

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Doktori Iskolavezető: Prof. Dr. Bódis József**

**Programvezető: Prof. Dr. Bódis József**

**Témavezető: Prof. Dr. Ács Nándor**

**A férfi nemi-szerv két gyakori congenitalis abnormalitásának (hypospadiasis  
és rejtett heréjűség) kóreredet vizsgálata**

**Doktori PhD értekezés**

**Dr. Mavrogenis Stelios**

**Pécs, 2016**

## **BEVEZETÉS:**

Dolgozatomban két veleszületett fejlődési rendellenesség a hypospadiasis és a rejtett heréjűség kóreredetének okát keresem és kutatom.

Hypospadiasisnak nevezzük azt, amikor a húgycső nyílása a pénisz ventralis oldalán, ectopiásan helyezkedik el, a glans csúcsától proximálisan, a rejtettheréjűség pedig azt jelenti, hogy a herék születéskor nem találhatók a herezacskóban.

Az 1962-től 2011-ig tartó 50 évet felölelő időszakban növekvő tendenciát észleltek a hypospadiasis és rejtett heréjűség prevalenciájában.

A jelenséget több országban regisztrálták, beleértve Magyarországot is.

A vizsgálat célja a két betegség magyarországi születéskori gyakoriságának újra elemzése, valamint feltárni a lehetséges anyai rizikófaktorok - az akut és krónikus anyai betegségekhez kapcsolódó terhesség alatti gyógyszeres kezelések - szerepét a két betegség kialakulásában.

Ennek érdekében a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF) adatbázisában 1980-tól és 1996-ig rögzített adatok alapján feldolgozásra került az anyák szocio-demográfiai állapota, az anyai rizikó faktorok tekintetében.

## **A VIZSGÁLAT CÉLKITŰZÉSE:**

A hypospadiasisnak és a rejtettheréjűségnek vizsgálata a következő három előzetesen megfogalmazott szempont figyelembe vételével:

- a) Ezen születési rendellenességek (CA) változatos megnyilvánulása alapján klinikailag fontos a hypospadiasisos és a rejtett heréjű esetek definiálása.
- b) A hypospadiasisban és a rejtett heréjűségben szenvedő esetek magyarországi születéskori gyakoriságának újra elemzése, mivel a korábbi közlemények szerint ezek emelkedő tendenciát mutattak.
- c) E két CA kóreredetének kutatása annak érdekében/helyett: kiderítésére, hogy a várandósság alatti anyai betegségek és az ezzel kapcsolatos gyógyszerkezelések játszanak-e szerepet kialakulásukban, hiszen megelőzésük csak kóreredetük ismeretében remélhető.

## **ANYAG ÉS MÓDSZER:**

### **A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása:**

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) 1970-ben kezdte meg működését. Ekkor dolgozták fel visszamenőleg az 1962 óta bejelentett CA eseteket. A CA-s esetek bejelentése több forrásból történt, és történik ma is:

- a) Szülészeti intézmények
- b) Gyermekgyógyászati intézmények
- c) Kórbonctani intézmények

1984-től a magzati diagnosztikai központokban felismert magzati rendellenességeket is bejelentik.

### **A VRONY feladatai és célkitűzései:**

- a. Az egyes bejelentett CA-k előfordulási gyakoriságának meghatározása.
- b. Az esetleges idő-, és térbeli halmozódások korai felismerése, az okok feltárására irányuló vizsgálatok elindítása, illetve a megelőzhető okok kiküszöbölésére irányuló intézkedések kezdeményezése.
- c. Az orvosi ellátás támogatása a várható CA-s esetek becslése alapján.
- d. A különböző CA-egységek népegészségügyi jelentőségének megállapítása.
- e. Az új genetikai ártalmak alakulásának mérése („monitorozása”).
- f. A VRONY adatbázis tudományos kutatásra történő hasznosítása.

### **A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete:**

A VRONY alkalmasnak bizonyult az 1969-ben megfogalmazott célkitűzések teljesítésére. Az esethalmozódások értékelésekor azonban kiderült, hogy a regisztrálás mellett szükséges a kórokok feltárása is.

1980. január 1-jével létrejött a FREKF, melynek legfontosabb célja a fejlődési rendellenességek okainak kiderítése.

Az expozíciók közül elsősorban az idült és a terhesség alatti heveny anyai betegségeket, a terhességi szövődményeket, az anya terhesség alatti gyógyszereszedését, és a szülők szociális státuszára vonatkozó információkat dolgozza fel.

A FREKF segítségével ellenőrizhetők a VRONY-nak bejelentett CA-diagnózisok. A FREKF kiválóan alkalmas a VRONY minőségkontrolljára, és az adatok megbízhatóságának javítására is.

A FREKF CA-val sújtott eset csoportja a VRONY-ból került kiválasztásra.

Az esetek lehetnek élve-, vagy halva szülöttek, illetve a magzati diagnosztika utáni terhesség megszakításból származó magzatok.

**Kiválasztásukkor három szempont érvényesül:**

1. Csak azok az esetek kerülnek be a VRONY-ból a FREKF-be, akiknek a születése, illetve terhesség megszakítása és a bejelentés között három hónapnál rövidebb idő telt el. A vizsgálati periódusban a VRONY-ból a bejelentett CA-s esetek 77%-a került be a FREKF-be.
2. Nem került átvételre a VRONY-ból 3 olyan CA-betegség, amely gyakori és amelynek a kóreredete elég jól ismert, ráadásul nincs különösebb klinikai jelentősége. Ilyen az Ortolani-pozitivitásra alapozott csípőficam-hajlam, a congenitalis inguinalis sérv és a nagy haemangioma.
3. A génmutációk és kromoszóma-aberrációk (kivéve a Down-kórt) okozta multiplex CA-kat kihagyták a FREKF adatbázisából. Amint említettem, a VRONY-ból átkerült a FREKF-be a Down-kór is, annak ellenére, hogy ez a CA nem állhat kapcsolatban a fogamzást követően a magzatot érő ártalmas hatásokkal.

A Down-kórral sújtottak csoportja azonban megfelelő referencia csoport lehet, ugyanis e CA miatt, az édesanyáknál ugyanolyan emlékezési hatékonysággal lehet számolni, mint a CA-s esetekben, így becsülhető a nem CA-s kontrollok édesanyjának emlékezettorzítása (ún. recall bias).

Minden FREKF-ben szereplő esethez két olyan kontrollt illesztettek a Központi Statisztikai Hivatal Népeesség Nyilvántartó Intézetének segítségével, akiknek nem volt CA-juk, azonos neműek voltak az esettel, ugyanazon a héten születtek, és a szülők ugyanabban a régióban laktak. 1986 és 1992 között minden CA esethez három kontrollt választottak, mivel a kontrollok számának növelése javítja az eredmények megbízhatóságát, a statisztikai vizsgálat erejét. 1992 után azonban már nem volt anyagi támogatás a harmadik kontroll alkalmazásához.

Minden édesanyának postán küldtek egy, a kutatás lényegét és fontosságát leíró levelet, mellékelve a nyomtatott kérdőívet, az önkéntes együttműködésüket igazoló nyomtatványt, a gyakoribb anyai betegségeket és gyógyszereket tartalmazó listát (kérve, hogy ezeket olvassák el a kérdőív kitöltése előtt), valamint az adott CA-val kapcsolatos ismertetőket.

Az ismertető tartalmazta az édesanya gyermekénél előforduló CA feltételezett kórereditét, a szükséges kezeléseket és rehabilitációs eljárásokat, valamint a megelőzés lehetőségeit a következő terhesség esetében.

**A FREKF adatbázisában az esetleges teratogén hatások feltárásához szükséges expozíciós adatok három forrásból származtak:**

a. Prospektív adatok, orvosi dokumentáció.

Az esetek és a kontrollok szüleit megkérték a terhességgel, a szüléssel és az újszülöttel kapcsolatos valamennyi eredeti orvosi dokumentáció (várandósgondozási könyv, zárójelentések stb.) vagy másolatának a megküldésére. Ezeket a dokumentumokat 4 héten belül visszaküldték.

b. Retrospektív, anyától származó információk.

Az édesanyákat egy szerkesztett, nyomtatott kérdőív kitöltésére kérték fel, amely többek között az anyai jellemzőket (életkor, családi állapot, foglalkozás), a családi előzményeket, a terhességi komplikációkat, az anyai betegségeket, az anya által szedett gyógyszereket és vitaminokat (pl. folsav) tartalmazta, figyelembe véve a terhesség hónapjait. Minden édesanyát megkérték, hogy emlékezete felfrissítése érdekében a kérdőív kitöltése előtt olvassa el a mellékelt gyógyszer és betegség listát. Az édesanyák terhességének vége és az „információs csomag” visszaküldése

között, az eset csoportban  $3,9 \pm 2,2$ , a kontroll csoportban  $5,2 \pm 2,9$ , míg a Down-kóros csoportban  $3,5 \pm 1,2$  hónap telt el.

c. A nem válaszolók családlátogatása során szerzett információk.

A CA-val született gyermekek esetében a levélben nem válaszoló, de ismert lakcímmel rendelkező édesanyákat védőnők keresték fel és segítettek a kérdőív kitöltésében. Ezen túl ellenőrizték a várandósgondozási könyv, a szülési zárójelentés és az egyéb orvosi dokumentáció adatait, és a szükséges információkat rögzítették.

A nem válaszoló kontrollok szüleinek csak 0,4%-át keresték fel a védőnők, ugyanis az Etikai Bizottság nem járult hozzá minden nem válaszoló kontroll édesanya meglátogatásához, mivel a Bizottság megítélése szerint ez zavarta volna a nem CA-s gyermekek családját.

Így két validációs vizsgálat keretében közülük csak 200, illetve 600, kontroll édesanyát látogattak meg, és szerezték be a szükséges adatokat.

1997-ben megváltozott a FREKF adatgyűjtési rendszere, ezért értekezésemben csak az 1980-1996. közötti adatokat elemeztem.

A FREKF az 1980 és 1996 közötti időszakra vonatkozóan 22 843 CA esetet, 38 151 populációs kontrollt és 834 Down kóros esetet, mint malformációs kontrollt tartalmaz.

1980 és 1996 között a CA esetek 96,3%-ánál (84,4% válaszolt levélben, 11,9%-ot a védőnők személyesen látogattak meg) álltak rendelkezésre a szükséges adatok.

A kontrollok 82,6%-a válaszolt levélben, védőnői látogatásra pedig csak 0,4%-ban került sor.

A Down-kóros kontrollok 95,0%-ánál sikerült a szükséges adatokat beszerezni, mégpedig 84,0%-os válaszadás és 11,0%-os családlátogatás révén.

Az esetek és a Down-kóros kontrollok édesanyjai 98,4%-ban járultak hozzá gyermekük nevének és címének nyilvántartásához.

Az adatok rögzítésére engedélyt nem adó édesanyák gyermekeinek nevét és címét törölték a nyilvántartásokból. A kontrollok nevét és címét nem tartják nyilván.

### **Az elemzett expozíciók bemutatása:**

Céljaink között az alábbi expozíciók vizsgálata szerepelt:

- a. a két vizsgált CA kritikus időszakában jelentkező heveny anyai betegségek elemzése,
- b. az idült anyai betegségek vizsgálata,
- c. a két vizsgált CA kritikus időszakában szedett/adott anyai gyógyszerek teratogenitásának elemzése,
- d. terhességi vitaminok (elsősorban folsav) hatása a különböző CA-k kialakulására,
- e. a szülők szociális helyzetére utaló változók feldolgozása: anyai életkor, családi állapot, foglalkozás.

### **Az adatok elemzésének főbb elvei**

A CA-k elemzése során figyelembe kell venni az epidemiológiai alapelveket, és mindent meg kell tenni az ún. zavaró hatások korlátozása érdekében. A fő törekvés ez volt a vizsgálat tervezésekor, illetve a statisztikai elemzések során is. Az elemzés előtt a következő problémákra kellett megfelelő megoldást találni:

a) Kritikus időszak kiválasztása: Nagyon fontos a vizsgálat megkezdése előtt figyelembe venni, hogy a különböző CA-k más és más időszakban alakulnak ki, így elsősorban az ebben a „kritikus” időszakban jelentkező expozíciók vizsgálatára kell koncentrálni.

b) Az un. torzító hatások típusainak elemzése és kezelése.

A torzítások a becsült paraméterek szisztematikus hibái, amelyek a következőképpen osztályozhatók: mintaválasztási torzítás (selection bias), információtorzítás (information bias) és zavaró hatás (confounding).

A mintaválasztási torzítást a vizsgálati alanyok kiválasztása és eltérő részvételi aránya okozhatja. A vizsgált expozíció és a CA közötti kapcsolat különbözhet a résztvevők és a vizsgálatból kimaradtak között, és ez az eredmények torzítottságához vezethet. A kutatás alapját képező adatokban a részvételi arány különbözik az esetek és a kontrollok között, hiszen míg a nem válaszoló CA esetek szüleit területi védőnők meglátogatták, addig ez az adatrögzítés csupán 800 kontroll család esetében valósulhatott meg. Az egyik hazai validitási vizsgálat azonban kimutatta, hogy a leggyakrabban használt gyógyszerek tekintetében nem volt nagy különbség a válaszoló és nem válaszoló kontrollok között.

Amennyiben az expozíció vagy a kimenetel besorolása téves, akkor ez az eredmények szisztematikus alul-, vagy felülbecsléséhez vezethet, amely expozíció-torzítást eredményez.

Több lehetőség közül választhatunk a visszaemlékezési torzítás kivédésére. Használhatunk csak prospektív adatokat, vagy alkalmazhatunk egy rendellenes kontroll csoportot. A FREKF-ben a prospektív adatok és/vagy rendellenes kontroll csoport alkalmazásával minimalizálták az emlékezettorzítást.

A zavaró tényező módosíthatja az expozíció és a kimenetel közötti összefüggés nagyságát a valódi értékhez képest.

A harmadik követelmény, hogy nem lehet közbülső tényező, vagyis ilyen nem szerepelhet az expozíció és a kimenetel közötti ok-okozati összefüggés láncolatban. A zavaró hatás kiszűrése megtörténhet már a tervezési fázisban is, például a kontrollok illesztésével, korlátozással vagy randomizációval. Az elemzések során az ismert zavaró tényezők hatásának kiszűrésére rétegzett elemzést, vagy többszörös (un. multivariate) regressziós modelleket használhatunk, amelyek korrigált becslést eredményeznek.

#### **Referencia csoport kiválasztása:**

A modern epidemiológiai vizsgálatok nélkülözhetetlen döntése a megfelelő referencia csoport megválasztása. A CA-k ok-okozati összefüggéseinek vizsgálata során több

lehetőség közül választhatunk. Az egyik lehetőség egy „egészséges” - nem CA-val született - minta kiválasztása (egészséges kontrollok), mely reprezentálja azt a populációt, amelyből eseteink származnak. Ennek a referencia csoportnak a legnagyobb nehézsége a visszaemlékezésből származó torzítás. Egy másik lehetőség a Down-kórral sújtott rendellenes csoport alkalmazása, mint referencia. Itt az emlékezésből származó torzítás nem különbözik az eset és a kontroll csoportokban, és a Down-kórnak bizonyított a genetikai eredete. Amennyiben kutatásaink egy konkrét rendellenesség vizsgálatára összpontosítanak, akkor szintén csökkenthető a visszaemlékezési torzítás egy olyan kontroll csoport megválasztásával, amelyik az összes – a vizsgált rendellenességen kívüli – egyéb CA-t tartalmazza. Az értekezéshez szükséges elemzések során egy egészséges és egy Down szindrómás kontroll (rendellenes kontroll) is alkalmazásra került.

Nyers, illetve korrigált esélyhányadosok: Az adatok feldolgozása során nagyon fontos az esetleges zavaró hatások kiszűrése, amelynek egyik lehetősége a többszörös regressziós modellek használata. A nyers becslések nem adnak pontos értékeket, hiszen sok más változó befolyásolhatja a vizsgált expozíció – kimenetel kapcsolatát, ezért szükséges a korrekció. A különböző CA-k kórokainak kutatásában használt logisztikus regressziós modell biztosítja ezt a lehetőséget. Ezáltal a nyers (crude) kockázat helyett egy korrigált/standardizált (adjusted) értéket kaphatunk, amely már kiszűri a zavaró tényezők hatásait. A vizsgált expozíciók elemzése során mindig korrigált esélyhányados került becslésre, figyelembe véve, hogy az adott esetben mely változók lehetnek zavaró tényezők.

Illesztett (conditional) vagy illesztés nélküli (unconditional) kontrollok: Az illesztés során az esetekhez oly módon választjuk a kontrollokat, hogy azok bizonyos – előre, átgondoltan definiált – változók alapján egyezzenek az esetek adataival (például ugyanaz az életkor, nem, stb.). Az illesztés során figyelniük kell arra, hogy az illesztési változók nem lehetnek vizsgálni kívánt kockázati tényezők, azonban azoknak a vizsgált kimenetel kockázati tényezőinek kell lenniük. Az illesztés célja a zavaró tényezők kezelése, ugyanis e módszer során az illesztési változók szerinti rétegekben külön-külön történik a kockázatok becslése, így kiszűrhetjük a zavaró hatásokat. Az illesztést mindenképpen célszerű megtartani a modellben, mivel így ez nem eredményez torzított becslést. Amennyiben azonban a kimeneteli változónk ritka, és az exponáltak száma is kicsi, akkor elképzelhető, hogy az illesztett modell nem alkalmazható. Helyette a nem illesztett modellt célszerű választani, figyelembe véve az illesztési változók zavaró hatását, ahogy a FREKF-ben is történt.



### **Többszörös összehasonlítás problémája (multiple comparison):**

A többszörös összehasonlítás problémájának fontosságában megoszlik a kutatók véleménye. Amennyiben az elemzések alkalmával egyszerre több kimenetelt, vagy több expozíciót vizsgálunk, akkor célszerű figyelembe venni a többszörös összehasonlításokból származó torzításokat. Ha 0,05 szintű  $p$  értéket fogadjuk el a szignifikancia alsó határának, akkor 20 expozíció közül egynek a CA kialakulásával kapcsolatos 0,05 értéke lehet a véletlen következménye. Az eredmények ilyen torzításának kiküszöbölésére több lehetőség kínálkozik. Az egyik legegyszerűbb és sokszor alkalmazott módszer a Bonferroni- korrekció, melynek során a  $p$ - értéket csökkentjük oly módon, hogy a használt  $p=0,05$  határt áthelyezzük  $p=0,05/n$ -re (ahol  $n$  a vizsgált összehasonlítások számát jelöli).

### **Gén-környezeti interakciók, egyéb interakciók vizsgálata:**

A CA-k elemzése az elmúlt évtizedekben kiterjedt a gének vizsgálatára is, így a kórokok vizsgálata során nagyon fontos figyelembe venni a gén-környezeti interakciók hatásait. Vizsgálataink során azonban csak a szülők és a testvérek adatai álltak rendelkezésünkre a vizsgált CA-k tekintetében, és a viszonylag alacsony ismétlődési kockázat miatt ezek az adatok nem tették lehetővé a genetikai faktorok hatásának figyelembe vételét.

### **Az adatok statisztikai elemzése:**

Az adatok statisztikai elemzése elsősorban a SAS 9.1 (SAS Institute, Cary North Carolina, USA) programcsomag segítségével történt. A kockázatbecslések kiszámolása során a PROC LOGISTIC és a PROC PHREG eljárásokat alkalmaztuk.

Elsőként a heveny és az idült anyai betegségek előfordulási gyakoriságát számoltuk ki az eset és kontroll csoportokban, külön részletezve az adott CA kritikus időszakában jelentkező heveny betegségeket. A heveny és az idült anyai betegségek előfordulási gyakoriságának összehasonlítása a CA és a kontroll csoportokban többszörös logisztikus regressziós modellben történt az anyai életkorra, születési sorrendre, anyai foglalkozásra és családi állapotra korrigált esélyhányadosok (használt rövidítés: OR) és 95%-os megbízhatósági tartományai (használt rövidítés: CI) segítségével. Kiszámoltuk az anyai életkorra, születési sorrendre, anyai foglalkozására, némelykor a folsav / multivitamin szedésére korrigált OR-t és 95%-os CI-t.

Az anya által a vizsgált CA-k kritikus időszakában szedett gyógyszerek hatásának vizsgálata a gyakorisági táblák létrehozásával kezdődött. Ezt követően logisztikus regressziós modellekben becsültük a nyers, majd a korrigált OR-t és 95%-os CI-t.

Vizsgálataink során azokat az anyai megbetegedéseket értékeltük, amelyek statisztikai elemzések elvégzéséhez elegendő számban álltak rendelkezésre az adatbázisban. Az eredményeket  $p < 0,01$  esetén tekintettük szignifikánsnak.

## **EREDMÉNYEK:**

### **Hypospadiasis**

1. Az izolális hypospadiasis (IHS) esetek születés kori gyakorisága a VRONY-ban az 1970-es, 1980-as, 1990-es, 2000-es évtizedekben 1,59, 2,24, 2,07, 2,53 volt 1000 születésre számítva, míg az átlag 2,04/1000-nek adódott. Mindezek az adatok szemléletesen igazolják az IHS gyakoriság függését a kórismézési gyakorlattól és/vagy bejelentési fegyelemtől. Ahhoz azonban, hogy a változások valóságát vagy éppen artefaktum jellegét igazolhassuk, tudnunk kell az IHS „valódi” gyakoriságát. Egy korábbi vizsgálatban 10203 újszülött fizikális vizsgálatát végezte el a szülész-szakorvos és a neonatológus életük első napján és 44 újszülöttnél kórisméztek IHS-t. Ezt a 4,31/1000 (95 %-os CI: 2,51 - 8,82/1000) számot fogadtuk el referencia értéként.

Ilyen megközelítésben az 1970 után 2005-ig észlelt IHS gyakoriságemelkedés csak a teljesebb bejelentésekkel magyarázható meg, vagyis nem valódi incidencia növekedésnek tűnik.

Ezzel szemben 2005 és 2010 közötti gyakoriságok szignifikánsan meghaladták a referencia értéket, tehát valódi esethalmozódásnak látszik. Az IHS gyakorisági érték azonban függhet attól is, hogy a minor anomáliának számító glanduláris vagy orvosi kezelést nem igénylő coronális eseteket milyen mértékben veszik figyelembe. 1997 és 2004 között a VRONY 1685 IHS esete közül 605-ben (35,9%) volt ismert az IHS típusa, és ezen belül 242-nek (40,0%) volt coronalis típusú IHS-e. 2005 és 2010 között a VRONY-ban 1693 IHS eset került regisztrálásra, 533 (31,5%) volt specifikálva és közülük 288 (54,0%) coronalis típusúként szerepelt. Mindezek alapján feltételezhető, hogy 2005 és 2010 között sem tekinthető az IHS gyakoriság-növekedés valódinak, vagyis kóroki okokra visszavezethetőnek, hanem csupán a nagyobb figyelem miatt az orvosi ellátást nem igénylő IHS eseteket nagyobb arányban jelentették be.

Magyarországon az 1980-as évek óta nem értékelték a VRONY-ban regisztrált IHS eseteket. Az elmúlt 50 év adatai egyedülálló lehetőséget kínálnak az IHS gyakoriságok országos, vagyis népesség-szintű elemzésére. Ennek alapján azt állíthatom, hogy a korábban Magyarországon észlelt IHS gyakoriság növekedés a bejelentési teljességgel és nem újabb kórokok érvényesülésével lehetett kapcsolatban. A 2005 és 2010 között regisztrált szignifikáns incidencia emelkedés pedig a minor anomáliának számító glanduláris és az orvosi kezelést nem igénylő coronális esetek fokozott bejelentésére vezethető vissza. Mindezeket a feltételezéseket azonban a VRONY újabb adatai alapján ellenőrizni szükséges.

Részletesen a FREKF anyagában nyilvántartott 3038 IHS esetet, 24 814 populációs fiú kontrollt és 11 096 malformációs (más izolált CA-val sújtott) kontrollt értékeltünk.

2. Az IHS esetek gyakoribbak ikrekben (1,6% vs. 1,1%; OR 95% CI: 1,56, 1,15-2,12), koraszülöttekben (10,0% vs. 8,4%; OR 95% CI: 1,22, 1,07-1,38), de főleg a kis súlyú újszülöttekben (13,0% vs. 5,0%; OR 95% CI: 2,85, 2,53-3,22), ha az IHS esetek és a populációs kontrollok anyáit hasonlítjuk össze. A kis súlyú újszülöttek magas gyakoriságának hátterében a magzatok méhen belüli növekedésének a visszamaradása állhat. Az IHS kialakulása tehát együtt jár a magzat intrauterin fejlődésének retardációjával. A kérdés az, hogy vajon az IHS ennek következménye-e vagy e két jelenségnek közös oka lehet.

Az IHS esetek havi gyakorisága megerősítette születésük korábban talált szezonálisát, és ez a nemi differenciálódásban szerepet játszó szabályozó hormonoknak a napfény hosszúságával való kapcsolatára utalhat.

3. Az IHS esetek anyáinak átlagos életkora szüléskor alacsonyabb volt, mint a populációs kontrollok anyáié ( $25,2 \pm 5,2$  vs.  $25,4 \pm 4,9$ ;  $p = 0.035$ ), elsősorban a legfiatalabb (20 év alatti) korosztály magasabb aránya miatt (11,4% vs. 8,6%). Ezzel összhangban az első ízben szülő nők aránya is nagyobb volt az IHS esetek édesanyáiban (50,5% vs. 47,9%). Az első terhességből származó IHS esetek fokozott gyakorisága az ilyen terhesek magasabb ösztrogén-szintjével lehet kapcsolatos. Ugyanakkor az IHS esetek anyái között a 3 vagy további szülésekre vállalkozók aránya is magasabb volt (16,2% vs. 14,6%). Az IHS esetek anyáinak korábbi terhességeiben nem fordult elő gyakrabban spontán vetélés.

Az IHS esetek édesanyja gyakrabban volt nem házasságban élő, mint a kontrollok édesanyái, és a foglalkozási eloszlásuk alacsonyabb társadalmi helyzetükre utal. Míg

közöttük az értelmiségiek és adminisztratív dolgozók aránya alacsonyabb (31,8% vs. 38,8%), addig a betanított és alkalmi munkások, valamint a háztartásbeliek aránya jóval magasabb (35,3% vs. 27,9%) volt.

Az IHS esetek édesanyái tehát kedvezőtlenebb társadalmi helyzetűek, és ez összefügghet a korábban említett fiatalabb életkorukkal és a korai első, illetve a 3 vagy annál több szülésükkel.

4. Az IHS esetek születésével végződő terhességekben a terhességi komplikációk közül a pre-eclampsia/eclampsia és a gesztációs diabétesz gyakoribb, míg a koraterhességben a súlyos, kezelésre szoruló émelygés, hányinger, hányás ritkább volt. Lehetséges, hogy a pre-eclampsia nemcsak az IHS esetek súlynövekedésének visszamaradásában, hanem az IHS kóreredetében is szerepet játszik a gesztációs diabéteszhez hasonlóan. Ezzel szemben igazolt, hogy a koraterhességben a súlyos, kezelésre szoruló émelygés, hányinger, hányás az erős placenta jelzője és így közvetve véd bizonyos CA-kal szemben. E terhességi szövődmény ritkább előfordulása tehát az IHS magasabb kockázatával is összefügghet.

5. A heveny fertőző betegségek nem voltak gyakoribbak az IHS esetek anyáiban a vizsgált terhességekben, mint a populációs kontrollok anyáiban.

6. Két krónikus betegség viszont asszociációt mutatott az IHS magasabb kockázatával. Az egyik az epilepszia (OR 95% CI: 1,97, 1,07-3,61) volt, de ennek az anyai betegségnek az értékelésekor két kiegészítő magyarázatra van szükség. Egyfelől az IHS esetek és a malformációs kontrollok összehasonlítása nem mutatott ilyen asszociációt. Az epilepszia és az ezzel kapcsolatos kezelés ugyanis más CA-kat is okoz, ezért az IHS okozó hatás nem specifikus. Másfelől ezt az asszociációt lényegében az antiepileptikum valproát idézte elő, ami e készítmény gonadotropin-releasing hormon agonizmusával lehet kapcsolatos. Ugyanakkor az anti-epileptikumok általában jellemző CA-szindrómákat idéznek elő, mégis úgy tűnik, hogy a valproát izolált CA-kat, így IHS-t is képes okozni.

Az IHS esetek anyáinak orvosilag regisztrált cervicalis erosioja, és fiaik IHS-ének magasabb kockázata között kapcsolatot találtunk, ha őket a populációs kontrollok anyáival hasonlítottuk össze (OR 95% CI: 4,09, 1,84-9,12). Ezzel megerősítettük egy korábbi magyar

vizsgálat eredményét. Ezt az asszociációt nem lehet megmagyarázni a cervicalis erosioval kapcsolatos gyógyszerkezelésekkel, viszont összefügghet e betegek magasabb ösztrogén szintjével, ami szerepet játszhat mind e betegség, mind az IHS kórereditében. Az IHS esetek és malformációs kontrollok anyáinak összehasonlításakor a cervicalis erosio IHS kockázata csak közelített a szignifikáns szinthez (OR 95% CI: 1,9, 0,9-4.4).

7. A gyógyszerek teratogén hatásának vizsgálatakor megerősítettük az antifungicin orális nystatin kezelés enyhe humán teratogén hatását az IHS kritikus időszakában (OR 95% CI: 3,2, 1,6-6,2). A lynestrenol (Orgametril<sup>R</sup>) kezelés erős asszociációt mutatott az IHS kockázatával (OR 95% CI: 26,7, 8,7-81,8), noha ez csak 13 terhes, ilyen jellegű expozíciójára alapozódott. A Limovan<sup>R</sup> (ethinylestradiol + ethisterone) (OR 95% CI: 3,5, 1,6-7,7) és Limovanil<sup>R</sup> (oestradiol + progesteron) (OR 95% CI: 3,7, 1,3-10,7) is asszociációt mutatott az IHS magasabb kockázatával. Fontos azonban a dózis-hatás összefüggés is, mivel például a Limovan nagy dózisát e vizsgálatban is teratogénnek találtuk, míg a fogamzásgátló tablettákban lévő kisadagú ethinylestradiolt nem.

8. A medicinákon belül a védőszerek vizsgálata hozta a legfontosabb eredményt. Ezek ugyanis egy kivétellel, beleértve a folsav-tartalmú multi-vitaminokat is, nem mutattak asszociációt az IHS kockázatával. A kivételt a folsav jelentette. A nagy dózisú folsav (átlagos becsült napi dózisa 5,7 mg volt) alkalmazása ritkább volt az IHS esetek anyáiban a terhesség alatt, mint a kontrollokban (OR 95% CI: 0,79, 0,73-0,85). Ha csak az orvosilag dokumentált folsav-szedést az IHS kritikus időszakában vettük figyelembe, az IHS védőhatás még nyilvánvalóbbá vált (OR 95% CI: 0,36, 0,32-0,41). Korábban az ún. hasadásos (schisis) CA-kban, mint idegcső-záródási CA-k igazolták a folsav védőhatását, és ezt többen az archasadékok esetében is közölték, bár feltehetően csak a nagyobb folsav dózisok alkalmazásakor. Az IHS is a húgycső-lemez záródási CA-ja, tehát feltehetően a folsav védőhatása e CA-k esetében bizonyos közös eredetre is utalhat. Mindenesetre, tudomásom szerint, ez lenne az első és fontos lehetőség az IHS esetek megelőzésére.

9. Az IHS multifaktoriális eredetű, a poligénes genetikai hajlam nem igen csökkenthető, sőt az újabban bevezetett nagy hatékonyságú kezelések (mesterséges ondóbevitel, in vitro fertilizáció) kontraszelektív hatása miatt, inkább erősödésével kell

számolni. Éppen ezért is nagyon fontos a poligén-hajlamot provokáló ártalmas külső tényezők ismerete, mivel ezek visszaszorítása révén csökkenthető lenne az IHS esetek előfordulása. Sőt, talán bizonyos tudatos befolyásolással, mint pl. a magasabb dózisu folsavkezeléssel, még védelmet is nyújthatunk kialakulásával szemben a poligén-hajlam szupressziója révén.

## 7.2 Rejtettheréjűség

1. A VRONY adatai alapján érzékelték az izolált rejtett heréjű (IUT) esetek gyakoriságának növekedését az 1970-es, majd a 2000-es években. Elvégeztük az elmúlt 50 év (1962-2011 közötti) adatbázisának kritikus értékelését, és ennek alapján nem állítható, hogy Magyarországon az elmúlt évtizedekben emelkedett volna az IUT élve születési gyakorisága. Ha ugyanis a VRONY-ban az IUT gyakorisági értékeit a valódi gyakoriságot jelző referencia értékhez ( $6,86 \pm 0,62/1000$ ) hasonlítjuk, akkor ettől jelentősen elmaradt a regisztrált gyakoriság. A korábban észlelt gyakoriság-emelkedések a teljesebb bejelentésekre vezethetők vissza.

Részletesen a FREKF anyagában nyilvántartott 2052 izolált valódi („true”) UT (ITUT) esetet, 24814 populációs fiú kontrollt és 12082 malformációs (más izolált CA-val sújtott) kontrollt értékeltünk.

Előre szeretném bocsátani, hogy vizsgálataink talán legfontosabb eredménye a születéskori IUT és a postnatalis 3. hónap után diagnosztizált ITUT esetek elkülönítési szükségességének megállapítása alapvetően eltérő kóreredetük miatt. A születéskori IUT esetek jelentős hányadában várható a méhen belül megkezdett hereleszállás befejeződése, vagyis tulajdonképpen orvosi kezelést nem igénylő minor anomáliáról van szó. Jellemző a koraszülöttekben észlelt előfordulásuk, emiatt az általában koraszülött ikrekben is gyakrabban észlelik. Ezzel szemben az ITUT valódi CA, amire az intrauterin súlynövekedés visszamaradása jellemző.

2. Az ITUT esetekben a koraszülöttek (12,5% vs. 8,4%; OR 95% CI: 1,56, 1,36-1,80) számának és a kis-súlyúak (low birthweight = LBW) (12,5% vs. 5,0%; OR 95% CI: 2,72, 2,36-3,14) számának aránya 1,5-ször és 2,5-ször gyakoribb volt a népességbeli értéket tükröző populációs kontroll értéknél. Az időre született, de kis-súlyú (small for gestational age = SGA) újszülöttek gyakorisága (6,0% vs. 1,9%) 3,2-szer volt gyakoribb az ITUT esetekben.

Az ITUT esetek ikergyakorisága valamivel magasabb volt (1,5% vs. 1,1%; 0,39, 0,95-2,03) de nem érte el a szignifikancia szintet, szemben az IUT esetekben korábban észlelt jelentős ikertöbbséggel.

Az ITUT esetek születése nem mutatott szezonalitást, szemben az IUT esetek korábban talált jellegzetes havi gyakorisági alakulásával.

A bilaterális esetek az unilaterálisokhoz hasonlítva e CA súlyosabb megnyilvánulását jelentik, ami születés adataikban is megnyilvánult.

3. Az ITUT esetek édesanyáinak szüléskori átlagos életkora nem tért el a populációs kontrollok anyáinak értékétől. Mégis az ITUT esetek anyái között a 20 év alattiak (10,7% vs. 8,6%) és a 30 éven felüliek (21,5% vs. 18,9%) aránya magasabb volt. Az ITUT esetek anyáinak átlagos szülési sorrendje magasabb volt ( $1,9 \pm 1,2$  vs.  $1,7 \pm 0,9$ ,  $p < 0.0001$ ), mivel a 3 vagy többes szülésre vállalkozók aránya magasabb volt az ITUT esetek anyáiban, mint a populációs kontrollokban (21,6% vs. 14,6%)

A nem házasságban élő nők aránya magasabb volt az ITUT esetek édesanyái között. Az értelmiségi és adminisztratív munkát végző édesanyák aránya alacsonyabb (29,5%) volt az ITUT esetek édesanyáiban, mint a populációs kontrollok édesanyáiban (38,8%). Ezzel szemben a betanított és segédmunkások, valamint a háztartásbeli nők aránya (39,0%) jóval magasabb volt körükben, mint a referencia csoportban (27,9%). Magyarországon a háztartásbeli nők többsége az alacsonyabb társadalmi osztályokhoz tartozik. Ezek az adatok az ITUT esetek édesanyáinak alacsonyabb társadalmi-gazdasági helyzetére utalnak.

Mindezek alapján állítható, hogy az ITUT esetek a rosszabb szociális körülmények között élő magasabb szülési sorrendű várandósok fiai.

4. Az ITUT esetek születésével végződő terhességekben a terhességi komplikációk nem voltak gyakoribbak, szemben az IHS értékelésekor találtakkal.

5. A heveny fertőző betegségek nem voltak gyakoribbak az ITUT esetek anyáiban a vizsgált terhességekben, mint a populációs kontrollok anyáiban.

6. Egy krónikus betegség viszont asszociációt mutatott az ITUT magasabb kockázatával. A preconceptionalis endometriózis gyakoribb volt az ITUT esetek anyáiban,

mint a populációs kontrollok anyáiban (1,9% vs. 0,8%; OR 95% CI: 2,42, 1,71-3,42). Ez az asszociáció lényegében hasonló mértékben a malformációs kontrollokkal történő összehasonlításkor is megmaradt. Éppen ezért specifikus hatásnak tűnik. Mind az endometriózis, mind az ITUT létrejöttében fontos az ösztrogénok szerepe, ezért kórereditükben keresni kell a közös okot.

7. A gyógyszerek vizsgálata egy hormonális készítmény esetleges kóroki szerepére utalt az ITUT kórereditében. A kora terhesség alatti dihydrogesteron kezelés csaknem 3 szorosára (OR 95% CI: 2,75 (1,04-7,28) növelte az ITUT kockázatát a fiúgyermekben a populációs kontrollokkal összehasonlítva. Ez az asszociáció a malformációs kontrollokkal történt összehasonlításkor is megerősítést nyert (OR 95% CI: 2,46, 1,10-6,98). A szintetikus progesztin-származékok szerepéről a férfi nemi szervi CA-k eredetében korábban többen beszámoltak. A dihydrogesteron okozta ITUT kockázat azonban nem merült fel. E lehetséges kórok értékelésekor érdemes utalni arra, hogy ez a hormonkezelés a várandóssági gondozási könyvben orvosilag dokumentált volt, de ez az asszociáció csupán 5 várandósra alapozódott.

8. A nagy adagú folsav szedése a terhesség alatt az ITUT esetek előfordulását is csökkentette a populációs kontrollokhoz hasonlítva, különösen, ha az orvosilag dokumentált szedéseket az ITUT kritikus időszakában értékeltük (15,3% vs. 32,7%; OR 95% CI: 0,46, 0,30-0,62). Ez a védőhatás azonban nem mutatkozott meg a malformációs kontrollokhoz hasonlított értékeléskor. Nem specifikus ITUT védőhatásról van tehát szó.

9. Az ITUT multifaktoriális eredetű, a poligénes genetikai hajlam nem igen csökkenthető, sőt az újabban bevezetett nagy hatékonyságú kezelések (mesterséges ondóbevitel, in vitro fertilizáció) kontraszelektív hatása miatt, inkább erősödésével kell számolni. Ezért is nagyon fontos a poligén-hajlamot provokáló ártalmas külső tényezők ismerete, mivel ezek visszaszorítása révén csökkenthető lenne az IHS esetek előfordulása. Éppen ezért megfontolást érdemel a szexuális hormonkészítmények alkalmazása. Nagyon fontos lenne a magasabb dózisú folsav kezelés esetleges ITUT kivédő hatásának megerősítése, mivel ez a terhesség végén is szükségessé tenné e védőszer tudatos alkalmazását.



## **ÖSSZEFOGLALÁS:**

### **1. Hypospadiázis**

Megállapítottuk, hogy:

- Magyarországon a VRONY-ban regisztrált IHS esetek kritikai értékelése alapján az IHS valódi születési prevalenciája nem növekedett a vizsgált 50 éves periódusban.
- az IHS nagyobb arányban fordul elő az első ízben szülő nők gyerekeinél, az ikerszülésnél, a koraszülötteknél, és ezen túlmenően főleg a kis-súllyal született gyermekeknél, mely a foetus intrauterin növekedési korlátozottságával magyarázható.
- az IHS esetek anyáinál a gesztációs diabetes és a preeclampsias incidencia kimutathatóan magasabb volt
- a terhesség alatt regisztrált súlyos hányinger, hányás alacsonyabb volt az IHS esetek anyáinál.
- az IHS kritikus periódusa alatt észlelt anyai cervicalis erosio, illetve az oralis valproate, nystatin, linstrenol, ethynilestradiol és ethynilestradiol kezelés az IHS kialakulásában nagyobb rizikóval jár.
- összefüggés van a Folsav nagyobb dózisének és az IHS rizikójának csökkenése között. Ez az analízis azonban, megfigyelési adatokon alapszik, tehát megerősítésre vár.
- az anyai szocio-demográfiai variabilitás az IHS születési prevalenciáját szignifikánsan nem befolyásolja.

### **2. Rejtettheréjűség**

Megállapítást nyert, hogy:

Magyarországon az IUT születési prevalenciája nem mutatott igazi növekedést a vizsgált 50 éves periódusban (1962-2011). A VRONY-ban regisztrált növekedési különbség és a számottevő eltérés a gyakorisági értékekben a bejelentési kötelezettség teljesítésének változásával magyarázható, valamint

- az ITUT esetek anyái között a 20 év alattiak és a 30 éven felüliek aránya magasabb volt,
- az ITUT esetek anyáinak átlagos szülési sorrendje magasabb volt,
- a nem házasságban élő nők aránya magasabb volt az ITUT esetek édesanyái között,
- a hátrányos helyzetű édesanyák esetében gyakoribb az ITUT előfordulása

- az ITUT lehetséges összefüggést mutatott a terhesség előtti anyai endometriosis dihydrogesteron kezeléssel, azonban ez az állítás még megerősítésre vár,
- az ITUT esetek édesanyáinak terhesség alatti heveny fertőző betegségei nem voltak gyakoribbak a kontroll csoporthoz képest.

## PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

### (a). Az értékezést alapjául szolgáló közlemények:

1. **S Mavrogenis**, N Ács, A E Czeizel

No increases in the rate of undescended testis in Hungary during the last 50 years – a populationbased study Congenit Anom.2015: Aug;55 (3): 145-9 **IF: 1.083**

2. **Mavrogenis S**, Czeizel E

Isolated Hypospadias in 5 brothers. Orv Hetil. 2015 Aug 16;156(33): 1348-52

3. **Mavrogenis S**, Urban R, Czeizel AE

Pregnancy complications in the mothers who delivered boys with isolated hypospadias a population based case control study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Mar 28;(4) 489-93. **IF: 1.208**. Független idéző: 1, Fügő idéző 1 Összesen: 2

4. **Mavrogenis S**, Urban R, Czeizel E, Mavrogenis A, Szabó JF, Ács N

Az anyai betegségek és azok gyógyszeres kezelésének szerepe az izolált hypospadiasis kialakulásában MAGYAR UROLÓGIA 2015; 27:(1): 1521.

5. **S Mavrogenis**, R Urban, A E Czeizel

Characteristics of boys with the so-called true undescended testis diagnosed at third postnatal month - a population based case-control study . J Matern Fetal Neonatal Med 2015: Jul; 28 (10) 1152-7 **IF: 1.208**

6. **Mavrogenis S**, Urban R, Czeizel AE, Acs N

Possible association of maternal factors with the higher risk of isolated true undescended testis a population-based case-control study. Congenit Anom 2014 Aug; 54 (3) 178-83 **IF: 1.083**  
Fügő idéző: 1 Összesen: 1

7. **Mavrogenis S**, Urban R, Czeizel AE, Acs N

Maternal risk factors in the origin of isolated hypospadias: A populationbased case control study Congenit Anom 2014 May 54:(2) 110-5. (2014) **IF: 1.083**.  
Független idéző: 2, Fügő idéző: 2 Összesen: 4

8. **Mavrogenis S**, Urban R, Czeizel AE, Acs N

Possible preventive effect of high doses of folic acid for isolated hypospadias: A national population based case control study. Am J Med Genet A. 2014 Dec;164 A:(12) 3108-14. **IF: 2.048**. Független idéző: 2, Fügő idéző: 2 Összesen: 4

9. János Gidai, Stelios Mavrogenis and Andrew Czeizel

A report of the first patient from Hungary with SRY+, 46,XX male syndrome. Middle East Journal of Medical Genetics 2014,3;49-52

10. **Mavrogenis Stelios**, Czeizel Andrew E

Trends in the prevalence of recorded isolated hypospadias in Hungarian newborn infants during the last 50 years – A population based study Reprod Toxicol 2013 Dec; 42:251-5 **IF: 2.771**. Független idéző: 2 Fügő idéző: 1 Összesen:

## **Az értékezést alapjául szolgáló könyvfejezet:**

### **1. Mavrogenis Stelios, Czeizel Andrew E**

Trends in the birth prevalence of boys with isolated hypospadias and undescended testis in Hungary during the last 50 years – a population based study. *Advances in Medicine and Biology*. Volume 87 Chapter One 1-44 In: ISBN 978-1-63482-972-4

## **Az értékezést alapjául szolgáló előadások:**

### **1. Mavrogenis S, Szabó JF, Czeizel E, Urban R, Ács N**

Az anyai tényezők értékelése az akut és krónikus megbetegedések és a velük összefüggő gyógyszeres kezelések szerepe az izolált hypospadiasis (IHS) kialakulásában. *MAGYAR UROLÓGIA* 26:(3) pp. 134135.  
A Magyar Urológus Társaság XIX. Kongresszusa. Siófok, Magyarország: 2014.10.16-18.

### **2. Mavrogenis S, Gidai J, Szabó JF, Czeizel E**

46,XX, pozitív Male szindróma. Az első magyar beteg. *MAGYAR UROLÓGIA* 26:(1) pp. 137138.  
A Magyar Urológus Társaság XIX. Kongresszusa. Siófok, Magyarország: 2014.10.16-18

### **3. Mavrogenis S, Szabó JF, Czeizel E, Urban R, Ács N**

Az anyai tényezők értékelése az akut és krónikus megbetegedések és a velük összefüggő gyógyszeres kezelések szerepe az izolált hypospadiasis (IHS) kialakulásában *UROONKOLÓGIA* 11:(1) pp. 1415.  
27. Fűvészkerti Urológus Napok. Budapest, Magyarország: 2014.02.21-22

### **4. Mavrogenis S, Szabó J, Czeizel E**

Elemzés az izolált cryptorchismus éves születési előfordulására vonatkozóan Magyarországon az elmúlt 50 évben. *MAGYAR UROLÓGIA* 25:(3) p. 142. (2013)  
Magyar Urológusok Társaságának 2013. évi Kongresszusa. Eger, Magyarország: 2013.10.24-26

### **5. Mavrogenis S, Szabó JF, Urban R, Czeizel E**

Magyországban izolált hypospadiasisal született fiúk prevalenciájának változása a terhesség alatt bekövetkezett komplikációk függvényében. *MAGYAR UROLÓGIA* 25:(3) pp. 142143. Magyar Urológusok Társaságának 2013. évi Kongresszusa. Eger, Magyarország: 2013.10.24-26

<b>Saját közlemények száma:</b>	<b>110</b>
<b>Idézetek száma:</b>	<b>34</b>
<b>Független idézetek száma:</b>	<b>23</b>
<b>Függő idézetek száma:</b>	<b>11</b>