben a következő szignifikáns összefüggéseket találtuk az utódokban előforduló veleszületett szívrendellenességekkel: veleszületett rendellenességek családi halmozódása, anyai életkor, anyai és apai iskolázottság, paritás, abortusz előfordulása, perikoncepcionális anyai folsavszedés, anyai testtömegindex, illetve anyai és apai dohányzás, anyai alkoholfogyasztás, illetve a pregesztációs/gesztációs cukorbetegség és hipertónia. A születési súly és születési kor ebben a vizsgálatban sem kerültek bele a regressziós modellbe, miután az alacsonyabb születési súly és alacsonyabb születési kor a veleszületett szívrendellenességek következményei és nem kiváltó tényezői. Ezen eredményeket a 14. táblázat foglalja össze.

Az eredményekből kitűnik, hogy az eset anyák 33,6%-a és a kontroll anyák 31,4%-a volt kitéve valamilyen endokrin diszruptornak foglalkozása során a foglalkozási expozíciós mátrix alapján. Ugyanezen értékek az eset és kontroll apák esetében 21,4%, valamint 18,6% voltak. Az önbevallásos kérdőív eredményei alapján elmondható, hogy az eset anyák 27,9%-a, a kontroll anyák 29,1%-a, az eset apák 41,1%-a és a kontroll apák 41,5%-a gondolta úgy, hogy foglalkozása során ki van téve valamilyen károsító hatásnak.

A többváltozós kondicionális logisztikus regressziós analízisben egyetlen anyai expozíció sem állt szignifikáns összefüggésben az egyben vizsgált veleszületett szívrendellenességekkel. Az apai expozíció esetében viszont szignifikáns összefüggést találtunk az apai foglalkozási expozíciós mátrix által becsült valószerű ftalátexpozíció (kEH=1,72; 95% CI: 1,11–2,65), poliklórozott szerves vegyületekkel történő expozíció (kEH=2,25; 95% CI: 1,05–4,82), bifenil-expozíció (kEH=11,5; 95% CI: 1,17–113) és oldószer-expozíció (kEH=2,16; 95% CI: 1,24–3,76), valamint a veleszületett szívrendellenesség között, amennyiben azokat összevonva vizsgáltuk. A prevalenciás adatokat és a többváltozós kondicionális regressziós analízis eredményeit a 15–17. táblázatok foglalják össze.

Az altípusok közül a leggyakoribbak a pitvari sövénydefektusok (n=290) voltak, amiket a kamrai sövénydefektusok (n=233), a nyitott ductus arteriosus (n=108), a jobb kamrai kiáramlási obstrukciók (n=66) és a bal kamrai kiáramlási obstrukciók követték (n=37). Az anyai foglalkozási expozíció az altípusok tekintetében sem bizonyult szignifikáns kockázati tényezőnek sem a foglalkozási expozíciós mátrix, sem az önbevallott foglalkozási expozíció tekintetében. Az apai foglalkozási expozíciós mátrix által becsült ftalát-expozíció (kEH=2,03; 95% CI: 1,14–3,59) szignifikánsan emelte a pitvari sövénydefektusok előfordulását, míg az apai oldószer-expozíció emelte nemcsak a pitvari sövénydefektusoknak (kEH=1,82; 95% CI: 1,11–3,02), hanem a jobb kamra kiáramlási pálya obstrukcióinak az előfordulását is (kEH=3,19; 95% CI: 1,01–10,1). A szülői önbevalláson alapuló foglalkozási expozíció esetében elmondható, hogy az apai önbevallott peszticid-expozíció (kEH=1,85; 95% CI: 1,10–3,10) szignifikánsan emelte a kamrai sövénydefektusok előfordulását, míg az egyéb vegyületekkel történő önbevallásos expozíció szignifikáns összefüggésben állt a nyitott ductus arteriosus előfordulásával (kEH=2,08; 95% CI: 1,03–4,18). Az eredményeket a 18. és 19. táblázatok tartalmazzák.

Megvizsgálva a szignifikáns összefüggéseket mutató expozíciók által érintett foglalkozásokat azt találtuk, hogy az apai ftalát-expozíció leggyakrabban a festők, elektroműszerészek és elektromos szerelők, valamint fodrászok között fordult elő, míg az apai peszticid-expozíció a mezőgazdasági foglalkozásokat érintette leginkább. A bifenol-expozíció ezzel szemben leginkább a fogorvosok és fogászati technikusok körében fordult elő gyakrabban. A poliklórozott vegyületekkel való expozíció szintén az

elektroműszerészeket és elektromos szerelőket érintette leginkább, míg az oldószerekkel történő expozíció a festők és lakkozók között volt a leggyakoribb.

A veleszületett rendellenességgel világra jött újszülöttek nemét tekintve elmondható, hogy az apai bifenol-expozíció esetében az újszülöttek 67%-a, a ftalát-expozíció esetében az újszülöttek 63%-a, az oldószer-expozíció esetében az újszülöttek 52%-a, a poliklórozott szerves vegyületek esetében az újszülöttek 50%-a volt fiú.

#### **4.2.2. Az expozíciós mérőeszközök egyezése**

A foglalkozási expozíciós mátrix által becsült és az önbevallásos kérdőívek alapján nyert eredmények egyezését vizsgálva azt találtuk, hogy az anyai peszticid- ( $\kappa$ -érték: -0,011) nehézfém- ( $\kappa$ -érték: -0,020) és oldószer-expozíció ( $\kappa$ -érték: 0,000) gyenge egyezést, míg az apai peszticid- ( $\kappa$ -érték: 0,200), nehézfém- ( $\kappa$ -érték: 0,140) és oldószer-expozíció ( $\kappa$ -érték: 0,140) szerény egyezést mutatott.

**14. táblázat.** Szociodemográfiai, életmódi, várandóssággal és egészséggel kapcsolatos adatok összehasonlítása az eset és kontroll csoport körében a 2007–2008-as vizsgálatban

<b>Változók</b>	<b>Esetek (n=577), n (%)</b>	<b>Kontrollok (n=1731), n (%)</b>	<b>EH<sup>b</sup> (CI 95%)</b>
<b>Újszülöttek</b>			
<b>jellegzetességei</b>			
Nem			
Fiú	284 (49,2)	852 (49,2)	N/A <sup>c</sup>
Lány	293 (50,8)	879 (50,8)	
Születési súly (gramm) – mintaátlag (SD) <sup>a</sup>	3200 (708)	3339 (548)	<b>0,99 (0,98–0,99)</b>
>2500g	488 (84,6)	1646 (95,1)	Ref.
LBW	89 (15,4)	85 (4,9)	<b>3,40 (2,49–4,65)</b>
Születési idő hétben – mintaátlag (SD) <sup>a</sup>	38,5 (2,2)	38,96 (1,7)	<b>0,88 (0,84–0,92)</b>
VSzR			
Izolált	398 (69,0)	–	–
Többszörös	179 (31,0)	–	–
VR előfordulása a családban (igen) <sup>a</sup>	28 (4,9)	38 (2,2)	<b>2,33 (1,40–3,88)</b>
<b>Anyák jellegzetességei</b>			
Életkor (években) (SD)	29,3 (5,6)	28,73 (3,8)	<b>1,03 (1,01–1,06)</b>
Iskolázottság <sup>a</sup>			
Kevesebb, mint nyolc általános	24 (4,2)	25 (1,4)	<b>3,86 (2,13–7,00)</b>
Nyolc általános	99 (17,2)	197 (11,4)	<b>2,08 (1,50–2,88)</b>
Érettségi	308 (53,4)	968 (55,9)	1,22 (0,97–1,54)
Egyetemi/főiskolai diploma	146 (25,3)	541 (31,3)	Ref.
Paritás <sup>a</sup>			

Primipara	436 (75,6)	1447 (83,6)	Ref.
Multipara	141 (24,4)	284 (16,4)	<b>1,70 (1,34–2,15)</b>
Várandósság			
Ikervárandósság (igen)	15 (2,6)	30 (1,7)	1,51 (0,81–2,82)
Abortusz (igen) <sup>a</sup>	131 (22,7)	309 (17,9)	<b>1,35 (1,07–1,70)</b>
Asszisztált	40 (6,9)	105 (6,1)	1,16 (0,79–1,71)
megtermékenyítés (igen)			
Folsav szedés(igen) <sup>a</sup>	315 (54,6)	1272 (73,5)	<b>0,40 (0,32–0,49)</b>
BMI <sup>a</sup>			
<24,99	384 (66,6)	1212 (70,0)	Ref.
25,0–29,99	114 (19,8)	339 (19,6)	1,07 (0,83–1,36)
>30,0	79 (13,7)	180 (10,4)	<b>1,39 (1,04–1,86)</b>
Pregesztációs/gesztációs	37 (6,4)	63 (3,6)	<b>1,79 (1,19–2,71)</b>
diabetes (igen) <sup>a</sup>			
Pregesztációs/gesztációs	30 (5,2)	58 (3,4)	<b>1,59 (1,01–2,50)</b>
hipertónia (igen) <sup>a</sup>			
Dohányzás (igen) <sup>a</sup>	119 (20,6)	210 (12,1)	<b>1,88 (1,46–2,40)</b>
Alkohol (igen)	37 (6,4)	100 (5,8)	1,12 (0,76–1,64)
Antibiotikum (igen)	52 (9,0)	198 (11,4)	1,33 (0,95–1,86)
Antiepileptikum (igen)	2 (0,3)	6 (0,3)	1,00 (0,20–4,96)
<b>Apák jellegzetességei</b>			
Életkor (évek) (SD)	32,1 (6,5)	31,97 (5,3)	1,00 (0,99–1,02)
Iskolázottság <sup>a</sup>			
Kevesebb, mint nyolc	28 (4,9)	33 (1,9)	<b>3,40 (1,90–6,07)</b>
általános			
Nyolc általános	107 (18,5)	198 (11,4)	<b>2,05 (1,46–2,87)</b>
Érettségi	331 (57,4)	1116 (64,5)	1,07 (0,84–1,38)
Egyetem/főiskolai	111 (19,2)	384 (22,2)	Ref.
diploma			
Dohányzás (igen) <sup>a</sup>	293 (50,8)	698 (40,3)	<b>1,56 (1,27–1,90)</b>
Alkohol (igen)	382 (66,2)	1150 (66,4)	0,99 (0,81–1,21)

**Lakhely szerinti település****mérete**

<5000	168 (29,1)	504 (29,1)	N/A <sup>c</sup>
5000–20 000	24 (4,2)	72 (4,2)	
20 000–100 000	193 (33,4)	579 (33,4)	
100 000–1 000 000	161 (27,9)	483 (27,9)	
>1 000 000	31 (5,4)	93 (5,4)	

Rövidítések: *CI*: konfidencia intervallum, *EH*: esélyhányados, *g*: gramm, *LBW*: alacsony születési súly, *SD*: standard deviáció, *VR*: veleszületett rendellenesség.

<sup>a</sup>Szignifikancia szint a Mann–Whitney *U*-tesztben vagy a Chi-négyzet tesztben: *p*-érték: <0,05.

**Vastagon szedett** karakterek: szignifikáns összefüggés (*p*-érték: <0,05) az egyváltozós logisztikus regressziós modellben

<sup>b</sup>Az egyváltozós kondicionális logisztikus regressziós modell eredményei.

**15. táblázat.** FEM által becsült lehetséges szülői expozíciós prevalenciák, illetve összefüggésük az utód veleszületett szívrendellenességeivel a 2007–2008-as vizsgálatban

	Expozíciós prevalencia		Veleszületett szívrendellenességek	
	Esetek, n (%)	Kontrollok, n (%)	EH (95% CI)	kEH (95% CI)
<b>FEM által becsült anyai expozíció</b>				
Peszticidek	–	7 (0,4)	0,03 (0,00–46,0)	–
PKV	1 (0,2)	2 (0,1)	1,50 (0,14–16,5)	1,17 (0,08–16,2)
Ftalátok	13 (2,3)	45 (2,6)	0,86 (0,46–1,62)	0,78 (0,40–1,53)
Alkilfenolok	6 (1,0)	23 (1,3)	0,78 (0,32–1,92)	0,93 (0,36–2,39)
Bifenilek	–	–	–	–
Nehézfémek	1 (0,2)	2 (0,1)	1,50 (0,14–16,5)	1,35 (0,09–19,6)
Oldószerek	10 (0,6)	3 (0,5)	0,92 (0,30–2,87)	1,09 (0,29–4,08)
<b>FEM által becsült apai expozíció</b>				
Peszticidek	3 (0,5)	25 (1,4)	0,36 (0,11–0,19)	0,30 (0,08–1,00)
PKV	4 (0,7)	11 (0,6)	1,09 (0,35–3,43)	1,16 (0,37–3,69)
Ftalátok	1 (0,2)	2 (0,1)	1,50 (0,14–16,5)	1,85 (0,17–20,6)



Alkilfenolok	25 (4,3)	66 (3,8)	1,14 (0,71–1,83)	1,01 (0,67–1,79)
Bifenilek	–	–	–	–
Nehézfémek	2 (0,3)	19 (1,1)	0,32 (0,07–1,36)	0,32 (0,07–1,39)
Oldószerek	27 (4,8)	69 (4,0)	1,13 (0,77–1,67)	1,25 (0,78–1,99)

Rövidítések jegyzéke: *EH: esélyhányados, FEM: foglalkozási-expozíciós mátrix, kEH: korrigált esélyhányados, PKV: poliklórozott szerves vegyületek.*

***Vastagon szedett*** karakterek:  $p < 0,05$ .

*Zavaró tényezőként tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódására, az anyai életkorra, az anyai iskolázottságra, paritásra, múltbéli abortusz előfordulására, anyai testtömegindexre, anyai dohányzásra és anyai perikoncepcionális folsavszedésre. Az apák esetében zavaró tényezőnek tekintettünk az életkorra, iskolázottságra és apai dohányzásra.*

**16. táblázat.** FEM által becsült valószínű szülői expozíciós prevalenciák, illetve összefüggésük az utód veleszületett szívrendellenességeivel a 2007–2008-as vizsgálatban

	Expozíciós prevalencia		Veleszületett szívrendellenességek	
	Esetek, n (%)	Kontrollok, n (%)	EH (95% CI)	kEH (95% CI)
<b>FEM által becsült</b>				
<b>anyai expozíció</b>				
Peszticidek	4 (0,7)	14 (0,8)	0,86 (0,28–2,60)	1,06 (0,33–3,40)
PKV	2 (0,3)	2 (0,1)	3,00 (0,42–21,3)	3,02 (0,38–24,0)
Ftalátok	22 (3,8)	42 (2,4)	1,61 (0,95–2,73)	1,68 (0,96–2,95)
Alkilfenolok	17 (2,)	50 (2,9)	1,02 (0,58–1,79)	1,04 (0,57–1,88)
Bifenilek	2 (0,3)	5 (0,3)	1,20 (0,23–6,19)	1,08 (0,18–6,36)
Nehézfémek	9 (1,6)	22 (1,3)	1,16 (0,60–2,25)	1,13 (0,50–2,57)
Oldószerek	145 (25,1)	394 (22,8)	1,10 (0,91–1,33)	1,19 (0,95–1,51)
<b>FEM által becsült</b>				
<b>apai expozíció</b>				
Peszticidek	21 (3,6)	39 (2,3)	1,65 (0,96–2,83)	1,58 (0,90–2,77)
PKV	12 (2,1)	18 (1,0)	2,04 (0,97–4,28)	<b>2,25 (1,05–4,82)</b>
Ftalátok	34 (5,9)	64 (3,7)	<b>1,61 (1,06–2,46)</b>	<b>1,72 (1,11–2,65)</b>
Alkilfenolok	3 (0,5)	5 (0,3)	1,80 (0,43–7,53)	1,72 (0,38–7,74)
Bifenilek	3 (0,5)	1 (0,1)	9,00 (0,94–86,5)	<b>11,5 (1,17–113)</b>

Nehézfémek	43 (7,5)	128 (7,4)	1,01 (0,70–1,46)	1,12 (0,77–1,64)
Oldószerek	23 (4,0)	35 (2,0)	<b>1,61 (1,06–2,44)</b>	<b>2,16 (1,24–3,76)</b>

Rövidítések jegyzéke: *EH*: esélyhányados, *FEM*: foglalkozási-expozíciós mátrix, *kEH*: korrigált esélyhányados, *PKV*: poliklórozott szerves vegyületek.

**Vastagon szedett** karakterek:  $p < 0,05$ .

Zavaró tényezőként tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódására, az anyai életkorra, az anyai iskolázottságra, paritásra, múltbéli abortusz előfordulására, anyai testtömegindexre, anyai dohányzásra és anyai perikonceptcionális folsavszedésre. Az apák esetében zavaró tényezőnek tekintettünk az életkorra, iskolázottságra és apai dohányzásra.

**17. táblázat** Önbevalláson alapuló anyai és apai expozíciós prevalenciák, illetve összefüggésük az utód veleszületett szívrendellenességeivel a 2007–2008-as vizsgálatban

	Expozíciós prevalencia		Veleszületett szívrendellenességek	
	Esetek, n (%)	Kontrollok, n (%)	EH (95% CI)	kEH (95% CI)
<b>Önbevalláson</b>				
<b>alapuló anyai</b>				
<b>expozíció</b>				
Peszticidek	4 (0,7)	19 (1,1)	0,63 (0,22–1,86)	0,54 (0,18–1,63)
Műanyagok	17 (2,9)	57 (3,3)	0,89 (0,52–1,54)	1,03 (0,58–1,83)
Oldószerek	28 (4,9)	127 (7,3)	<b>0,64 (0,42–0,98)</b>	0,69 (0,45–1,07)
Nehézfémek	29 (5,0)	99 (5,7)	0,87 (0,57–1,33)	0,91 (0,59–1,42)
Egyéb	47 (8,1)	146 (8,4)	0,96 (0,68–1,36)	0,98 (0,68–1,42)
<b>Önbevalláson</b>				
<b>alapuló apai</b>				
<b>expozíció</b>				
Peszticidek	51 (8,8)	112 (6,5)	1,40 (0,99–1,98)	1,38 (0,96–1,97)
Műanyagok	38 (6,6)	131 (7,6)	0,86 (0,58–1,25)	0,90 (0,61–1,03)
Oldószerek	104 (18)	307 (17,7)	1,02 (0,80–1,31)	1,05 (0,81–1,35)
Nehézfémek	114 (19,8)	372 (21,5)	0,90 (0,71–1,14)	0,88 (0,70–1,12)
Egyéb	53 (9,2)	124 (7,2)	1,31 (0,94–1,84)	1,01 (1,00–1,03)

*Rövidítések jegyzéke: EH: esélyhányados, kEH: korrigált esélyhányados,*

***Vastagon szedett*** karakterek:  $p < 0,05$ .

*Zavaró tényezőként tekinttünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódására, az anyai életkorra, az anyai iskolázottságra, paritásra, múltbéli abortusz előfordulására, anyai testtömegindexre, anyai dohányzásra és anyai perikoncepcionális folsavszedésre. Apák esetében zavaró tényezőnek tekinttünk az életkorra, iskolázottságra és apai dohányzásra.*

**18. táblázat.** FEM által becsült foglalkozási expozíciós prevalenciák, illetve összefüggésük az egyes veleszületett szívrendellenességek altípusaival a 2007–2008-as vizsgálatban

	VSD (n=233)	ASD (n=290)	RVOTO (n=66)	LVOTO (n=37)	PDA (n=108)
	kEH (95% CI)	kEH (95% CI)	kEH (95% CI)	kEH (95% CI)	kEH (95% CI)
<b>FEM által becsült anyai</b>					
<b>expozíció</b>					
Peszticid	1,20 (0,36–4,00)	0,55 (0,07–4,48)	0,74 (0,06–8,97)	–	3,17 (0,46–22,0)
PKV	2,35 (0,28–19,9)	2,14 (0,27–17,2)	–	–	–
Ftalát	0,67 (0,30–1,47)	1,14 (0,63–2,05)	0,97 (0,21–4,48)	4,66 (0,56–38,7)	0,70 (0,18–2,70)
Alkilfenol	1,15 (0,40–3,31)	1,50 (0,40–5,65)	0,66 (0,06–7,38)	–	3,17 (0,46–22,0)
Bifenol	–	1,55 (0,12–20,6)	–	–	–
Nehézfém	1,03 (0,25–4,27)	1,52 (0,52–4,47)	–	–	–
Oldószerek	1,26 (0,87–1,83)	1,30 (0,94–1,81)	0,98 (0,41–2,35)	0,62 (0,18–2,23)	1,62 (0,94–2,80)
<b>FEM által becsült apai</b>					
<b>expozíció</b>					
Peszticid	1,50 (0,70–3,20)	0,73 (0,33–1,60)	0,47 (0,10–2,33)	0,91 (0,08–11,0)	1,01 (0,33–3,13)
PKV	1,18 (0,47–2,96)	1,85 (0,88–3,86)	3,27 (0,69–15,5)	–	1,33 (0,35–5,15)
Ftalát	1,66 (0,84–3,28)	<b>2,03 (1,14–3,59)</b>	2,76 (0,87–8,79)	–	1,85 (0,74–4,59)
Alkilfenol	1,59 (0,87–2,91)	1,02 (0,57–1,81)	1,0 (0,33–3,07)	1,65 (0,19–13,8)	1,29 (0,55–3,05)

Bifenol	2,92 (0,18–47,7)	–	–	–	–
Nehézfém	1,29 (0,74–2,27)	0,77 (0,46–1,31)	0,55 (0,14–2,09)	0,53 (0,15–1,93)	1,37 (0,60–3,14)
Oldószerek	1,30 (0,71–2,39)	<b>1,82 (1,11–3,01)</b>	<b>3,19 (1,01–10,1)</b>	1,66 (0,08–36,2)	2,03 (0,91–4,51)

Rövidítések: ASD: pitvari sövénydefektus, CI: konfidencia intervallum, EH: esélyhányados, FEM: foglalkozási expozíciós mátrix, kEH: korrigált esélyhányados, LVOTO: bal kamra kiáramlási obstrukció, RVOTO: jobb kamrai kiáramlási obstrukciók, PDA: nyitott ductus arteriosus, PKV: poliklórozott szerves vegyületek, VSD: kamrai sövénydefektus,

**Vastagon szedett** karakterek:  $p < 0,05$ .

Zavaró tényezőként tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódására, az anyai életkorra, az anyai iskolázottságra, paritásra, múltbéli abortusz előfordulására, anyai testtömegindexre, anyai dohányzásra és anyai perikonceptcionális folsavszedésre. Apák esetében zavaró tényezőnek tekintettünk az életkorra, iskolázottságra és apai dohányzásra.

**19. táblázat.** Önbevalláson alapuló anyai és apai foglalkozási expozíciós prevalenciák, illetve összefüggésük az egyes veleszületett szívrendellenességek altípusaival a 2007–2008-as vizsgálatban

	VSD (n=233)	ASD (n=290)	RVOTO (n=66)	LVOTO (n=37)	PDA (n=108)
	kEH (95% CI)	kEH (95% CI)	kEH (95% CI)	kEH (95% CI)	kEH (95% CI)
<b>Önbevalláson alapuló anyai</b>					
<b>expozíció</b>					
Peszticidek	0,52 (0,11–2,50)	0,93 (0,25–3,51)	–	–	–
Műanyagok	0,96 (0,50–1,83)	0,71 (0,39–1,30)	0,41 (0,07–2,31)	0,83 (0,09–7,81)	0,44 (0,12–1,65)
Oldószerek	0,66 (0,26–1,68)	1,30 (0,59–2,89)	5,62 (0,58–54,0)	–	1,37 (0,30–6,33)
Nehézfémek	0,99 (0,52–1,92)	0,85 (0,45–1,59)	0,83 (0,14–4,82)	1,26 (0,09–17,8)	0,73 (0,23–2,30)
Egyéb	1,32 (0,75–2,33)	0,91 (0,56–1,50)	1,63 (0,53–5,01)	0,87 (0,13–5,59)	0,99 (0,43–2,25)
<b>Önbevalláson alapuló apai</b>					
<b>expozíció</b>					
Peszticidek	<b>1,85 (1,10–3,10)</b>	1,18 (0,68–2,04)	1,23 (0,37–4,08)	0,27 (0,03–2,50)	1,54 (0,66–3,60)
Műanyagok	0,80 (0,53–1,23)	1,26 (0,89–1,79)	1,96 (0,41–2,25)	1,43 (0,49–4,20)	1,28 (0,72–2,27)
Oldószerek	0,58 (0,29–1,14)	1,37 (0,81–2,30)	1,27 (0,39–4,07)	1,32 (0,28–6,12)	0,70 (0,29–1,71)
Nehézfémek	0,83 (0,55–1,23)	0,86 (0,60–1,22)	0,88 (0,39–2,00)	0,70 (0,22–2,10)	0,77 (0,44–1,36)
Egyéb	1,08 (0,59–1,98)	1,58 (0,99–2,50)	2,35 (0,84–6,62)	2,02 (0,45–9,09)	<b>2,08 (1,03–4,18)</b>



*Rövidítések: ASD: pitvari sövénydefektus, CI: konfidencia intervallum, EH: esélyhányados, FEM: foglalkozási expozíciós mátrix, kEH: korrigált esélyhányados, LVOTO: bal kamra kiáramlási obstrukció, RVOTO: jobb kamrai kiáramlási obstrukciók, PDA: nyitott ductus arteriosus,*

*VSD: kamrai sövénydefektus,*

***Vastagon szedett*** karakterek:  $p < 0,05$ .

*Zavaró tényezőként tekintettünk a veleszületett rendellenességek családi halmozódására, az anyai életkorra, az anyai iskolázottságra, paritásra, múltbéli abortusz előfordulására, anyai testtömegindexre, anyai dohányzásra és anyai perikoncepcionális folsavszedésre. Apák esetében zavaró tényezőnek tekintettünk az életkorra, iskolázottságra és apai dohányzásra.*

## 5. Megbeszélés

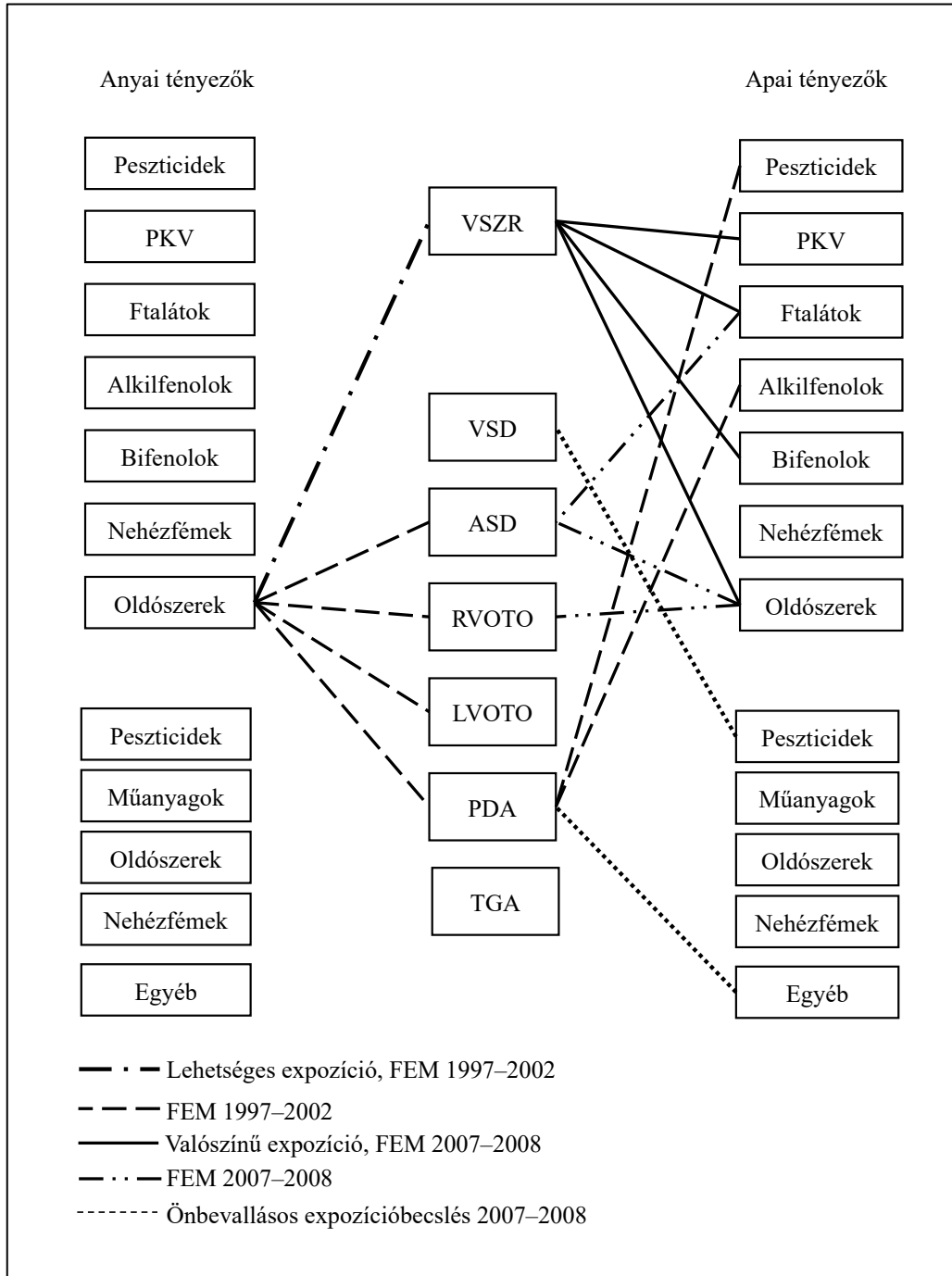
A foglalkozási expozíció és veleszületett szívrendellenességek összefüggésének eredményei, valamint a foglalkozási expozíciós mátrix és az önbevallásos foglalkozási expozíciós kérdőív becslésének az egyezése külön kerülnek megbeszélésre.

### 5.1. A veleszületett szívrendellenességek kialakulásának összefüggése a szülők foglalkozásával

Az 1997–2002. eset-kontroll vizsgálatban kapcsolatot találtunk az anyai oldószer expozíció és az összevonva vizsgált veleszületett szívrendellenesség között, továbbá a pitvari sövénydefektusok, a jobb és bal kamrai kiáramlási obstrukciók, valamint a nyitott ductus arteriosus altípusok esetében. Az apai hatásokról elmondható, hogy a peszticidekkel és alkilfenolokkal történő expozíciók csak a nyitott ductus arteriosus előfordulásával mutattak szignifikáns összefüggést.

A 2007-2008-as kutatásban ezzel szemben egyetlen anyai tényező sem bizonyult szignifikánsnak az összevonva vizsgált veleszületett szívrendellenességek tekintetében. Az apai hatások közül viszont a poliklórozott vegyületekkel, ftalátokkal, bifenolokkal és oldószerrel történő expozíciók emelték szignifikánsan az összevonva vizsgálat veleszületett rendellenességeket. Az apai peszticid-expozíció továbbá emelte a kamrai sövénydefektusok előfordulását, míg az apai ftalát- és oldószer-expozíciók emelték a pitvari sövénydefektusok előfordulását. Az apai oldószer-expozíció emellett a jobb kamrai kiáramlási obstrukciókkal is szignifikáns összefüggésben állt. Végezetül az egyéb vegyületekkel történő önbevallásos expozíció a nyitott ductus arteriosus előfordulásával volt szignifikáns kapcsolatban.

A könnyebb megértés érdekében az eredmények grafikus megjelenítését a 7. ábra tartalmazza.



**5. ábra.** Az 1997–2002-es és 2007–2008-as vizsgálat szignifikáns eredményeinek az összegzése

Rövidítések: ASD: pitvari sövénydefektus; FEM: foglalkozási expozíciós mátrix; LVOTO: bal kamrai kiáramlási obstrukció; PDA: nyitott ductus arteriosus; PKV: poliklórozott szerves vegyületek; RVOTO: jobb kamrai kiáramlási obstrukciók; TGA: nagyartériák transzpozíciója; VSD: kamrai sövénydefektus; VSZR: veleszületett szívrendellenességek.

### **5.1.1. A peszticidok és a veleszületett szívrendellenességek**

A peszticidok emberre kifejtett káros hatását több vizsgálat is kimutatta már, ami igen aggasztó olyan szempontból, hogy ezek a vegyszerek széles körben fordulnak elő a környezetünkben (1). A munkaköri peszticid-expozíció leginkább a mezőgazdasági foglalkozásokban dolgozókat érinti, akik az átlagpopulációhoz képest magasabb koncentrációkban találkoznak ezen anyagokkal azok előkészülete során, valamint a permetezés, illetve az ehhez használt eszközök tisztítása során, magyarázatot adva eredményeinkre (90). Sajnálatos módon a mezőgazdasági dolgozóknál akkor is magasabb peszticidszint mérhető, ha követik a biztonsági előírásokat (91,92).

Az apai peszticid-expozíció kapcsolatban állt a nyitott ductus arteriosus előfordulásával, illetve a kamrai sövénydefektusokkal. Az ezzel kapcsolatos megfigyeléseink összevágtnak más vizsgálatok eredményeivel. Egy több mint 300 000 újszülöttet vizsgáló eset-kontroll tanulmány azt találta, hogy az olyan lakhelyen, amelynek közelében peszticid-alkalmazás folyik, nagyobb arányban fordulnak elő pitvari sövénydefektusok és a nyitott ductus arteriosus (93). Egy másik tanulmány hasonló összefüggést talált a Fallot-tetralógia, a hipopláziás balszívfél, a coarctatio aortae, a kamrai és pitvari sövényhiányok esetében is (94). Az apák peszticiddel történő érintkezése az olyan tanulmányokban is szignifikáns összefüggést mutatott a veleszületett szívrendellenességekkel, amikben az expozícióra az apák önbevallása alapján igyekeztek következtetni (95).

### **5.1.2. Poliklórozott szerves vegyületek és a veleszületett szívrendellenességek**

A poliklórozott szerves vegyületek széles körben fordulnak elő a környezetben. Jelenlétük kimutatható a talajban, a vizekben, de szennyezhetik akár az élelmiszereinket, illetve légszennyezőként is előfordulhatnak, leginkább beltéren (96). A poliklórozott szerves vegyületekkel történő expozícióval kapcsolatos eredményeink egyezést mutatnak más vizsgálatokkal, amelyek kimutatták, hogy egyes veleszületett szívrendellenesség-altípusok, mint például a kamrai sövénydefektusok előfordulása gyakoribb, amennyiben a szülők perikonceptcionálisan kapcsolatba kerültek ezen vegyületcsoporttal (30).

Tanulmányunkban a poliklórozott szerves vegyületekkel történő expozíció az elektroműszeres és elektromos berendezésekkel dolgozók körét érintette leginkább. Ezen vegyületek gyakran fordulnak elő elektromos vezetékek szigetelésében vagy

transzformátorokban, feszültség szabályozókban, áramsűrítőkben, illetve elektromágnesekben, magyarázatot adva megfigyeléseinkre (97).

### **5.1.3. Ftalátok és a veleszületett szívrendellenességek**

A ftalátokat leggyakrabban műanyagok lágyítására alkalmazzák, de kozmetikumokban, festékekben és építkezési anyagokban is előfordulnak, ami magyarázatot adhat azon vizsgálatok eredményeire, amelyek nagyobb előfordulást tapasztaltak a veleszületett szívrendellenességek tekintetében az olyan foglalkozások esetében, mint például kozmetikusok, fodrászok, elektromos berendezésekkel foglalkozók vagy szobafestők-mázolók (67,98,99). A foglalkozási expozíció leginkább a levegőbe kerülő ftalátszemcsék útján történik (100).

Az általunk megfigyelt apai ftalát-expozíció szerepét más vizsgálatok is igazolták már a veleszületett szívrendellenességek tekintetében, azon belül is leginkább a pulmonális billentyűszűkület és kamrai sövénydefektus altípusokkal mutatott szorosabb összefüggést (30). A vizsgálatunkban az anyai ftalát-expozíció nem bizonyult szignifikáns kockázati tényezőnek. Az ezzel kapcsolatos eredmények nem egyértelműek a szakirodalomban. Bár más vizsgálatok sem találtak ilyen jellegű összefüggést az anyák körében, az anyai ftalát-expozíció szerepe mégis felmerült más vizsgálatokban a sövényhiányok, a nyitott ductus arteriosus, valamint a pulmonáris billentyűszűkület esetében (30).

### **5.1.4. Alkilfenolok és a veleszületett szívrendellenességek**

Vizsgálatunkban szignifikáns összefüggés állt fenn az apai alkilfenol-expozíció és a nyitott ductus arteriosus között. Egy másik tanulmány is ugyanerre a következtetésre jutott, de további veleszületett szívrendellenesség-altípusok esetében is felmerült már ezen vegyületcsoport szerepe, így például a pulmonális billentyűk szűkülete, a sövénydefektusok, illetve a coarctatio aortae esetében (30).

Eredményeink alapján az alkilfenol-expozíció leginkább a mezőgazdasági dolgozók, festők és vendéglátó-ipari egységekben foglalkoztatottak között fordult elő a leggyakrabban. Az alkilfenolok gyakori összetevői az ipari tisztítószereknek, de egyes esetekben előfordulhatnak háztartásokban használt tisztítószerekben, festékekben vagy éppen peszticidekben is (101,102). Az alkilfenolok ráadásul előfordulnak olyan

detergenszekben is, amelyeket étteremben is használnak, magyarázatot adva, hogy miért éppen ezekben a foglalkozásokban dolgozók voltak leginkább érintve vizsgálatunkban (103).

#### **5.1.5. Bifenolok és a veleszületett szívrendellenességek**

Kutatásunkban az apai bifenolexpozíció kapcsolatban állt a veleszületett szívrendellenességek előfordulásával. Az eredményeket azonban fenntartással kell kezelni az érintettek alacsony száma miatt. A bifenolok veleszületett szívrendellenességek megjelenésére kifejtetett hatásával kapcsolatban kevés tanulmány született, ugyanakkor szerepük felmerült egyéb veleszületett rendellenességek tekintetében, így például a központi- vagy perifériás idegrendszert érintő fejlődési rendellenességekben (104–106). Állatkísérletek is arra utalnak, hogy a bisfenol A képes megzavarni a szívfejlődést (107). A bifenolokat gyakran alkalmazzák vivőanyagokként a különböző hajfestékekben, ami megmagyarázhatja az általunk megfigyelt gyakoribb előfordulást a fodrászok körében (108). A bifenolok leggyakrabban mégis a műanyagokban fordulnak elő, többek között a fogászatban is használt egyes kompozitokban, lehetséges magyarázatot adva a fogorvosokkal és fogtechnikusokkal kapcsolatos megfigyeléseinkre (109,110).

#### **5.1.6. Oldószerek és a veleszületett szívrendellenességek**

Az oldószerekkel kapcsolatos megfigyeléseinket megerősítik más tanulmányok eredményei is, amelyek összefüggést állapítottak meg az anyai oldószer-expozíció és a veleszületett szívrendellenességek között, beleértve az olyan altípusokat is, mint például a kamrai sövénydefektusok és a jobb kamra kiáramlási obstrukciók (30).

Vizsgálatunkban az anyai oldószer-expozíció leggyakrabban a cipőelőállításal foglalkozó egyének, elektroműszerész, műanyag-feldolgozó, mosónő és vasalónő munkakörben foglalkoztatott személyek, festők és lakkozók körében fordult elő. Festők és lakkozók gyakran kerülnek kapcsolatba oldószerekkel munkájuk során, így például toluolt, illetve alifás, aliciklikus, valamint aromás szénhidrogéneket tartalmazó oldószerekkel (86). A különböző oldószerek továbbá előfordulnak a műanyag-előállításban, tisztítószerekben, illetve cipőkészítéshez használt ragasztókban is, magyarázatot adva a megfigyeléseinkre (111–113).

Az anyai oldószer-expozícióval kapcsolatban azonban meg kell említeni, hogy csak olyan foglalkozások esetén találtunk szignifikáns összefüggést, amelyek az alacsonyabb, lehetséges expozíciós besorolásba kerültek. Ráadásul az érintett anyák túlnyomó többsége háztartásban foglalkoztatott személy volt, így az anyákra vonatkozó eredményeinket fenntartással érdemes kezelni. Bár esetünkben az apai oldószer-expozíció is kapcsolatban állt egyes veleszületett szívrendellenesség-altípusokkal, más vizsgálatok ezt nem tudták alátámasztani.

#### **5.1.7. Egyéb tényezők szerepe a veleszületett szívrendellenességek**

Az önbevallásos foglalkozási expozíció vizsgálata során szignifikáns összefüggést találtunk a nyitott ductus arteriosus előfordulása és az egyéb foglalkozási expozíciós csoporttal, ami olyan tényezők lehetséges szerepére utal, amire nem kérdeztek rá a kérdőíves felmérés során. Miután a veleszületett szívrendellenességek oka többnyire ismeretlen, így keresni kell azokat a további faktorokat, amelyek fokozhatják azok megjelenését.

#### **5.1.8. Fontosabb foglalkozások körében előforduló vegyszerek részletesebb ismertetése**

Az alábbiakban részletesebben kerülnek bemutatásra a vizsgálatunkban leginkább érintett foglalkozásokban előforduló különböző endokrin diszruptorok hatásmechanizmusa.

##### **5.1.8.1. Elektroműszerészek, villanyszerelők**

Az elektroműszerészek és villanyszerelők foglalkozása igen sokrétű, és egyes fizikai ártalmak mellett számolni lehet különböző vegyi anyagok által okozott foglalkozási megbetegedésekkel is. Az elektroműszerészek és villanyszerelők mindennapi kapcsolatban állhatnak olyan műszaki berendezésekkel, amelyek számos különböző vegyi anyagot tartalmazhatnak, mint például égéskésleltetőket vagy poliklórozott szerves vegyületeket, de ki lehet emelni az elektromos vezetőket is, amelyekben szintén előfordulhatnak olyan endokrin diszruptor hatással bíró vegyületek, mint a ftalátok (98,114).

Az egyik legfontosabb, elektronikus berendezésekben használt égéskésleltető a tetrabromobiszfenol A, ami a biszfenol A halogénezéséből jön létre (114). Évente hozzávetőlegesen 60 000 tonna tetrabromobiszfenol A-t állítanak elő, és kutatások kimutatták, hogy 1977-től folyamatosan emelkedik a felnőttekben mért szérumszintje (114). Ráadásul a 0–4 éves korcsoportban is 1,6-3,5-szörös szérumkoncentráció-emelkedést figyeltek meg ugyanezen időszak alatt (114). A tetrabromobiszfenol A agonista szerepet tölthet be egyes pajzsmirigy-hormon receptorokon, de fokozhatja a növekedési hormon termelését is (114). Kutatások kimutatták azt is, hogy amennyiben terhes anyák ki vannak téve a tetrabromobiszfenol A hatásának, megemelkedik a központi idegrendszert érintő fejlődési rendellenességek előfordulása az utódok körében (114). Az apákban megfigyelt eredményeink a tetrabromobiszfenol A oxidatív stresszt kiváltó képességével állhatnak összefüggésben, ami többek között DNS-törésekhez vagy mutációkhoz is vezethet a hímivarsejtekben (73,115).

A poliklórozott szerves vegyületekről elmondható, hogy szintén mutagén hatással rendelkeznek (116). Kutatások igazolják, hogy az ilyen jellegű vegyületekkel történő expozíció hatására DNS-adduktok keletkeznek, amiben fontos szerepet játszik a purin bázis, illetve megnövekszik a kromoszóma-aberrációk és DNS-törések előfordulása, valamint a reaktív oxigéngyökök termelése is (116). Amennyiben ezen anyagok aktiválódnak a CYP rendszeren keresztül, úgy felerősödnek az előbb említett hatások, vagyis a különböző endokrin diszruptor képességű anyagok a CYP rendszer indukciója révén erősíthetik egymást hatását (116).

Az elektromos vezetékek műanyagának lágyítására gyakran alkalmaznak olyan anyagokat, amelyek endokrin diszruptor hatással bírnak, mint például a di-izobutil-ftalát (98). A különböző di-n-butyl-ftalátok jelenléte kimutatható az ondóban is, és ezáltal képesek közvetlenül is hatást gyakorolni a hímivarsejtekre, így például csökkenteni tudják a hímivarsejtek proliferációját, oxidatív stressz kiváltása révén különböző DNS-károsodásokhoz vezethetnek, illetve befolyásolják a DNS-repairben fontos szerepet játszó foszfatáz és tenzin homológ (PTEN)/protein kináz B (PKB) útvonalat is (117). A PKB útvonal aktivációja fontos szerepet tölt be a DNS-javító mechanizmusokban (117). A di-n-butyl-ftalátok metiláció révén képesek aktiválni az úgynevezett PTEN útvonalat, ami a PKB útvonal gátlása révén megakadályozza a különböző protektív faktorok aktiválódását (117). Vagyis a ftalátok hatása kettős, egyrészt az oxidatív stressz révén



károsítják a DNS-t, másrészt gátolják a DNS repair mechanizmusokat is, ezáltal nagyban képesek hozzájárulni a legkülönbélebb genetikai elváltozások spermiumban történő felhalmozódáshoz.

#### **5.1.8.2. Műanyag-feldolgozók**

A műanyagokkal foglalkozó személyek kapcsolatban kerülhetnek a legkülönbélebb endokrin diszruptor hatással bíró kémiai anyagokkal, mint például a ftalátok, a biszfenolok, a polibrómozott-difenil-éter vagy tetrabromobiszfenol A (118). A műanyagok elterjedésével ezen anyagok kimutathatók már a legkülönbélebb emberi szövetekben (118). Bár a felnőttekben jelen vannak olyan mechanizmusok, amelyekkel sikeresen képesek eliminálni ezen anyagokat a szervezetből, a placenta és a magzat nem rendelkeznek egy ehhez hasonlóan kifejtett enzimatis rendszerrel, így magasabb koncentrációkban lehetnek kitéve ezen anyagoknak (118). Miután a ftalátok hatását már érintettem előzőleg, most általánosan a biszfenolokra, illetve azok hatásmechanizmusára fogok összpontosítani, miután az előbbieken csak a tetrabromobiszfenol A került említésre.

Kutatások igazolják, hogy egyes biszfenolok képesek az olyan epigenetikai változások indukálására is, mint például a kóros metiláció (118). Állatkísérletek is azt sugallják, hogy a biszfenolokkal történő expozíció hatására csökkenhet a Hemeobox A10 metilációja (118). A Homeobox A10 gén egy olyan transzkripciós faktort kódol, ami központi szerepet tölt be az embriogenezisben (118). A Homeobox A10 hypometilációjának hatására zavart szenvedhet egyes olyan gének expressziója, amik fontos szerepet töltenek be a magzat megfelelő fejlődésében (118).

A biszfenolok emellett a mikroRNS-ek funkcióját is képesek befolyásolni. A mikroRNS-ek fontos szerepet töltenek be egyes gének gátlásában azáltal, hogy komplement módon kötődnek az mRNS egyes régióihoz (118). A biszfenolok hatására olyan mikroRNS-ek aktiválódhatnak, mint a mikroRNS (miR) 217 vagy a miR-608. A miR-217 egyik hatása az endotél sejtek korai öregedése lehet, míg a miR-608 gátolni tudja a sejtciklust és megzavarhatja a sejtek túlélését (118). Más mikroRNS-ek ezzel szemben gátlás alá kerülnek a biszfenolok hatására, aminek egyik következménye a SOX gének (nemet meghatározó Y régióval kapcsolatos magas motilitású csoport box génje)

megváltozott expressziója, amelyek különösen fontosak a nemi differenciálódásban, illetve a magzat fejlődésében (118).

A biszfenolok emellett képesek befolyásolni a placenta fejlődését is, ami szintén szerepet játszhat egyes veleszületett szívrendellenességek kialakulásában (118). A placentáció zavarai többek között placenta-elégtelenséghez vezethetnek, amely összefüggést mutat a szeptumokat érintő veleszületett szívrendellenességekkel, illetve a különböző konotrunkális szívelváltozásokkal is (119).

Állatkísérletek igazolják továbbá azt is, hogy a biszfenolok képesek befolyásolni a spermiumokat azáltal, hogy fokozzák azok DNS-ének a fragmentációját, de epigenetikai elváltozásokat is képesek indukálni, illetve meg tudják zavarni a DNS repair mechanizmusokat is a hímivarsejtekben (120).

### **5.1.8.3. Fogorvosok és fogászati technikusok**

Vizsgálatunkban a biszfenolokkal történő expozíció szignifikáns összefüggésben állt a veleszületett szívrendellenességekkel. Amikor megvizsgáltuk az érintett személyek foglalkozását, azt találtuk, hogy a fogorvosok és fogászati technikusok nagyobb arányban kerülhetnek kapcsolatba a különböző biszfenolokkal. Miután már előzőleg ismertettem a biszfenolok hatásmechanizmusát, így az elkövetkezőkben inkább a biszfenoloknak a fogászati vonatkozásaival szeretnék foglalkozni.

Az 1962-ben kifejlesztett úgynevezett biszfenol A-glicidil-metakrilát (BIS-GMA) polimer, ami a metakrilát és a biszfenol A reakciójából jön létre, nagy népszerűségnek örvendett miután jobb biológiai, mechanikai és esztétikai tulajdonságokkal rendelkezett, mint a korábban használt anyagok (121). A BIS-GMA polimert kezdetben kisebb tömésekben használták, leginkább az elülső fogakban, miután az itt jelenlévő mechanikai erők kevésbé erősek (121). Idővel azonban elkezdték használni a hátsó fogakon is, miután felismerték a fogászati szempontból kedvező tulajdonságait (121). A restoratív fogászatban mutatkozó térnyerése hatására egyre nagyobb figyelmet szenteltek ezen polimerre, és a kutatók hamar felismerték, hogy egyrészt kioldódása révén megjelenhet a betegek nyálában, másrészt csiszolása során a fogorvosok is ki lehetnek téve ezen anyagcsoportnak (121,122).

Bár a vizsgálatunk során a nehézfémek nem álltak szignifikáns összefüggésben a veleszületett szívrendellenességekkel, mégis szeretnék tenni egy rövid kitérőt, miután a

különböző endokrin diszruptor hatású vegyületek felerősíthetik egymás hatását, amennyiben az egyén egyszerre kerül velük kapcsolatba. Kutatások igazolják, hogy a fogorvosok vérében magasabb higanykoncentráció mérhető a töméshez használt amalgámmal történő expozíció révén (123). A higany egy olyan fém, amely többek között endokrin diszruptor hatással is bír (124). A higany bizonyítottan mutagén hatású is, amelynek egyik közvetítője a hidrogén-peroxid indukciója (125). Emellett a higany közvetlenül is képes kötődni a DNS-hez a timidin bázisokon keresztül (125). Az okozott génelterések típusa dóziszfüggő. Alacsonyabb koncentrációban elsősorban pontmutációk jönnek létre, míg magasabb koncentrációkban inkább deléciók fordulnak elő (125). A higany-DNS komplexek további hatása az, hogy befolyásolják a kromatin struktúráját, ezáltal megzavarják a különböző DNS-repair mechanizmusokat is (125). Összességében elmondható, hogy a ftalátokhoz és a biszfenolokhoz hasonlóan a higany DNS-károsító hatásának egyik közvetítője az oxidatív stressz, illetve a nem megfelelő módon működő DNS-javító mechanizmusok (125).

#### **5.1.8.4. Fodrászok**

A fodrászok számos kozmetikai termékkel dolgoznak a napjuk során, amelyekben több száz különböző vegyi anyag található. Körükben különösen nehéz meghatározni egy-egy vegyszernek az izolált hatását, miután egyszerre kerülnek kapcsolatba több különböző anyaggal (126). Ráadásul az expozíció mértéke is változik az elvégzett tevékenységtől függően, ami megnehezíti a pontos expozíciónak a becslését (126). A vegyszerek felszívódás történhet közvetlenül a bőrön keresztül, de a levegőbe kerülve a tüdőn keresztül is (126).

A kutatások fényében elmondható, hogy a fodrászok körében gyakrabban fordulnak elő az olyan események, mint a spontán vetélés, koraszülés, alacsony születési súly, veleszületett rendellenességek és egyes daganatok, így például a neuroblasztóma vagy egyes vesedaganatok (127). Kevesebb információ áll rendelkezésre viszont a szalonokban mért kémiai anyagok szintjéről. Egy kutatás kimutatta, hogy a fodrászok munkakörnyezetében különböző daganatkeltő anyagok fordulhatnak elő, mint például a benzol, a diklórmétán vagy az etilbenzol. A fodrászok emellett olyan vegyszerekkel is dolgoznak, amelyek reprotoxikus hatást képesek kiváltani, mint például a hexán, a

metoxipropanol, a különböző ftalátok vagy az olyan oldószerek, mint a benzol és toluol (126).

Miután a ftalátok hatásmechanizmusát már érintettem, most elsősorban az oldószerek lehetséges hatásmechanizmusával szeretnék foglalkozni. Az egyik leggyakrabban vizsgált oldószer a benzol, amely igazoltan képes pontmutációkat vagy bázispár-kicserélődést okozni (128). Ezt többféle úton érheti el: egyrészt az oxidatív stresszen keresztül, másrészt a DNS repair mechanizmusok megzavarása révén (128).

Kutatások igazolják, hogy a benzolexpozíció hatására többek között fokozódik a reaktív oxigéngyököknek a képződése is, ami különböző károsodásokhoz vezet a DNS-ben (128). Az oxigéngyökök által indukált DNS-károsodás hatására aktiválódik a DNS-függő protein kináz katalitikus alegységének (DNS-PKcs) útvonala (128). A DNS-PKcs útvonal szerepet játszik többek között a nem homológ DNS-végek egyesítésében, amely fontosnak tűnik a benzol által okozott kettős törések helyreállításában. A DNS-PKcs útvonal által beindított repair mechanizmus viszont különösen hajlamos a különböző hibák felhalmozására, és ezáltal a misrepair is hozzájárulhat a benzol által okozott genetikai instabilitáshoz (128). A benzol továbbá epigenetikai változások kiváltására is képes, mint például a DNS-metiláció, de a mikroRNS-ek szintjén is kifejti hatást, amiknek jelentőségét már előzőleg is bemutattam (128). A benzol emellett képes depolarizálni a mitokondriumok belső membránját is, ami végső soron a sejtek apoptózisához vezet, és ezáltal megzavarhatja a különböző szervek és szervrendszerek kialakulási folyamatát (128).

Bár a fodrászok körében mért vegyi anyagok egyenként nem feltétlenül haladják meg az előírt szinteket, ez az alacsony, de folyamatos expozíció mégis hatással lehet az emberi szervezet genetikai állományára (126). Miután a fodrászok számos anyaggal találkoznak mindennapjuk során, ezen anyagok akár additív, de akár szinergista módon is hathatnak egymásra (126). Ez különösen fontos szempont lehet a biztonsági határértékek meghatározásánál, miután a jelenleg érvényben lévő határértékek sokszor az egyes anyagokra külön kerülnek meghatározásra (126).

#### **5.1.8.5. Mezőgazdasági dolgozók**

A mezőgazdasági dolgozók számos peszticiddel találkoznak foglalkozásuk során. Vizsgálatunkban a peszticid-expozíció elsősorban a férfiak körében volt szignifikáns, így

az elkövetkezőkben a peszticidek férfi reprodukív rendszerre kifejtett hatásaival szeretnék foglalkozni.

A peszticidek a spermiumok differenciálódási folyamatának teljes spektrumát képesek befolyásolni (129). Képesek a spermiumok prekursorainak az irreverzibilis károsítására, de a peszticidexpozió hatására zavart szenvedhet a spermiumok struktúrája, illetve egyéb funkcionális paraméterei is (129). Ez utóbbi két hatás addig érvényesül, amíg az adott vegyület jelen van a szervezetben (129). Miután a szervezet eliminálja azt, a spermiumok differenciálódása is helyre áll (129). A peszticidek emellett képesek megzavarni a Sertoli sejtek működését is, amelyek szintén központi szerepet töltenek be a spermiumok differenciálódásában (129).

A peszticidek spermiumokra kifejtett funkcionális és morfológiai elváltozásain kívül meg kell említeni a spermiumok örökítőanyagára kifejtett hatásait is. Peszticid-expozió hatására ugyanis növekszik a DNS fragmentációja, de gyakrabban fordulnak elő a különböző kromoszómákat érintő számbeli elváltozások is (130). A kromoszómaaberrációk mellett, a peszticid-expozió hatására nagyobb arányban fordulnak elő az olyan jelenségek is, mint a testvérkromatid-kicserélődés, illetve a mikronukleóluszok sérülése (131). Ez különösen azok körében volt gyakoribb, akik hosszantartó peszticid-expozióknak voltak kitéve (131).

#### **5.1.9. A nem szerepe az egyes veleszületett rendellenességek hátterében**

Amennyiben az előzőleg említett szignifikáns expoziók körében megvizsgáltuk a veleszületett szívrendellenességgel világra jött újszülöttek nemét, azt találtuk, hogy az érintettek valamivel gyakrabban voltak fiúk. Megfigyelésünk összevág egy nagyobb szabású metaanalízissel, ahol azt találták, hogy a fiúk körében hozzávetőlegesen 26%-kal volt magasabb a különböző veleszületett rendellenességek kialakulásának kockázata a lányokhoz képest (132). Ennek hátterében feltehetőleg a lyonizáció állhat (133). Annak érdekében, hogy egy női nemű újszülöttben csak egyszer kerüljön kifejeződésre a két nemi X kromoszómán lévő azonos gének, az egyik gén inaktiválódik. Amennyiben a női nemű újszülött egyik X kromoszómája valamilyen sérülést hordoz, akkor az érintett gén inaktiválódhat, így csak az egészséges génkópia kerül kifejeződésre (133). Fiúk esetében erre viszont nincs lehetőség, ami magyarázatot adhat arra, hogy körükben miért gyakoribb a különböző veleszületett szívrendellenességek előfordulása.

### 5.1.10. A veleszületett szívrendellenességek családi halmozódása

Az eredmények alapján elmondható, hogy azon újszülöttek körében, akik valamilyen veleszületett szívrendellenességgel jöttek a világra, gyakrabban fordultak elő a különböző veleszületett rendellenességek a családon belül. Mindez arra utalhat, hogy a veleszületett szívrendellenességek kialakulásában szerepet játszhatnak bizonyos öröklött genetikai faktorok is, amik a fentiekben is említett szerzett hatások mellett szintén hozzájárulnak a genetikai instabilitáshoz. Az alábbiakban csak azon veleszületett szívrendellenességi altípusok családi halmozódásával kapcsolatos genetikai vonatkozásokat szeretném bemutatni, amelyek kialakulásában a különböző endokrin diszruptor képességgel bíró anyagok szignifikáns kockázati tényezőnek bizonyultak, így például a pitvari és kamrai sövénydefektusok, a bal és jobb kamrai kiáramlási obstrukciók, valamint a nyitott ductus arteriosus.

A családi halmozódást mutató pitvari sövénydefektusok hátterében például gyakran fedezhető fel a *MYH6*, illetve az *alfa-szíveredetű aktin* gének mutációi, amik olyan fehérjéket kódolnak, amik fontosak a szívizomzat összehúzódása szempontjából (134). A veleszületett kamrai sövénydefektusok kialakulása esetében viszont az olyan családban halmozódó gének mutációi töltenek be fontos szerepet, amelyek a szívizomzat sejteinek a fejlődését befolyásolják, így például a *TBX5* vagy a *GATA4* gének (134). Emellett számos egyéb gén szerepe is felmerült a kamrai sövénydefektusok hátterében, amik viszont a szívizomsejtek felépítésére vannak hatással (134). A bal kamrai kiáramlási obstrukciók családi halmozódásban ezzel szemben az úgynevezett *NOTCH1* gén játszik fontos szerepet, ami a sejten belüli jelátvitelt segíti elő. Emellett az olyan tényezők is fontosnak tűnnek a bal kamrai kiáramlási obstrukciók öröklődése szempontjából, mint a 7-es és 11-es kromoszóma egyes szakaszainak a deléciói (134). A jobb kamrai kiáramlási obstrukciók öröklődésében viszont az olyan gének (pl. *BRAF*, *MEK1*, *MEK2*, *KRAS* gének) szerepe merült fel, amik a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) útvonalban töltenek be valamilyen szerepet (134). A MAPK útvonal feladata a sejt felszínén elhelyezkedő receptorok jelének a DNS felé történő közvetítése (134). Végül a nyitott ductus arteriosus kialakulásában fontos szerepet játszanak a *MYH11* gén mutációi, ami egy olyan fehérjét kódol, ami részt vesz az ereket körülvevő izmok összehúzódásában (134).

Jelenleg viszonylag kevés információ áll a rendelkezésre az egyes elváltozások családi halmozódásában szerepet játszó genetikai tényezőkről. Annak érdekében, hogy jobban fel lehessen tárni a veleszületett szívrendellenességek öröklődésével kapcsolatos faktorokat, további vizsgálatok szükségesek.

## **5.2. Az expozíciós mérőeszköz-eredmények egyezésének értelmezése**

A 2007-2008-as kutatásunkban lehetőségünk nyílt a foglalkozási expozíció becslésére használt foglalkozási expozíciós mátrix és önbevalláson alapuló módszerek egyezésének vizsgálatára. Ezt egyedül a peszticidek, nehézfémek és oldószerek esetében lehetett elvégezni, miután a többi esetben eltérő megnevezések szerepeltek a két különböző módszerben. A foglalkozási expozíciós mátrix és az önbevallásos kérdőívek által végzett becslés egyezését vizsgálva azt találtuk, hogy az anyai peszticid-, nehézfém- és oldószer-expozíció gyenge egyezést, míg az apai peszticid-, nehézfém- és oldószer-expozíció szerény egyezést mutatott. Ennek magyarázatai lehetnek az egyes módszereket érintő különböző torzító hatások.

A foglalkozási expozíciós mátrixok legnagyobb hátránya az, hogy nem képesek egyéni szinten meghatározni az expozíció mértékét, illetve nem veszik figyelembe a munkanap során jelentkező expozíció mértékének ingadozását (83). A foglalkozási-expozíciós mátrixok mellett érzékenyek a téves besorolásból eredő torzításokra is (83). Továbbá figyelembe kell venni, hogy vizsgálatunkhoz egy másik országban kifejlesztett foglalkozási expozíciós mátrixot alkalmaztunk. Bár egyes kutatásokban sikeresen tudták alkalmazni a más országokban kifejlesztett foglalkozási expozíciós mátrixokat, ezen eszközök mégis inkább egy adott ország foglalkozási sajátosságait veszik figyelembe, ami sokszor téves eredményekhez vezethet az országok közti különbségek miatt (83,135). A foglalkozási expozíciós mátrixok egyezése az egyéni szinten végzett biológiai méréséssel igen eltérő lehet. Egyes kutatások alacsony egyetértést tártak fel, mások viszont mérsékelt vagy jó egyetértést, megint mások pedig hasonló pontosságot figyeltek meg a módszerek között (83). Ráadásul egyes bifenolok esetében a foglalkozási mátrixok olykor pontosabbak lehetnek, mint a szérum méréséből adódó eredmények, miután egyes bifenolok felezési ideje igen rövid a szervezetben (136). Amennyiben a mátrixokat az önbevallásos felmérésekkel, illetve az egyéni szinten végzett szakértői

becslésekkel vetették össze, hasonló variabilitást figyeltek meg a pontosságukat illetően (83).

Az önbevallásos foglalkozási expozícióra vonatkozó kérdőívek ezzel szemben leginkább a visszaemlékezési torzításra érzékenyek. A válaszadók könnyebben képesek felidézni egyes anyagokkal történő expozíciót, amennyiben a felsorolásban nem a kémiai anyagok pontos szakmai megnevezései szerepelnek, hanem oly módon vannak feltüntetve, hogy könnyen felismerhetők legyenek (83). Ez viszont az expozíció túlbecsléséhez is vezethet, ami a mi vizsgálatunkban is jelen lehetett. A felidézés pontosságát továbbá a foglalkozások jellege is befolyásolja (83). Egyes feladatokért felelős dolgozók (pl. mezőgazdászok, akik sokszor maguk szerzik be a különböző vegyszereket) pontosabban képesek felidézni az expozíciókat más munkakörben dolgozókhöz képest (pl. kertészek, akik a munkáltató által beszerzett vegyszerekkel dolgoznak) (83). A visszaemlékezést továbbá az is torzíthatja, hogy a munkavállalók könnyebben idéznek fel olyan expozíciókat, amelyeket könnyű érzékelni (pl. szaglás által) (83).

A két módszer pontosságát illetően elmondható, hogy az önbevallásos expozícióbecslés magasabb szenzitivitással és hasonló specificitással rendelkezik a foglalkozási expozíciós mátrixokhoz képest (83). Az önbevallott foglalkozási expozícióbecslés, illetve a foglalkozási expozíciós mátrixok egyezése az olyan megbízhatóbb módszerekkel, mint a szakértői becslés, a környezeti monitorozás és az egyéni mintából vett expozíciómeghatározás, széles keretek között mozog, vagyis egyes vizsgálatok magas egyezést találtak a módszerek között, mások viszont rendkívül alacsonyat (83). Mindezeket figyelembe véve elmondható, hogy bár a foglalkozási expozíciós mátrixok és önbevallásos kérdőívek alkalmasak a foglalkozásból eredő expozíciós hatások vizsgálatára, az általuk nyert eredményeket érdemes kiegészíteni egyéni szintű biológiai és környezeti monitorozásból eredő adatokkal. Amennyiben ezen adatok nem állnak rendelkezésre, az önbevallásos és a foglalkozási expozíciós mátrix által végzett expozícióbecslési módszerek közötti választást függővé kell tenni a foglalkozás típusától, hisz egyes foglalkozásokban a dolgozók nagyobb pontossággal tudják felidézni az expozíciót a más munkakörökben dolgozókhöz képest (83).



### 5.3. Hipotézisek összevetése az eredményekkel

1. **Hipotézis:** *Feltételezem, hogy leginkább az apai, de az anyai endokrin diszruptorokkal történő expozíció is kapcsolatban fog állni a veleszületett szívrendellenességekkel, amennyiben azokat összevonva vizsgálom.*

Feltételezésem beigazolódott. Megállapítható, hogy az apai foglalkozási expozíciók közül a poliklórozott vegyületekkel, ftalátokkal, bifenilekkel és oldószerekkel történő expozíciók álltak szignifikáns összefüggésben az összevonva vizsgált veleszületett szívrendellenességek előfordulásával. Az anyai hatások közül egyedül az oldószerekkel történő expozíció emelte meg az összevonva vizsgált veleszületett szívrendellenességek előfordulását.

2. **Hipotézis:** *Feltételezem, hogy mind az anyai, mind pedig az apai endokrin diszruptorokkal történő foglalkozási expozíció kapcsolatban fog állni egyes veleszületett szívrendellenességi altípusokkal, mint például a pitvari és kamrai sövénydefektusok, a jobb és bal kamrai kiáramlási obstrukciók, a nyitott ductus arteriosus és a nagyerek traszpozíciója.*

Feltételezésem beigazolódott. Amennyiben foglalkozási expozíciós mátrixszal történt az expozíció becslése, az anyai oldószer expozíció kapcsolatban állt a pitvari sövénydefektusok, a jobb és bal kamrai kiáramlási obstrukciók, valamint a nyitott ductus arteriosus előfordulásával. Ezzel szemben az apai foglalkozási expozíciós mátrixszal nyert eredmények alapján elmondható, hogy például a peszticidexpozíció és az alkilfenolokkal történő expozíció szignifikáns összefüggésben állt a nyitott ductus arteriosus előfordulásával. Az apai peszticidexpozíció továbbá megemelte a kamrai sövénydefektusok előfordulását is, míg a ftalátokkal és oldószerekkel történő expozíciók megemelték a pitvari sövénydefektusok előfordulását. Az oldószerek emellett szignifikáns összefüggésbe álltak a jobb kamrai kiáramlási obstrukciókkal is. Amennyiben az önbevallásos expozícióval történt az expozíció becslése, egyedül az oldószerekkel történő, illetve az egyéb szerekkel történő önbevallásos apai expozíció állt összefüggésben a kamrai sövénydefektusokkal, valamint a nyitott ductus arteriosus előfordulásával.

3. **Hipotézis:** *Feltételezem, hogy a foglalkozási expozíciós mátrix eredményei, valamint az önbevallásos expozícióbecslék eredményei, azok módszertani különbözőségeiből adódóan, mérsékelten fognak egyezni egymással.*

A hipotézisem nem igazolódott be, hisz az anyák esetében enyhe egyezést találtunk, míg apák esetében szerény egyezést találtunk.

#### 5.4. Eset-kontroll vizsgálataink erősségei

Magyarországon jelenleg nem vizsgálják a veleszületett szívrendellenességek által érintett újszülöttek szüleinek endokrin diszruptorokkal történő expozícióját biológiai mintából, de a foglalkozási expozíciós mátrixszal, valamint az önbevallásos foglalkozási expozícióval végzett felméréssel indirekt módon mégis lehetőségünk nyílt az endokrin diszruptorok hatásának elemzésére. Vizsgálataink erősségei közé tartozik, hogy a kérdőíveknek köszönhetően számos zavaró tényező hatását ki tudtuk zárni, mint például dohányzás, alkoholfogyasztás, iskolázottság, terhesség során szedett gyógyszerek, anyai betegségek stb. Továbbá az esetekhez nem, születési idő és lakóhely alapján voltak párosítva a kontrollok, ezzel is csökkentve ezen tényezők zavaró hatását. Bár az eset-kontroll vizsgálatok nem alkalmasak arra, hogy közvetlenül kockázatot mérjenek, az esélyhányados és relatív kockázat hasonlóak lehetnek ritka megbetegedések esetében, illetve amennyiben a kontrollok kiválasztása rövidebb idővel az esetek beválogatása után történik, megelőzhetővé téve ezzel a dinamikus populációkból eredő torzítást (137). Amennyiben a kontrollok sokkal később kerülnek beválogatásra, akkor az egyes expozíciók, amelyek idővel változnak, torzításhoz vezethetnek. Ha egy populációban csökken például a dohányzás mértéke, ez ahhoz vezethet, hogy a később beválogatott kontrollok körében alacsonyabb dohányzást fognak mérni, mintha a kontrollok rövidebb idővel az esetek után kerültek volna beválogatásra. Ez a valóságnál magasabb esélyhányadoshoz fog vezetni. Miután a kontrollok hozzávetőlegesen egy hónappal az esetek után kerültek beválogatásra, így ezen torzítás hatása elenyésző lehetett.

Prospektív vizsgálatokhoz nagyon nagy számú egyént kellene toborozni, hogy értékelhető számban jelentkezzenek az olyan ritka betegségek, mint a veleszületett rendellenességek, így az eset-kontroll vizsgálatok továbbra is az egyik legmegbízhatóbb

módszert képviselik arra, hogy azonosítsuk ezen ritka betegségecsoport háttérében húzódo különböző kockázati tényezőket.

### **5.5. A vizsgálataink korlátai**

Végezetül meg kell említeni a vizsgálatainkat érintő korlátokat is. Tekintve, hogy a veleszületett szívrendellenességek etiológiája túlnyomórészt ismeretlen, így egyéb szülői, potenciálisan zavaró tényezők ismerete fokozta volna eredményeink pontosságát. Ez különösen az apákra igaz, akiknél lényegesen kevesebb információ állt a rendelkezésünkre. Egy másik korlát a nagyszámú összehasonlításból ered, ami megemelte a fals pozitív eredmények előfordulásának valószínűségét, így eredményeink esetében nem zárható ki a véletlen szerepe. Az altípusok vizsgálata során pedig tovább növeltük az összehasonlítások számát, aminek hatására nagyon kis elemszámok szerepeltek az egyes csoportokban, így ezek szintén fokozhatták a fals eredmények előfordulásának valószínűségét. Az egyes peszticideket és nehézfémeket emellett nem vizsgáltuk külön-külön, ami azért lehet problémás, mert az olyan fémek vagy peszticidek, amelyeknek nincs hatása a veleszületett szívrendellenességek megjelenésére, elfedhették az olyan potenciális veszélyes peszticidek és fémek hatását, mint például az ólom, amely szintén felmerült mint kockázati tényező a veleszületett szívrendellenességeket illetően (30). Vizsgálataink továbbá lehetetlenné teszik az egyes endokrin diszruptorok hatásának vizsgálatát külön-külön, miután egy adott foglalkozáson belül a dolgozó akár több különböző vegyszernek is ki lehetett téve egyszerre. Az eset-kontroll vizsgálatok mindemellett különösen a visszaemlékezési torzításra érzékenyek. Ennek hatása minimális lehet a vizsgálatunkban, miután csak a szülők fogantatás körüli foglalkozására vonatkoztak a kérdések. Az általunk alkalmazott és adaptált foglalkozási expozíciós mátrix legnagyobb hiányossága, hogy nem került validálásra biológiai és környezeti monitorozásból nyert adatokkal. Eddigi vizsgálatok szerint például a fodrászok körében mégsem magasabb a ftalátexpozíció, mint a háttérexpozíció, annak ellenére, hogy a foglalkozási expozíciós mátrix alapján a legmagasabb, valószínű kategóriába kerül besorolásra ez a foglalkozás (138). Ezzel szemben az alkilfenolok vagy peszticidek esetében a foglalkozási expozíciós mátrix által nyert eredmények lényegesen megbízhatóbbnak tűnnek (138).

## 6. Következtetések

Az 1997–2002-es és 2007–2008-as vizsgálat eredményei alapján a következőket lehet levonni:

1. Összefüggést találtunk az anyai oldószer-expozíció és valamennyi veleszületett szívrendellenességek között. Az apák esetében hasonló összefüggést találtunk az összevont vizsgált veleszületett szívrendellenességek között, illetve a ftaláttal, poliklórozott szerves vegyületekkel, bifelnilekkel és oldószerekkel történő expozícióval kapcsolatban is. Kutatásunk arra utal, hogy az endokrin diszruptorok felelősek lehetnek a veleszületett szívrendellenességek előfordulásáért, és megfigyeléseink megerősítik más cikkek eredményeit az apák esetében (30). Az egyedüli kivétel a bifenolexpozíció, ami összességében nagyon kevés embert érintett, így eredményeinkben nem zárható ki a véletlen szerepe. Anyák esetében ezzel szemben a szakirodalomban számos más tényező is felmerült az oldószereken kívül, mint például az anyai ftalát- vagy peszticidexpozíció (30).
2. A veleszületett szívrendellenesség-altípusokat vizsgálva az anyai oldószer-expozíció emelte a pitvari sövénydefektusok, a jobb és bal kamrai kiáramlási obstrukciók és a nyitott ductus arteriosus előfordulását. Apák esetében szignifikáns összefüggést találtunk a peszticidok és a nyitott ductus arteriosus között, valamint a kamrai sövényhiányok között, míg az apai alkilfenol expozíció csak a nyitott ductus arteriosus előfordulásával állt összefüggésben. Az apai oldószerexpozíció ezzel szemben leginkább a pitvari sövénydefektusok és a jobb kamrai kiáramlási obstrukciók előfordulását fokozta. Ez utalhatna arra, hogy az egyes veleszületett szívrendellenességi altípusoknak más az etiológiája, de talán helytállóbb az a következtetés, miszerint az expozíció időbelisége a fontosabb, vagyis hogy az adott expozíció a szívfejlődésnek melyik stádiumában jelentkezik. Amennyiben a szeptumok kialakulása során jelentkezik az expozíció az anyai szervezetben, ez szerepet játszhatnak például a sövényhiányok kialakulásában. Ugyanakkor fontos hangsúlyozni, hogy a vizsgálatunkban az apai tényezők voltak fontosabbak. Tehát az endokrin diszruptorok

spermiumokban létrehozott DNS-szintű elváltozások típusa és lokalizációja is szerepet játszhat abban, hogy melyik veleszületett szívrendellenesség alakul ki.

3. Az érintett anyai foglalkozásokat vizsgálva elmondhatjuk, hogy a cipőelőállítási munkakörben, elektroműszerész, műanyag-feldolgozó, mosónő és vasalónő munkakörben foglalkoztatott anyák esetében magasabb volt a veleszületett szívrendellenességeknek az előfordulása az utódjaik körében. Ugyanilyen hatással lehet, ha az apák mezőgazdaságban vagy vendéglátóiparban vannak foglalkoztatva, illetve ha festőkként, elektroműszerészként, elektromos szerelőként, fodrászként, fogorvosként vagy fogászati technikusként dolgoznak. A szakirodalmat figyelembe véve elmondható, hogy a fenti foglalkozások közül különösen a fodrászok, elektroműszerészek, elektromos szerelők, műanyag-feldolgozók, illetve mezőgazdaságban dolgozók lehetnek nagyobb veszélyben a veleszületett szívrendellenességek tekintetében (30). A többi foglalkozás kevésbé fordul elő a nemzetközi szakirodalomban.
4. A foglalkozási expozíciós mátrix és önbevallásos kérdőívek által becsült expozíciók egyezését vizsgálva azt találtuk, hogy az anyai peszticid-, nehézfém- és oldószerexpozíció gyenge egyezést, míg az apai peszticid-, nehézfém- és oldószerexpozíció enyhe egyezést mutatott. Megfigyeléseink megerősítik, hogy az egyes mérőeszközök eredményei nem igazán egyeznek egymással, amit egy másik, kifejezetten a mérőeszközök összehasonlításával foglalkozó cikk is alátámaszt (83).

A fentieket figyelembe véve a következő, megelőzéssel kapcsolatos javaslatokat tenném:

1. Jelen kutatásunkból kitűnik, hogy a megfelelő munkahelyi kémiai biztonsággal csökkenteni lehetne a veleszületett szívrendellenességek előfordulását. A megfelelő védőintézkedésekkel, mint például a levegőbe kerülő fialátszemcsék inhalációja elleni védelemmel, csökkenteni lehetne a munkavállalók expozícióját (100). Mindez kedvezően befolyásolhatná nemcsak a veleszületett rendellenességek előfordulását, hanem számos egyéb kóros állapot előfordulását is, mint a sterilitás vagy az infertilitás (68).
2. A megfelelő védőeszközök azonban nem feltétlenül elegendőek, mint például a peszticidek esetében sem, ahol a védőfelszerelés viselése mellett is magasabb

pesticid-szintet lehet mérni a dolgozók vérében (91,92). Az ilyen foglalkozások esetében a biológiai monitorozás felhívhatná a figyelmet a legkockázatosabb dolgozókra, akiknél a munkabeosztás átrendeződésével lehetne elfogadható szint alá csökkenteni az expozíció mértékét.

3. Különösen fontos lenne egyes veszélyeztetett munkahelyek folyamatos monitorozása. Egy hazai kutatás például megállapította a kórházi nővérek monitorozása révén, hogy körükben magasabb a kromoszóma-aberrációk előfordulása, amennyiben citosztatikum-tartalmú készítményeket kezelnek (139). Megfelelő határértékek megállapításával és betartatásával, a dolgozók képzésével, motiválásával és egészségük monitorozásával csökkenteni lehetne körükben a különböző károsító hatásokkal történő expozíciót és ezáltal a nem kívánt egészségi hatások megjelenését (140).
4. Miután mind a foglalkozási expozíciós mátrixok, mind pedig az önbevallásos kérdőívek pontosságát számos tényező befolyásolhatja, így a kutatás során a kettő közötti módszer kiválasztását függővé kell tenni a foglalkozás jellegétől. Az eredményeket továbbá érdemes kiegészíteni biológiai és környezeti monitorozásból származó adatokkal a pontosabb becslés érdekében.
5. Vizsgálatunk segítségével azonosítottunk egyes foglalkozásokat, amelyek hajlamosíthatnak a veleszületett szívrendellenességek kialakulására. Miután egyes betegségek, szedett gyógyszerek vagy vérparaméterek jelenléte felhívhatja a szűrésben dolgozók figyelmét a veleszületett szívrendellenességek magasabb előfordulási valószínűségére, a foglalkozások is hasonló figyelemfelkeltő hatással rendelkezhetnek. Várandósság során nagyobb hangsúlyt kellene fektetni a foglalkozási anamnézisre, és bizonyos munkakörben foglalkoztatott szülők esetében a szűrővizsgálatok során el lehetne végezni a kiáramlási pályák vizsgálatát is, illetve indokolt lehet egy echocardiogram készítése is, amik nem feltétlenül képzik az alapvizsgálat részét, de elősegíthetnék a korai felismerést (21).

## 6.1. Újszerű megállapítások

A disszertációm alapját képező két kutatás eredményeit figyelembe véve a következő újszerű megállapításokat tudom tenni:

1. Továbbra sem ismert a veleszületett szívrendellenességek etiológiájának túlnyomó többsége, de kutatásunkból kitűnik – a külföldi eredményekkel összhangban –, hogy az endokrin diszruptorok szintén hozzájárulhatnak ezen betegségcsoport kialakulásához. A foglalkozási expozíciót vizsgáló kutatások száma nemzetközileg igen alacsony, így eredményeink hozzájárulnak a viszonylag korlátozott ismeretanyag bővüléséhez.
2. A hazai mintán végzett kutatásunk alapját egy nemzetközi szinten is összemérhető populáción végeztük, és kifejezetten a hazai viszonyokat mutatja be. Az érintett szülők körében sikerült azonosítani olyan foglalkozásokat, amelyek emelhetik a veleszületett szívrendellenességek előfordulását. Ezen eredmények pedig felhívhatnák az otthoni szakértők és döntéshozók figyelmét a kémiai biztonság fontosságára. Jelen kutatásunk leszűkíti azon foglalkozások körét, ahol a monitorozás, illetve a szabályozás áttekintése kiemelt fontosságú lehet, főleg a családtervezési időszakban.
3. A szakirodalomban kevés kutatást végeztek, amelyben a különböző foglalkozási expozíciót célzó mérőeszközök eredményeit vetették össze. Kutatásunkból kitűnik, hogy a foglalkozási expozíciós mátrix és önbevallásos expozícióbecslés eredményei igen eltérőek. Kutatásunkban az apai egyezést jobb volt, mint az anyák esetében, de még az apák esetében is csak a szerény egyezés szintjét érte el. Ezen mérőeszközök precizitása ráadásul messze elmaradnak a biológiai és környezeti monitorozás eredményeinek pontosságától.

## 7. Összefoglalás

Számos kutatás talált már összefüggést a veleszületett szívrendellenességek és az olyan foglalkozások között, ahol előfordulhatnak endokrin diszruptorok. Jelen kutatásunk célja (1) megvizsgálni a foglalkozásokban előforduló endokrin diszruptorok szerepét a veleszületett szívrendellenességek kialakulásában, illetve (2) összehasonlítani a foglalkozási expozíciós mátrixból származó, valamint a szülők által kitöltött önbevallásos kérdőívekből származó foglalkozási expozíciók eredmények egyezését.

Adatainkat a Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorozása biztosította. Jelen kutatásunk a 1997–2002. és 2007–2008. évi adatokra koncentrált, miután ezekben az években kérdeztek rá részletesebben a szülők foglalkozására. A szülők endokrin diszruptorokkal történő expozícióját két foglalkozási-expozíciós mátrixsal mértük fel, ami egy expozíciós valószínűséggel illeti a szülők foglalkozását. Miután a 2007–2008. évi vizsgálatban önbevallásos foglalkozási expozíciót is felmérték, így lehetőségünk nyílt a két mérőeszköz összehasonlítására. Az elemzéseink során többváltozós kondicionális logisztikus regressziós analízissel zártuk ki a különböző zavaró tényezők esetleges hatását, míg a módszerek közötti egyezését a kappá-érték kiszámolásával becsültük meg.

Az anyai oldószer-expozíció, az apai ftalát-, bifenil-, és oldószer-expozíció, valamint az apai poliklórozott szerves vegyületekkel történő expozíció összefüggésben álltak az összevonva veleszületett szívrendellenességekkel. Az anyai oldószer-expozíció továbbá emelte az olyan altípusok előfordulását is, mint a pitvari sövénydefektusok, a jobb és bal kamrai kiáramlási obstrukciók és a nyitott ductus arteriosus. Az apai peszticid-expozíció ezzel szemben a nyitott ductus arteriosus és a kamrai sövényhiányok előfordulását fokozta, míg az apai oldószer-expozíció a pitvari sövénydefektusokkal és a jobb kamrai kiáramlási obstrukciókkal állt szignifikáns összefüggésben. Az apai alkilfenol-expozíció emellett a nyitott ductus arteriosusszal állt összefüggésben.

Vizsgálataink segítségével azonosítottunk egyes foglalkozásokat, mint például elektroműszerész, műanyag-feldolgozó, mezőgazdasági és vendéglátóipari munkakörök, festő, fodrász, fogorvos és fogászati technikus, amelyek mind hajlamosíthatnak a veleszületett szívrendellenességek kialakulására. Miután egyes betegségek jelenléte vagy gyógyszerek szedése részletesebb kivizsgálás indikációja lehet a terhesség során, az egyes foglalkozások is hasonló figyelemfelkeltő hatással rendelkezhetnek.



## 8. Summary

Several studies have found a relationship between the development of congenital heart diseases and certain occupations in which exposure to endocrine disrupting chemicals is possible. The aims of our study were (1) to identify the role of parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in the development of congenital heart diseases of the offspring and (2) to examine the agreement between the results of the job-exposure matrix and the self-reported occupational exposure assessment.

We obtained our data from the Hungarian Case-Control Monitoring of Congenital Anomalies. In our study, we focused on data from 1997–2002 and 2007–2008 because occupational exposure was explored in greater detail in these years. Job titles of parents were examined by two job-exposure matrices that assigned probability of exposure to job titles in regards of endocrine disrupting chemicals. Additionally, results of self-reported parental exposure were also available in our 2007–2008 study, offering us an opportunity to compare the two assessment methods. To identify the role of occupational exposure, we used a series of multivariate conditional logistic regression analyses to control for the effect of confounding factors, while kappa-values were calculated for the agreement of assessment methods.

Maternal solvent, paternal phthalate, biphenolic compound, polychlorinated organic substance, and solvent exposures were significantly associated with congenital heart diseases as a whole. Maternal solvent exposure was also significantly related to certain subtypes, such as ventricular septal defects and patent ductus arteriosus. Paternal pesticide exposure increased the occurrence of patent ductus arteriosus and ventricular septal defects, while paternal solvent exposure was significantly associated with atrial septal defects and right ventricle outflow tract obstructions. Finally, paternal exposure to alkylphenolic compounds was significantly associated with patent ductus arteriosus.

In our study, we were able to identify certain occupations, such as electricians, plastic workers, farmers, service industry workers, painters, hairdresser, dentists, and dental technicians that may increase the occurrence of congenital heart diseases in the offspring. As certain diseases, medications, and blood parameters may result in increased detection rates of congenital heart diseases, paying closer attention to occupational history could have a similar effect.

**9. Irodalomjegyzék**

1. Gorini F, Chiappa E, Gargani L, Picano E. (2014) Potential Effects of Environmental Chemical Contamination in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*, 35(4):559–68.
2. Tompa A. *Környezeti toxikológia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2020.
3. The Public Health Impact of Chemicals: Knowns and Unknowns. World Health Organization, 2016. (elérés: 2020.09.09.)  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206553/WHO\\_FWC\\_PHE\\_EPE\\_16.01\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206553/WHO_FWC_PHE_EPE_16.01_eng.pdf?sequence=1)
4. Shi L, Chia S-E. (2001) A review of studies on maternal occupational exposures and birth defects, and the limitations associated with these studies. *Occup Med*, 51(4):230–44.
5. Chia S-E. (2002) Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. *Occup Environ Med*, 59(3):149–55.
6. Prüss-Üstün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R, Neira M. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. Second edition. World Health Organization, Geneva, 2016: 147.
7. Központi Statisztikai Hivatal. A foglalkoztatottak száma nemzetgazdasági ágak szerint, nemenként – TEÁOR '03 (1998–2008). Központi Statisztikai Hivatal, 2014. (elérés: 2020.09.09.)  
[https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat\\_hosszu/mpal2\\_01\\_02\\_04a.html](https://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_hosszu/mpal2_01_02_04a.html)
8. Központi Statisztikai Hivatal. A foglalkoztatottak száma nemzetgazdasági ágak, ágazatok szerint, nemenként [Internet]. Központi Statisztikai Hivatal, 2018. (elérés: 2020.09.09.)  
[http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat\\_eves/i\\_qlf005a.html](http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_qlf005a.html)
9. Statistical Office of the European Communities. Employment - annual statistics [Internet]. Eurostat, 2021. (elérés: 2021.09.09.)

[https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Employment\\_-\\_annual\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Employment_-_annual_statistics)

10. Organisation for Economic Co-operation and Development. Governments at a glance 2017. Organisation for Economic Co-operation and Development, 2017. (elérés: 2021.09.09.) <https://www.oecd.org/gov/gov-at-a-glance-2017-hungary.pdf>
11. Center for Disease Control and Prevention. World Birth Defects Day. Center for Disease Control and Prevention, 2021. (elérés: 2021.09.09.) <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/features/birth-defects-day.html>
12. World Health Organization. Congenital Anomalies Fact Sheet. World Health Organization, 2020. (elérés: 2021.09.09.): <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
13. Botto LD, Correa A. (2003) Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Prog Pediatr Cardiol*, 18(2):111–21.
14. Weinhold B. (2009) Environmental Factors in Birth Defects: What We Need to Know. *Environ Health Perspect*, 117(10):A440–7.
15. Morris JK, Springett AL, Greenlees R, Loane M, Addor M-C, Arriola L, Barisic I, Bergman JEH, Csaky-Szunyogh M, Dias C, Draper ES, Garne E, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Lynch C, McDonnell R, Nelen V, Neville AJ, O’Mahony M, Pierini A, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Kurinczuk J, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Dolk H. (2018) Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PLOS ONE*, 13(4):e0194986.
16. Ács Géza, Oláh Éva. *Gyermekgyógyászati kézikönyv: diagnosztikai és terápiás útmutató gyakorló gyermekgyógyászoknak*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2009.

17. Oxford Medicine Online. Right ventricular outflow tract obstruction (RVOTO). Vol. 1. Oxford Medicine Online, 2011. (elérés: 2021.09.09.) <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199228188.001.0001/med-9780199228188-chapter-73>
18. Oxford Medicine Online. Left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO). Vol. 1. Oxford Medicine Online, 2011 (elérés: 2021.09.09.) <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199228188.001.0001/med-9780199228188-chapter-71>
19. 26/2014. (IV. 8.) Emberi Erőforrások Minisztériumának rendelete a várandósgondozásról. Emberi Erőforrások Minisztériuma, 2014. (elérés: 2021.09.09) <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1400026.emm>
20. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a koraterhességi diagnosztikus és az alap (basic) ultrahang-szűrővizsgálatokról. Emberi Erőforrások Minisztériuma, 2017. (elérés: 2021.09.09.) [https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2472/fajlok/ultrahang\\_szurovizsgalat.pdf](https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2472/fajlok/ultrahang_szurovizsgalat.pdf)
21. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the ‘basic’ and ‘extended basic’ cardiac scan. (2005) International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27(1):107–13.
22. Center for Disease Control and Prevention. Screening for Critical Congenital Heart Defects. Center for Disease Control and Prevention, 2018. (elérés: 2021.09.09.) <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/screening.html>
23. Peterson C, Ailes E, Riehle-Colarusso T, Oster ME, Olney RS, Cassell CH, Fixler DE, Carmichael SL, Shaw GM, Gilboa SM. (2014) Late Detection of Critical Congenital Heart Disease Among US Infants: Estimation of the Potential Impact of Proposed Universal Screening Using Pulse Oximetry. *JAMA Pediatr*, 168(4):361.

24. Pinto NM, Nelson R, Puchalski M, Metz TD, Smith KJ. (2014) Cost-effectiveness of prenatal screening strategies for congenital heart disease: CEA of CHD screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 44(1):50–7.
25. Mavrogenis S. A férfi nemi-szerv két gyakori congenitalis abnormalitásának (hypospadiasis és rejtett heréjűség) kóreredet vizsgálata. PTE, Pécs, 2016.
26. Nemzeti Népegészségügyi Központ. Velezületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása. Nemzeti Népegészségügyi Központ, 2015. (elérés: 2018.04.23.) <http://regi.oefi.hu/vrony/vrony.htm>
27. 1997. évi XLVII törvény az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről. Magyarország Kormánya, 1997. (elérés: 2021.09.09.) <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99700047.tv>
28. Dietz H. (1994) Epidemiology of congenital heart disease: The baltimore-washington infant study 1981-1989, *Genet Epidemiol*, 11(5):455–6.
29. A. Richards A, Garg V. (2010) Genetics of Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rev*, 6(2):91–7.
30. Nicoll R. Environmental Contaminants and Congenital Heart Defects: A Re-Evaluation of the Evidence. (2018) *Int J Env Res Public Health*, 15(10):2096.
31. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL. (2007) Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*, 115(23):2995–3014.
32. Yu D, Feng Y, Yang L, Da M, Fan C, Wang S, Mo X. (2014) Maternal Socioeconomic Status and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of 33 Studies. *PLoS ONE*, 9(10):e111056.
33. Zheng Z, Yang T, Chen L, Wang L, Zhang S, Wang T, Zhao L, Ye Z, Chen L, Qin J. (2018) Increased maternal Body Mass Index is associated with congenital heart

- defects: An updated meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol*, 273: 112–120.
34. Øyen N, Diaz LJ, Leirgul E, Boyd HA, Priest J, Mathiesen ER, Quertermous T, Wohlfahrt J, Melbye M. (2016) Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*, 133(23):2243–53.
  35. Yazigi A, De Pecoulas AE, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi J-M, Picone O. (2017) Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30(3):274–8.
  36. Shi QY, Zhang JB, Mi YQ, Song Y, Ma J, Zhang YL. (2014) Congenital heart defects and maternal fever: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*, 34(9):677–82.
  37. Chou H-H, Chiou M-J, Liang F-W, Chen L-H, Lu T-H, Li C-Y. (2016) Association of maternal chronic disease with risk of congenital heart disease in offspring. *Can Med Assoc J*, 188(17–18):E438–46.
  38. Torfs CP, Christianson RE. (1999) Maternal Risk Factors and Major Associated Defects in Infants with Down Syndrome. *Epidemiology*, 10(3).
  39. Zhang D, Cui H, Zhang L, Huang Y, Zhu J, Li X. (2017) Is maternal smoking during pregnancy associated with an increased risk of congenital heart defects among offspring? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30(6):645–57.
  40. Li X, Liu Z, Deng Y, Li S, Mu D, Tian X, Lin Y, Yang J, Li J, Li N, Wang Y, Chen X, Deng K, Zhu J. (2015) Modification of the association between maternal smoke exposure and congenital heart defects by polymorphisms in glutathione S-transferase genes. *Sci Rep*, 5:14915.
  41. Baardman ME, Kerstjens-Frederikse WS, Corpeleijn E, de Walle HEK, Hofstra RMW, Berger RMF, Bakker MK. (2012) Combined adverse effects of maternal

- smoking and high body mass index on heart development in offspring: evidence for interaction? *Heart*, 98(6):474–9.
42. Cresci M, Foffa I, Ait-Ali L, Pulignani S, Gianicolo EAL, Botto N, Picano E, Andreassi MG. (2011) Maternal and Paternal Environmental Risk Factors, Metabolizing GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms, and Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*, 108(11):1625–31.
  43. Yang J, Qiu H, Qu P, Zhang R, Zeng L, Yan H. (2015) Prenatal Alcohol Exposure and Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(6):e0130681.
  44. Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. (2004) Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*, 70(2):59–64.
  45. Smithells RW, Newman CG. (1992) Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet*, 29(10):716–23.
  46. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. (2000) Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med*, 343(22):1608–14.
  47. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. (2001) The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*, 15(6):637–46.
  48. Källén B, Reis M. (2015) Use of tramadol in early pregnancy and congenital malformation risk. *Reprod Toxicol*, 58:246–51.
  49. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, Honein MA. (2011) Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol*, 204(4):314.e1-314.e11.
  50. Botto LD, Loffredo C, Scanlon KS, Ferencz C, Khoury MJ, David Wilson P, Correa A. (2001) Vitamin A and Cardiac Outflow Tract Defects: *Epidemiology*, 12(5):491–6.

51. Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, Cohen LS, Hernandez-Diaz S (2017). Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med*, 376(23):2245–54.
52. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Rasmussen SA. (2011) Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005. *Hum Reprod*, 26(2):451–7.
53. Norman C, Halton D. (1990) Is carbon monoxide a workplace teratogen? A review and evaluation of the literature. *Ann Occup Hyg*, 34(4):335-47.
54. Ritz B. (2002) Ambient Air Pollution and Risk of Birth Defects in Southern California. *Am J Epidemiol*, 155(1):17–25.
55. Dadvand P, Rankin J, Rushton S, Pless-Mulloli T. (2011) Ambient air pollution and congenital heart disease: A register-based study. *Environ Res*, 111(3):435–41.
56. Langlois PH, Brender JD, Suarez L, Zhan FB, Mistry JH, Scheuerle A, Moody K. (2009) Maternal residential proximity to waste sites and industrial facilities and conotruncal heart defects in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 23(4):321–31.
57. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Scott J, Stone D, Tenconi R. (1998) Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *The Lancet*, 352(9126):423–7.
58. Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, Dadvand P, Schembari A, Rankin J, Nieuwenhuijsen M. (2011) Ambient Air Pollution and Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environ Health Perspect*, 119(5):598–606.
59. Chen E, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. (2014) Effects of Air Pollution on the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 11(8):7642–68.



60. Ren Z, Zhu J, Gao Y, Yin Q, Hu M, Dai L, Deng C, Yi L, Deng K, Wang Y, Li X, Wang J. (2018) Maternal exposure to ambient PM10 during pregnancy increases the risk of congenital heart defects: Evidence from machine learning models. *Sci Total Environ*, 630:1–10.
61. Liu C-B, Hong X-R, Shi M, Chen X-Q, Huang H-J, Chen J-H, Yang K, Chen S-Q, Chen H-Q, Kan H-D, Sun Q-H. (2017) Effects of Prenatal PM10 Exposure on Fetal Cardiovascular Malformations in Fuzhou, China: A Retrospective Case–Control Study. *Environ Health Perspect*, 125(5):057001.
62. Liu Z, Li X, Li N, Li S, Deng K, Lin Y, Chen X, You F, Li J, Mu D, Wang Y, Zhu J. (2013) Association between maternal exposure to housing renovation and offspring with congenital heart disease: a multi-hospital case–control study. *Environ Health*, 25;12:25.
63. Nieuwenhuijsen MJ, Martinez D, Grellier J, Bennett J, Best N, Iszatt N, Vrijheid M, Toledano MB. (2009) Chlorination Disinfection By-Products in Drinking Water and Congenital Anomalies: Review and Meta-Analyses. *Environ Health Perspect*, 117(10):1486–93.
64. Grazuleviciene R, Kapustinskiene V, Vencloviene J, Buinauskiene J, Nieuwenhuijsen MJ. (2013) Risk of congenital anomalies in relation to the uptake of trihalomethane from drinking water during pregnancy. *Occup Environ Med*, 70(4):274–82.
65. Rudnai T, Sándor J, Kádár M, Borsányi M, Béres J, Métneki J, Marácz G, Rudnai P. (2014) Arsenic in drinking water and congenital heart anomalies in Hungary. *Int J Hyg Environ Health*, 217(8):813–8.
66. Sanders AP, Desrosiers TA, Warren JL, Herring AH, Enright D, Olshan AF, Meyer RE, Fry RC. (2014) Association between arsenic, cadmium, manganese, and lead levels in private wells and birth defects prevalence in North Carolina: a semi-ecologic study. *BMC Public Health*, 14:955.

67. Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012: an assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and World Health Organization. United Nations Environment Programme, 2012. (elérhető: 2021.09.09.) <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>
68. World Health Organization. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. World Health Organization, 2002. (elérés: 2021.09.09.) Elérhető: <http://www.who.int/ipcs/publications/en/toc.pdf>
69. Gregoraszczyk EL, Ptak A. (2013) Endocrine-Disrupting Chemicals: Some Actions of POPs on Female Reproduction. *Int J Endocrinol*, 2013:1–9.
70. Bommarito PA, Martin E, Fry RC. (2017) Effects of prenatal exposure to endocrine disruptors and toxic metals on the fetal epigenome. *Epigenomics*, 9(3):333–50.
71. Uzumcu M, Zama A, Oruc E. (2012) Epigenetic Mechanisms in the Actions of Endocrine-disrupting Chemicals: Gonadal Effects and Role in Female Reproduction: Endocrine Disruptors, the Ovary and Female Fertility. *Reprod Domest Anim*, 47:338–47.
72. Neier K, Marchlewicz EH, Dolinoy DC, Padmanabhan V. (2015) Assessing Human Health Risk to Endocrine Disrupting Chemicals: a Focus on Prenatal Exposures and Oxidative Stress. *Endocr Disruptors*, 3(1):e1069916.
73. Aitken RJ, Baker MA, Sawyer D. (2003) Oxidative stress in the male germ line and its role in the aetiology of male infertility and genetic disease. *Reprod Biomed Online*, 7(1):65–70.
74. Jacobs MN, Marczyklo EL, Guerrero-Bosagna C, Rüegg J. (2017) Marked for Life: Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals. *Annu Rev Environ Resour*, 42(1):105–60.
75. Botta S, Cunha GR, Baskin LS. (2014) Do endocrine disruptors cause hypospadias? *Transl Androl Urol*, 3(4):330–9.

76. Snijder CA, Vlot IJ, Burdorf A, Obermann-Borst SA, Helbing WA, Wildhagen MF, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM. (2012) Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Hum Reprod*, 27(5):1510–7.
77. Wilson P, Loffredo C, Correa-Villasenor A, Ferencz C. (1998) Attributable fraction for cardiac malformations. *Am J Epidemiol*, 148:414–23.
78. Desrosiers TA, Herring AH, Shapira SK, Hooiveld M, Luben TJ, Herdt-Losavio ML, Lin S, Olshan AF. (2012) Paternal occupation and birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Occup Env Med*, 69(8):534–42.
79. Peng J, Meng Z, Zhou S, Zhou Y, Wu Y, Wang Q, Wang J, Sun K. (2019) The non-genetic paternal factors for congenital heart defects: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*, 42(7): 684–691.
80. Schardein JL. (1980) Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: A clinical review. *Teratology*, 22(3):251–70.
81. Hemminki E, Gissler M, Toukoma H. (1999) Exposure to female hormone drugs during pregnancy: effect on malformations and cancer. *Br J Cancer*, 80:1092.
82. Ferencz C, Matanoski GM, Wilson PD, Rubin JD, Neill CA, Gutberlet R. (1980) Maternal hormone therapy and congenital heart disease. *Teratology*, 21(2):225–39.
83. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, Vaughan TL. (2002) Occupational exposure assessment in case–control studies: opportunities for improvement. *Occup Env Med*, 59(9):575.
84. Fischer HJ, Vergara XP, Yost M, Silva M, Lombardi DA, Kheifets L. (2017) Developing a job-exposure matrix with exposure uncertainty from expert elicitation and data modeling. *J Expo Sci Env Epidemiol*, 27(1):7–15.
85. Van Tongeren M, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K, Armstrong B, Vrijheid M, Dolk H, Botting B. (2002) A Job–Exposure Matrix for Potential Endocrine-disrupting Chemicals Developed for a Study into the Association between

- Maternal Occupational Exposure and Hypospadias. *Ann Occup Hyg*, 46(5):465–77.
86. Hadkhale K, Martinsen JI, Weiderpass E, Kjaerheim K, Sparen P, Tryggvadottir L, Lynge E, Pukkala E. (2017) Occupational exposure to solvents and bladder cancer: A population-based case control study in Nordic countries: Occupational exposure to solvents and bladder cancer. *Int J Cancer*, 140(8):1736–46.
  87. Cseh Károly, Nemeskéri Zsolt, Szellő János, Tibold Antal, Pécsi Tudományegyetem, Felnőttképzési és Emberi Erőforrás Fejlesztési Kar. Kézikönyv a foglalkozások egészségi szempontjainak meghatározásához. PTE FEEK, Pécs, 2014.
  88. Landis JR, Koch GG. (1977) The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*, 33(1):159.
  89. Kurth L, Doney B, Weinmann S. (2017) Occupational exposures and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): comparison of a COPD-specific job exposure matrix and expert-evaluated occupational exposures. *Occup Environ Med*, 74(4):290–3.
  90. Damalas C, Koutroubas S. (2016) Farmers' Exposure to Pesticides: Toxicity Types and Ways of Prevention. *Toxics*, 4(1):1.
  91. IntechOpen. Pesticide-Residue Relationship and Its Adverse Effects on Occupational Workers. IntechOpen, 2013. (elérés: 2021.09.09) <http://www.intechopen.com/books/insecticides-development-of-safer-and-more-effective-technologies/pesticide-residue-relationship-and-its-adverse-effects-on-occupational-workers>
  92. Salvatore AL, Bradman A, Castorina R, Camacho J, López J, Barr DB, Snyder J, Jewell NP, Eskenazi B. (2008) Occupational behaviors and farmworkers' pesticide exposure: Findings from a study in monterey county, California. *Am J Ind Med*, 51(10):782–94.

93. Rappazzo KM, Warren JL, Meyer RE, Herring AH, Sanders AP, Brownstein NC, Luben TJ. (2016) Maternal residential exposure to agricultural pesticides and birth defects in a 2003 to 2005 North Carolina birth cohort: Pesticides and Birth Defects in North Carolina. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*, 106(4):240–9.
94. Carmichael SL, Yang W, Roberts E, Kegley SE, Padula AM, English PB, Lammer EJ, Shaw GM. (2014) Residential agricultural pesticide exposures and risk of selected congenital heart defects among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Env Res*, 135:133–8.
95. El-Helaly M, Abdel-Elah K, Haussein A, Shalaby H. (2011) Paternal occupational exposures and the risk of congenital malformations — A case-control study. *Int J Occup Med Env Health*, 24(2):218-27.
96. Huang B, Lei C, Wei C, Zeng G. (2014) Chlorinated volatile organic compounds (Cl-VOCs) in environment — sources, potential human health impacts, and current remediation technologies. *Environ Int*, 71:118–38.
97. United States Environmental Protection Agency. Learn about Polychlorinated Biphenyls (PCBs). United States Environmental Protection Agency, 2019. (elérés: 2021.09.09.) <https://www.epa.gov/pcbs/learn-about-polychlorinated-biphenyls-pcbs>
98. Pecht MG, Ali I, Carlson A. (2018) Phthalates in Electronics: The Risks and the Alternatives. *IEEE Access*, 6:6232–42.
99. International Agency for Resear on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100F. International Agency for Resear on Cancer, 2012. (elérés: 2021.09.09.) <https://publications.iarc.fr/123>
100. Center for Disease Control and Prevention. Phtalates Fact Sheet. Center for Disease Control and Prevention, 2021. (elérés: 2021.09.09.) [https://www.cdc.gov/biomonitoring/Phthalates\\_FactSheet.html](https://www.cdc.gov/biomonitoring/Phthalates_FactSheet.html)
101. Peremiquel-Trillas P, Benavente Y, Martín-Bustamante M, Casabonne D, Pérez-Gómez B, Gómez-Acebo I, Oliete-Canela A, Diéguez-Rodríguez M, Tusquets I,

- Amiano P, Mengual L, Ardanaz E, Capelo R, Molina de la Torre AJ, Salas Trejo D, Fernández-Tardón G, Lope V, Jimenez-Moleon JJ, Marcos-Gragera R, Dierssen-Sotos T, Azpiri M, Muñoz M, Guevara M, Fernández-Villa T, Molina-Barceló A, Aragonés N, Pollán M, Castaño-Vinyals G, Alguacil J, Kogevinas M, de Sanjosé S, Costas L. (2019) Alkylphenolic compounds and risk of breast and prostate cancer in the MCC-Spain study. *Environ Int*, 122:389–99.
102. Dunagan SC, Dodson RE, Rudel RA, Brody JG. (2011) Toxics use reduction in the home: lessons learned from household exposure studies. *J Clean Prod*, 19(5):438–44.
103. Acir I-H, Guenther K. (2018) Endocrine-disrupting metabolites of alkylphenol ethoxylates – A critical review of analytical methods, environmental occurrences, toxicity, and regulation. *Sci Total Environ*, 635:1530–46.
104. Guida M, Troisi J, Ciccone C, Granozio G, Cosimato C, Sardo ADS, Ferrara C, Guida M, Nappi C, Zullo F, Di Carlo C. (2015) Bisphenol A and congenital developmental defects in humans. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*, 774:33–9.
105. Pergialiotis V, Kotrogianni P, Christopoulos-Timogiannakis E, Koutaki D, Daskalakis G, Papantoniou N. (2018) Bisphenol A and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 31(24):3320–7.
106. Fernández MF, Arrebola JP, Jiménez-Díaz I, Sáenz JM, Molina-Molina JM, Ballesteros O, Kortenkamp A, Olea N. (2016) Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias. *Reprod Toxicol*, 59:89–95.
107. Lombó M, Fernández-Díez C, González-Rojo S, Navarro C, Robles V, Herráez MP. (2015) Transgenerational inheritance of heart disorders caused by paternal bisphenol A exposure. *Env Pollut*, 206:667–78.

108. Turesky RJ, Freeman JP, Holland RD, Nestorick DM, Miller DW, Ratnasinghe DL, Kadlubar FF. (2003) Identification of Aminobiphenyl Derivatives in Commercial Hair Dyes. *Chem Res Toxicol*, 16(9):1162–73.
109. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. (2007) Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, 24(2):139–77.
110. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. (2010) Bisphenol A and Related Compounds in Dental Materials. *PEDIATRICS*, 126(4):760–8.
111. International Agency for Research on Cancer. Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture. International Agency for Research on Cancer, 2017. (2021.09.09.) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436263/>
112. Gerster FM, Vernez D, Wild PP, Hopf NB. (2014) Hazardous substances in frequently used professional cleaning products. *Int J Occup Environ Health*, 20(1):46–60.
113. Rastogi SC. (1992) Organic solvents in shoe- and leather glues. *Toxicol Environ Chem*, 35(3–4):213–7.
114. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. (2009) Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*, 30(4):293–342.
115. Sharma P, Chadha P, Saini HS. (2019) Tetrabromobisphenol A induced oxidative stress and genotoxicity in fish *Channa punctatus*. *Drug Chem Toxicol*, 42(6):559–64.
116. Ludewig G, Robertson LW. (2013) Polychlorinated biphenyls (PCBs) as initiating agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 334(1):46–55.
117. Li R, Xing Q, Wu X, Zhang L, Tang M, Tang J, Wang J, Han P, Wang S, Wang W, Zhang W, Zhou G, Qin Z. (2019) Di-n-butyl phthalate epigenetically induces reproductive toxicity via the PTEN/AKT pathway. *Cell Death Dis*. 10(4):307.

118. Basak S, Das MK, Duttaroy AK. (2020) Plastics derived endocrine-disrupting compounds and their effects on early development. *Birth Defects Res*, 112(17):1308–25.
119. Llubra Olive E, Xiao E, Natale DR, Fisher SA. (2018) Oxygen and lack of oxygen in fetal and placental development, feto-placental coupling, and congenital heart defects. *Birth Defects Res*, 110(20):1517–30.
120. Lombó M, Fernández-Díez C, González-Rojo S, Herráez MP. (2019) Genetic and epigenetic alterations induced by bisphenol A exposure during different periods of spermatogenesis: from spermatozoa to the progeny. *Sci Rep*, 9(1):18029.
121. Coelho AJM. (2002) Endocrine disruptors and dental materials: health implications associated with their use in Brazil. *Cad Saúde Pública*, 18(2):505–9.
122. Löfroth M, Ghasemimehr M, Falk A, Steyern PV von. (2019) Bisphenol A in dental materials – existence, leakage and biological effects. *Heliyon*, 5(5):e01711.
123. Nagpal N, Bettiol SS, Isham A, Hoang H, Crocombe LA. (2017) A Review of Mercury Exposure and Health of Dental Personnel. *Saf Health Work*, 8(1):1–10.
124. Zhu X, Kusaka Y, Sato K, Zhang Q. (2000) The endocrine disruptive effects of mercury. *Environ Health Prev Med*, 4(4):174–83.
125. Ariza ME, Williams MV. (1999) Lead and mercury mutagenesis: type of mutation dependent upon metal concentration. *J Biochem Mol Toxicol*, 13(2):107–12.
126. Ronda E, Hollund BE, Moen BE. (2009) Airborne exposure to chemical substances in hairdresser salons. *Environ Monit Assess*, 153(1–4):83–93.
127. Peters C, Harling M, Dulong M, Schablon A, Torres Costa J, Nienhaus A. (2010) Fertility disorders and pregnancy complications in hairdressers - a systematic review. *J Occup Med Toxicol*, 5(1):24.



128. McHale CM, Zhang L, Smith MT. (2012) Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. *Carcinogenesis*, 33(2):240–52.
129. Bretveld R, Brouwers M, Ebisch I, Roeleveld N. (2007) Influence of pesticides on male fertility. *Scand J Work Environ Health*, 33(1):13–28.
130. Perry MJ. (2008) Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 14(3):233–42.
131. Bolognesi C. (2003) Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutat Res Mutat Res*, 543(3):251–72.
132. Sokal R, Tata LJ, Fleming KM. (2014) Sex prevalence of major congenital anomalies in the United Kingdom: a national population-based study and international comparison meta-analysis. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*, 100(2):79–91.
133. Austin C. Lyonization. National Human Genome Research Institute, 2021. (elérés: 2021.09.09) <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Lyonization>
134. Lalani SR, Belmont JW. (2014) Genetic basis of congenital cardiovascular malformations. *Eur J Med Genet*, 57(8):402–13.
135. Lavoué J, Pintos J, Van Tongeren M, Kincl L, Richardson L, Kauppinen T, Cardis E, Siemiatycki J. (2012) Comparison of exposure estimates in the Finnish job-exposure matrix FINJEM with a JEM derived from expert assessments performed in Montreal. *Occup Environ Med*, 69(7):465–71.
136. Hopf NB, Waters MA, Ruder AM. (2009) Cumulative exposure estimates for polychlorinated biphenyls using a job-exposure matrix. *Chemosphere*, 76(2):185–93.
137. Vandembroucke JP, Pearce N. (2012) Case-control studies: basic concepts. *Int J Epidemiol*, 41(5):1480–9.

138. Bonde JP. (2020) On endocrine disruption at the workplace – how to get from suggestive to conclusive evidence? *Scand J Work Environ Health*, 46(4):335–8.
139. Tompa A, Biró A, Jakab M. (2016) Genotoxic monitoring of nurses handling cytotoxic drugs. *Asia-Pac J Oncol Nurs*, 3(4):365.
140. Tompa A, Jakab MG, Major J. (2005) Risk management among benzene-exposed oil refinery workers. *Int J Hyg Environ Health*, 208(6):509–16.

## 10. Saját publikációk jegyzéke

A megjelölt folyóiratok összesített impakt faktora: **32,667**

### I. Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

1. **Fazekas-Pongor Vince**, Csáky-Szunyogh Melinda, Fekete Mónika, Mészáros Ágota, Cseh Károly, Péntes Melinda

Congenital heart diseases and parental occupational exposure in a Hungarian case-control study in 1997 to 2002

CONGENITAL ANOMALIES 61: 2 pp. 55-62. (2021)

Folyóiratcikk/Szakecikk (Folyóiratcikk)/Tudományos

**IF: 1,409**

2. **Fazekas-Pongor Vince**, Fekete Mónika, Csáky-Szunyogh Melinda, Cseh Károly, Péntes Melinda

Parental occupational exposure and congenital heart diseases in a Hungarian case-control study

INTERNATIONAL ARCHIVES OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL HEALTH 94: 3 pp. 515-527. (2021)

Folyóiratcikk/Szakecikk (Folyóiratcikk)/Tudományos

SJR Scopus - Public Health, Environmental and Occupational Health: Q2

**IF: 3,015**

### II. Az értekezéstől független közlemények

**Fazekas-Pongor V**, Fekete M, Balazs P, Arva D, Penzes M, Tarantini S, Urban R, Varga JT

Health-related quality of life of COPD patients aged over 40 years

PHYSIOLOGY INTERNATIONAL 108: 2 pp. 261-273. (2021)

Folyóiratcikk/Szakecikk (Folyóiratcikk)/Tudományos

**IF: 2,090**

Fekete M, Kerti M, **Fazekas-Pongor Vince**, Balazs P, Csizmadia Z, Nemeth AN, Tarantini S, Varga JT

Effect of interval training with non-invasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease-a prospective cohort study with matched control group

ANNALS OF PALLIATIVE MEDICINE 10: 5 pp. 5289-5298. (2021)

Folyóiratcikk/Szaccikk (Folyóiratcikk)/Tudományos

**IF: 2,595**

Fekete M, **Fazekas-Pongor V**, Balázs P, Tarantini S, Nemeth AN, Varga JT

The role of new digital technologies and telemedicine in pulmonary rehabilitation

WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT: MIDDLE EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINE 2021 Paper: DOI: 10.1007/s00508-021-01930-y, 7 p. (2021)

Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk (Folyóiratcikk)/Tudományos

**IF: 1,704**

Fekete M, **Fazekas-Pongor V**, Szollosi G, Varga, János Tamás

A krónikus obstruktív tüdőbetegség metabolikus következményei [Metabolic consequences of chronic obstructive pulmonary disease]

ORVOSI HETILAP 162: 5 pp. 185-191. (2021)

Folyóiratcikk/Szaccikk (Folyóiratcikk)/Tudományos

**IF: 0,540**

Fekete M, **Fazekas-Pongor V**, Balázs Péter, Tarantini Stefano, Szollosi G, Pako J, Németh Anna Noémi, Varga János Tamás

Effect of Malnutrition and Body Composition on the Quality of Life of COPD Patients

PHYSIOLOGY INTERNATIONAL 108: 2 pp. 238-250. (2021)

Folyóiratcikk/Szaccikk (Folyóiratcikk)/Tudományos

**IF: 2,090**

Valencak Teresa G, Csiszar Anna, Szalai Gabor, Podlutsky Andrej, Tarantini Stefano, **Fazekas-Pongor Vince**, Papp Magor, Ungvari Zoltan

Animal reservoirs of SARS-CoV-2: calculable COVID-19 risk for older adults from animal to human transmission

GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION (AGE) 2021 Paper: DOI: 10.1007/s11357-021-00444-9, 16 p. (2021)

Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk (Folyóiratcikk)/Tudományos

**IF: 7,713**

Csiszar Anna, Jakab Ferenc, Valencak Teresa G, Lanszki Zsafia, Toth Gabor Endre, Kemenesi Gabor, Tarantini Stefano, **Fazekas-Pongor Vince**, Ungvari Zoltan

Companion animals likely do not spread COVID-19 but may get infected themselves

GEROSCIENCE: OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN AGING ASSOCIATION (AGE) 42: 5 pp. 1229-1236. (2020)

Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk (Folyóiratcikk)/Tudományos

**IF: 7,713**

Fekete Mónika, **Fazekas-Pongor Vince**, Fehér Ágnes, Veresné Bálint Márta, Varga János Tamás, Horváth Ildikó

Krónikus légzőszervi betegek tápláltsági állapotának vizsgálata – klinikai megfigyelések [Relationship of chronic obstructive pulmonary disease and nutritional status – clinical observations]

ORVOSI HETILAP 160: 23 pp. 908-913. (2019)

Folyóiratcikk/Szaccikk (Folyóiratcikk)/Tudományos

**IF: 0,497**

Toldi G, Treszl A, **Fazekas-Pongor V**, Gyarmati B, Tulassay T, Vasarhelyi B

T-lymphocyte calcium influx characteristics and their modulation by Kv1.3 and IKCa1 channel inhibitors in the neonate

INTERNATIONAL IMMUNOLOGY 22: 9 pp. 769-774. (2010)

Folyóiratcikk/Szaccikk (Folyóiratcikk)/Tudományos

**IF: 3,301**

## 11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Cseh Károly témavezetőmnek, aki a kutatás során sokat segített szakértelmével és tapasztalatával. Kedvességével és figyelmességével rengeteget támogatott ebben a nehezebb időszakokban.

Köszönettel tartozok Csáky-Szunyogh Melindának, aki biztosította a kutatás alapját képző adatbázist. Rengeteg útmutatást kaptam tőle az adatok értelmezésében és elemzésében. Mindig a rendelkezésemre állt, amikor elakadtam vagy tanácsra volt szükségem.

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Péntes Melindának, akinek segítségével nem valósulhatott volna meg jelen disszertációm. Szakértelmével rengeteget segített a statisztikai elemzés kivitelezésében, illetve a cikkek megírásában is. Munkabírása és figyelmessége példaértékű számomra.

Köszönet illeti Prof. Dr. Tompa Annát is, aki tapasztalatával, útmutatásával és alaposágával rengeteget segített jelen dolgozat elkészítésében.

Meg szeretném köszönni továbbá munkahelyi vezetőmnek, Prof. Dr. Ungvári Zoltánnak, valamennyi kollégámnak, akik hozzájárultak a jelen disszertáció születéséhez. Folyamatos biztatásuk elengedhetetlen volt számomra a kutatás során.

Végül pedig köszönetet szeretnék mondani családomnak és barátaimnak a rengeteg támogatásért és kitartó türelmükért.

## 12. Ábrák jegyzéke

- 1. ábra.** A kémiai anyagok által okozott betegségteher [disability adjusted life years (DALY)] százalékos megoszlása
- 2. ábra.** Foglalkoztatottak számának alakulása egyes kiválasztott foglalkozásokban (1998-2008)
- 3. ábra.** Foglalkoztatottak számának alakulása egyes kiválasztott foglalkozásokban (2008–2017)
- 4. ábra.** Nők foglalkoztatottságának százalékos megoszlása a 20–64 éves korcsoport körében az Európai Unióban, Magyarországon, Svédországban és Görögországban
- 5. ábra.** Az 1997–2002-es és 2007–2008-as vizsgálat szignifikáns eredményeinek az összegzése

### 13. Táblázatok jegyzéke

1. táblázat. A veleszületett szívrendellenességek csoportosítása és általános gyakorisága
2. táblázat. Önállóan előforduló veleszületett szívbetegségekkel járó monogénes defektusok
3. táblázat. A légszennyezés hatása a veleszületett szívrendellenességek kialakulására
4. táblázat. Az 1997–2002-es és 2007–2008-as vizsgálatban felvett változók felsorolása
5. táblázat. A foglalkozási expozíciós mátrixban szereplő poliklórozott szerves vegyületek előfordulása és felhasználása
6. táblázat. A foglalkozási expozíciós mátrixban szereplő peszticidek előfordulása és felhasználása
7. táblázat. A foglalkozási expozíciós mátrixban szereplő ftalátok előfordulása és felhasználása
8. táblázat. A foglalkozási expozíciós mátrixban szereplő nehézfémek, bifenilek és oldószerek előfordulása és felhasználása
9. táblázat. Szociodemográfiai, életmódi, várandóssággal és egészséggel kapcsolatos adatok összehasonlítása az eset és kontroll csoport körében az 1997–2002-es vizsgálatban
10. táblázat. Az anyai és az apai lehetséges foglalkozási expozíció és az utód veleszületett szívrendellenességének összefüggése az 1997–2002-es vizsgálatban



- 11. táblázat.** Az anyai és az apai valószínű foglalkozási expozíció és az utód veleszületett szívrendellenességének összefüggése az 1997–2002-es vizsgálatban
- 12. táblázat.** Az anyai és az apai foglalkozási expozíció összefüggése a kamrai és pitvari sövénydefektusokkal és a jobb kamrai kiáramlási obstrukcióival az utódban az 1997–2002-es vizsgálatban
- 13. táblázat.** Az anyai és apai foglalkozási expozíció összefüggése a bal kamrai kiáramlási obstrukcióival, a nyitott ductus atriostus-szal és a nagyér-transzpozícióval az utódban az 1997–2002-es vizsgálatban
- 14. táblázat.** Szociodemográfiai, életmódi, várandóssággal és egészséggel kapcsolatos adatok összehasonlítása az eset és kontroll csoport körében a 2007–2008-as vizsgálatban
- 15. táblázat.** FEM által becsült lehetséges szülői expozíciós prevalenciák, illetve összefüggésük az utód veleszületett szívrendellenességeivel a 2007–2008-as vizsgálatban
- 16. táblázat.** FEM által becsült valószínű szülői expozíciós prevalenciák, illetve összefüggésük az utód veleszületett szívrendellenességeivel a 2007–2008-as vizsgálatban
- 17. táblázat.** Önbevalláson alapuló anyai és apai expozíciós prevalenciák, illetve összefüggésük az utód veleszületett szívrendellenességeivel a 2007–2008-as vizsgálatban
- 18. táblázat.** FEM által becsült foglalkozási expozíciós prevalenciák, illetve összefüggésük az egyes veleszületett szívrendellenességek altípusaival a 2007–2008-as vizsgálatban

**19. táblázat.** Önbevalláson alapuló anyai és apai foglalkozási expozíciós prevalenciák, illetve összefüggésük az egyes veleszületett szívrendellenességek altípusaival a 2007–2008-as vizsgálatban