

Várandósság alatti anyai expozíciók összefüggései három,  
a magzati emésztőrendszert érintő fejlődési  
rendellenességgel.

Doktori értekezés

**Dr. Vermes Gábor**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai tudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Ács Nándor PhD, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Major Tamás PhD, egyetemi docens  
Dr. Papp Csaba PhD, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Veres Gábor az MTA doktora,  
egyetemi docens

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. László Ádám PhD, c. egyetemi tanár  
Dr. Gidai János PhD, egyetemi adjunktus

Budapest  
2016

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	3
1. Bevezetés.....	4
1.1. A fejlődési rendellenességekvizsgálati lehetőségei és azok korlátai .....	6
2. Célkitűzés .....	13
3. Anyagok és módszerek.....	13
3.1. Veszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY).....	13
3.2. Fejlődési Rendellenességek Eset-kontroll Felügyelete (FREKF) .....	15
3.2.1. Forrásadatok .....	15
3.3. Az esetek felmérése .....	17
3.3.1. Az IOA esetek felmérése.....	17
3.3.2. Az IHPS esetek felmérése .....	18
3.3.3. Az IARM esetek felmérése .....	19
3.4. Statisztikai számítások.....	20
4. Eredmények.....	21
4.1. A statisztikai elemzések eredményei az IOA-val érintett esetcsoportban .....	21
4.2. Az IHPS csoport eredményei.....	34
4.3. Az IARM-esetek eredményei .....	45
5. Következtetések és megbeszélésük .....	52
6. Összefoglalás.....	59
7. Irodalomjegyzék.....	61
8. Saját közlemények.....	74
9. Köszönetnyilvánítás .....	76

## Rövidítések jegyzéke

CA:	Congenital anomalies / Veleszületett anomáliák
VRONY:	Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása
FREKF:	Fejlődési Rendellenességek Eset-kontroll Felügyelete
OA:	Oesophagus atresia / Nyelőcső atrézia
IOA:	Isolated oesophagus atresia / Izolált nyelőcső atrézia
ARM:	Anorektális malformáció
IARM:	Izolált anorektális malformáció
GICA:	Gastrointestinal congenital anomalies / Gyomor-bélrendszeri veleszületett anomáliák
IUGR:	Intrauterin Growth Restriction / Méhen belüli magzati sorvadás
TEF:	Transesophageal fistula / Nyelőcsőfisztula
OR:	Odds ratio / Esélyhányados
CI:	Konfidencia intervallum
GIT:	Gastrointestinal tract / Gasztrointesztinális traktus
UT:	Urinary tract / Húgyutak
IHPS:	Infant hypertrophic pylorus stenosis / Újszülöttkori hipertrófiás pilóruszűkület
VACTERL:	Vertebral, anal, cardiac, tracheal, esophageal, renal, limb / Gerinc, végbél, szív, légcső, nyelőcső, vese, végtagok
CHARGE:	Coloboma, heart, anal, retardation, genital, ear / Koloboma, szív, végbél, retardáció, nemi szervek, fül

## 1. Bevezetés

A mindennapi szülészet-nőgyógyászati praxisnak lassan és biztosan, de mindenképpen jól érezhetően egyre komolyabb kihívásoknak kell megfelelnie. A szakma felé irányuló legnagyobb elvárás talán az utópisztikus igényű, hibátlan méhen belüli diagnosztika, a tévedhetetlen labor- és képalkotó eljárások, melyek a kismamák elképzelt panaszmentes várandósságát és az egészséges utód megszületését kísérik. Ezért is tűnik úgy, hogy a veleszületett rendellenességek előfordulásának csökkentése, okaik keresése és lehetőség szerinti kiiktatása, mintkutatási téma igazán időszerű és fontos feladat.

A veleszületett rendellenességek, más néven congenitalis anomáliák (CA) tágabb értelemben minden, olyan normálistól eltérő, a születéskor már meglévő állapotot magukba foglalnak, melyek akár már a születéskor akár csak később kerülnek felismerésre. Ide kell sorolnunk pl. azokat a genetikailag determinált betegségeket is, melyek esetleg csak felnőttkorban manifesztálódnak, bár a szülészeti gyakorlatot elsősorban a születéskor már látható, jellemzően strukturális - morfológiai eltérések érintik.

A veleszületett rendellenességek közegészségügyi és egyben társadalmi jelentőségét előfordulásuk gyakorisága és természetesen az elváltozások súlyossága határozza meg. A CA-k - szűkebb értelmezés szerint is - 6-7%-os gyakoriságuk, illetve még a prenatalis diagnosztikának köszönhető 3-5%-os születéskori előfordulásuk mellett is a vezető születés körülmények közé tartoznak. A korai vetélések közel 15%-ában, az érett halvaszülések 50%-ában igazolható valamilyen magzati fejlődési rendellenesség, de a szelekciót túlélő magzatoknál is rendszeres az adaptációs zavar, aminek gyakran oka a méhen belüli növekedési elégtelenség. A morfológiai elváltozások jelentős része olyan állapotot jelent, ahol általában csak részleges gyógyulás valószínűsíthető, ezért a lehetséges okok feltárása és a - lehetőség szerinti - primer prevenció szükségessége megkérdőjelezhetetlen.

A megelőzés első szintjét, mely a betegség létrejöttének megakadályozására irányuló tevékenységet jelenti, a másodlagos (secundaer) prevenció követi. Itt a felismert súlyos, illetve az élettel nem összeegyeztethetőnek vélelmezett és 24. terhességi hét alatti esetekben a várandósság művi megszakításajöhet szóba. Jelenlegi jogi környezetünkben, igazolt CA esetén a terhesség annak bármely szakában megszakítható, de ha progresszív és egyben operálható az elváltozás, érdemes a cost-benefit elve alapján már a jó eséllyel életbentartható koraszüléstartományban kiemelni a magzatot. A harmadlagos (tercier) preventio a már kialakult állapot romlását, előrehaladását illetve az esetlegesen előforduló társkórképek, illetve szövődmények kialakulásának megelőzését célozza meg.

A CA-kat gyakoriságuk szerint három csoportba soroljuk, ezek nyilván korrelálnak klinikai súlyukkal is. Az 1 ezrelékes, illetve ennél nagyobb gyakorisággal előforduló Down-szindrómát, a veleszületett csípőficamot, lágyéksérvet, dongalábat, rejtettheréjúséget, kamrai szívsvényhiányt, ajakhasadékot, velőcső-záródási rendellenességet, húgycsőhasadékot és veleszületett gyomorkimenet-szűkületet a gyakori rendellenességek között tartjuk számon, míg a 0,1-0,99 ezrelékes tartományba mintegy 25 betegség tartozik. A többi, kb. 3000 leírt kórkép jelenti a 0,1 ezrelékes előfordulás alatti ritka kategóriát.

A veleszületett rendellenességek súlyosság szerinti osztályozásánál az úgynevezett minor anomáliák jelentik a túlnyomó többséget. Ezek tulajdonképpen olyan, az életminőséget nem befolyásoló, komolyabb egészségügyi következménnyel nem járó, apróbb, vagy szokatlan morfológiai megjelenések, melyek izolált előfordulás esetén leginkább normál variánsként aposztrofálhatók. Klinikai jelentőségük abban van, hogy együttes, esetleg csoportos előfordulásuk esetén felhívják a diagnosztika figyelmét egy esetleges komolyabb kórképre, melynek kísérői, vagy egy szindróma esetén részesei lehetnek. Az enyhe és súlyos anomáliákat a gyógyításukhoz szükséges beavatkozás nagysága alapján osztályozzuk, míg a legkisebb arányban az élettel nem összeegyeztethető betegségek fordulnak elő.

A CA-k kórokainak jelentős része ismert. Akár öröklött, akár szerzett genetikai oka van az elsődlegesen kóros fejlődésnek, malformációról beszélünk. A disruptiot a primeren élettanilag fejlődő szerv teratogen bántalma jelenti, míg a normálisan fejlődő testrész (ritka, maternalis) mechanikai hatásra történő sérülését deformációnak nevezzük. Fentieknek megfelelően az eddig ismertté vált okok genetikai eredetűek vagy kémiai-fizikai-biológiai környezeti bántalom következményei, illetve ezek együttes hatására multifaktoriális módon alakulnak ki.

A CA-k megjelenési formáját tekintve önálló, vagy izolált rendellenességről beszélünk, ha az elváltozás egy szervet vagy esetleg egy szervrendszert érint. A multiplex megbetegedések több, de egymástól független szervet érintenek (**Cohen, 2002; Czeizel, 1988**). Speciális formájuk a szindróma, amely több, függetlennek tűnő, de rendszerint és szinte kötelező jelleggel együtt előforduló fejlődési hibát foglal magába.

### **1.1.A fejlődési rendellenességek vizsgálati lehetőségei és azok korlátai**

A felnőttkori betegségekhez hasonlóan a kóroki tényezők feltárása a CA-k esetében is több forrásból táplálkozhat. Legkézenfekvőbb az állatkísérletek végzése és elemzése lehet, de ezek nem csak a lehetőségeket szűkítő etikai megfontolások miatt kétséges kimenetelűek. Ismert tény, hogy vannak a magzati fejlődésben rendellenességet okozó olyan külső tényezők, melyek az egyes kísérletre szokványosan használatos állatfajoknál is eltérő, sokszor ellentétes hatást váltanak ki. Ugyanakkor mindenki emlékszik az 50-es évek végén megjelenő vény nélkül beszerezhető thalidomid hatóanyagú nyugtatóra, mely patkánykísérletekben nem bizonyult teratogénnek, viszont Contergan-botrány néven a végtagredukciós rendellenességgel születő magzatok tízezrei miatt a modernkori orvoslás egyik legnagyobb tragédiájaként tartjuk számon. A bizonytalansági faktort az ellenkező irány is erősíti: a human orvoslás egyik univerzális drogja, az acetylsalicylsav annak ellenére több, mint 100 éve sikeres, hogy vemhes rágcsálók magzataiban bizonyítottan teratogen hatású.

Fentieknél lényegesen szűkebb korlátokkal bír az epidemiológiai megközelítés, amely a CA-k etiológiájának megismerésében a legfontosabb eszközünk lehet **(Gréger és mtsai., 1992; Rockenbauer és mtsai., 2001; Rothman, 2002).**

Az epidemiológia célja a népesség egészségi állapotát befolyásoló tényezők feltárása, az oki összefüggések valamint a betegségek előfordulásának és elterjedtségének vizsgálata. Elemzi a betegségek térbeli és társadalmi eloszlását, a betegséget kiváltó, vagy a betegség kialakulását determináló tényezőket. A korrekt epidemiológiai munka a statisztikai elemzéseket végző szakember és az eredményeket elemző-értelmező kutató orvos együttes és szoros munkakapcsolata nélkül elképzelhetetlen.

A vizsgálómódszerek tekintetében alapvetően két lehetőség kínálkozik.

A *leíróvizsgálat* alapja konkrét hipotézis nélküli. Az észlelt jelenség / betegség előfordulását (incidencia,prevalencia), annak tér -és időbeli előfordulását, illetve demográfiai háttérét rögzíti. Az elemző vagy analitikus megközelítés hipotézis, vagy hipotézisek felállítását, azok teljesülését vizsgálja, és keresi a külső expozíció és a kialakult betegség közötti összefüggést.

A leggyakrabban alkalmazott esetismertetés (*case report*) lényegét tekintve nem a gyakori és igazából releváns, hanem az egyedi, unikum-jellegű megjelenésekre korlátozódik, ahol az esetleg új vagy egyedi paraméterek figyelemfelkeltőek, de semmiképpen nem általánosíthatóak. Az úgynevezett esetsorozatok (*case series*) több hasonló eset kóroki,diagnosztikus illetve terápiás adatait vetik össze, kiemelik a definiált esetek közötti különbségeket és azonosságokat, ami a módszer tudományos értékét megnöveli. A leíró elemzés legmagasabb foka a rendelkezésre álló klinikai adatbázisok használata, melyek validitását egyrészt a megfelelő kontrollcsoport hiánya, illetve a klinikum látókörébe nem kerülő esetek hiánya jelentősen csökkenti.

A hatékonyabbnak ítélt *elemző* epidemiológiai módszerek közül megemlítendő az intervenciós vizsgálat, mely leggyakoribbformája a randomizációs tanulmány. Itt a

véletlen segítségével kerülnek a vizsgálati alanyok a kezelt, vagy nem kezelt csoportokba, és a vizsgáló a későbbiekben passzív megfigyelőként, befolyásolási lehetőség nélkül követi az eseményeket. Könnyen belátható, hogy bár pl. a legmegbízhatóbb és egyben legelterjedtebb módszert jelentő placebo-kontrollált kettős vak tesztek kifejezetten nagy tudományos hasznossággal bírnak, ezek - elsősorban etikai megfontolások alapján - várandósok esetében nem alkalmazhatóak.

A kutatási gyakorlatban ennél szívesebben használjuk a megfigyeléses módszereket, melyeket az alábbiak szerint csoportosítunk.

A kohorsz vizsgálat (*cohort study*) olyan közös statisztikai jellemzőkkel rendelkező, illetve nem rendelkező csoportok kijelölésével kezdődik, ahol a vizsgálati cél szempontjából releváns expozíció megvan vagy hiányzik. A követési idő alatt jelentkező megbetegedések előfordulásának gyakorisága és foka jelenti a következtetések levonásának alapját. Akár retrospektív, akár prospektív a kohorszvizsgálat, az etikai biztonságot, a számos lehetséges kimenetelt, a lehetőséget ritka expozíciókkal kapcsolatban és a direkt megállapítható valós kockázatot mindenképpen előnyei között tartjuk számon. Az igazán nagy esetszámú kohorszvizsgálatok, mint pl. az 1997 és 2002 között több, mint 100.000 várandósságot követő és regisztrált Dán Nemzeti Születési Kohorsz (Danish National Birth Cohort, **Olsen és mtsai., 2001**) azonban rávilágítottak a módszer hiányosságaira is, miszerint nem alkalmasak a ritka, vagy hosszú lappangási idejű betegségek elemzésére, nem hatékonyak a ritka kimeneteleknél sem és nem utolsó sorban a hosszú követési idő miatt nem költséghatékonyak.

Az esetkontroll vizsgálat (*case-control study*) megfelelően megbízható adatbázis esetén nagyon jól használható összefüggéseket eredményez. Az esetcsoport tagjai azok akiválasztott betegségben szenvedők, akik mellé az expozíció szempontjából azonos mintatulajdonsággal rendelkező populációból választunk kontrollcsoportot. Az expozíció megléte, ereje és gyakorisága mindkét csoportban rögzítésre kerül, és ennek alapján következtetünk az expozíció és a betegség között fennálló kapcsolat milyenségére.



Előnye, hogy a leghatékonyabb módszer, mellyel az egyébként alacsony előfordulási rátájú CA-k vizsgálhatók, és egyidőben több expozíció is követhető. Alkalmas a hosszú lappangási idejű betegségek elemzésére is, és relative olcsón és gyorsan analizálhatjuk adatainkat.

Meg kell említenünk, hogy a világon először hazánkban hoztak létre olyan kötelező bejelentésrendszerű, szisztematikusan rendezett és szabadon kutatható esetkontroll adatbázist (Veszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása, 1962.), mely epidemiológiai elemzése alkalmas társadalmi-demográfiai konzekvenciák levonására is (Czeizel, 1997). Ehhez hasonló adatbázis a mai napig is csak kettő működik a világon, a bostoni Slone Epidemiology Center, illetve a madridi Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations.

Hasonló előnyökkel bír a keresztmetszeti vizsgálat ( *cross-sectional study* ), mely gyorsan elvégezhető, költséghatékony és etikailag sem kifogásolható. Lényege, hogy pontprevalenciát mér, azaz egy adott időpontban vizsgáljuk a betegség–betegségek és kockázati tényező–tényezők előfordulását egy adott mintán belül. Hátránya az adatok visszaemlékezésből adódó torzulása, illetve az, hogy több expozíció, illetve több betegség esetén nem ad pontos információt az ok-oki kapcsolatokra.

Az egyes esetek kiválasztásából eredő torzító hatás kivédésére 1991. óta használható a *case-crossover* vizsgálat (Maclure, 1991). Itt az esetcsoport tagjai olyan egyedi párokat kapnak a vizsgálat során, akiknél a vizsgálat során fennálló zavaró tényezők azonosak és állandóak az eseti párhoz hasonlóan (Greenland, 1996; Hernández-Diáz és mtsai., 2003). A referencia és a kockázati időintervallumban mért expozíciók előfordulásának illesztett modellbeli összehasonlításával következtetünk a kapcsolatokra. Ennek megfelelően klasszikus értelemben nincs szükség kontrollcsoportra, és az időben állandó zavaró hatások kiszűrésre kerülnek. Bár az expozíciók időbeni változása torzíthatja az eredményeket (Greenland, 1996), a módszer kontrollcsoport igény nélkülsége miatt jól használható a CA-k elemzésénél.

A torzítások további csökkentése céljából (pl. időbeni expozícióváltás) született meg a *case-time-control* módszer (**Suissa, 1995; 1998**), mely a *case-crossover* pontosítását célozta meg. A vizsgálat hátrányát a kontrollcsoport szükségessége jelenti, ami itt a háttérpopulációt reprezentálja. A case-crossover-hez hasonlóan esetpárokat és két időintervallumon belüli expozíciót mér, de illesztett regressziós modellel becsüli az esethányadost, melyet a kontrollcsoport hasonló értékével vet össze. Bár az eredmény szempontjából a kontrollcsoport kiválasztása kardinális kérdés (**Greenland, 1996**), a várandósok vizsgálatánál kitűnően alkalmazható az olyan visszaemlékezési torzítás csökkentésére, mint a dohányzás, gyógyszer- vagy alkoholfogyasztás (**Hayes, 2002; Kallén, 1997**).

Elemző jellegű vizsgálataim a teljesség igénye nélkül egy szervrendszer congenitalis anomaliáimaternalis oki összefüggéseinek feltárását célozták. Bár a gastrointestinális congenitális anomáliák (GICA) nem tartoznak a leggyakrabban előfordulók közé, erős szubjektív indítást jelentett kutatásukban az elmúlt 26 év saját szülészeti praxisomban sajnálatosan előforduló néhány eset.

Jól ismert tény, hogy a várandósság alatt szedett gyógyszerek okozhatnak veleszületett anomáliákat. A VRONY adatainak korábbi elemzése is igazolt bizonyos anyai betegségek ilyen irányú hatását is (**Ács és mtsai, 2006; Bánhidly és mtsai, 2006a**). E tények ismeretében elsősorban e tényezők hatásait elemeztem a tápcsatorna fejlődési rendellenességei esetében is. Vizsgáltam a folsav, illetve terhességi multivitamin szedés esetleges ezirányú protektív hatását is, tekintettel arra, hogy más betegségcsoportok esetén e védőhatás régóta igazolt (**Czeizel és mtsai, 1996; Czeizel és mtsai, 2007**).

A tápcsatorna fejlődési rendellenességei közül a veleszületett nyelőcső atresia (OA) előfordulási gyakorisága 1000 szülésből nagyjából 0,25 (**ICBDSR, 2012; Pedersen és mtsai, 2012**). Magyarországon ez a szám 0,18/1000 (**Czeizel és Vitéz, 1981**). Ez a CA a nyelőcső folytonosságának hiányát jelenti (atresia), melyhez gyakran társul tracheo-oesophagealis fistula (TEF). Az OA gyakran társul egyéb fejlődési rendellenességekkel (kb. 55%-ban), ezért megkülönböztetünk izolált (IOA), valamint társult formákat,

tekintettel az etiológiai és klinikai megjelenésükben fellelhető különbözőségekre. A legtöbb, korábban végzett tanulmányban ezeket a megjelenéseket együtt tárgyalták. **(Ingalls és Prindle, 1949; Ozimek és mtsai, 1982).**

Az IOA esetében kizárólag az előbél szakasza érintett, így a nyelőcső, légső, melyhez más szervek rendellenessége nem társul. A legtöbb esetben a környezeti tényezők szerepe a betegség kialakulásában tisztázatlan **(Depaepe és mtsai, 1993; Roberts és mtsai, 1993; Torfs és mtsai, 1995; Bianca és Ettore, 2003).** Vannak adatok, melyek szerint az influenza **(Grimson, 1979)** és az anyai diabetes **(David és O'Callaghan, 1974; Ozimek és mtsai, 1982)** összefüggésbe hozhatóak a nyelőcsődefektusok kialakulásának magasabb kockázatával.

Az újszülöttkori hypertrófiás pylorus stenosis (IHPS) egy különös formája a strukturális veleszületett rendellenességeknek. Az elváltozás nem feltétlenül észlelhető a születéskor, de a születés utáni kezdeti időszakban e patológiás elváltozás tapinthatóvá, láthatóvá válik, így könnyen felállítható a diagnózis **(Dodge, 1975).** A közvetlen ok a pylorus falának rendellenes megvastagodása, ami a pylorus csatorna szűkületét, és megnyúlását hozza létre. Ennek következtében nem epés hányás alakul ki közvetlenül etetés után, a szülést követő 2-12. hét között, de leggyakrabban a 3-8. héten, és ez néha felveti a szerzett rendellenesség lehetőségét is. Az IHPS multifaktoriális eredete (polygénus elváltozások a környezeti tényezők hatására) széleskörben elfogadott **(Carter, 1961; Czeizel és Tusnády, 1984),** emellett az anyai tényezők szerepe mindezidáig tisztázatlan maradt **(Rasmussen és mtsai, 1989; Scheschters és mtsai, 1997; MacMahon, 2006; Aspelund és Langer, 2007; Pedersen és mtsai, 2008; Ranells és mtsai, 2011).**

A leggyakrabban előforduló tápcsatornai fejlődési rendellenesség a veleszületett anorektális malformáció (ARM), 1000 szülésre mintegy 0,2-0,6 megbetegedés jut. Magyarországon ez a szám 0,22/1000 **(Czeizel és Vitéz, 1981).** Az ARM a végbél szűkületét, vagy az anus atresiáját jelenti a környező szervek felé terjedő fistulával, vagy annak hiányával, esetlegesen ektópiás anusnyílással **(Stephens és mtsai, 1988; Wijers és mtsai, 2010).**

Etiológiája kevésbé ismert, bár tanulmányok támasztják alá a genetikai tényezők kiemelt szerepét (**Moore, 2013**). Számos gén jelentőségét vizsgálták a betegséggel kapcsolatban (**Guo és mtsai, 2014; Miyagawa és mtsai, 2014; Ng és mtsai, 2014**), de az esetek túlnyomó többségében a prenatális környezeti tényezők szerepe a betegség kialakulásában mindezidáig tisztázatlan maradt (**Stoll es mtsai, 1997**) annak ellenére, hogy több szerző is komoly erőfeszítést tett ennek meghatározására (**Wijers és mtsai, 2010; van Rooij és mtsai, 2010; Zwink és mtsai, 2011; Wijers és mtsai, 2013**).

## **2. Célkitűzés**

Tanulmányaink célja - a VRONY adatbázisának felhasználásával - három, a gastrointestinális traktust érintő veleszületett rendellenesség (izolált oesophagusatresia, infantilis hypertrophias pylorus stenosis és izolált anorectalis malformatio), valamint a várandósság ideje alatti anyai tényezők közötti összefüggések felmérése és értékelése.

## **3. Anyagok és módszerek**

### **3.1. Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY)**

Az első, teljes magyar népességet alapjául vevő, veleszületett rendellenességeket regisztráló adatbázist a VRONY-t 1962-ben alapították. Dr. Sárkány Jenő, a Heim Pál Gyermekkórház főigazgatójának javaslatára a magyar Egészségügyi Minisztérium – a világon először – rendeletben kötelezte az orvosokat a születéskor, illetve a csecsemők egy éves koráig felismert CA-k bejelentésére. A nyilvántartás vezetésével 1970-től Dr. Czeizel Endrét bízták meg, aki nagy hangsúlyt helyezett a nemzetközi elvárásokra, elsősorban a WHO irányelvekre.

A kötelező jellegű orvosi bejelentés miatt az adatbázis nagyon jó hatásfokkal rögzítette és rögzíti ma is a hazai CA-k előfordulását. A legtöbb ilyen esetet a szülészek és gyermekorvosok jelentik be, mivel Magyarországon a szülések nagy többsége kórházi körülmények között zajlik, szülész-nőgyógyász felügyelete mellett, ahol az újszülött ellátását gyermekorvosok végzik. Emellett nagy szerepük van a terápiába bevonásra kerülő különböző szakirányú gyermekgyógyászati intézmények, például gyermekkardiológiai járó- és fekvőbetegintézetek orvosainak.

A csecsemőhalálozások esetén kötelező volt, míg a halva születettek esetében mintegy 80%-ban történt meg a boncolás a vizsgálati időszakban. Ezen eredmények, amennyiben veleszületett rendellenességet igazoltak, szintén bekerültek a VRONY adatbázisába. 1984 óta a magzati diagnosztikai centrumok is szolgáltatnak adatot az

észlelt rendellenességekről, függetlenül a terhesség kimenetelétől. Az összes regisztrált eset alapján - beleértve az élve- és halvaszületéseket, valamint a megszakított terhességeket is 1980 és 1996 között a veleszületett rendellenességek prevalenciája 1000 kontroll esetre vonatkoztatva 35 volt **(Czeizel, 1997)**, és az összes rendellenesség mintegy 90%-a bejelentésre került a VRONY felé **(Czeizel és mtsai, 1993)**.

---

Bejelentésre kötelezettek

- 1) Szülészeti intézmények, ahol a rendellenes gyermekek születése történik
- 2) Gyermekgyógyászati intézmények, ahol a rendellenes gyermekeket kezelik
- 3) Kórbonctani intézmények. A rendellenességgel sújtott csecsemő-halottak és halvaszületések esetén a patológusok jelentenek, és a boncjegyzőkönyv részletes másolatát megküldik a VRONY részére
- 4) 1984-től a magzati diagnosztikai központokban felismert magzati rendellenességek is jelentéskötelezettek

---

A fejlődési rendellenességekkel született gyermekek szülei kérésének megfelelően a VRONY intézetében 1980 és 1996 között létrehozták ezen gyermekek és szüleik számára az évenként megrendezett szülői találkozókat. A VRONY munkatársai ezeken a találkozásokon a meglévő információkat a rendellenességekről, azok lehetséges okairól, és ismételt kialakulásuk valószínűségéről megosztották a szülőkkel. Két, külön erre specializálódott genetikus vizsgálta a szülőket és gyermekeket, a további kezelések szükségessége vonatkozásában. A fizikális vizsgálatok segítették a rendellenességek meglétének megerősítését, valamint további alcsoportokra való beosztását.

### **3.2. Fejlődési Rendellenességek Eset-kontroll Felügyelete (FREKF)**

Azon CA eseteket, beleértve az IOA-t, IHPS-t és IARM-ot is, melyek megfeleltek az alább felsorolt kritériumoknak bevonták, a FREKF-be.

- 1) Születés, vagy terhességmegszakítás után 3 hónapon belül bejelentették a VRONY felé.
- 2) Génmutáció, és kromoszóma rendellenesség nem volt igazolható a fejlődési rendellenesség hátterében.
- 3) Nem tartoznak azon három enyhe fokú rendellenesség közé (veleszületett csípőficam, congenitális ingualis hernia, nagy hemangioma), melyek kialakulásának tényezői jól ismertek, és klinikai jelentőségük kicsi.

A kontrollcsoportot olyan újszülöttekből állították össze, akiknél nem volt fejlődési rendellenesség, viszont megegyező neműek voltak, szüleik azonos földrajzi régióban laktak, és megegyező terhességi héten születtek.

Fontos megjegyezni, hogy bár az FREKF-et 1980-ban alapították, az adatgyűjtés 1997. évi változtatása óta a rögzített adatokat értekezésem megírásáig nem validálták. Ez a magyarázata annak, hogy miért e 17 év adatait dolgoztuk fel kutatásunkban.

#### **3.2.1. Forrásadatok**

Az adatok három forrásból származtak:

1. Prospektív, terhesgondozói dokumentáció alapján.

A központ munkatársai levelet küldtek az érintett és a kontrollcsoportba beválasztott édesanyáknak, melyben leírták a vizsgálat lényegét, és arra kérték őket, hogy a saját maguk és magzatuk egészségi állapotára vonatkozó, várandósságuk során kapott leleteiket, a fejlődési rendellenesség detektálására

vonatkozóan általuk ismert információkat, valamint terhesgondozói kiskönyvüket küldjék el az intézetnek. A dokumentumok begyűjtése jellemzően 4 héten belül meg is történt. Tekintettel arra, hogy Magyarországon a terhesgondozás gyakorlatilag kötelező, a kismamák közel 100%-a járt körülbelül 7 alkalommal ellenőrzővizsgálaton, a 6-8. terhességi héttől a szülésig bezárólag. A szülések feladata az volt, hogy a terhesség ideje alatt a várandóست érintő összes betegséget, illetve az esetlegesen javasolt gyógyszereket és azok expozíciós időintervallumát feljegyezzék.

## 2. Retrospektív, édesanyák által adott információ alapján.

Előre elkészített kérdőívek és tájékoztatók, valamint beleegyező nyilatkozatok készültek, melyeket már a szülés után közvetlenül elküldtek az édesanyáknak. Ezekben a kérdőívekben főként a terhesség alatt jelentkezett betegségekre, szedett gyógyszerekre és táplálékkiegészítőkre irányultak a kérdések.

Az átlag $\pm$  S.D. idő a terhesség vége és az információs csomag megérkezése között (beleértve a terhesgondozói kiskönyvet, zárójelentést, kérdőíveket és a beleegyező nyilatkozatokat) melyeket előre felbélyegzett válaszbortékban küldtek, az érintettek esetében  $3,5 \pm 2,9$ , míg a kontrollcsoportba tartozók között  $5,2 \pm 2,1$  hónap volt.

## 3. Kiegészítő adatgyűjtés során.

A védőnők személyesen felkeresték azokat családokat, amelyek nem válaszoltak a megkeresésekre, segítettek nekik a kérdőívek kitöltésében, valamint összegezték a rendelkezésre álló terhesgondozási dokumentumaikat. Ezen adatgyűjtés legfőbb korlátját a megkereséseket zavarónak és aggályosnak minősítő kutatásetikai bizottság jelentette, ezért a védőnők mindösszesen 200 nem válaszoló (Czeizel és mtsai, 2003) és 600 további (Czeizel és Vargha, 2004) édesanyát tudtak meglátogatni.



Az érintett CA-s esetek 96,3%-ától sikerült begyűjteni a szükséges információkat (84,4% válaszolt a kiküldött kérdőívekre, 11,9%-t a védőnői látogatás során sikerült elérni), valamint a kontroll esetek 83%-a adott választ(81,3 % a kérdőíveken, 1,7% a védőnői látogatások során).

Az édesanyák 98%-a aláírta a beleegyező nyilatkozatokat, így csak 2%-nál történt meg a személyes adatok megsemmisítése.

### 3.3. Az esetek felmérése

#### 3.3.1. Az IOA esetek felmérése

Azon eseteket, összetett szindrómákat, melyekben az OA más fejlődési rendellenességekhez társult, kizártuk a vizsgálatból. Azon eseteket melyekben 2, vagy annál több fejlődési rendellenesség alakult ki, minor anomáliával társulva vagy anélkül, CA szindrómáknak, CA együtteseknek, vagy összetett CA-knak nevezzük **(Czeizel és mtsai, 1988)**. Ismert, hogy az oesophageális atresia megjelenhet számos CA szindróma részjelenségeként, melyek összefüggésben lehetnek kromoszómális rendellenességekkel (Down, Edwards, Patau triszómiák, deléciók), génmutációkkal (Feingold, vagy anophthalmia-oesophageális-genitális szindróma, DiGeorge szindróma) **(Geneive és mtsai, 2011; Bednarczyk és mtsai, 2013)**, illetve teratogenitással is (methimazol embriopathia) **(Ramirez és mtsai, 1992)**. Ezenkívül a közelmúlt kutatási eredményei alapján számos lehetséges gén szerepe is felmerült az OA-t is magában foglaló szindrómák eredetét illetően **(Jacobs és mtsai, 2012; Jacobs és Que, 2013)**.

Második lépésben kizártuk azokat az eseteket, amelyekben oesophagus stenosis alakult ki, mivel ezek megjelenése és súlyossági foka túl nagy szórást mutat. Az IOA eseteknek számos megjelenési formája ismert, attól függően, hogy önálló OA, vagy társul hozzá TEF **(Vogt, 1929; Ladd, 1944; Holden és Wooler, 1970)**. Jelenlegi tudásunk szerint nem bizonyított, hogy összefüggés lenne ezen anatómiai csoportok, vagy genetikai hátterük között **(Spitz, 2007)**. Továbbá a legtöbb IOA esetben nem

csoportosították őket további alcsoportokra, ezért mi is összességében IOA esetekként tárgyaljuk ezeket tanulmányunkban.

Az IOA egy, az embryogenezis során kialakulófejlődési hiba (**Ioannides és Copp, 2009**). A trachea és az oesophagus is az előbélből alakulnak ki, a negyedik postconceptionalis hét során, amikor az előbél ventralis (trachea) és dorsalis (oesophagus) elemekre oszlik. Így egyértelműen a 29-34. postconceptionális napok a kritikusak az IOA kialakulásában, ami az utolsó menstruáció első napjától számított 43-48. napnak felel meg, bár a 7. gesztációs hét körül, azaz a második hónap során történt behatásoknak is megfigyelték jelentőségét (**Czeizel, 2008; Czeizel, 2009**).

A két kontrollesoport egyikét az esetkontrollesoport jelentette, melybe egy IOA esethez két nem érintett, viszont egyéb tényezőkben megegyező kontroll esetet választottak, másikat pedig FREKF által használt populációkontroll csoport.

### 3.3.2. Az IHPS esetek felmérése

Az IHPS másodlagosan alakul ki a pylorus izomrétegét érintő hipertrófia és hiperplázia talaján, ezzel funkcionális obstrukciót okozva, és a gyomor ürülését gátolva. A szűkület olyan fokú lehet, hogy a gyomortartalom egyáltalán nem jut át a vékonybélbe. Emiatt alakul ki a 2-4. hét körül a jól ismert klinikai tünetegyüttes (hányás, súlyvesztés, kiszáradás, elektrolit eltérés, renyhe bélműködés, enyhe sárgaság). Az IHPS azonnali terápiát igényel. Általában sebészi beavatkozás történik a születést követő 3-8. hét között, leggyakrabban az 5-6. héten.

Bár az IHPS ritkán társulhat egyéb CA-val (**Peeters és mtsai, 2012**), a vizsgálatba csak az izolált esetek kerültek be. Kizártuk a CA-syndromákat, a genetikailag determinált betegségeket és azokat a nem osztályozott multiplex CA-kat melyeknek része az IHPS is.

Az IHPS differenciál diagnózisánál a pylorus spazmust nem vettük figyelembe, és csak azok az IHPS esetek kerültek be az elemzésbe, amelyek sebészi korrekcióra

szorultak. A késői megjelenésű pylorus stenosis esetek szintén kizárásra kerültek, csak a születést követő első 3 hónapban jelentkező eseteket vizsgáltuk. Vizsgálati anyagunkban az egyébként extrém ritkaságú pylorus atresia nem szerepelt.

A kontrollokat itt is két csoportra osztottuk: egyéb paraméterekben egyező esetkontrollcsoportra és a populációs kontrollokra.

Általánosságban az IHPS kialakulása a megszületés utáni első héten történik, a kritikus időszaknak a 32-40. terhességi hetet tartják.(Czeizel, 2008; Czeizel, 2009a). Mivel a kritikus időszak nem határozható meg teljes biztonsággal, vizsgálatunkban az egész terhességet figyelembe vettük.

### **3.3.3.Az IARM esetek felmérése**

Az olyan összetett tünetegyüttesek, mint a Currarino és a Townes-Brocks szindrómák, valamint egyéb komplex fejlődési rendellenességeket magába foglaló szindrómák, mint a VACTERL - Vertebral (gerinc), Anal (végbélnyílás), Cardiac (szív), Tracheal (légcső), Esophageal (nyelőcső), Renal (vese), Limb (végtag) - és a CHARGE –Coloboma (kolobóma), Heart defects (szívhiba), Anal (végbélnyílás), Retardation (elégtelen fejlődés), a Genitals (nemiszervek) és Ear abnormalities and deafness (fül) - melyeknek ugyan részjelensége az ARM is, kizárásra kerültek.

Az IARM esetek számos CA -t foglalnak magukban melyek a distalis rectumot és az anusnyílás környékét érintik, az enyhe megjelenésű anoperineális fistulától a súlyosabb megjelenésű rectovesicalis fistuláig. A stenosisok diagnózisa igencsak szubjektív, mindazonáltal mi csak azokat az eseteket elemeztük, melyekben a gyermekmár átesett a korrekciós műtéten.Az IARM eseteket továbbá klinikai megjelenésük szerint alcsoportokra osztottuk fel, megfelelően a nemzetközileg elfogadott klasszifikációnak (Touloukian és Pickett, 1969; Santulli és mtsai, 1971):

- anus sztenózis
- anus atrézia
- anus és rektum atrézia
- rektum atrézia fiúk esetében perineális, uretrális, vezikális fisztulával, lányok esetében vesztibuláris és vaginális fisztulával társulva
- ektópiás anusnyílás.

Tekintettel arra, hogy a VRONY adatbázisában nem tettek különbséget a különböző fent említett alcsoportok között, ezért mi is együttesen foglalkozunk az IARM-mal.

Az IOA-hoz hasonlóan az IARM kialakulásában is a 29. és a 34. postconceptionális napok közötti időintervallum a kritikus időszak, melyek a 43-48. gesztációs napnak felelnek meg, az utolsó menstruáció első napjától számítva. Ennek megfelelően, a környezeti hatások az 5. és a 7. terhességi hét között lehetnek hatással az IARM kialakulására. Mindemellett tanulmányunkban az egész 2. terhességi hónap során történt behatásokat vizsgáltuk.

A két kontrollcsoport felállítása a korábban leírtakkal megegyezően történt.

### **3.4. Statisztikai számítások**

Vizsgálataink során a STATA<sup>®</sup> szoftvert használtuk az elemzésekhez. Az anyai életkor és a paritás felméréséhez Student féle t-paraméteres próbát használtunk. Chi négyzet teszt segítségével elemeztük az édesanyák családi állapotára és munkahelyére vonatkozó adatokat. A határozott változók számításakor (terhességi szövődmények, anyai megbetegedések, gyógyszerek és terhességi táplálékkiegészítők) a korrigált esélyhányadosokat (OR) 95%-os konfidencia-intervallumok (CI) mellett állapítottuk meg.

Az érintett édesanyák és a kontrollcsoport tagjainak összehasonlítására többváltozós feltételes logisztikus regressziós illesztési modellt alkalmaztunk. Emellett

az anyai behatás eseteit a népességi adatokkal többváltozós, feltétel nélküli logisztikus regressziós modell segítségével hasonlítottuk össze, valamint az előzőekhez hasonlóan, korrigált OR-t számoltunk 95%-os CI-ra.

## **4. Eredmények**

### **4.1. A statisztikai elemzések eredményei az IOA-val érintett esetcsoportban**

A FREKF adatai alapján 1980. és 1996. között 221 IOA eset fordult elő Magyarországon. Az IOA által érintett esetekben egyszer fordult elő halvaszülés és a vizsgált időszakban prenatalisan egyszer sem került felfedezésre IOA. 220 élveszületett esetből 30-at (13,6%) vizsgáltak a szülői találkozások során a VRONY-ban, és az esetkontroll csoportba 356 alanyt vontak be a 221 érintett mellé. Bár eredetileg minden érintetthez 2 kontrollt rendeltek, a nem válaszolók miatt ez az arány 1,0:1,8 maradt. 1980. és 1996. között 2 138 151 élveszülés volt Magyarországon, melyet a 38 151 tagú populáció-kontroll csoport képviselt, eza szülések 1,8%-ának felelt meg.

Az édesanyák demográfiai adatait az 1.táblázatban foglaltuk össze.

**1. táblázat** Anyai paraméterek az eset-, esetkontroll- és populációkontroll csoportban (IOA esetek)

Változók	Eset csoport (N=221)		Eset-kontroll csoport (N=356)			Populációs kontroll csoport (N=38151)		
	No.	%	No.	%	Összevetés	No.	%	Összevetés
<b>Anyai életkor, év</b>								
19	25	11,3	38	10,7		3239	8,5	
20–29	145	65,6	247	69,4	$\div_{\text{c}}=1,0, p=0,62$	27355	71,7	$\div_{\text{c}}=5,2, p=0,08$
30	51	23,1	71	19,9		7201	18,9	
átlag	25,8	5,7	25,7	5,2	$t=0,2, p=0,83$	255	4,9	$t=0,9, p=0,36$
<b>Szülések</b>								
1	124	56,1	162	45,5		18209	47,7	
2	66	29,9	132	37,1	$\div_{\text{c}}=6,1, p=0,04$	14283	37,4	$\div_{\text{c}}=6,7, p=0,03$
3, vagy több	31	14,0	62	17,4		5659	14,8	
átlag	1,7	1,1	1,8	1,0	$t=1,1, p=0,26$	17	0,9	$t=0,0, p=1,00$
<b>Terhességek</b>								
1	107	48,4	144	40,4		16320	42,8	
2	66	29,9	127	35,7	$\div_{\text{c}}=3,6, p=0,16$	13443	35,2	$\div_{\text{c}}=3,4, p=0,2$
3, vagy több	48	21,7	85	23,9		8388	22,0	
átlag	1,9	1,2	2,0	1,1	$t=1,0, p=0,31$	19	1,2	$t=0,0, p=1,00$
<b>Kategóriák</b>								
Egyedülálló	16	7,2	15	4,2	$\div_{\text{c}}=2,4, p=0,12$	1472	3,9	$\div_{\text{c}}=6,7, p=0,009$
<b>Státusz szerint</b>								
Felsővezető	23	10,4	46	12,9		4423	11,6	
Középvezető	49	22,2	105	29,5		10265	26,9	
Szakdolgozó	66	29,9	102	28,7	$\div_{\text{c}}=15,8, p=0,01$	11908	31,2	$\div_{\text{c}}=10,5, p=0,05$
Szakmunkás	44	19,9	47	13,2		6161	15,1	
Képzetlen, betanított	10	4,5	23	6,5		2187	5,7	
Háztartásbeli	21	9,5	31	8,7		2354	6,2	
Egyéb	8	3,6	2	0,6		853	2,2	

A kiemelt értékek szignifikáns eltérést mutatnak

Paritásbeli megoszlásuk szignifikáns különbséget mutatott, az érintettek között nagyobb számban fordultak elő primiparák. Az átlagos graviditás (korábbi szülések, vetélések) és paritásbeli különbség 0,2 volt az összes vizsgálati csoportban, bár az IOA által érintett esetekben többször fordult elő vetélés az anamnézisben. A hajadon nők aránya nagyobb volt az érintettek csoportjában, az eltérés szignifikáns volta populációkontrollhoz viszonyítva is. A foglalkoztatottsági adatok alapján azt észleltük, hogy az

érintettek csoportjában nagyobb arányban fordultak elő rosszabbszociális körülmények között élők. Felsőfokú végzettséggel rendelkező, vezető beosztású édesanyák a vizsgálati csoportban kisebb arányban (32,6%) fordultak elő, míg ez a megoszlás az eset-kontroll csoportban 42,4%, a populáció-kontrollban 38,5% volt. A betanított munkásként dolgozók, képzetlen, vagy háztartásbeli édesanyák aránya ennek megfelelően nagyobb volt (33,9%) a kontrollcsoportban kapott (28,4%) és a populáció-kontrollban megfigyelt (28,0% ) értékekhez képest.

Az orvosilag feljegyzett terhességi komplikációk, mint a fenyegető vetélés, koraszülés, terhességi vészes hányás, terhességi magas vérnyomás, cukorbetegség, préeklampszia és a kórosan sok magzatvíz közül csak ez utóbbi előfordulása volt magasabb (64 esetben, 29%), mint az eset-kontrollcsoportban (2, 0,6%; OR 95% CI: 49,35, 12,0-203,0) és a populáció-kontrollban (229, 0,6%; OR 95% CI:79,8, 57,7-110,6).

Az akutan fellépő anyai megbetegedéseket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

**2. táblázat** Akut anyai megbetegedések előfordulása az IOA szempontjából kritikus várandóssági periódusban a vizsgált anyák, az eset-kontrollok és populáció-kontrollok csoportjaiban.

Anyai betegségek	Esetcsoport (N=221)		Eset-kontrollcsoport (N=356) Összevetés			Populáció-kontrollcsoport (N=38 151) Összevetés		
	No.	%	No.	%	OR (95%CI)*	No.	%	OR (95%CI)*
<b>Influenza</b>	14	6,3	17	4,8	1,24(0,70-2,20)	1,838	4,8	1,36(0,79-2,34)
orvosilag regisztrált	6	2,7	8	2,2	1,12(0,46-2,69)	1,061	2,8	1,02(0,45-2,30)
2. hónap	1	0,5	2	0,6	1,05(0,16-6,77)	250	0,7	0,70(0,10-5,02)
orvosilag regisztrált	1	0,5	1	0,3	1,98(0,26-15,07)	150	0,4	1,21(0,17-8,68)
<b>Meghűlés</b>	39	17,6	49	13,8	1,14(0,79-1,65)	5,475	14,4	1,31(0,92-1,85)
orvosilag regisztrált	22	10,0	29	8,1	1,06(0,69-1,65)	3,012	7,9	1,33(0,85-2,06)
2. hónap	7	3,2	6	1,7	1,91(0,83-4,43)	731	1,9	1,68(0,79-3,59)
orvosilag regisztrált	3	1,4	3	0,8	1,39(0,47-4,13)	398	1,0	1,30(0,41-4,08)
<b>Légzőrendszer</b>	30	13,6	38	10,7	1,23(0,82-1,84)	3,464	9,1	<b>1,63(1,10-2,40)</b>
orvosilag regisztrált	20	9,0	21	5,9	1,30(0,80-2,13)	2,459	6,4	1,49(0,94-2,37)
2. hónap	9	4,1	2	0,6	<b>3,73(1,25-11,12)</b>	472	1,2	<b>3,51(1,79-6,90)</b>



orvosilag regisztrált	7	3,2	1	0,3	<b>5,45(1,12-26,46)</b>	340	0,9	<b>3,78(1,76-8,10)</b>
<b>Húgyutak</b>	9	4,1	20	5,6	0,81(0,45-1,44)	2,299	6,0	0,66(0,34-1,28)
orvosilag regisztrált	8	3,6	18	5,1	0,81(0,45-1,44)	2,030	5,3	0,74(0,38-1,45)
2. hónap	1	0,5	1	0,3	1,08(0,15-7,87)	239	0,6	0,73(0,10-5,25)
orvosilag regisztrált	1	0,5	1	0,3	1,08(0,15-7,87)	230	0,6	0,86(0,12-6,19)
<b>Nemiszervek</b>	21	9,5	25	7,0	1,22(0,72-2,06)	2,856	7,5	1,32(0,84-2,08)
orvosilag regisztrált	18	8,1	19	5,3	1,35(0,77-2,36)	2,515	6,6	1,28(0,79-2,07)
2. hónap	4	1,8	4	1,1	0,90(0,21-3,76)	282	0,7	2,50(0,92-6,78)
orvosilag regisztrált	3	1,4	1	0,3	3,59(0,34-38,26)	231	0,6	2,30(0,73-7,25)

\*anyai életkorra, paritásra és foglalkoztatási státuszra vonatkoztatva

A kiemelt értékek szignifikáns eltérést mutatnak.

A legtöbb betegség nagyobb számban fordult elő az érintettek között. Itt meg kell említenünk a szubjektív visszaemlékezés hiányosságából fakadó eltéréseket, ezért az értékelés során csak az orvosilag regisztrált adatokat szabad figyelembe venni. Efeltételeknek megfelelően csak az akut légúti betegségek esetében figyeltünk meg magasabb kockázatot az IOA kialakulására. Ebből a 7 esetből 4 édesanyának zajlott le mandulagyulladás, 1-1 esetben pedig arcüreggyulladás, gégegyulladás, hörgőgyulladás fordult elő a terhesség során. A mandulagyulladásos esetekből hárman szedtek lázcsillapítót az érintett időszakban. A garat gyulladással megbetegedése egy esetben fordult elő a kontrollcsoportban.

A krónikus betegségeket szintén a terhesgondozói kiskönyv alapján, és a rendelkezésre álló ambuláns lapok segítségével összesítettük. Csak az esszenciális magas vérnyomás bizonyult gyakoribbnak, ezt 22 esetben (10,0%) jegyezték fel, míg az eset-kontrollcsoportban összesen 13 esetben igazolódott (3,7%; OR 95% CI:2,1, 1,2-3,8). A populáció-kontroll csoportban 1579 esetben fordult elő esszenciális magasvérnyomás (4,1%; OR 95% CI 2,4,1,6-3,8).

A szedett vérnyomáscsökkentők ebben a 22 esetben a következőképpen oszlottak meg: nifedipin 5, methyldopa 2, metoprolol 2, verapamil 2, oxprenolol 1, dihydralazin 1, terbutalin 1, míg 7 várandósesetében kombinált antihipertenzívumot alkalmaztak: metoprolol + terbutalin 2, nifedipin + prazosin 1, nifedipin + methyldopa 1, methyldopa + prazosin 1, reserpin + terbutalin 1, verapamil + terbutalin 1. Epilepszia 3 érintett édesanya esetében fordult elő (1,4%), az eset-kontrollcsoportban egy sem volt, míg a populáció-kontrollban 2%-ban volt megtalálható. Cukorbetegség összesen 1 érintett esetben volt (0,5%), mely megközelítőleg azonos az eset-kontrollcsoportban megfigyelt 0,3%-kal és a populáció-kontrollban tapasztalt 0,6%-kal.

112 esetben szedtek gyógyszert az édesanyák, de ebből csupán 21 esetben olyat, amit legalább 5 érintett édesanya szedett (3. táblázat) és csak a diazepam kezelés fordult elő gyakrabban az érintett esetekben. A diazepamról azonban ismert, hogy még igen nagy dózisban sem okoz magzati fejlődési rendellenességet (**Gidai és mtsai., 2008**).

**3. táblázat** Legalább 5 anya által szedett - általunk gyakorinak minősített - gyógyszerek az eset-, eset-kontroll és populáció-kontroll csoportokban (IOA esetek)

Gyógyszerek/hatóanyagok	Esetcsoport (N=221)		Eset-kontrollcsoport (N=356)			Populáció-kontrollcsoport (N=38 151)		
	No.	%	No.	%	Összevetés OR 95%CI*	No.	%	Összevetés OR95%CI*
Acetylszalicylsav	10	4,5	6	1,7	1,68 (0,65 - 4,34)	1 494	3,9	1,00 (0,49 - 2,04)
orvosilag regisztrált	2	0,9	3	0,8	1,12 (0,29 - 4,38)	479	1,3	0,77 (0,19 - 3,11)
2. hónap	2	0,9	0	0,0	-	186	0,5	1,05 (0,15 - 7,54)
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	44	0,1	-
Allylestrenol	46	20,8	49	13,8	1,38 (0,95 - 2,01)	5 357	14,0	<b>1,67 (1,20 - 2,31)</b>
orvosilag regisztrált	22	10,0	29	8,1	1,19 (0,74 - 1,89)	3 414	8,9	1,16 (0,74 - 1,80)
2. hónap	12	5,4	10	2,6	1,40 (0,70 - 2,78)	1 236	3,2	1,71 (0,95 - 3,08)
orvosilag regisztrált	6	2,7	4	1,1	1,74 (0,66 - 4,56)	821	2,2	1,26 (0,56 - 2,84)
Aminophenazonum	6	2,7	4	1,1	2,26 (0,77 - 6,61)	730	1,9	1,55 (0,68 - 3,50)
orvosilag regisztrált	2	0,9	0	0,0	-	240	0,6	1,57 (0,39 - 6,35)
2. hónap	1	0,5	0	0,0	-	139	0,4	1,33 (0,19 - 9,56)
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	41	0,1	-
Aminophyllin	10	4,5	25	7,0	0,88 (0,54 - 1,44)	2 284	6,0	0,81 (0,44 - 1,50)
orvosilag regisztrált	2	0,9	13	3,7	0,74 (0,37 - 1,47)	1 445	3,8	0,23 (0,06 - 0,94)

2. hónap	2	0,9	1	0,3	1,13 (0,18 - 7,21)	120	0,3	2,66 (0,65 - 10,84)
orvosilag regisztrált	0	0,0	1	0,3	0,33 (0,03 - 4,02)	74	0,2	-
Ampicillin	17	7,7	32	9,0	0,93 (0,59 - 1,45)	2 624	6,9	1,13 (0,69 - 1,86)
orvosilag regisztrált	8	3,6	15	4,2	0,82 (0,43 - 1,56)	1 098	2,9	1,26 (0,62 - 2,56)
2. hónap	7	3,2	3	0,8	2,30 (0,61 - 8,58)	278	0,7	<b>3,18 (1,30 - 7,78)</b>
orvosilag regisztrált	2	0,9	2	0,6	1,09 (0,15 - 8,09)	104	0,3	3,30 (0,81 - 13,46)
Bromhexin	6	2,7	9	2,5	1,10 (0,52 - 2,34)	800	2,1	1,09 (0,45 - 2,66)
orvosilag regisztrált	2	0,9	2	0,6	1,30 (0,33 - 5,15)	206	0,5	1,64 (0,40 - 6,63)
2. hónap	1	0,5	0	0,0	-	86	0,2	2,02 (0,28 - 14,59)
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	16	0,0	-
Clotrimazol	19	8,6	25	7,0	1,14 (0,70 - 1,88)	3 077	8,1	1,10 (0,69 - 1,76)
orvosilag regisztrált	7	3,2	13	3,7	0,90 (0,44 - 1,84)	1 722	4,5	0,71 (0,33 - 1,51)
2. hónap	3	1,4	1	0,3	5,60 (0,55 - 56,74)	246	0,6	2,21 (0,70 - 6,95)
orvosilag regisztrált	1	0,5	0	0,0	-	124	0,3	1,46 (0,20 - 10,49)
Diazepam	36	16,3	29	8,1	<b>1,66 (1,07 - 2,58)</b>	4 130	10,8	<b>1,66 (1,16 - 2,37)</b>
orvosilag regisztrált	14	6,3	13	3,7	1,35 (0,69 - 2,65)	1 911	5,0	1,33 (0,77 - 2,29)
2. hónap	2	0,9	1	0,3	2,48 (0,39 - 15,65)	272	0,7	1,24 (0,31 - 5,02)
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	109	0,3	-
Dimenhydrinat	6	2,7	13	3,7	0,99 (0,52 - 1,89)	1 726	4,5	0,61 (0,27 - 1,37)
orvosilag regisztrált	3	1,4	10	2,5	0,93 (0,45 - 1,95)	973	2,6	0,54 (0,17 - 1,70)
2. hónap	3	1,4	9	2,5	0,79 (0,34 - 1,81)	920	2,4	0,57 (0,18 - 1,79)

orvosilag regisztrált	1	0,5	7	2,0	0,70 (0,28 - 1,77)	487	1,3	0,36 (0,05 - 2,57)
Drotaverin	17	7,7	34	9,6	0,96 (0,62 - 1,47)	3 481	9,1	0,84 (0,51 - 1,37)
orvosilag regisztrált	10	4,5	14	3,9	1,14 (0,63 - 2,04)	1 952	5,1	0,89 (0,47 - 1,68)
2. hónap	2	0,9	1	0,3	1,94 (0,30 - 12,37)	536	1,4	0,63 (0,16 - 2,56)
orvosilag regisztrált	1	0,5	0	0,0	-	316	0,8	0,54 (0,08 - 3,87)
Furosemid	5	2,3	4	1,1	1,51 (0,57 - 4,01)	450	1,2	2,01 (0,82 - 4,91)
orvosilag regisztrált	1	0,5	1	0,3	1,30 (0,17 - 9,82)	155	0,4	1,15 (0,16 - 8,29)
2. hónap	1	0,5	0	0,0	-	6	0,0	<b>30,37 (3,62 - 254,9)</b>
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	3	0,0	
Hydrochlorothiazid	7	3,2	4	1,1	1,67 (0,65 - 4,30)	266	0,7	<b>4,82 (2,24 - 10,34)</b>
orvosilag regisztrált	1	0,5	2	0,6	0,94 (0,20 - 4,42)	129	0,3	1,37 (0,19 - 9,87)
2. hónap	0	0,0	0	0,0	-	1	0,0	-
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	1	0,0	-
Metrodinazol + miconazol	5	2,3	9	2,5	0,84 (0,34 - 2,07)	846	2,2	1,04 (0,43 - 2,53)
orvosilag regisztrált	2	0,9	8	2,2	0,55 (0,19 - 1,62)	546	1,4	0,64 (0,16 - 2,59)
2. hónap	1	0,5	1	0,3	1,60 (0,09 - 27,66)	60	0,2	3,06 (0,42 - 22,24)
orvosilag regisztrált	0	0,0	2	0,6	-	145	0,4	-
Nifedipin	7	3,2	2	0,6	3,27 (0,98 - 10,94)	345	0,9	<b>3,12 (1,45 - 6,71)</b>
orvosilag regisztrált	6	2,7	2	0,6	2,80 (0,82 - 9,63)	279	0,7	<b>3,35 (1,47 - 7,64)</b>
2. hónap	7	3,2	2	0,6	3,27 (0,98 - 10,94)	264	0,7	<b>4,36 (2,03 - 9,40)</b>
orvosilag regisztrált	6	2,7	2	0,6	2,80 (0,82 - 9,63)	253	0,7	<b>3,80 (1,67 - 8,66)</b>

Nitrofurantoin	7	3,2	9	2,5	1,16 (0,59 - 2,28)	1 079	2,8	1,14 (0,54 - 2,43)
orvosilag regisztrált	2	0,9	7	2,0	0,80 (0,35 - 1,86)	626	1,6	0,56 (0,14 - 2,27)
2. hónap	0	0,0	0	0,0	-	72	0,2	-
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	40	0,1	-
Noramino phenazon	10	4,5	15	4,2	1,03 (0,54 - 1,97)	1 911	5,0	0,91 (0,48 - 1,72)
orvosilag regisztrált	4	1,8	7	2,0	0,98 (0,35 - 2,75)	388	1,0	1,84 (0,68 - 4,97)
2. hónap	1	0,5	2	0,6	1,15 (0,27 - 4,86)	442	1,2	0,39 (0,05 - 2,80)
orvosilag regisztrált	0	0,0	1	0,3	0,81 (0,07 - 9,57)	63	0,2	-
Papaverin +methylhomatropin	5	2,3	2	0,6	2,45 (0,75 - 7,99)	186	0,5	<b>4,66 (1,90 - 11,45)</b>
orvosilag regisztrált	1	0,5	0	0,0	-	79	0,2	2,30 (0,32 - 16,60)
2. hónap	1	0,5	1	0,3	1,29 (0,18 - 9,41)	29	0,1	5,47 (0,74 - 40,33)
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	12	0,0	-
Penamecillin	18	8,1	22	6,2	1,16 (0,69 - 1,95)	2 246	5,9	1,52 (0,94 - 2,48)
orvosilag regisztrált	8	3,6	9	2,5	1,19 (0,54 - 2,62)	865	2,3	1,74 (0,85 - 3,54)
2. hónap	2	0,9	3	0,8	1,05 (0,28 - 3,92)	296	0,8	1,25 (0,31 - 5,05)
orvosilag regisztrált	0	0,0	2	0,6	0,51 (0,05 - 4,93)	114	0,3	-
Promethazin	43	19,5	55	15,4	1,20 (0,86 - 1,69)	6 025	15,8	1,32 (0,94 - 1,84)
orvosilag regisztrált	16	7,2	31	8,7	0,97 (0,62 - 1,54)	3 320	8,7	0,83 (0,50 - 1,39)
2. hónap	8	3,6	6	1,7	1,63 (0,67 - 3,93)	942	2,5	1,50 (0,74 - 3,05)
orvosilag regisztrált	2	0,9	4	1,1	1,07 (0,36 - 3,17)	549	1,4	1,04 (0,33 - 3,26)
Senno sid	5	2,3	9	2,5	0,86 (0,39 - 1,88)	937	2,5	0,56 (0,18 - 1,76)

orvosilag regisztrált	1	0,5	3	0,8	0,83 (0,24 - 2,83)	245	0,6	0,73 (0,10 - 5,22)
2. hónap	3	1,4	2	0,6	1,39 (0,39 - 5,03)	374	1,0	0,93 (0,23 - 3,77)
orvosilag regisztrált	1	0,5	1	0,3	1,16 (0,19 - 7,09)	95	0,2	1,89 (0,26 - 13,61)
Terbutalin	27	12,2	35	9,8	1,17 (0,79 - 1,74)	3 994	10,5	1,17 (0,77 - 1,76)
orvosilag regisztrált	10	4,5	18	5,1	1,07 (0,61 - 1,87)	1 943	5,1	0,90 (0,48 - 1,70)
2. hónap	1	0,5	1	0,3	0,88 (0,11 - 6,94)	95	0,2	1,80 (0,25 - 12,97)
orvosilag regisztrált	1	0,5	0	0,0	-	42	0,1	3,83 (0,52 - 28,05)

\*anyai életkorra, paritásra és foglalkoztatási státuszra vonatkoztatva  
A kiemelt értékek szignifikáns eltérést mutatnak.

A populáció-kontrollal végzett összehasonlítások alapján allylestrenol, diazepam, hydrochlortiazid, nifedipin és papaverin + methylhomatropin szedése fordult elő gyakrabban az érintett édesanyák körében. Mindamellet elemzésünkben elsősorban az IOA kialakulásának kritikus időszakában szedett gyógyszerekre fókuszáltunk. Itt a populáció-kontrollhoz viszonyítva csak egy gyógyszer, a nifedipin mutatott összefüggést az IOA kialakulásának kockázatával.

Megvizsgáltuk a folsav esetleges protektív szerepét is az IOA előfordulásával kapcsolatban. Az érintett édesanyák kisebb arányban szedtek terhesvitaminokat, és egyéb táplálékkiegészítőket, azonban ez a különbség nem tekinthető szignifikánsnak. (4. táblázat) A folsav szedése a kritikus időszakban semmilyen összefüggést nem mutatott az IOA kialakulásával kapcsolatban. A becsült folsavbevitel naponta 5,7mg volt. Általánosságban a folsav használatát a 7. és 10. terhességi hét között regisztrálták a kiskönyvekben, ami jellemzően korrelál az első alkalommal történő orvoshoz fordulás idejével. A várandósok többsége a folsavat a terhesség végéig szedte. Folsav tartalmú multivitamin – a vizsgálati időszak lényegesen szegényesebb piaci kínálatának megfelelően – összesen 7 érintett édesanya szedett, és nem volt értékelhető orvosi feljegyzés a kritikus időszakban szedett egyéb táplálékkiegészítőkről.



4. táblázat Összefüggés a Folsav szedése és az IOA esetek között, kettős kontrollcsoport mellett

Folsav bevitele	Eset-csoport (N=221)		Eset-kontroll csoport (N=356)		Összevetés	Populáció-kontroll csoport (N=38 151)		Összevetés
	No.	%	No.	%	OR (95% CI)	No.	%	OR (95% CI)
Folsav bevitel	113	51,1	196	53,4	0,98 (0,76 - 1,26)	20 775	54,5	0,89 (0,68 - 1,16)
Csak anyai információ alapján	48	21,7	71	19,9	1,05 (0,76 - 1,45)	7 143	17,7	1,21 (0,88 - 1,66)
Csak orvosilag regisztrálva	15	6,8	14	5,6	1,09 (0,65 - 1,83)	2 456	6,4	1,06 (0,63 - 1,79)
Mindkettő	50	21,2	111	33,4	0,91 (0,69 - 1,20)	11 176	29,3	0,72 (0,52 - 0,99)
Orvosilag regisztrálva, szumma	65	29,4	125	34,6	0,94 (0,73 - 1,22)	13 632	35,7	0,76 (0,57 - 1,02)
Folsav bevitel a 2. Hónapban	27	12,2	40	11,2	1,03 (0,64 - 1,65)	4 721	12,4	0,74 (0,45 - 1,22)
Csak anyai információ alapján	13	5,9	19	5,3	1,07 (0,54 - 2,14)	2 074	5,4	1,13 (0,58 - 2,21)
Csak orvosilag regisztrálva	4	1,8	6	1,7	-	657	1,7	0,95 (0,13 - 6,80)
Mindkettő	10	4,5	15	4,2	0,94 (0,50 - 1,76)	1 990	5,2	0,51 (0,24 - 1,08)
Orvosilag regisztrálva, szumma	14	6,3	21	5,9	1,00 (0,54 - 1,86)	2 647	6,9	0,54 (0,27 - 1,10)

#### 4.2. Az IHPS csoport eredményei

1980. és 1996. között 241 élve született izolált IHPS esetet regisztráltak a FREKF adatbázisában. A 241 esetből 206 (85,5%) volt fiú. A kontrollcsoportba 357 eset került, melyből 303 volt fiú (84,9%). Bár minden esethez itt is először két kontroll esetet választottak, a nem válaszolók miatt ez az arány 1,0:1,5-re csökkent. A populáció-kontroll csoportot itt is az a 38 151 gyermek képviselte, amely a 17 éves időszak összesített születésszámának 1,8 %-át jelentette. A nemek megoszlása tekintetében a fiú újszülöttek aránya 51,3% volt, szemben a populáció-kontroll csoport 65%-ával, mivel a genitáliákat érintő CA-k a fiú újszülöttek esetében gyakrabban fordulnak elő (rendellenes húgycsőnyílás, rejtettheréjűség).

Először a dokumentált terhességi komplikációkat értékeltük. Fenyegető vetélés, koraszülés, terhességi vészes hányás, terhességi magas vérnyomás és cukorbetegség, préeklampszia, lepényi rendellenesség, kórosan sok, vagy kevés magzatvíz nem fordult elő gyakrabban az izolált IHPS érintettek körében, mint a kontrollcsoportban.

Azokat az akut anyai megbetegedéseket, melyek legalább 5 esetben jelentkeztek, az 5. táblázatban foglaltuk össze. Csak az „egyéb betegségek” csoportja mutatott némi összefüggést az IHPS kialakulásában. E ritka betegségek részletes elemzése mutatott rá arra, hogy a terhesség 8-9. hete során kialakult gastroenteritis lehet összefüggésben az IHPS rizikóemelkedésével (OR 95% CI:8,48, 1,13-63,83), bár ez összesen egy édesanyánál volt megfigyelhető (0,41%), összehasonlítva 18 populáció-kontroll esettel (0,05%

**5. táblázat** Akut anyai megbetegedések előfordulása és száma a vizsgálat alatt illetve az IHPS kialakulása szempontjából kritikus időszakban. (Anyai információk alapján, eset-kontroll és populáció kontroll csoporttal összevetve)

Anyai betegség	Eset csoport (N=241)		Eset-kontroll csoport (N=357) Összevetés			Populáció-kontroll csoport (N=38,151) Összevetés		
	No.	%	No.	%	OR (95% CI)*	No.	%	OR (95% CI)*
Influenza	13	5.4	20	5.6	1.08 (0.62 - 1.89)	1,838	4.8	1.14 (0.65 - 2.00)
8-9. hónap	1	0.4	3	0.8	0.65 (0.11 - 3.63)	285	0.7	0.56 (0.08 - 4.01)
Közönséges megfázás	42	17.4	47	13.2	1.25 (0.88 - 1.77)	5,475	14.4	1.29 (0.92 - 1.80)
8-9. hónap	2	0.8	5	1.4	0.87 (0.31 - 2.46)	768	2.0	0.41 (0.10 - 1.67)
Légzőrendszer	18	7.5	31	8.7	0.87 (0.55 - 1.38)	3,464	9.1	0.80 (0.49 - 1.29)
8-9. hónap	3	1.2	4	1.1	0.72 (0.16 - 3.26)	540	1.4	0.87 (0.28 - 2.72)
Emésztőrendszer	2	0.8	2	0.6	1.36 (0.26 - 7.08)	239	0.6	1.32 (0.33 - 5.34)
8-9. hónap	1	0.4	1	0.3	1.29 (0.17 - 9.91)	51	0.1	3.11 (0.43 - 22.62)
Húgyutak	13	5.4	14	3.9	1.25 (0.68 - 2.28)	2,299	6.0	0.91 (0.52 - 1.60)
8-9. hónap	4	1.7	2	0.6	1.76 (0.52 - 5.99)	448	1.2	1.46 (0.54 - 3.94)
Nemiszervek	16	6.6	21	5.9	1.01 (0.56 - 1.83)	2,856	7.5	0.89 (0.54 - 1.48)
8-9. hónap	2	0.8	3	0.8	0.63 (0.10 - 3.82)	582	1.5	0.55 (0.14 - 2.20)
Egyéb	9**	3.7	11***	3.1	1.85 (0.57 - 5.97)	1,325	3.5	1.57 (0.64 - 3.82)
8-9. hónap	1	0.4	1	0.3	1.29 (0.17-9.91)	421	1.1	<b>5.52 (2.74-20.66)</b>

\*anyai életkorra, paritásra és foglalkoztatási státuszra vonatkoztatva

\*\*orofaciális herpesz 3, gastroenteritisz 2, középfülgyulladás 2, anyai toxoplazmózis 1, akut kötőhártyagyulladás 1

\*\*\*orofaciális herpesz 6, gastroenteritisz 2, bőrgyulladás 2, anyai toxoplazmózis 1

A kiemelt értékek szignifikáns eltérést mutatnak

A krónikus anyai megbetegedések elemzése a terhességi kiskönyvek orvosi bejegyzései alapján történt (6. táblázat). Csak a pajzsmirigy betegségeit találtuk gyakoribbnak az érintett édesanyák körében. Ez a betegség mindösszesen 4 esetben fordult elő, de fontos megemlíteni, hogy 3 közülük a pajzsmirigy túlműködése volt (1,2%), melynek gyakorisága a kontrollcsoportban 0% volt, míg a populációkontrollban is csupán 0,4%-nak mutatkozott. Két édesanyánál a hipertireózis jelen volt a terhesség első hónapjában is (fogantatás előtt is fennált), míg egyikük esetében a 3. hónapban jelentkezett. E várandósok gyógyszeres kezelésben nem részesültek. 1980. és 1996. között az összes hipertireózissal érintett regisztrált eset a FREKF-ben 71-volt. Közülük 4 (5,6%) kapott methimazol kezelést, 3 (4,2%) pedig propylthiouracyilt. 116 hipertireózisos kontroll páciens közül 8 (6,9%) esetben kaptak methimazol, és 7 (6,0%) esetben propylthiouracyl kezelést. A kontrollcsoportba tartozó édesanyák gyakrabban szedték be a felírt gyógyszereket az érintettekkel szemben. Methimazol kezelést követően egy esetben fordult elő típusos methimazol embriopáthia. 56 érintett, és 89 kontroll esetben a hipertireózis már a fogantatás előtt jelen volt, és a paciensek 50 (89,3%) illetve 81 (91,0%) alkalommal szedtek methimazolt, vagy propylthiouracylt mindaddig, amíg kezelőorvosaik felhívták a figyelmüket annak teratogén hatására, és arra, hogy a gyermektervezés előtt, de legkésőbb a pozitív terhességi teszt alkalmával abba kell hagyni szedését. A vizsgálatunkban szereplő 2 édesanya is ekkor hagyta abba a gyógyszerek szedését.

**6. táblázat** IHPS kockázat és az orvosi nyilvántartásba vett, várandósság alatti krónikus megbetegedések előfordulása az eset-, eset-kontroll és populáció-kontroll csoportban

Anyai betegség	Eset csoport (N=247)		Eset-kontroll csoport (N=357) összevetés			Populáció-kontroll csoport (N=38 151) összevetés		
	No.	%	No.	%	OR (95% CI)*	No.	%	OR (95% CI)*
Cukorbetegség	0	0,0	0	0,0	-	229	0,6	-
Pajzsmirigy rendellenesség	4	1,7	0	0,0	-	147	0,4	<b>4,17 (1,53 - 11,38)</b>
Epilepszia	2	0,8	0	0,0	-	90	0,2	3,52 (0,86 - 14,43)
Pánikbetegség	1	0,4	2	0,6	0,83 (0,13 - 5,23)	196	0,5	0,79 (0,11 - 5,68)
Migrén	14	5,8	21	5,9	0,90 (0,54 - 1,52)	1 990	5,2	1,10 (0,64 - 1,89)
Krónikus magasvérnyomás	11	4,6	13	3,6	1,13 (0,62 - 2,09)	1 579	4,1	1,09 (0,59 - 2,00)
Esszenciális alacsony vérnyomás	2	0,8	8	2,27	0,50 (0,17 - 1,46)	1 268	3,3	0,25 (0,06 - 0,99)
Alsó végtagi visszereesség	1	0,4	5	1,4	0,65 (0,19 - 2,21)	566	1,5	0,25 (0,04 - 1,82)
Visszérgyulladás	9	3,7	9	2,5	1,19 (0,57 - 2,47)	975	2,6	1,39 (0,71 - 2,73)
Aranyér	10	4,1	13	3,6	1,13 (0,59 - 2,15)	1 617	4,2	0,95 (0,50 - 1,79)
Egyéb keringési/kardiológiai betegség	3	1,2	5	1,4	0,80 (0,25 - 2,54)	173	0,5	2,67 (0,85 - 8,44)
Asztma, allergiás ornyálkahártya-gyulladás	1	0,4	5	1,4	0,35 (0,07 - 1,80)	503	1,3	0,30 (0,04 - 2,16)
Székrekedés (súlyos, kezelésre szoruló)	8	3,3	9	2,5	1,37 (0,66 - 2,84)	797	2,1	1,66 (0,81 - 3,39)
Egyéb emésztőszervi betegség	4	1,7	3	0,8	1,43 (0,49 - 4,17)	580	1,5	1,05 (0,39 - 2,84)

Vesekövesség	2	0,8	1	0,3	-	148	0,4	2,15 (0,53 - 8,71)
Petefészek ciszta	0	0,0	2	0,6	-	294	0,8	-
Allergiás gyógyszerreakció	1	0,4	2	0,6	0,60 (0,05 - 6,86)	187	0,5	0,85 (0,12 - 6,08)
Lumbágó	2	0,8	2	0,6	1,25 (0,17 - 9,36)	193	0,5	1,57 (0,39 - 6,35)
Fejlődési rendellenesség	1**	0,4	1	0,3	1,45 (0,08 - 24,98)	150	0,4	1,02 (0,14 - 7,35)

\*anyai életkorra, paritásra és foglalkozási státuszra vonatkoztatva

\*\*a méh fejlődési rendellenességei

A kiemelt értékek szignifikáns eltérést mutatnak

22 olyan gyógyszert találtunk, melyet legalább 5 édesanya szedett várandóssága alatt, ezeket a 7. táblázatban foglaltam össze. A táblázat adatai az édesanyáktól nyert információkból származnak. A gyógyszerek közül egyedül a nalidixsav mutatott erős összefüggést az IHPS-sel. Tekintettel az időmúlás ismert torzító hatására, mely az anyai emlékezetre erős hatással van, csak azokat az adatokat használtuk fel, melyekben orvosi lelet szólt arról, hogy a várandósnalidixsav (Nevigramon<sup>R</sup>, Chinoïn) kezelés alatt állt a terhesség 8-9. hónapjában. Ez a kezelés rendszerint 4x2 tablettát jelentett (500mg) átlagosan 7 napig, 1-21 nap közötti szórással.

A terhességi táplálékkiegészítők közül a folsavat emelném ki (8. táblázat). A vizsgálati időszak alatt egy folsav készítmény volt Magyarországon elérhető, mely 3 mg folsavat tartalmazott. A becsült napi dózisa 5,7mg volt. A terhesgondozási gyakorlatnak megfelelően a terhesek az első szakorvosi vizit után kezdék meg a folsav szedését, mely a 7. és a 10. terhességi hét közé tehető, és legtöbbjük a terhesség végéig szedte a tablettát. A csak az anyáktól származó információkon alapuló adatelemzéseknél szignifikáns eltérést találtunk az esetcsoport és mindkét kontrollcsoport összevetésénél a várandósság bármely szakában szedett folsav esetében. A kiemelt időszakra fókuszálva a szignifikancia csak a populáció-kontroll csoporttal szemben maradt meg. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy az orvosi feljegyzéseket alapulvevő számításokban ez az eltérés statisztikailag nem igazolódott.



**7. táblázat. Legalább 5 anya által szedett - általunk gyakorinak minősített - gyógyszerek az eset-, eset-kontroll és populáció-kontrollcsoportokban (IHPS esetek)**

Gyógyszer/hatóanyag	Eset csoport (N=241)		Eset-kontroll csoport (N=357) Összevetés				Populáció-kontroll csoport (N=38,151) Összevetés			
	No.	%	No.	%	OR	95% CI*	No.	%	OR	95% CI*
Acetylszalicylsav	18	7,5	17	4,8	1,28	(0,73 - 2,25)	1 494	3,9	<b>2,05</b>	<b>(1,26 - 3,32)</b>
8-9. hónap	3	1,2	1	0,3	3,82	(0,38 - 38,56)	270	0,7	1,85	(0,59 - 5,81)
Allylestrenol	40	16,6	57	16,0	1,09	(0,75 - 1,60)	5 357	14,0	1,22	(0,87 - 1,72)
8-9. hónap	9	3,7	18	5,0	0,86	(0,48 - 1,57)	1 386	3,6	1,03	(0,53 - 2,01)
Aminophyllin	5	2,1	12	3,4	0,80	(0,37 - 1,73)	2 284	6,0	0,33	(0,14 - 0,81)
8-9. hónap	3	1,2	5	1,4	0,87	(0,21 - 3,57)	1 328	3,5	0,35	(0,11 - 1,09)
Ampicillin	9	3,7	24	6,7	0,70	(0,40 - 1,22)	2 624	6,9	0,53	(0,27 - 1,03)
8-9. hónap	0	0,0	4	1,1	0,23	(0,03 - 1,97)	566	1,5	-	
Cloпамid	6	2,5	12	3,4	0,86	(0,43 - 1,72)	959	2,5	0,99	(0,44 - 2,23)
8-9. hónap	5	2,1	8	2,2	1,00	(0,44 - 2,26)	590	1,5	1,34	(0,55 - 3,26)
Clotrimazol	21	8,7	17	4,8	1,48	(0,88 - 2,49)	3 077	8,1	1,11	(0,71 - 1,74)
8-9. hónap	7	2,9	5	1,4	1,52	(0,59 - 3,91)	710	1,9	1,60	(0,75 - 3,40)

Diazepam	29	12,0	46	12,9	0,93 (0,63 - 1,37)	4 130	10,8	1,13 (0,76 - 1,67)
8-9. hónap	13	5,4	21	5,9	0,82 (0,46 - 1,47)	1 657	4,3	1,25 (0,71 - 2,19)
Dimenhydrinat	9	3,7	12	3,4	0,99 (0,50 - 1,98)	1 726	4,5	0,85 (0,44 - 1,66)
8-9. hónap	0	0,0	0	0,0	-	97	0,3	-
Drotaverin	14	5,8	27	7,6	0,87 (0,53 - 1,45)	3,481	9,1	0,62 (0,36 - 1,07)
8-9. hónap	2	0,8	6	1,7	0,80 (0,29 - 2,20)	1,249	3,3	0,25 (0,06 - 1,00)
Fenoterol	5	2,1	6	1,7	1,15 (0,49 - 2,71)	401	1,1	2,00 (0,82 - 4,88)
8-9. hónap	3	1,2	3	0,8	1,24 (0,35 - 4,42)	204	0,5	2,35 (0,75 - 7,41)
Hydroxythylrutosid	9	3,7	9	2,5	1,27 (0,59 - 2,73)	1,143	3,0	1,18 (0,60 - 2,31)
8-9. hónap	5	2,1	5	1,4	1,34 (0,50 - 3,54)	641	1,7	1,16 (0,47 - 2,82)
Metronidazol	7	2,9	3	0,8	2,31 (0,76 - 7,04)	570	1,5	1,99 (0,93 - 4,23)
8-9. hónap	2	0,8	1	0,3	1,76 (0,29 - 10,74)	147	0,4	2,22 (0,55 - 8,99)
Nalidix sav								
anyai információ alapján	7	2,9	1	0,3	9,75 (1,18 - 80,61)	377	1,0	<b>3,08 (1,44 - 6,59)</b>
orvosilag regisztrálva	7	2,9	0	0,0	-	181	0,5	<b>6,53 (3,03 - 14,06)</b>
8-9. hónap, anyai információ alapján	3	1,2	0	0,0	-	95	0,2	<b>5,10 (1,60 - 16,23)</b>
8-9. hónap, orvosilag regisztrálva	3	1,2	0	0,0	-	43	0,1	<b>11,50 (3,54 - 37,37)</b>
Nitrofurantoin	7	2,9	6	1,7	1,58 (0,59 - 4,20)	1,079	2,8	1,06 (0,50 - 2,26)
8-9. hónap	2	0,8	0	0,0	-	240	0,6	1,39 (0,34 - 5,63)
Noramino phenazonum	17	7,1	20	5,6	1,07 (0,64 - 1,79)	1,911	5,0	1,44 (0,88 - 2,36)
8-9. hónap	6	2,5	6	1,7	0,98 (0,38 - 2,53)	556	1,5	1,71 (0,76 - 3,87)

Penamecillin	15	6,2	21	5,9	1,08 (0,65 - 1,78)	2,246	5,9	1,07 (0,63 - 1,81)
8-9. hónap	1	0,4	3	0,8	0,78 (0,18 - 3,37)	318	0,8	0,50 (0,07 - 3,54)
Pholedrin	5	2,1	6	1,7	1,07 (0,38 - 2,97)	1,509	4,0	0,53 (0,22 - 1,28)
8-9. hónap	1	0,4	3	0,8	0,67 (0,12 - 3,67)	388	1,0	0,42 (0,06 - 2,97)
Kálium + magnézium**	6	2,5	7	2,0	1,12 (0,46 - 2,77)	1,405	3,7	0,67 (0,30 - 1,51)
8-9. hónap	1	0,4	1	0,3	1,14 (0,16 - 8,30)	822	2,2	0,19 (0,03 - 1,36)
Promethazin	31	12,9	59	16,5	0,90 (0,63 - 1,29)	6,025	15,8	0,80 (0,55 - 1,16)
8-9. hónap	8	3,3	18	5,0	0,88 (0,50 - 1,54)	2,118	5,6	0,59 (0,29 - 1,19)
Sennosid	8	3,3	14	3,9	0,90 (0,45 - 1,82)	937	2,5	1,35 (0,67 - 2,75)
8-9. hónap	5	2,1	10	2,8	0,82 (0,37 - 1,85)	573	1,5	1,36 (0,56 - 3,30)
Terbutalin	17	7,1	26	7,3	1,00 (0,63 - 1,59)	3,994	10,5	0,65 (0,40 - 1,06)
8-9. hónap	13	5,4	13	3,6	1,33 (0,71 - 2,48)	2,221	5,8	0,92 (0,53 - 1,61)
Triethylperazin	5	2,1	9	2,5	0,89 (0,38 - 2,10)	746	2,0	0,87 (0,32 - 2,34)
8-9. hónap	0	0,0	1	0,3	0,62 (0,06 - 7,05)	61	0,2	-

\*anyai életkorra, paritásra és foglalkozási státuszra vonatkoztatva

\*\*Panangin<sup>R</sup>

A kiemelt értékek szignifikáns eltérést mutatnak

**8. táblázat** Összefüggés a folsav szedése és az IHPS esetek között, kettős kontrollcsoport mellett

Folsavbevétel	Eset csoport (N=241)		Eset-kontroll csoport (N=357)		Összevetés	Populáció-kontroll csoport (N=38 151)		Összevetés
	No.	%	No.	%	OR* (95% CI)	No.	%	OR* (95% CI)
Folsavbevétel bármikor	113	46,9	171	47,9	1,03 (0,79 - 1,33)	20 775	54,5	0,75 (0,58 - 0,96)
Csak anyai információ alapján	70	29,0	77	21,6	<b>1,37 (1,01 - 1,85)</b>	7 143	17,7	<b>1,79 (1,35 - 2,37)</b>
Csak orvosilag regisztrálva	19	7,9	16	4,5	1,42 (0,80 - 2,53)	2 456	6,4	1,24 (0,78 - 1,99)
Mindkettő	24	10,0	78	21,8	0,62 (0,44 - 0,88)	11 176	29,3	0,27 (0,18 - 0,41)
Orvosilag regisztrálva, szumma	43	17,8	94	26,3	0,76 (0,56 - 1,03)	13 632	35,7	0,39 (0,28 - 0,55)
8-9. hónap	54	22,4	74	20,7	1,03 (0,76 - 1,40)	9 296	24,4	0,75 (0,57 - 1,00)
Csak anyai információ alapján	33	13,7	31	8,7	1,31 (0,89 - 1,93)	3 052	8,0	<b>1,55 (1,10 - 2,19)</b>
Csak orvosilag regisztrálva	6	2,5	4	1,1	1,42 (0,61 - 3,31)	875	2,3	1,15 (0,59 - 2,25)
Mindkettő	15	6,2	39	10,9	0,73 (0,49 - 1,09)	5 369	14,1	0,35 (0,22 - 0,56)
Orvosilag regisztrálva, szumma	21	8,7	43	12,0	0,82 (0,57 - 1,18)	6 244	16,4	0,45 (0,30 - 0,66)

\*anyai életkorra, paritásra és foglalkozási státuszra vonatkoztatva

### 4.3. Az IARM –esetek eredményei

Az általunk vizsgált periódusban 231 IARM esetet regisztráltak a FREKF-ben. Ezek közül 28 esetben (12,1%) végeztek további vizsgálatokat a szülői találkozások kapcsán, a VRONY intézetében. Ezen esetek közül egyszer sem fordult elő halvaszülés, és az IARM diagnózisát egyik esetben sem sikerült intrauterin megállapítani. Az így kapott 231 élve született IARM esethez 361 kontroll pácienszt választottak. Az eredendően 1,0:2,0-re tervezett arány a bevonásra kiválasztott eset-kontrollok együttműködési hiánya miatt végül 1,0:1,6 lett. A populáció-kontroll csoportot továbbra is az 1980. és 1996. között születettek 1,8%-a, azaz 38.151 fő jelentette.

Az esetek 96,3%-ában, valamint a kontrollcsoport 83%-ában állt rendelkezésre információ az expozíciót illetően. Az aláírt beleegyező nyilatkozatot az anyák 98%-a küldte vissza, 2%-ban pedig ennek hiányában a név és cím adatok törlésre kerültek.

A 9. táblázat adatai mutatják az orvos által rögzített terhességi komplikációkat. Ezeket értékelve megállapítottuk, hogy a fenyegető vetéléselőfordulása magasabb volt az esetcsoportban, mint a populációs kontrollok között, valamint a kontrollcsoportban is (bár ez utóbbi összehasonlításban a különbség nem volt szignifikáns). Ezzel ellentétben, a súlyos, kezelésre szoruló hányinger és hányás incidenciája az esetcsoportban volt alacsonyabb.

**9. táblázat** Orvosiilag regisztrált komplikációk IARM-mal szövődött terhességek esetében. Az esetcsoport illetve a várandósok esetkontroll és populáció-kontroll csoportjának adatai

Terhességi komplikációk	Eset csoport (N=231)		Eset-kontroll csoport (N=361)		Összevetés OR, 95% CI,* p érték	Populáció-kontroll csoport (N=38 151)		Összevetés OR, 95% CI, p érték
	No.	%	No.	%		No.	%	
Fenyegető vetélés	49	21,2	47	13,0	1,32, 0,93-1,88, p=0,12	6 510	17,1	<b>1,38, 1,00-1,90, p=0,04</b>
Hányinger, hányás (súlyos, kezelt)	21	9,1	39	10,8	<b>0,66, 0,45-0,98, p=0,04</b>	3 841	10,1	0,90, 0,69-1,16, p=0,41
Terhességi magas vérnyomás	4	1,7	9	2,5	0,89, 0,49-1,62, p=0,71	1 100	2,9	1,19, 0,59-2,42, p=0,63
Préeklampszia/eklampszia	8	3,5	16	4,4	0,86, 0,36-2,05, p=0,73	1 156	3,0	0,62, 0,23-1,66, p=0,34
Terhességi vesebetegség	6	2,6	1	0,3	3,95, 0,79-19,73, p=0,09	492	1,3	2,06, 0,91-4,67, p=0,08
Ödéma és excesszív súlygyarapodás	4	1,7	11	3,0	0,75, 0,33-1,67, p=0,48	912	2,4	0,75, 0,28-2,02, p=0,57
Terhességi cukorbetegség	3	1,3	1	0,3	2,04, 0,44-9,51, p=0,37	229	0,6	2,34, 0,74-7,39, p=0,15
Vashiányos anémia	25	10,8	50	13,9	0,78, 0,26-2,39, p=0,66	6 358	16,7	0,62, 0,15-2,49, p=0,50
Lepényi rendellenességek**	2	0,9	6	1,7	1,63, 0,31-8,62, p=0,57	593	1,6	1,68, 0,41-6,83, p=0,47
Kórosan sok magzatvíz	2	0,9	2	0,6	0,87, 0,58-1,31, p=0,51	191	0,5	0,69, 0,45-1,07, p=0,10
Kórosan kevés magzatvíz	0	0,0	0	0,0	0,79, 0,53-1,19, p=0,26	14	0,0	<b>0,62, 0,41-0,94, p=0,02</b>
Fenyegető koraszülés ***	23	10,0	41	11,4	0,83, 0,31-2,18, p=0,70	5 446	14,3	1,00, 0,32-3,15, p=0,99
Túlhordás	3	1,3	7	1,9	1,70, 0,46-6,29, p=0,43	505	1,3	1,92, 0,47-7,81, p=0,36

\*anyai életkorra, paritásra és foglalkozási státuszra vonatkoztatva

\*\*előfekvő lepény, idő előtti lepényleválás, szülést megelőző vérzések

\*\*\*méhnyakelégtelesség is

Az akut anyai betegségek incidenciáját a 10.táblázatban foglaltuk össze. Gyakorlatilag az összes betegségcsoport incidenciája magasabb volt az esetcsoport várandósai között. Mindazonáltal számolnunk kell azzal is, hogy a kontrollcsoportba tartozó anyák kevésbé emlékeznek vissza a terhesség alatt történetekre, így érdemesebb csak az orvosi dokumentációban feljegyzett adatokra fókuszálni az IARM szempontjából kritikus időszakot tekintve. Általánosságban elmondható, hogy az IARM kialakulása szempontjából kritikus időben jelentkező akut anyai betegségek nem hozhatók kapcsolatba az IARM megjelenésének szignifikáns emelkedésével. Ez alól 2 kivételt találtunk: a gasztrointesztinális traktust (GIT) és húgyutakat (UT) érintő akut betegségeket. Az esetcsoportból négy anyának volt akut GIT betegsége, de csak 2-nek volt gyomor/nyombélgyulladás a kritikus időszakban. Az orvosi dokumentációban feljegyzésre kerülő, a második gesztációs hónapban jelentkező UT-t érintő betegségek az IARM kockázatának emelkedésével jártak. Az 5 esetből 2 anyának hólyaggyulladás, 2-nek vesekövessége, egynek pedig vesegyulladás jelentkezett.

Az anyákat érintő krónikus betegségeket tekintve nem volt különbség az esetcsoport, eset-kontrollcsoport, és populációs kontrollok között. (11. táblázat)

Az esetcsoportba tartozók közül 22 féle gyógyszert használt legalább 5 édesanya, ezek közül 10 használata volt gyakoribb az eset-, mint a kontrollcsoportokban. Azonban, ha csak a megbízhatóbbnak vélt, orvosi dokumentációban feljegyzett gyógyszeres terápiát értékeljük, nem fedezhető fel összefüggés a gyógyszerek használata és az emelkedett IARM kockázat között.

**10. táblázat** Akut anyai megbetegedések előfordulása és száma az IARM esetcsoport tagjainak várandóssága alatt illetve a rizikót jelentő kiemelt időszakban eset-kontroll és populáció-kontroll csoporttal összevetve

Anyai betegségek	Eset csoport (N=231)		Eset-kontroll csoport (N=361) Összevetés				Populáció-kontroll csoport (N=38,151) Összevetés			
	No.	%	No.	%	OR	95%CI*	No.	%	OR *	95%CI
Influenza	15	6,5	20	5,5	1,16	0,67-2,00	1,838	4,8	1,45	0,85-2,45
orvosilag regisztrált	9	3,9	5	1,4	2,29	0,99-5,31	1,061	2,8	1,53	0,78-2,99
2. hónap	2	0,9	3	0,8	0,96	0,25-3,68	250	0,7	1,41	0,35-5,71
orvosilag regisztrált	1	0,4	1	0,3	1,14	0,16-8,28	150	0,4	1,20	0,17-8,63
Közönséges megfázás	38	16,5	57	15,8	1,12	0,80-1,56	5,475	14,4	1,25	0,88-1,78
orvosilag regisztrált	16	6,9	29	8,0	0,98	0,62-1,56	3,012	7,9	0,93	0,56-1,55
2. hónap	7	3,0	10	2,8	1,14	0,57-2,31	731	1,9	1,68	0,79-3,59
orvosilag regisztrált	2	0,9	3	0,8	1,10	0,34-3,59	398	1,0	0,88	0,22-3,56
Orofaciális herpes	4	1,7	4	1,1	1,72	0,57-5,24	571	1,5	1,27	0,47-3,43
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	-	10	0,0	-	-
2. hónap	1	0,4	1	0,3	1,45	0,24-8,71	108	0,3	1,85	0,26-13,35
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	-	1	0,0	-	-
Légzőrendszer	23	10,0	34	9,4	1,17	0,78-1,77	3,464	9,1	1,20	0,78-1,86
orvosilag regisztrált	17	7,4	28	7,8	1,05	0,67-1,66	2,459	6,4	1,25	0,76-2,05
2. hónap	5	2,2	3	0,8	1,70	0,59-4,88	472	1,2	2,03	0,83-4,95
orvosilag regisztrált	4	1,7	2	0,6	1,60	0,46-5,53	340	0,9	2,24	0,83-6,06
Emésztőrendszer	4	1,7	2	0,6	1,35	0,42-4,36	239	0,6	<b>2,94</b>	<b>1,08-7,98</b>
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	-	93	0,2	-	-
2. hónap	2	0,9	0	0,0	892E3	0,00-	33	0,1	<b>10,58</b>	<b>2,50-44,70</b>
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	-	12	0,0	-	-
Húgyutak	20	8,7	26	7,2	1,21	0,77-1,92	2,299	6,0	1,43	0,90-2,26



orvosilag regisztrált	18	7,8	20	5,5	1,27	0,78-2,09	2,030	5,3	1,43	0,88-2,32
2. hónap	5	2,2	5	1,4	1,40	0,57-3,44	239	0,6	<b>3,63</b>	<b>1,48-8,91</b>
orvosilag regisztrált	5	2,2	5	1,4	1,58	0,56-4,48	239	0,6	<b>3,36</b>	<b>1,24-9,15</b>
Nemiszervek	19	8,2	24	6,6	1,21	0,74-1,97	2,856	7,5	1,11	0,69-7,78
orvosilag regisztrált	17	7,4	21	5,8	1,25	0,73-2,14	2,500	6,6	1,13	0,69-1,85
2. hónap	3	1,3	0	0,0	18E5	0,00-	282	0,7	1,95	0,62-6,13
orvosilag regisztrált	3	1,3	0	0,0	18E5	0,00-	231	0,6	2,39	0,76-7,52
Egyéb	6*	2,6	3****	0,8	2,72	0,72-7,16	515	1,3	2,07	0,91-4,67
	*									
orvosilag regisztrált	3	1,3	0	0,0	29E5	0,00-	87	0,2	<b>6,46</b>	<b>2,02-20,66</b>
2. hónap	2	0,9	1	0,3	2,65	0,23- 30,06	74	0,2	<b>4,76</b>	<b>1,15-19,43</b>
orvosilag regisztrált	0	0,0	0	0,0	-	-	9	0,0	-	-

\*anyai életkorra, paritásra és foglalkoztatási státuszra vonatkoztatva

\*\* mumpsz, CMV fertőzés, ascariázis, középfülgyulladás, börgombásodás,  
börgyulladás

\*\*\* bárányhimlő, ascariázis, börgombásodás

A kiemelt értékek szignifikáns eltérést mutatnak

**11. táblázat** Orvosiilag regisztrált krónikus anyai betegségek az IARM esetcsoport várandósainál illetve az eset-, és populáció-kontroll csoportban

Anyai betegségek	Esetcsoport (N=231)		Eset-kontrollcsoport (N=361) Összevetés				Populáció-kontrollcsoport (N=38151) Összevetés			
	No.	%	No.	%	OR	95% CI*	No.	%	OR	95% CI*
Cukorbetegség	1	0,4	2	0,6	1,08	0,17-6,72	229	0,6	0,72	0,10-5,14
Pajzsmirigy rendellenesség	2	0,9	4	1,1	0,39	0,07-2,32	147	0,4	0,00	0,00-3E249
Epilepszia	0	0,0	2	0,6	0,82	0,26-2,62	90	0,2	2,47	0,61-10,06
Pánikbetegség	1	0,4	1	0,3	0,95	0,06-15,78	196	0,5	0,76	0,11-5,45
Migrén	12	5,2	16	4,4	1,05	0,56-1,98	1190	5,2	1,06	0,59-1,90
Kardiológiai rendellenességek, aritmiák	2	0,9	2	0,6	0,53	0,25-1,12	173	0,5	0,18	0,02-1,26
Krónikus magasvérnyomás	15	6,5	16	4,4	1,17	0,65-2,11	1579	4,1	1,22	0,66-2,25
Esszenciális alacsony vérnyomás	5	2,2	9	2,5	0,93	0,41-2,11	1268	3,3	0,63	0,26-1,52
Alsó végtagi visszeresség	2	0,9	4	1,1	1,25	0,65-2,40	566	1,5	1,67	0,98-2,83
Visszérgyulladás	1	0,4	15	4,2	0,80	0,24-2,65	975	2,6	0,55	0,14-2,25
Aranyér	11	4,8	15	4,2	1,57	0,31-8,06	1617	4,2	2,09	0,51-8,47
Asztma, allergiás orrnyálkahártyagyulladás	3	1,3	7	1,9	0,91	0,37-2,22	503	1,3	1,04	0,33-3,26
Emésztési zavarok	6	2,6	5	1,4	1,00	0,47-2,14	580	1,5	1,09	0,45-2,67
Székrekedés (súlyos, kezelésre szoruló)	5	2,2	9	2,5	1,63	0,66-4,04	797	2,1	1,75	0,77-3,96
Vesekövesség	2	0,9	3	0,8	1,01	0,27-3,83	148	0,4	2,32	0,57-9,43
Petefészekciszta	3	1,3	1	0,3	2,55	0,55-11,88	294	0,8	1,91	0,60-6,01
Pszoriázis	0	0,0	0	0,0	0,68	0,12-3,92	70	0,2	0,00	0,00-1E306
Allergiás gyógyszerreakció	0	0,0	2	0,6	0,85	0,09-8,37	187	0,5	0,00	0,00-1E291

Lumbágó	0	0,0	1	0,3	131 E4	0,00-	193	0,5	2,24	0,55- 9,14
Fejlődési rendellenesség	2**	0,9	0	0,0	0,00	0,00-	150	0,4	0,00	0,00- 1,00

\*anyai életkorra, paritásra és foglalkoztatási státuszra vonatkoztatva

\*\* pitvari szeptumdefektus, hüvelyatrézia (operált)

## 5. Következtetések és megbeszélésük

Vizsgálataink célja az volt, hogy felmérjük az anyai tényezők és az emésztőrendszer három CA-ja (IOA, IHPS, IARM) kialakulása közötti lehetséges összefüggéseket az érintett esetek kontrollcsoporttal, és populáció-kontrollal történt összehasonlítása segítségével. A kontrollcsoportban, és a populáció-kontrollban közel hasonló eredményeket kaptunk a vizsgálat során, de mégis külön értékeltük őket tekintettel arra, hogy a kontrollcsoport olyan eseteket tartalmazott, akik a speciális kritériumokban megegyeztek a vizsgált betegségekkel érintett édesanyákkal, míg a populáció-kontrollal történő összevetést a rendelkezésünkre álló igen nagy esetszám indokolta.

Az IOA eseteknél nagyobb számban fordultak elő primiparák az érintettek között **(Szendrey és mtsai, 1985)** és e demográfiai jellemzők összefüggésben lehetnek az alacsonyabb szociális státusszal is.

A terhességi komplikációk között a polihidramnion fordult elő nagyobb arányban az érintett esetekben, habár jól tudott, hogy ezt a kórképet leginkább másodlagos következményként kell értelmeznünk az IOA előfordulásakor. **(Szendrey és mtsai, 1985; Felix és mtsai, 2009)**.

Vizsgálatunk rámutatott, hogy a felsőlégutak akut megbetegedései növelik a magzatban az IOA kialakulási valószínűségét. Amennyiben csak azon eseteket vettük számításba, melyekben orvosi diagnózissal támasztották alá a légúti betegséget a kritikus időszakban, a kisebb esetszám ellenére jól megfigyelhető volt a rizikónövekedés. Grimson vizsgálatával ellentétben a mi eseteinkből nem igazolódott a feltevés, miszerint az influenza a kritikus időszakban emeli a kockázatot **(Grimson, 1979)**.

Magasvérnyomásos esetekben is magasabb rizikó igazolódott az IOA kialakulására, mely megegyezik a korábban Magyarországon végzett vizsgálat eredményeivel **(Bánhidya és mtsai, 2011)**. A forrásadatok hitelesek, mivel a nemzetközi ajánlásoknak és a hazai terhesgondozási protokollnak is megfelelően **(NHBPEWG,**

**2000; Roberts, 2004; Pickering és Ogedegbe, 2008**), minden viziten megtörténik a várandósok vérnyomásmérése és a mért értéket az orvosok a terhesgondozói kiskönyvben rögzítik. Így az esszenciális hypertonia diagnózisa alátámasztást nyert, és könnyedén megkülönböztethető volt a terhesség ideje alatt kialakult másodlagos, terhesség indukálta magasvérnyomástól, vagy a préeklampsziától. Továbbá összesítettük a szedett vérnyomáscsökkentőket is, és csak a nifedipinnel kapcsolatban tapasztaltunk rizikóemelkedést. 22 IOA érintett édesanyából 7 szedett nifedipint terhessége alatt. A többi 15 esetben nem mutatkozott szignifikáns összefüggés az IOA kialakulása és a szedett gyógyszer között, ezért bír különös jelentőséggel a kockázati időszakban szedett nifedipin, és az IOA rizikóemelkedése közötti kapcsolat. Anyai diabetes mellett nem figyeltünk meg rizikóemelkedést, bár ez az eredmény nem korrelált a korábban elvégzett vizsgálatokéval (**Ozimek és mtsai, 1982; David és O'Callaghan, 1974**).

A gyakran alkalmazott gyógyszerek között, csak a nifedipin esetében igazolódott szignifikáns kockázatemelkedés. A jelenleg is előszeretettel használt kalciumcsatorna blokkoló nifedipin teratogén hatását eddig nem figyelték meg humán alkalmazás során (**Rosa, 1993; Magee és mtsai, 1996; Sorensen és mtsai, 2001**). Mindazonáltal egy nemrégiben végzett vizsgálat összefüggést fogalmazott meg a nifedipinexpozíció és a jobb szívfél fejlődési rendellenességeinek kialakulása között (**Csáki-Szunyogh és mtsai, 2014**). Állatkísérletekben 2 alkalommal írtak le összefüggést a nifedipin alkalmazás és a veleszületett szív fejlődési rendellenességek kialakulásának rizikóemelkedése között (**Momma és Takao, 1989; Scott és mtsai, 1997**).

A folsav hatását vizsgálva még magasabb dózisú alkalmazása esetében sem tapasztaltunk szignifikáns rizikócsökkentő hatást. Ezt azért tartom fontosnak külön kiemelni, mivel egy 2001-ben Myers és munkacsoportja által végzett vizsgálat szignifikáns rizikócsökkentő hatást tapasztalt az anorektális malformációk kialakulásában, kínai populációban (**Myers és mtsai, 2001**). Ismert ugyanakkor, hogy az OA és az ARM sokszor jelentkezik együttesen, mint pl. a VACTERL szindrómában (**Czeizel és mtsai, 1985; La Placa és mtsai, 2013**). Magyar populáción végzett vizsgálat bizonyította napi 0,8mg Folsavbevitel szignifikáns kockázatsökkentő hatását

a velőcsőzáródási rendellenességekkel (Czeizel és Dudás, 1992), veleszületett szívfejlődési rendellenességekkel, és a húgyúti fejlődési rendellenességekkel (Czeizel, 1996) kapcsolatban, de az IOA kialakulásával nem hozták összefüggésbe. Ezt egy másik vizsgálat is alátámasztotta (Czeizel és mtsai, 2004).

Az IHPS- sel kapcsolatban kiemelendő, hogy a terhességi komplikációknak és az akutan jelentkező betegségeknek nem volt rizikóemelő szerepük az elváltozás kialakulásában.

A krónikus anyai megbetegedések között a hipertireózissal kapcsolatban tapasztaltunk kockázatemelkedést. A fokozott pajzsmirigyműködés nem ritka a terhesség során, (Millar és mtsai, 1994; Fernandez-Soto és mtsai, 1998; Cooper, 2003; Casey és mtsai, 2006; Kharlip és Cooper, 2009). Azon terheségekben melyekben jelen volt, nagyobb számban fordult elő préeklampszia, alacsony születési súly, és egyéb CA-k is (Millar és mtsai, 1994; Phoojaroenchanachal és mtsai, 2001). Általában jellemző azonban, hogy ezen CA-k kialakulását a hipertireózis kezelésére használt gyógyszerekkel, pl. a propylthiouracyllal és a methimazollal magyarázták (Freiesleben és Kjerulf-Jensen, 1947; Mujtaba és Burrows, 1975; Momotani és mtsai, 1986; Wing és mtsai, 1994) és methimazol embriopátiaként írták le (Milham és Elledge, 1972; Greenberg, 1987; Van Dijk és mtsai, 1987; Martinez-Frias és mtsai, 1992; Johnsson és mtsai, 1992; Wilson és mtsai, 1998; Clementi és mtsai, 1999; Di Gianantonio és mtsai, 2001; Ferraris és mtsai, 2003). Mindazonáltal egy korábbi magyar vizsgálat felvetette a pajzsmirigy túlműködésének önmagában gyakorolt teratogén hatását is bármilyen kezelés alkalmazása nélkül (Bánhidly és mtsai, 2010), melyet jelen vizsgálatunkban is igazoltunk. Adataink alapján a legnagyobb problémának a megfelelő, terhesség alatt is biztonságosan alkalmazható hipertireózis elleni kezelés hiánya bizonyult.

A quinolonok gyógyszercsoportjába tartozó nalidix sav gátolja a DNS gyráz A enzimet és ennek tulajdonítjuk mutagén és teratogén hatását a fejlődő magzatra (Hooper, 1995). CA-k kialakulását nem figyelték meg az emberek által szedett dózis 1-10-szeresének alkalmazásakor sem nyúl, sem patkány embriókon (Paganini és

**mtsai,1971; Sato és Kobayashi, 1980**),de IUGR, magzati és újszülöttkori elhalás gyakrabban jelentkezett emelt dózisú nalidixsav kezelés hatására (**Paganini és mtsai, 1971; Sato és Kobayashi, 1980**). Klinikai vizsgálatokban 63 kezelt édesanya gyermekeinél nem alakultak ki káros mellékhatások (**Murray, 1981**),viszont más szerzők szerint a nalidix sav adását kerülni kell terhesség alatt, mivel vízfejűséget okozhat (**Asscher,1997**).Egy nem kontrollcsoporttal végzett tanulmány szerint magas arányban (11,9%) születtek gyermekek főleg hasfali érintettségű fejlődési rendellenességgelolyan terhességekből ahol a várandósság alatt a szintén quinolonok közé tartozó ofloxacin kezelést kapott az édesanya (**Schaefer és mtsai, 1996**). Egy korábban végzett magyar eset-kontroll epidemiológiai vizsgálat nem írja le a nalidix savval kezelt terhesek esetén sem a vízfejűséget, sem pedig a hasfali rendellenességeket, ellenben az IHPS kialakulásának emelkedettebb kockázatáról beszámol (**Czeizel és mtsai, 2001b**).

Korábban nagyobb számban rögzítették az IHPS kialakulását pertussis profilaxisában adott erythromycin alkalmazásakor (**Honein és mtsai, 1999**), valamint a szoptatás ideje alatt alkalmazott erythromycin is emelkedett IHPS rizikót eredményezhet egy másik tanulmány adatai alapján (**Sorensen és mtsai, 2003**). A magyarázat az, hogy az erythromycin motilin agonistaként hatva erős gyomor és pylorus kontrakciókat okoz, ami pylorus hypertrophiához vezethet. Prenatálisan alkalmazott erythromycin, vagy általában véve a makrolid antibiotikumok és az IHPS emelkedett kockázata között azonban nem találtak egyértelmű összefüggést (**Czeizel és mtsai, 1999; Cooper és mtsai, 2002a; 2002b; Louik és Mitchell, 2003**). Mindazonáltal a téma egyik legátfogóbb kohorsz vizsgálatában arra a következtetésre jutottak, hogy a szülés utáni két hétben történő makrolid antibiotikumok adásaösszefüggésbe hozható az IHPS rizikójának emelkedésével és ugyanez mondható el a késő terhességi korban való alkalmazásáról is(**Lund és mtsai, 2014**).

A fluoxetin (szelektív szerotonin reuptake inhibitor, SSRI) szintén kockázatemelő hatását írták le az IHPS kialakulásában (**Bakker és mtsai, 2011**), bár következtetéseiket mindösszesen 3 eset alapján vonták le. Ez a gyógyszer Magyarországon nem volt használatban a vizsgálat ideje alatt.

Vizsgálatunkban nem tapasztaltuk a nagy dózisban szedett folsav IHPS megelőző hatását. A retrospektív adatok alapján az édesanyák beszámolóí alapján felmerül lehetséges szerepe, de orvosi leletekkel alátámasztott adatok ezt nem igazolják. Sajnálatos módon a folsav tartalmú táplálékkiegészítők szedése csak nagyon kevés alkalommal került feljegyzésre a terhességdozói kiskönyvekben. A prospektív és az orvosi leletekkel alátámasztott adatok alapján nem volt megállapítható a nagy dózisú folsav szignifikáns kockázatsökkentő hatása, sem a terhesség ideje alatt, sem pedig az utolsó 2 hónapban vizsgálva.

Az 1978. évi ajánlás óta általánosságban napi egy tabletta folsav bevitele volt javasolt egy várandós nőnek. Számos szülészazonban napi 2-3 tabletta szedését javasolta, miután az MRC Vitamin Study (**Medical Research Council Vitamin Research Group, 1991**) bebizonyította 4 mg folsav napi szedésének szignifikáns rizikócsökkentő hatását a velőcsőzáródási rendellenességek esetében. A tanulmány széles körben ismert volt Magyarországon mivel a résztvevőknek csaknem fele magyar volt, így a napi 2 tabletta (6mg) adása hamar elterjedt. Sajnálatos módon nem minden magyar szülész értett egyet evvelilletve konzekvensen nem követte a kilencvenes évek nemzetközi ajánlásait (egészséges várandósok számára javasolt napi minimális 0,4-0,8mg folsav).

Bár korábban, ismert módon több hazai randomizált, kontrollált vizsgálat is igazolta a prekoncepcionálisan szedett folsav védő szerepét különböző szervrendszerek fejlődési rendellenességeinek kialakulásával szemben (velőcsőzáródás, szívhibák, húgyúti rendellenességek), meg kell említeni, hogy a dolgozatok utalnak pl. a veleszületett végtaghiányok és az IHPS-sel kapcsolatos kockázatsökkentő szerepre is (**Czeizel, 2009b**). IHPS tekintetében erős szignifikanciát ( $p=0,051$ , 2 vs. 8 placebo, illetve 0 vs. 2 placebo) mutatott több vizsgálat (**Czeizel és mtsai, 1996;2004**), ami úgy tűnik, igazolta a perikoncepcionálisan szedett folsav tartalmú multivitamin adásának védő szerepét.



Mindazonáltal jelen vizsgálatunk eredménye nem korrelál a korábban elvégzett vizsgálatokkal, mivel vizsgálatunkban nem sikerült a nagy dózisú folsav alkalmazásának védő szerepét megállapítani, mint ahogy a korábbi retrospektív, a FREKF adatain alapuló vizsgálatoknak sem.

Az anorektális eseteknél a legfeltűnőbb a nemek közötti eltolódás volt. A fiú túlsúly határozottan látszik az IARM esetek terén, a fiú/lány arány 1,85 volt, hasonlóan a 17 európai régióban végzett, regiszter-alapú eset-kontroll vizsgálat eredményeihez (Wijers és mtsai, 2013). Ez az arány magasabb volt a korábbi tanulmányok által leírtakhoz képest (1,2-1,4) (Stoll és mtsai, 1997; VanRooij és mtsai, 2010; Wijers és mtsai, 2010; Hassink és mtsai, 1996), bár az utóbbi vizsgálatban az izolált és szindrómás eseteket együtt vizsgálták. Wijers és munkatársai feltételezték, hogy lánygyermek gyakrabban szenvednek az IARM enyhe formájában, de úgy gondoljuk, hogy a jellemző fiú predominancia oka az IARM etiológiájában keresendő.

A terhességi komplikációk közül a fenyegető vetélés (de nem a fenyegető koraszülés) prevalenciája magasabb volt az esetcsoportban, mint a kontrollok között. Egy friss meta-analízis szerint nagyobb az IARM kialakulásának kockázata a terhességi cukorbetegségben szenvedő anyák gyermekei között (Zwink és mtsai, 2011). Az általunk vizsgált 231 esetből 3 (1,3%) anyának volt gesztációs diabétesze, míg ez az arány 0,3% és 0,6% a kontroll és populációs kontrollok között.

A súlyos hányinger és hányás a terhesség korai szakaszában nagyobb volt a kontrollcsoportokban mint az esetcsoportban, bár ez az összefüggés csak az eset és eset-kontrollcsoport szintjén volt szignifikáns, a populációs kontrollal összehasonlítva nem. Csak a kezelt, azaz a terhesgondozási kiskönyvben jegyzett súlyos hiperemezis eseteket értékelték. Ezen eredmények összhangban vannak a korábbi vizsgálatok eredményeivel. A hányinger és hányás hiánya a terhesség korai szakaszában együtt jár a korai magzati veszteség (Weigel és mtsai, 1989), a koraszülés (Czeizel és mtsai, 2004) és a CA-k (Czeizel és mtsai, 2006) emelkedett kockázatával. A hipotézis, miszerint a hányinger-hányás a terhesség korai szakaszában protektív hatású a magzati rendellenességek kialakulásával szemben azon alapul, hogy azokban a várandós nőkben, akiknél

jelentkeznek a tünetek, nagyobb a méhlepény, valamint a humán choriogonadotropin és az ösztrogének szintje magasabb a vérben **(Einarson és mtsai, 1998; Weigel és mtsai, 2006)**. A három fő érv a hipotézis mellett:

1. A hányinger-hányás az 5., a 10. terhességi héten fordul elő a legfokozottabban, amely megfelel az organogenezis időszakának, amikor az embrionális fogékonyság a legnyilvánvalóbb, és amikor a humán choriogonadotropin szintje a legmagasabb.

2. A magasabb ösztrogén-koncentráció a terhes nőknél a szaglórendszer érzékenységét fokozza, amely az elsődleges ingere lehet a hányinger-hányás kialakulásának.

3. Az anyai hormonhiány (humán choriogonadotropin, progeszteron, stb.) kapcsolatban lehet a magzati halállal és defektusokkal, míg a kifejezetten erős placentaműködés protektív hatású a magzatra.

Vizsgálatunk kimutatta, hogy valamivel nagyobb az IARM kialakulásának kockázata, ha az anyának akut húgyúti betegsége van. A kérdés az, hogy ez a lát általános hatásával, egy adott bakteriális tényezővel, vagy a kapcsolódó gyógyszeres kezeléssel hozható összefüggésbe, vagy esetleg véletlenszerű. Egy korábbi magyar tanulmány nem talált kapcsolatot az akut húgyúti fertőző betegségek és a CA emelkedett kockázata között **(Bánhidy és mtsai, 2006b)**.

Az anyai krónikus betegségek megléte nem mutatott semmilyen összefüggést a IARM kialakulásának magasabb kockázatával. Korábban a már meglévő cukorbetegséget írták le, mint kockázati tényezőt az IARM kialakulásával kapcsolatban **(Stoll és mtsai, 1997; Zwink és mtsai, 2011; Correa és mtsai, 2008; Frias és mtsai, 2007)**, az általunk folytatott vizsgálatban viszont csak egy esetben volt az anya diabéteszes. Érdekes lehetett volna a konvulzív betegek vizsgálata, hiszen jól ismert általában, hogy az antiepileptikumok szedése emeli a CA-k kialakulásának rizikóját, de 231 esetünkben egy anya sem volt epilepsziás.

A gyakran használt gyógyszerek között nem találtunk olyan vegyületet, amely összefüggésbe hozható a IARM kialakulásával. Korábban az asztma elleni szerek (**Ács és mtsai, 2005, Kallen és mtsai, 2007**) a pajzsmirigy betegségeinek kezelésében használt gyógyszerek (**Browne és mtsai, 2009**) és a lorazepam (benzodiazepin) (**Bonnot és mtsai, 2001**) alkalmazását tartották lehetséges kockázati tényezőnek

A regiszter-alapú, 17 európai régióra kiterjedő vizsgálat (**Wijers és mtsai, 2013**) összefüggést mutatott ki a meddőség elleni kezelés és az IARM magasabb kockázata között. Vizsgálatainkban nem találtunk ilyen összefüggést a vizsgálati időszakban használt gyógyszerekkel (klomifén-citrát)kapcsolatban.

## 6. Összefoglalás

Elvégzett elemző vizsgálataink alapjául az a FREKF adatbázis szolgált, mely egy hatalmas, etnikailag homogénnek tekinthető magyar (kaukázusi) populációt foglal magába. Mindhárom megvizsgált újszülöttkori fejlődési rendellenesség (IOA, IHPS, IARM) diagnózisának megbízhatósági aránya is igen magas tekintettel arra, hogy az adatgyűjtők jól regisztrált orvosi dokumentációból dolgoztak munkájuk során, és az eseteknek kb. 1/10-ét személyesen is ellenőrizték és vizsgálták a szülői vizitek alkalmával. A FREKF adatbázisában szereplő esetek diagnózisai ilyen módon  $3,5 \pm 2,1$  hónap különbséggel megerősítésre kerültek. Következtetéseink levonása céljából a vizsgálatokban a terhesség során a várandósokat érintő összes akut és krónikus betegséget, minden általuk szedett gyógyszert és táplálék kiegészítőt összesítettünk ambuláns lapjaik és a terhesgondozói kiskönyvek feljegyzései alapján, melyek prospektív orvosi adatokkal láttak el bennünket. Az expozíciós időket és az esetleges befolyásoló tényezőket korábban ismertettük.

A megbízhatónak vélt széles adatbázis és a korrekt, világos eredményekre törő matematikai analízis mellett is voltak azonban torzításra alkalmas pontjai vizsgálatainknak. A várandósokat érintő akut megbetegedések és a szedett táplálékkiegészítők feljegyzése az anyai emlékezet (retrospektív adatok) alapján történt, melynek nyilván számos torzító tényezője lehet (**Rockenbauer és mtsai, 2001**).

Mindazonáltal ezeket az adatokat csak akkor használtuk fel, amennyiben azok orvosi leletekkel alátámasztottak voltak illetve az IOA és IHPS esetében az expozíciószenzitív időszakra utaltak. Sajnos sok esetben túl kevés regisztrált esetet találtunk és ezért nem lehetett szignifikáns következtetéseket levonni. Nemcsak a szubjektív élmény hanem korábbi irodalmi validációs források alapján is el kell fogadnunk, hogy a retrospektíve szerzett adatok a dohányzási és alkoholfogyasztási szokásokról nagy mértékben megbízhatatlanok **(Czeizel és mtsai, 2004)**. Bár adatmegerősítő családlátogatásaink során több esetben is igazolódott, hogy a várandós – a korábban vélelmezettel ellentétben - terhessége alatt dohányzott és rendszeresen fogyasztott alkoholt, ez nem jelentett számításainkban szignifikánsnak mondható eredményt. Meg kell említeni azon korlátunkat is, hogy a megbízható adatok igénye miatt a vizsgált időszak csak 1980-1996-ig tartott, amikor még számos prenatális diagnosztikai vizsgálati lehetőség nem állt rendelkezésünkre és lényegesen szegényesebb volt a táplálékkiegészítők piaca is.

Összegzésként vizsgálataink alapján elmondhatjuk, hogy azon esetek melyekben IOA érintett újszülött született, nagyobb részben első szülések, és az alacsonyabban szocializált rétegekből származtak. Kockázatemelkedést figyeltünk meg az akut légúti megbetegedések kialakulása, és a nifedipinnel kezelt esszenciális hipertónia eseteiben. Az IHPS-sel született újszülötteknél erős az összefüggés a betegség kialakulása és az anyai hipertireózis illetve a nalidix sav terápiás alkalmazása között. Az IARM esetek jelentős többsége fiúgyermek volt és az anyai akut húlyúti fertőzés hozható kapcsolatba a CA kialakulásának magasabb kockázatával.

## 7. Irodalomjegyzék

- Acs N, Bánhidly F, Horváth-Puhó E, Czeizel AE. (2006) Maternal panic disorder and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 76(4):253-61.
- Acs N, Puhó E, Bánhidly F, Czeizel AE. (2005) Association between bronchial asthma in pregnancy and shorter gestational age in a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, Aug;18(2):107-12.
- Aspelund G, Langer JC. (2007) Current management of hypertrophic pyloric stenosis. *Semin Pediatr Surg*, 16:27-33.
- Asscher AW. (1977) Diseases of the urinary system. Urinary tract infections. *Br Med J*, 1:1332-1335.
- Bakker MK, De Walle HEK, Wilfert B, de Jong-Van Den Berg LTW. (2011) Fluoxetine and infantile hypertrophic pylorus stenosis: A signal from birth defects – drug exposure surveillance study. *Pharmacoepid Drug Safety*, 19:808-813.
- Bánhidly F, Acs N, Horváth-Puhó E, Czeizel AE. (2006) Maternal severe migraine and risk of congenital limb deficiencies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, a;76(8):592-601.
- Bánhidly F, Ács N, Puhó HE, Czeizel AE. (2011) Chronic hypertension with related drug treatments of pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: a population-based case-controls study. *Hypertension Res*, 34:257-36.
- Bánhidly F, Ács N, Puhó HE, Czeizel AE. (2006) Maternal urinary tract infections and related drug treatments during pregnancy and risk of congenital abnormalities in the offspring. *Br J Obstet Gynecol*, b;113:1465-1471.
- Bánhidly F, Puhó HE, Czeizel AE. (2010) Possible association between hyperthyroidism in pregnant women and obstructive congenital abnormalities of urinary tract in their offspring – a population –based case-control study. *J Mat-Fetal Neonat Med*, 23:107-112.

- Bednarczyk D, Sasiadek MM, Smigiel R. (2013) Chromosome aberrations and gene mutations in patients with esophageal atresia. *JPGN*, 57:688-693.
- Bianca S, Ettore G. (2003) Isolated esophageal atresia and perinatal risk factors. *Dis Esophagus*, 16:39-40.
- Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, D'Amato T, Robert E. (2001) Maternal exposure to lorazepam and anal atresia in newborns: results from a hypothesis-generating study of benzodiazepines and malformations. *J Clin Psychopharmacol*, 21:456-458.
- Browne ML, Rasmussen SA, Hoyt AT, Waller DK, Druschel CM, Caton AR, Canfield MA, Lin AE, Carmichael SL, Romitti PA. (2009) Maternal thyroid disease, thyroid medication use, and selected birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 85:621-628.
- Carter CO. (1961) The inheritance of congenital pyloric stenosis. *Br Med Bull*, 17:251-254.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. (2006) Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 107:337-341.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R. (1999) Methimazole embryopathy: Delineation of the phenotype. *Am J Med Genet*, 83:43-46.
- Cohen MM. Syndromes with orofacial clefting. In: Wyszynski DF, ed. *Cleft Lip and Palate. From Origin to Treatment*. New York: NY: Oxford University Press, 2002: pp.53-65.
- Cooper DS. Hyperthyroidism. (2003) *Lancet*, 362:459-468.
- Cooper WO, Griffin MR, Arbogast P, Hickson GB, Gautam S, Ray WA. (2002) Very early exposure to erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156:647-650.

- Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. (2002) Prenatal prescription of exposure to macrolid antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet Gyencol*, 100:101-106.
- Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ, Waller DK, Reece EA. (2008) Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol*, 199:237-239.
- Czeizel AE, Acs N, Banhidy F, Puho E, Vogt G. (2007) Primary prevention of congenital abnormalities due to high fever related maternal diseases by antifever therapy and folic acid supplementation. *Current Women's Health Reviews*, 3:190-201.
- Czeizel AE, Dobó M, Vargha P. (2004) Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*, 70:853-861.
- Czeizel AE, Dudás I. (1992) Prevention of first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*, 327:1832-1835.
- Czeizel AE, Intódy Zs, (1993) Modell B. What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *Brit Med J*, 306:499-503.
- Czeizel AE, Ludányi I. (1985) An aetiological study of the VACTERL-association. *Eur J Pediatr*, 144:331-337.
- Czeizel AE, Métneki J, Béres J. (2014) 50 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Congenit Anom*, 54:22-26.
- Czeizel AE, Petik D, Puho E. (2004) Smoking and alcohol drinking during pregnancy. The reliability of retrospective maternal self-reported information. *Cent Eur J Publ Health*, 12:179-183.
- Czeizel AE, Petik D, Vargha P. (2003) Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacoepid Drug Safety*, 12:409-416.

- Czeizel AE, Puho E, Ács N, Bánhidly F. (2006) Inverse association between severe nausea and vomiting in pregnancy and some congenital abnormalities. *Am J Med Genet A*, 140:453-462.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel Cs, Varga E. (2001) Description and mission evaluation of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980-1996. *Teratology*, 63:176-185.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. (1999) A population-based case-controls teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol*, 13:531-536.
- Czeizel AE, Rockenbauer M. (1996) The evaluation of drotaverine intake during pregnancy on fetal development. *Prenat Neonat Med*, 1:137-145.
- Czeizel AE, Sorensen HT, Rockenbauer M, Olsen J. (2001) A population-based case-control teratologic study of nalidixic acid. *Int J Gynecol Obstet*, 73:221-228.
- Czeizel AE, Telegdi L, Tusnány G. *Multiple Congenital Abnormalities*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1988.
- Czeizel AE, Tóth M, Rockenbauer M. (1996) Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology*, 53:345-351.
- Czeizel AE, Tusnány G. *Aetiological Studies of Isolated Common Congenital Abnormalities in Hungary*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1984.
- Czeizel AE, Vargha P. (2004) Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation and twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 191:790-794.
- Czeizel AE, Vitéz M. (1981) Birth prevalence of five congenital abnormalities of medium frequency in Budapest. *Acta Paediat Acad Sci Hung*, 22:299-308.
- Czeizel AE. (2009) Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities. *Birth Defects Res (Part A)*, 85:260-268.
- Czeizel AE. (1996) Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet*, 62:179-183.



- Czeizel AE. (2008) Specified critical period of different congenital abnormalities: a new approach for human teratological studies. *Congenit Anom*, 48:103-109.
- Czeizel AE. (2009) The estimation of human teratogenic/fetotoxic risk of exposures to drugs on the basis of Hungarian experiences: a critical evaluation of clinical and epidemiological models of human teratology. *Expert Opinion on Drug Safety*, 8:283-303.
- Czeizel AE. (1997) The first 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Teratology*, 55:299-305.
- Csáky-Szunyogh M, Vereczkey A, Gerencsér B, Czeizel AE. (2014) Maternal hypertension with nifedipine treatment associated with a higher risk for right sided obstructive defects of heart – a population-based case-control study. *Heart Asia*, 6:3-7.
- David TJ, O’Callaghan SE. (1974) An epidemiological study of oesophageal atresia. *Br J Prev Soc Med*, 28:172-176.
- Depaepe A, Dolk H, Lechat MF. (1993) The epidemiology of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. EUROCAT Working Group. *Arch Dis Child*, 68:743-748.
- Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, Occupati B, Robert E, Bellemin B, Addis A, Arnon J, Clementi M. (2001) Adverse effect of prenatal methimazole exposure. *Teratology*, 64:262-266.
- Dodge JA. (1975) Infantile hypertrophic pyloric stenosis in Belfast, 1957-1969. *Arch Dis Childh*, 50:171-178.
- Einarson A, Koren G, Bergman U. (1998) Nausea and vomiting in pregnancy: a comparative European study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 76:1-3.
- Felix JF, de Jong EM, Torfs CP, de Klein A, Rottier RJ, Tibboel D. (2009) Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or

tracheoesophageal fistula: an overview of the current concept. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 85:747-754.

- Fernández-Soto ML, Jovanovic LG, González-Jiménez A, Lobón-Hernández JA, Escobar-Jiménez F, López-Cózar LN, Barredo-Acedo F, Campos-Pastor MM, López-Medina JA. (1998) Thyroid function during pregnancy and the postpartum period iodine metabolism and disease status. *Endocr Pract*, 4:97-104.
- Ferraris S, Valenzise M, Lerone M, Divizia MT, Rosaia L, Blaid D, Nemelka O, Ferrero GB, Silengo M. (2003) Malformations following methimazole exposure in utero: An open issue. *Birth Defects Res. (Part A)*, 67:989-992.
- Freiesleben E, Kjerulf-Jensen K. (1947) The effect of thiouracil derivatives on fetuses and infants. *J Clin Endocr*, 7:47-51.
- Frias JL, Frias JP, Frias PA, Martinez-Frias ML. (2007) Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. *Am J Med Genet A*, 143:2904-2909.
- Genevie D, de Pontual L, Amiel J, Lyonnet S. (2011) Genetic factors in isolated and syndromic esophageal atresia. *JPGN*, 52 Suppl 1:S6-S8.
- Gidai J, Acs N, Bánhidly F, Czeizel AE. (2008) No association found between use of very large doses of diazepam by 112 pregnant women for a suicide attempt and congenital abnormalities in their offspring. *Toxicol Ind Health*, Feb-Mar;24(1-2):29-39.
- Greenberg F. (1987) Choanal atresia: Methimazole teratogenicity or a new syndrome? *Am J Med Genet*, 28:931-944.
- Greenland S. (1996) Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiology*, 7(3):231-9.
- Gréger J, Czeizel E, Rác J. (1992) A terhesség alatti gyógyszervedés értékelése a Veleszületett Rendellenesség Felügyelet Kóroki Monitora alapján. *Orv Hetil*, 133(7):407-8, 413-5.

- Grimson RC. (1979) Association of influenza with congenital tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia: An analysis of clusters. N C Dept of Human Resources PHSE Studies, 14:1.
- Guo C, Sun Y, Gou C, MacDonald BZ, Borer JG, Li X. (2014) Dkk1 in the pericloaca mesenchyme regulates formation of anorectal and genitourinary tracts. *Develop Biol*, 385:41-51.
- Hassink EA, Rieu PN, Hamel BC, Severijnen RS, Staak FH, Festen C. (1996) Additional congenital defect in anorectal malformations. *Eur J Pediatr*, 155:477-482.
- Hayes C. Environmental risk factors and oral clefts. In: Wyszinski DF (szerk): *Cleft Lip and Palate. From Origin to Treatment*. Oxford University Press, Oxford, 2002: pp.159-19.
- Hernández-Díaz S, Hernán MA, Meyer K, Werler MM, Mitchell AA. (2003) Case-crossover and case-time-control designs in birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol*, 158(4):385-91.
- Holden MP, Wooler GH. (1970) Tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia: results of 30 years' experience. *Thorax*, 25:406-412.
- Hooper DC. Quinolones. In: *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone. New York, 1995: pp.364-376.
- ICBDSR: International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2011, with data for 2009. Available at: [www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2008/Report2011.pdf](http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2008/Report2011.pdf). Accessed 24 August 2012.
- Ingalls TH, Prindle RA. (1949) Esophageal atresia with treacheoesophageal fistula. Epidemiologic and teratologic implications. *N Eng J Med*, 240:987-995.
- Ioannides AS, Copp AJ. (2009) Embryology of oesophageal atresia. *Semin Pediatr Surg*, 18:2-11.
- Jacobs JJ, Ku W-Y, Que J. (2012) Genetic and cellular mechanisms regulating anterior foregut and esophageal development. *Dev Biol*, 369:54-64.

- Jacobs IJ, Que J. (2013) Genetic and cellular mechanisms of the formation of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Dis Esophagus*, 26:356-358.
- Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M. (1997) Severe malformations in infants born to hyperthyroid women on methimazole. *Lancet*, 350:1520-1521.
- Källén B, Otterblad OP. (2007) Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in infants. *Eur J Clin Pharmacol*, 63:383-388.
- Källén K. (1997) Maternal smoking and orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J*, 34:11-16.
- Kharlip J, Cooper DS. (2009) Recent developments in hyperthyroidism. *Lancet*, 373:1930-1932.
- La Placa S, Giuffré M, Gangerni A, Di Noto S, Matina F, Nociforo F, Antona V, Di Pace MR, Piccione M, Corsello G. (2013) Esophageal atresia in newborns: a wide spectrum from the isolated forms to a full VACTERL phenotype? *Italian J Pediat*, 39:45.
- Ladd WE. (1944) The surgical treatment of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *N Eng J Med*, 230:625-637.
- Louik C, Mitchell AA. (2003) Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet Gynecol*, 101:816; author reply 816-7.
- Maclure M. (1991) The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*, 133(2):144-53.
- MacMahon B. (2006) The continuing enigma of pyloric stenosis of infancy: A review, *Epidemiology*, 17:195-200.
- Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, McElhatton PR, Schmidt MA, Koren G. (1996) The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynec*, 174:823-828.
- Martínez-Frías ML, Cereijo A, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M. (1992) Methimazole in animal feed and congenital aplasia cutis. *Lancet*, 399:742-743.

- Milham S, Elledge W. (1972) Maternal methimazole and congenital defects in children. *Teratology*, 5:525.
- Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. (1994) Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*, 84:946-948.
- Miyagawa S, Harada M, Matsumaru D, Tanaka K, Inou C, Nakahara C, Haraguchi R, Matsushita S, Suzuki K, Nakagata N, Ng RC, Akita K, Lui VC, Yamada G. (2014) Disruption of the temporally regulated cloaca endodermal beta-catenin signaling causes anorectal malformations. *Cell Death Differentiation*, 21:990-997.
- Momma K, Takao A. (1989) Fetal cardiovascular effects of nifedipine in rats. *Pediatr Res*, 26:442-447.
- Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. (1986) Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. *N Engl J Med*, 315:24-8.
- Moore AW. (2013) Associations of anorectal malformation and related syndromes. *Pediatr Surg Int*, 29:665-676.
- MRC Vitamin Study Research Group. (1991) Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, 338:131-137.
- Mujtaba Q, Burrow GN. (1975) Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracyl and methimazole. *Obstet Gynecol*, 46:282-286.
- Murray ESD. (1981) Nalidixic acid in pregnancy. *Br Med J*, 282:224.
- Myers MF, Li S, Correa-Villasenor A, Li Z, Moore CA, Hong SX, Berry RJ. China-US (2001) Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China. *Am J Epidemiol*, 154:1051-1056.
- Ng RC-L, Matsumaru D, Ho AS-H, Garcia-Barcelo M-M, Yuan Z-W, Smith D, Kodjabachian L, Tam PK, Yamada G, Lui VC. (2014) Dysregulation of Wnt inhibitory factor 1 (Wif1) expression resulted in aberrant WNT-beta-catenin

signaling and cell death of the cloaca endoderm, and anorectal malformations. *Cell Death Differentiation*, 21:978-989.

- NHBPEWG 2000. (2000) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 183:S1-22.
- Olsen J, Melbye M, Olsen SF, Sørensen TI, Aaby P, Andersen AM, Taxbøl D, Hansen KD, Juhl M, Schow TB, Sørensen HT, Andresen J, Mortensen EL, Olesen AW, Søndergaard C. (2001) The Danish National Birth Cohort--its background, structure and aim. *Scand J Public Health*, 29(4):300-7.
- Ozimek CD, Grimson RC, Aylsworth AS. (1982) An epidemiologic study of tracheo-oesophageal fistula and esophageal atresia in North Carolina. *Teratology*, 25:53-59.
- Paganini G, Pelagalli GV, Di Carlo F. (1971) Effect of nalidixic acid on the chick embryo and on pregnancy and embryonic development in rabbits and rats. *Atti Soc Ital Sci Ver*, 25:137-140.
- Pedersen RN, Calzori E, Husby S, Game E, EUROCAT Working Group. (2012) Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *ArchDis Child*, 97:224-232.
- Pedersen RN, Garne E, Loane M, Korsholm L, Husby S, EUROCAT Working Group. (2008) Infantile hypertrophic pyloric stenosis: A comparative study of incidence and other epidemiological characteristics in seven European regions. *J Mater Fetal Neonatal Med*, 21:599-604.
- Peeters B, Benninga MA, Hennekam RC. (2012) Infantile hypertrophic pyloric stenosis – genetics and syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 9:646-660.
- Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W, Boonnamsiri V, Vichayanrat A. (2001) Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol*, 54:365-370.

- Pickering TG, Ogedegbe G. Epidemiology of hypertension. In: Fuster V, Walsh RA, O'Rourke RA, Poole-Wilson P (eds.): *Hurst's the Heart*. 12th ed., McCraw Hill Medical. New York, 2008;1551-1569.
- Ramirez AE, de los Monteros A, Parra A, De Leon B. (1992) Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in two infants born to hyperthyroid women receiving methimazole (Tapazol) during pregnancy. *Am J Med Genet*, 44:200-202.
- Ranells JD, Carver JD, Kirby RS. (2011) Infantile hypertrophic pyloric stenosis: epidemiology, genetics, and clinical update. *Advances in Pediatrics*, 58:195-206.
- Rasmussen L, Green A, Hansen LP. (1989) The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in a Danish population.1950-84. *Int J Epidemiol*, 18:413-417.
- Roberts E, Mutchinik O, Mastroiacovo P, Knudsen LB, Daltveit AK, Castilla EE, Lancaster P, Källén B, Cocchi G. (1993) An international collaborative study on the epidemiology of esophageal atresia or stenosis. *Reprod Toxicol*, 7:405-421.
- Roberts J. Pregnancy-related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD (eds): *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed., Saunders, Philadelphia, 2004;pp.859-899.
- Rockenbauer M, Olsen J, Czeizel AE, Pedersen L, Sørensen HT, EuroMAP Group. (2001) Recall bias in a case-control study on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology*, 12:401-406.
- Rosa F, personal communication, FDA, 1993, cited in: Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, etc. 2005;pp.1167-1169.
- Rothman KJ. *Epidemiology. An introduction*. Oxford University Press 2002.
- Santulli TV, Schullinger JN, Kiesewetter WB, Hill AH Jr. (1971) Imperforate anus. *J Pediat Surg*, 6:484-487.

- Sato T, Kaneko Y, Saerusa T, Kobayashi F. (1980) Reproduction studies of cinoxacin in rats. *Chemotherapy*, 28 (Suppl.4.): 484-507.
- Schaefer C1, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, Rodriguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P. (1996) Pregnancy outcomes after prenatal quinolone exposure: evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Service (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 69:83-89.
- Schechters R, Torfs CP, Bateson FT. (1997) The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 11:407-427.
- Scott Jr WJ, Resnick E, Hummler H, Clozel JP, Bürgin H. (1997) Cardiovascular alterations in rat fetuses exposed to calcium channel blockers. *Reprod Toxicol*, 11:207-214.
- Sørensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M, Steffensen FH, Olsen J. (2001) The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers. *Acta Obstet Gynaecol Scand*, 80:379-401.
- Sørensen HT, Skriver MV, Pedersen L, Larsen H, Ebbesen F, Schönheyder HC. (2003) Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis*, 35:104-106.
- Spitz L. (2007) Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis*, 11:2-24.
- Stephens FD, Smith ED, Paul NW. (1988) Anorectal malformations in children. Update 1988. *Birth Defects Orig Art Ser*, 24:1-604.
- Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. (1997) Risk factors in congenital anal atresia. *Ann Genet*, 40:197-204.
- Suissa S. (1995) The case-time-control design. *Epidemiology*, 6(3):248-53.
- Suissa S. (1998) The case-time-control design: further assumptions and conditions. *Epidemiology*, 9(4):441-5.
- Szendrey T, Danyi G, Czeizel AE. (1985) Etiological study on isolated esophageal atresia. *Hum Genet*, 70:51-58.



- Torfs CP, Curry CJ, Bateson TF. (1995) Population-based study of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Teratology*, 52:220-232.
- Touloukian RJ, Pickett LK. (1969) Management of the newborn with imperforate anus. *Clin Ped*, 8:389-397.
- Van Dijke UP, Heydendael RJ, De Kleine MR. (1987) Methimazole, carbimazole and congenital skin defects. *Ann Intern Med*, 106:60-61.
- van Rooij IA, Wijers CH, Rieu PN, Hendriks HS, Brouwers MM, Knoers NV, de Blaauw I, Roeleveld N. (2010) Maternal and paternal risk factors for anorectal malformations: a Dutch case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 88:152-158.
- Vogt EG. (1929) Congenital esophageal atresia. *Am J Roentgenol*, 22:463-465.
- Weigel MM, Reyes M, Caiza ME, Tello N, Castro NP, Cespedes S, Duchicela S, Betancourt M. (2006) Is the nausea and vomiting of early pregnancy really fetoprotective? *J Perinat Med*, 34:115-122.
- Weigel MM, Weigel R. (1989) Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcomes. An epidemiological study. *Br J Obstet Gynecol*, 96:1304-1311.
- Wijers CH, de Blaauw I, Marcelis CL, Wijnen RM, Brunner H, Midrio P, Gamba P, Clementi M, Jenetzky E, Zwink N, Reutter H, Bartels E, Grasshoff-Derr S, Holland-Cunz S, Hosie S, Märzheuser S, Schmiedeke E, Crétolle C, Sarnacki S, Levitt MA, Knoers NV, Roeleveld N, van Rooij IA. (2010) Research perspectives in the etiology of congenital anorectal malformations using data of the International Consortium on Anorectal Malformations: evidence for risk factors across different population. *Pediatr Surg*, 26:1093-1099.
- Wijers CH, van Rooij IA, Bakker MK, Marcelis CL, Addor MC, Barisic I, Béres J, Bianca S, Bianchi F, Calzolari E, Greenlees R, Lelong N, Latos-Bielenska A, Dias CM, McDonnell R, Mullaney C, Nelen V, O'Mahony M, Queisser-Luft A, Rankin J, Zymak-Zakutnia N, de Blaauw I, Roeleveld N, de Walle HE. (2013)

Anorectal malformations and pregnancy-related disorders: A registry-based case-control study in 17 European regions. *Br J Obstet Gynecol*, 20:1066-1074.

- Wilson LC, Kerr BA, Wilkinson R, Fossard C, Donnai D. (1998) Choanal atresia and hypothelia following methimazole exposure in utero: A second report. *Am J Med Genet*, 75:220-222.
- Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. (1994) A comparison of propylthiouracyl versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 170:90-94.
- Zwink N, Jenetky E, Brenner H. (2011) Paternal risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 6:25.

## 8. Saját közlemények

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1. **Vermes G**, Mátrai Á, Czeizel AE, Ács N. Maternal factors in the origin of isolated oesophageal atresia: A population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(9):804-13. doi: 10.1002/bdra.23383.  
**IF: 2,089**
2. **Vermes G**, László D, Czeizel AE, Ács N. Maternal Factors in the Origin of Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis - a Population-based Case-control Study. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016;56(2):65-72. doi: 10.1111/cga.12134.  
**IF: 1,083**
3. **Vermes G**, László D, Mátrai Á, Czeizel AE, Ács N. Maternal factors in the origin of isolated anorectal malformations - a population-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(14):2316-21. doi:10.3109/14767058.2015.1085014.  
**IF: 1,367**

4. **Vermes G**, László D, Czeizel AE, Ács N. Birth outcomes of patients with isolated anorectal malformations - a population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016;56(1):41-5. doi: 10.1111/cga.12130.

**IF: 1,083**

5. **Vermes G**, Mátrai Á, Czeizel AE, Ács N. Birth outcomes of male and female patients with infantile hypertrophic pyloric stenosis - a population-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(11):1777-82. doi: 10.3109/14767058.2015.1063606.

**IF: 1,367**

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

1. **Vermes G**, Acs N, Szabó I, Langmár Z, Járay B, Bánhidly F. Simultaneous bilateral occurrence of a mixed mesodermal tumor and cystadenocarcinoma in the ovary. *Pathol Oncol Res*. 2004;10(2):117-20.

2. **Vermes G**, Bánhidly F, Acs N. The effects of remifemin on subjective symptoms of menopause. *Adv Ther*. 2005 Mar-Apr;22(2):148-54.

**IF: 0,667**

3. Arányi Z, Polyák I, Tóth N, **Vermes G**, Göcsei Z. Ultrasonography of sciatic nerve endometriosis. *Muscle Nerve*. 2016 Apr 22. doi: 10.1002/mus.25152.

**IF: 2,283**

## 9. Köszönetnyilvánítás

A dolgozat elkészítésével kapcsolatban mindenekelőtt Ács Nándor Professor Úrnak tartozom köszönettel. Sokat jelentett elvi és gyakorlati támogatása, de leginkább azt a rá jellemző hihetetlen kitartást köszönöm, amivel két évtizedes barátságunk és munkakapcsolatunk alatt, többszöri nekifutásra és néha ellenállásom ellenére is sikerült meggyőznie, hogy elkezdjem és folytassam a munkát.

Köszönöm Czeizel Endre Tanár Úrnak, hogy az elemzések alapját jelentő validált adatbázist rendelkezésemre bocsájtotta és irányadó tapasztalataival segített ha kérdéseim voltak.

Köszönöm Puhó Erzsébetnek, hogy kicsit visszavezetett a matematika szépségeibe és megérttette velem, hogy a szakmai tapasztalatok és a számok rengetegének fúziójából okosabbak leszünk.

Köszönöm Demeter János Főorvos Úrnak, hogy támogatott akkor is, ha a „tudomány” néha elrabolta a munkahelyemről.

És köszönöm a családomnak, fiaimnak, hogy örültek, noszogattak, támogattak, hagytak, elviseltek.