

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Vezető: Prof. Dr. Bódis József
egyetemi tanár, dékán

AZ ARCHASADÉKOK EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATA

Doktori (Ph.D.) – értekezés

HORVÁTH-PUHÓ ERZSÉBET

Program:

Az anyai betegségek, illetve a terhesség során alkalmazott
gyógykezelés hatásai a magzatra, illetve a terhesség kimenetelére

Témavezetők:

Dr. Ács Nándor

egyetemi docens, igazgató helyettes, SE II.sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Dr. Kriszbacher Ildikó

egyetemi docens, tudományos dékán-helyettes

Pécs, 2009.



„Prevention is better than cure!“

TARTALOMJEGYZÉK

I.	ELŐSZÓ	4
II.	A FEJLŐDÉSI RENDELLENESÉG FOGALMA, NÉPEGÉSZSÉGÜGYI JELENTŐSÉGÜK	6
III.	AZ ARCHASADÉKOK BEMUTATÁSA	9
IV.	KUTATÁSI CÉLOK.....	11
V.	KÓREREDETI VIZSGÁLATOK MÓDSZEREI.....	12
	1. Az archasadék kórerediti kutatásának vizsgálati módszerei.....	12
	2. Logisztikus regressziós modell	17
VI.	VIZSGÁLATI ANYAG	23
	1. A Veszélyes Rendellenességek Országos Nyilvántartása	23
	2. A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete	25
VII.	MÓDSZERTAN	29
	1. Az elemzett expozíciók bemutatása	29
	2. Használt statisztikai módszerek.....	29
VIII.	KUTATÁSI EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉSÜK.....	35
	1. Anyai betegségek	35
	2. Gyógyszerek.....	39
	3. Szociális helyzet	41
	4. Folsav, multivitamin.....	43
	5. Általános megbeszélés	44
IX.	LEGFONTOSABB KONKLÚZIÓK.....	48
X.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	50
XI.	IRODALOMJEGYZÉK.....	51
XII.	A TÉMÁBAN MEGJELENT TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE .	58
XIII.	A TÉMÁBAN MEGJELENT KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK JEGYZÉKE.....	60
XIV.	TÁBLÁZATOK.....	63
XV.	ÁBRÁK	82

I. ELŐSZÓ

A veleszületett fejlődési rendellenességek, más néven congenitalis anomáliák a magzati életben – genetikai és/vagy külső környezeti tényezők hatására - kialakuló alaki, biokémiai vagy működési zavarok, amelyeket prenatálisan, születéskor vagy születés után észlelnek.

Alkalmazott matematikusként nagyon fontosnak tartottam, hogy a matematikai, statisztikai ismereteimet olyan területen kamatoztassam, amely az emberiség javát szolgálja és segítheti, hogy a kisbabák egészségesen szülessenek meg. Az egyetemi tanulmányaimat követően elnyertem egy dániai ösztöndíjat, amelynek során elsajátíthattam az orvosi kutatások lépéseit, az epidemiológia tudományát, és a legkorszerűbb biostatistikai eljárásokat. Ezt követően nagy örömmre szolgált, hogy az Országos Epidemiológiai Központ munkatársaként dolgozhattam a veleszületett fejlődési rendellenességek országos regiszterével, a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásával. Szívemen viselem a fejlődési rendellenességgel sújtott gyermekek sorsát, ezért támogatom, és nagyon fontosnak tartom a primer prevencióra irányuló törekvéseket, és örülök, hogy ennek én is részese lehetek.

A veleszületett fejlődési rendellenességek különböző kórereditű csoportokat foglalnak magukba. Első lépésként az eltérő kórereditű izolált és multiplex rendellenességeket kell elkülöníteni. Az izolált rendellenességek között a Ph.D. témámat jelentő kutatások elsősorban az archasadékok vizsgálatát foglalják magukba. Két egyértelműen elkülöníthető rendellenességet vizsgálok: az izolált ajakhasadékot szájpadhasadékkal vagy szájpadhasadék nélkül, illetve a hátsó szájpadhasadékot, melyek kialakulásában fontos szerepet kapnak a genetikai faktorok mellett a környezeti tényezők is. Az archasadékok kórerediti vizsgálatát nagyon fontosnak tartom, hiszen Magyarországon eddig csak a velőcső-záródási és a szem rendellenességek esetében történt teljes körű feldolgozás.

Az archasadékok a gyakori fejlődési rendellenességek közé tartoznak, amelyek orvosi korrekciója jelentős szakértelmet igényel, és láthatóságuk miatt komoly pszichológiai problémát jelentenek az érintett családoknak. Nemzetközi adatok szerint az archasadékok gyakorisága 0,45 – 3,62 ezrelék közötti. Magyarországon az előfordulás 2,02 ezrelék, vagyis minden 500 élve született csecsemő közül egyben fordul elő valamilyen hasadék. Nagyon fontosak és szükségesek az archasadékok primer prevenciójára irányuló vizsgálatok, ugyanis az archasadékok kialakulásának okára vonatkozó ismereteink hiányosak. Ma már bizonyított

az archasadékok multifaktoriális kóreredete, vagyis kialakulásukban fontos szerepet kapnak a genetikai faktorok mellett a környezeti tényezők hatásai is. A tanulmány egyik célja az archasadékok kóreredetében szerepet játszó különböző faktorok teljesebb körű megismerése, és az elsődleges megelőzés lehetőségeinek megteremtése.

A fejlődési rendellenességek és a környezeti hatások ok-okozati összefüggései számos epidemiológiai eszköz segítségével vizsgálhatók. Kutatásaim másik célja feltárni azokat a statisztikai módszereket és modelleket, amelyek az archasadékok, és általában a fejlődési rendellenességek epidemiológiájában hatékonyan alkalmazhatók, feltárni az egyes módszerek előnyeit, hátrányait, költségeit, továbbá összehasonlítani a különböző vizsgálati lehetőségeket metodikai szempontból. Az elemzések során nagyon sok külső tényező befolyásolhatja a vizsgálat eredményét, ezért nagyon fontos ezeknek a figyelembe vétele és megfelelő kezelése a statisztikai elemzések során.

A világ első és egyik legnagyobb esetszámú fejlődési rendellenesség monitorja, a magyar Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete egyedülálló lehetőségnek bizonyult az archasadékok és a metodikai, statisztikai lehetőségek vizsgálatára. Mivel matematikusként lehetőségem volt a dániai tanulmányutam során elsajátítani a legkorszerűbb epidemiológiai módszereket és az eset-kontroll elemzés részleteit, így Prof. Dr. Czeizel Endre és Dr. Ács Nándor engem kért meg az archasadékok átfogó epidemiológiai elemzésére.

II. A FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉG FOGALMA, NÉPEGÉSZSÉGÜGYI JELENTŐSÉGÜK

A fejlődési rendellenességek, más néven congenitalis anomáliák a magzati életben – genetikai és/vagy külső környezeti tényezők hatására - kialakuló alaki (morfológiai), biokémiai vagy működési (funkcionális) zavarok, amelyeket prenatálisan, születéskor vagy születés után észlelnek. A congenitalis anomáliákon belül kutatásaink az alaki (strukturális vagy morfológiai) defektusokra, a congenitalis abnormitásokra (használt rövidítés: CA) terjednek ki. A CA-k csoportba sorolása számos rendező elv alapján történhet.

1) Gyakoriságuk alapján

A gyakori CA-k 1 ezrelékes vagy ennél nagyobb előfordulású CA-k. A csoportba 9 fő rendellenesség sorolható: ajakhasadék szájpadhasadékkal vagy anélkül, velőcső-záródási rendellenességek, kamrai szívsvény hiány, rejtettheréjűség, húgycsőhasadék, veleszületett csípőficam, veleszületett gyomorkimenet szűkület, dongaláb, lágyéksérv, és Down-szindróma. A 0,1-0,99‰ között előforduló CA-k a közepesen gyakori rendellenességek csoportjába sorolhatóak, ez a csoport mintegy 25 elváltozást foglal magába. A ritka (0,01-0,099‰ körül előforduló CA-k) és a nagyon ritka CA-k (kisebb előfordulású, mint 0,01‰) csoportjába tartozik a többi, közel 3000 CA. A CA-k éves gyakorisága (prevalenciája) igen változó. A gyakoriság alakulását több tényező befolyásolhatja: a földrajzi elhelyezkedés, a genetikai és környezeti tényezők, a rassz-differenciák, a kulturális szokások, valamint az anyai és kis mértékben az apai életkor. Az I. táblázat hazai adatok alapján mutatja be a gyakorisági csoportok részesedését az összes CA-n belül.

2) Súlyosság alapján

A legsúlyosabb kategóriát az étellel össze nem egyeztethető, letális CA-k alkotják (előfordulásuk: 6,1/1000). A súlyos CA-k az életet veszélyeztetik, és feltétlen orvosi beavatkozást igényelnek (előfordulásuk: 19,3/1000). Az enyhe rendellenességek csaknem teljes mértékben gyógyíthatók, de itt is szükséges az orvosi beavatkozás, mivel hiányában maradandó fogyatékoság maradhat hátra (előfordulásuk: 39,9/1000). A CA-k súlyosság alapján történő csoportosítása szerint a minor anomáliákkal találkozhatunk a leggyakrabban.

A minor anomáliák olyan szokatlan morfológiai megnyilvánulások, amelyeknek nincs komolyabb egészségügyi következménye, inkább normál variánsnak vagy extrém variációnak tekinthetők. Ezeknek az önmagukban ártalmatlan „kis jeleknek” a gyakorisága azonban magasabb azon személyekben, akiknek súlyos CA-juk van. Jelentőségük abban áll, hogy ugyanabban a személyben való többszörös előfordulásuk általános fejlődési zavarra utalhat. Ezen a megfigyelésen alapul az a protokoll, amely szerint annál az újszülöttnél, akinél minor anomáliákat találnak, komoly kivizsgálást kell végezni.

3) Kórokok alapján

A CA-k kórokok szerint csoportosítva genetikai, környezeti, multifaktoriális és ismeretlen okokra vezethetők vissza. Ha létrejöttüknek belső, genetikai oka van, a fejlődés elsődlegesen kóros irányú, ebben az esetben malformációról beszélünk. Amikor a CA-kat külső (teratogén) okok idézik elő, a primeren normálisan fejlődő szerv másodlagosan destrukciót szenved, ekkor diszrupcióról beszélünk. Ha a normálisan fejlődött testrész (maternális) mechanikai hatásra szenved elváltozást, deformáció névvel illetjük a CA-kat. Multifaktoriális eredetű CA-k esetében a genetikai és környezeti ártalmak együttesen érvényesülnek (interakció), és közösen alakítják ki a rendellenességet. Jelenleg a CA-k több mint 15%-ában még nem ismerjük a kórokokat.

4) Klinikai manifesztáció alapján

Klinikai megjelenés szerint a CA-k két fő csoportra oszthatók: izolált és multiplex^{10,22,24} esetekre. Izolált rendellenességeknél egyetlen szerv vagy szervrendszer zavara alakul ki. Multiplex rendellenességeknél kettő, vagy több egymástól független szerv CA-ja alakul ki egyazon személyben. Hátterükben kromoszóma-rendellenesség, teratogén ártalom, monogénes öröklés vagy ismeretlen etiológia áll. Szindrómának nevezzük azt az állapotot, amikor két vagy több rendellenesség szinte kötelező jelleggel jár együtt, de okuk nem ismert. Amennyiben ismert, akkor a magyar szakirodalomban „kór”-ról beszélünk (pl. Down-kór).

A CA-k közegészségügyi jelentősége az érintettek számán és állapotuk súlyosságán mérhető le. Előfordulási gyakoriságuk 6-7%, hazánkban a legfőbb halálokok közé tartoznak. A csecsemőhalálozás második legfontosabb okát képezik, a perinatális mortalitás 20-25%-ért, az érett újszülöttek halálozásának feléért felelősek. Olyan defekt állapotot jelentenek,

amelyeknél teljes gyógyulás csak ritkán valósítható meg, így az optimális megoldás a megelőzés, a primer prevenció. A rendellenes magzatot viselő anyák terhességei gyakrabban végződnek vetéléssel, koraszüléssel, halvaszüléssel. A korai vetélések 10-15%-ában, a halvaszületések 50%-ában igazolhatók magzati rendellenességek. A szelekciót túlélő magzatok növekedési visszamaradottsága, újszülöttkori adaptációs zavara általánosnak mondható.

A CA-k megelőzése három jól körülhatárolható területre bontható. Az elsődleges (primer) prevenció magába foglalja az ártalom létrejöttének megakadályozására irányuló tevékenységeket. A másodlagos (secunder) prevenció az időben (20-22. hét előtt) felismert súlyos CA eseteiben a terhesség megszakítását, míg a progresszív és operálható CA-k esetében a művi koraszülést és a posztnatális beavatkozást jelenti (pl. hydronephrosis, hydrocephalus esetében). A harmadlagos (tercier) prevenció a már kialakult rendellenesség progresszióját, és az esetleges szövődmények kialakulásának megelőzését segíti elő.

III. AZ ARCHASADÉKOK BEMUTATÁSA

A CA-k különböző kórereditű csoportokat foglalnak magukba, azonban a disszertációm elsősorban az archasadékok vizsgálatára összpontosít.

Az archasadékos CA alatt az ajak, a felső állcsont és a szájpád területén lévő folytonossághiányt, más szóval a hasadékot értjük (I. ábra). Az archasadék a magzati életben alakul ki annak következtében, hogy elmarad az ún. felső arcnyúlványok, szájpád és a középső orrnyúlvány egyesülése, összezsugorodása.

Az archasadékok előfordulásának gyakorisága etnikai csoportonként változik⁵⁰. Az afrikai származású embereknel ritkább, az ázsiai népcsoportban és Izland zárt lakossága közt gyakoribb. Nemzetközi adatok szerint⁵⁰ a gyakoriság 0,45 – 3,62 ezrelék közötti. Magyarországon az előfordulás 2,02 ezrelék, vagyis minden 500 élve született csecsemő közül egy esetben fordul elő valamilyen hasadék. A jelenlegi éves születésszámot figyelembe véve, ma Magyarországon évente kb. 180-200 archasadékos gyermek születésével kell számolni.

Tapasztalatok szerint az arcot torzító rendellenességek okozzák a legnagyobb sokkot, kétségbeesést az anyának, a családnak, és annak ellenére, hogy ma már az archasadékok többnyire eredményesen kezelhetők, a súlyosabb elváltozások sok szakember (szájsebész, fül-orr-gégész, logopédus, gyermekorvos, pszichológus, stb.) hosszadalmas, sokszor évekig tartó munkáját, együttműködését igénylik. A kezelést követően azonban az érintettek teljes életet élhetnek.

Mindezeket figyelembe véve, nagyon fontosak és szükségesek az archasadékok primer prevenciójára irányuló kutatások. Az archasadékok kialakulásának oka még ma is kutatások tárgyát képezi. Bizonyított az archasadékok multifaktoriális jellege, vagyis kialakulásukban fontos szerepet kapnak a genetikai faktorok^{7,34} mellett a környezeti tényezők hatásai is. Ugyanis, az arcnyúlványok egymás irányába való haladását és végül összeforradását bizonyos gének irányítják, ezért ezek tulajdonságai vagy hiányosságai fokozhatják a hajlamot hasadék kialakulására. Azonban a familiáris tényezőkön kívül a magzatot a terhesség korai szakaszában ért valamilyen külső, ártó hatás szintén oka lehet a hasadék kialakulásának.

Az izolált archasadékok genetikailag és klinikailag két eltérő típusba sorolhatók⁸³: az izolált ajakhasadék szájpádhasadékkal vagy szájpádhasadék nélkül: ajak ± szájpádhasadék (BNO9 kód: 749.1, 749.2; BNO10 kód: Q36, Q37; angol elnevezés: Cleft lip with or without cleft palate; használt rövidítés: CL±CP), és szájpádhasadék (BNO9 kód: 749.0; BNO10 kód:

Q35; angol elnevezés: Cleft palate only; használt rövidítés: CPO). Paul Fogh-Andersen és munkatársai³⁵ elsőként igazolták a két megjelenési forma különböző genetikai eredetét, ezért a kórokok vizsgálata során nagyon fontos elkülöníteni őket.

A CL±CP (I. ábra) különböző kiterjedésű és súlyosságú elváltozás. Lehet egyoldali vagy kétoldali, teljes vagy részleges. Gyakori rendellenesség, gyakorisága 1‰ körül van Magyarországon. CL+CP előfordulása 0,64/1000, míg szájpadasadék nélkül 0,36‰. A fiúk érintettsége CL±CP esetén kétszer olyan gyakori (65%), mint a lányoké. A kétoldali ajkahasadékok 86%-a, az egyoldaliak 68%-a társul szájpadasadékkal. Az egyoldali hasadékok kilencszer gyakoribbak a kétoldali formáknál, és a baloldali háromszor gyakrabban fordul elő, mint a jobb oldali. Több mint 20%-uk 2500 g alatti súllyal születik. A 35 év feletti anyákban kissé gyakoribb az előfordulás. Sokszor jár fülbetegséggel és hallászavarral. Gyakran fordul elő többszörös CA-k részeként (150 szindróma részét képezheti). Kialakulásában szerepet játszhat a familiáris tényezők mellett a magzatot a terhesség 49. és a 64. gesztációs napjai között (amely a 7,0 és 9,1 terhességi hetek közötti időt jelenti) ért külső, ún. teratogén hatás. Újszülöttkorban táplálási problémákat okozhat. A komplex kezelés időigényes, a szülőktől nagy erőfeszítést kíván. Több szakember (szájsebész, fül-orr-gégész, logopédus, gyermekorvos, pszichológus, stb.) együttes tevékenységére van szükség. A műtétekre több lépcsőben kerül sor, és a sebészeti korrekciók után még hosszú a folyamat a teljes gyógyulásig.

Az izolált CPO (I. ábra) a közepesen gyakori CA-k csoportjába sorolható. Becsült előfordulási gyakorisága 0,5‰. Leányokban gyakrabban (59%) fordul elő, mint fiúkban. Közel harmaduk 2500 g alatti súllyal születik. Multifaktoriális kórereditű, kialakulásának időszaka a 70 - 99. gesztációs napok közötti periódus, vagyis a terhesség 10-14. hetére tehető. A táplálás nehéz, az újszülött többnyire nem szoptatható, mert a száj nem tud légmentesen zárni. A gyermek gyakran visszamarad a fejlődésben, sokszor van középfülgyulladás. A későbbiek folyamán hibás beszéd, nazális jellegű beszédhang alakulhat ki. Komplex kezelés mellett jó eredmény érhető el.

A II. táblázat bemutatja az CL±CP és a CPO nyilvántartott ezrelékes előfordulási gyakoriságát és az adatok forrását a világ különböző országaiban az EUROCRAN (European collaboration on craniofacial anomalies) által összegyűjtött adatok alapján. A CL±CP legalacsonyabb előfordulását Nigériából jelentették (0,30/1000 születés), míg a legmagasabb érték, 2,29/1000 Bolíviában fordult elő. A CPO esetében kiugróan alacsony érték tapasztalható Zaireben (0,02 ezrelék), míg kimagaslóan gyakori előfordulást jelentenek Kanada egyik nyugati tartományából, Brit Columbiából (2,53 ezrelék).

IV. KUTATÁSI CÉLOK

A tanulmány egyik célja az archasadékok kórereditének jobb megismerése, és az elsődleges megelőzés lehetőségeinek megteremtése. Vizsgálataim magukba foglalják a terhesség alatti különböző expozíciók (a terhesség alatti heveny és idült anyai betegségek, az anya által a terhesség alatt szedett gyógyszerek, az anyai foglalkozás (mint a szociális státusz indikátora), a terhesség alatt szedett folsav és multivitamin készítmények) és az izolált archasadékok esetleges kapcsolatának feltárását. Elemzéseimben a magyar Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletének 1980 és 1996 közötti adatait dolgoztam fel. Hipotéziseink között szerepelt, hogy néhány anyai betegség (elsősorban idült betegségek) növelheti az archasadékok kialakulásának kockázatát, azonban sok esetben ez a hatás csökkenthető a megfelelő gyógyszeres kezelés segítségével. Bizonyos gyógyszerek szedése a kritikus időszakban növelheti az archasadékok kialakulásának kockázatát, azonban sok esetben a mögötte álló betegség a felelős a megnövekedett kockázatért, és ezek a hatásmódosító szerepek nem mindig ismertek.

A folsav védő hatása igazolt és elfogadott a velőcső-záródási rendellenességek megelőzésében^{26,66}, ezzel szemben még mindig vitatott az archasadékok és egyéb rendellenességek kialakulásában játszott szerepe^{23,75,82}. Ezért céljaim között szerepelt a hipotézis ellenőrzése is, valamint annak kiderítése, hogy van-e különbség az egyes foglalkozási csoportokba tartozó szülők kockázata között.

A CA-k és a környezeti hatások ok-okozati összefüggései számos epidemiológiai eszköz segítségével vizsgálhatók. Kutatásaim másik célja feltárni azokat a statisztikai módszereket és modelleket, amelyek az archasadékok, és általában a CA-k epidemiológiájában hatékonyan alkalmazhatók (állatkísérletek, klinikai megfigyelések, kohorsz vizsgálatok, eset-kontroll elemzések, keresztmetszeti vizsgálatok, „case-crossover” és „case-time-control” módszerek), feltárni az egyes módszerek előnyeit, hátrányait, költségeit, továbbá összehasonlítani a különböző vizsgálati lehetőségeket metodikai szempontból. Az elemzések során nagyon sok tényező befolyásolhatja a vizsgálat eredményét (kritikus időszak megfelelő kiválasztása, a legmegfelelőbb kontrollcsoport alkalmazása, illesztett vagy illesztés nélküli modellek megválasztása, torzító hatások kiszűrése, stb.), ezért nagyon fontos ezeknek a figyelembe vétele és megfelelő kezelése a statisztikai elemzések során.

V. KÓREREDETI VIZSGÁLATOK MÓDSZEREI

1. Az archasadékok kórerediti kutatásának vizsgálati módszerei

Az archasadékok kórerediti vizsgálata több kutatási eszköz segítségével vizsgálható^{51,52,69,71,72}. A legcélszerűbbnek az állatkísérletek bizonyulnának, azonban ezek elsősorban csak modellként alkalmazhatók, ritka a közvetlen orvosi hasznuk. Ennek fő oka, hogy a magzat fejlődése során rendellenességet előidéző külső tényezők alapvető eltérést mutatnak az ember és a különböző állatfajok között. Például az emberi magzatokban rendellenességet okozó talidomid (Contergan) gyógyszer patkány kísérletekben nem bizonyult teratogénnek. Ezzel szemben az orvoslásban már több mint 100 éve használt acetilszalicilsav (Aspirin) a vemhes rágcsálók magzataiban gyakran okoz súlyos rendellenességeket, az emberi magzatokban pedig nem bizonyított ez a hatás.

A másik kutatási eszköz, amelynek fontos szerepe van az archasadékok kórerediti vizsgálatában, az epidemiológia^{40,71,72}. Az epidemiológia a betegségek előfordulásával és az előfordulásukat befolyásoló tényezők vizsgálatával foglalkozó tudomány, mely a kutató orvos és a statisztikus szoros együttműködését igényli. Az epidemiológiai vizsgálati módszerek két nagy csoportját különböztethetjük meg: leíró (deskriptív) és elemző (analitikus) módszerek. A leíró vizsgálatok egy konkrét hipotézis nélküli elemzések, amelyek a betegségek előfordulásának (incidenciájának és prevalenciájának), térbeli és időbeli alakulásának, valamint demográfiai jellemzőinek (pl. életkor, nem) a meghatározására törekcsenek. Ezzel szemben az analitikus módszerek egy vagy több hipotézis vizsgálatára szolgálnak, és elsősorban azt elemzik, hogy bizonyos expozíció befolyásolja-e egy betegség kialakulásának kockázatát, vagy sem.

Az első orvosi hozzájárulás a CA-k kórereditének megismeréséhez a leíró vizsgálatoknak, klinikai megfigyeléseknek köszönhető, melyek a következő csoportokba sorolhatók:

- i. Esetismertetések (case report): általában olyan kiragadott, új és érdekes összefüggésekre utalnak, amelyek egyediségük miatt ritkán általánosíthatóak. Felhívja mások figyelmét a hasonló jelenségek megfigyelésére.
- ii. Esetsorozatok (case series): Az esetsorozat mind eljárásában, mind tudományos értékében az esetismertetéssel azonos, lényegében hasonló esetek diagnosztikus,

terápiás adatait vizsgálja és veti össze. Lehetőség nyílik arra, hogy a definiált esetek között feltárja a közös elemeket és különbségeket.

- iii. Klinikai beteganyagok feldolgozása: meglévő adatbázisokat alkalmaz, és meghatározza a betegség előfordulását egy adott mintában. A legnagyobb gond a kiválasztási torzításból adódik, hiszen kórházba már csak a legsúlyosabb esetek kerülnek, sőt legtöbbször nincs megfelelő kontrolljuk.

Az elemző epidemiológiai módszerek közül azokat szeretném megemlíteni, amelyek alkalmazhatók a CA-k kutatásában. Elsőként el kell különíteni az intervenciós és a megfigyeléses epidemiológiai módszereket. Az intervenciós módszerek leggyakoribb formája a randomizált vizsgálat, amely során a véletlen segítségével osztják be a vizsgálati alanyokat exponált és nem exponált csoportokba. Ezzel szemben a megfigyeléses epidemiológiában a kutatónak megfigyelő szerepe van, és legtöbbször nem tudja befolyásolni az expozíciót.

A randomizált kontrollált klinikai vizsgálatban (randomised controlled clinical trial) a kutatásban résztvevő személyeket a vizsgáló véletlenszerűen osztja be kezelt és nem-kezelt csoportokba, a randomizáció a csoportok közötti eltéréseket kiegyenlíti. A kezelt csoportban meghatározott terápiás vagy preventív beavatkozás történik, míg a nem-kezelt „kontroll” csoportban nem. Ezt követően a két csoport követésével megfigyelik és értékelik a vizsgálati tervben meghatározott kimenetel megoszlásának a két csoportban kialakult különbségeit. A klinikai kutatás legmegbízhatóbb módszerét jelentő kettős-vak ellenőrzött kutatásokra azonban várandósokban nagyon ritkán kerülhet sor egyrészt etikai okokból, másrészt a módszer nagy idő- és költségigénye miatt.

A megfigyeléses vizsgálati módszereket a következőképpen csoportosíthatjuk:

- i. *Kohorsz vizsgálat* (cohort study): Az etiológiai vizsgálatok azon típusa, ahol a vizsgálat kezdetén a kiválasztott mintát a vizsgálat szempontjából releváns expozíciónak kitett és ki nem tett személyek csoportjára osztják. A két csoportban összehasonlítják a követési idő során fellépő megbetegedések gyakoriságát, és ebből következtetnek az expozíció és a betegség között fennálló kapcsolat erősségére. Megkülönböztetjük a prospektív és retrospektív kohorsz vizsgálatokat.

Előnyei:

- a. ritka expozíciók elemzésére használható,
- b. etikailag biztonságos,
- c. a kockázat becslése direkt módon történhet, így megállapítható a valós kockázat,

d. számos kimenetel vizsgálható.

Hátrányai:

- a. a hosszú nyomonkövetés költséges és időigényes,
- b. ezért nem hatékony a ritka kimenetelek vizsgálata során,
- c. ritka vagy hosszú lappangási idejű betegségek vizsgálatára nem alkalmas.

Az elmúlt század végén több kohorsz vizsgálatot indítottak, melyek vagy egy konkrét expozíciót elemeztek, vagy nagyobb kiterjedésű, több kockázati tényező vizsgálatát tették lehetővé. Közülük az egyik legnagyobb esetszámú regiszter a Dán Nemzeti Születési Kohorsz (Danish National Birth Cohort⁶⁸), amely 1997 és 2002 között már több mint 100.000 terhességet követett végig és regisztrált. Ezen az adatbázison már elemezték az életminőségi indikátorok és az archasadékok kapcsolatát³.

ii. *Eset-kontroll vizsgálat* (Case-control study): Olyan etiológiai vizsgálat, ahol a vizsgálatba a kiválasztott betegségben szenvedő alanyokat vonnak be (eset csoport), majd olyan, a betegségtől mentes mintát választanak melléjük, akik az expozíció szempontjából reprezentálják azt a populációt, ahonnan az esetek származnak (kontroll csoport). Mindkét csoportban felmérik a vizsgálni kívánt expozíció gyakoriságát, és ebből következtetnek az expozíció és a betegség között fennálló kapcsolat erősségére.

Előnyei:

- a. olcsó, gyors és könnyű kivitelezés,
- b. a leghatékonyabb módszer, mellyel alacsony előfordulási gyakoriságú betegségek (pl. CA-k) vizsgálhatók,
- c. több expozíció mérhető,
- d. hosszú lappangási idejű betegségek vizsgálatára is alkalmas.

Hátrányai:

- a. vizsgálati személyek visszaemlékezésének torzító hatása (recall bias),
- b. kontrollcsoport kiválasztásának nehézségei (selection bias),
- c. a kockázat indirekt módon becsülhető,
- d. csak egy kimeneteli változót elemezhet,
- e. a ritka expozíciók elemzése nehézkes.

Az elmúlt században elsősorban az eset-kontroll vizsgálatokat alkalmazták a teratogén faktorok feltárására. A világon először hazánkban kezdték el a CA-k kutatását szolgáló eset-kontroll adatbázis létrehozását, mely azóta is egyedülálló a világon.

Nagyságával csupán két hasonló adatbázis vetekszik, az amerikai Slone Epidemiológiai Központ adattára, amely 1976 és 1998 közötti adatokat tartalmaz, illetve a spanyol ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) adatai, amely 1976 és 2005 között közel 37000 CA esetet dolgoz fel.

- iii. *Keresztmetszeti vizsgálat* (Cross-sectional study): Olyan epidemiológiai vizsgálat, amelyben egy adott időpillanatban egyszerre vizsgálják a betegség(ek) és a kockázati tényező(k) előfordulását egy adott mintában. A betegség adott időpillanatban lévő pontprevalenciáját méri.

Előnyei:

- a. olcsó,
- b. könnyen kivitelezhető és gyors,
- c. etikai szempontból biztonságos.

Hátrányai:

- a. a kockázati tényezők és a betegség megjelenése közötti oki kapcsolatra nem világít rá,
- b. a visszaemlékezésből származó torzítás,
- c. a csoportok nagysága eltérő.

Ez a módszer azért nem alkalmazható hatékonyan a CA-k kutatásában, mivel az expozíció és a CA-k megjelenése közötti ok-okozati összefüggések vizsgálatára nem alkalmas.

- iv. *Case-crossover vizsgálat*: Az ún. case-crossover vizsgálati módszert Maclure M. vezette be 1991-ben⁶⁰ azzal a céllal, hogy megszüntesse az esetek kiválasztásából származó torzítást (selection bias). Ez a vizsgálati módszer csak az esetek csoportját vizsgálja, amelyek önmaguk illesztett párjai olyan zavaró tényezőkre nézve, melyek állandók a vizsgálat folyamán^{38,45}. Az expozíciók mérése két különböző idő-intervallumban történik, egy „kockázati intervallumban” (at-risk window) és egy „referencia intervallumban” (reference window), és az expozíciók két intervallumbeli előfordulásának illesztett modellbeli összehasonlításával becsüli az összefüggéseket.

Előnyei:

- a. kiszűri azoknak a zavaró tényezőknek a hatását, amelyek változatlanok maradnak az idő múlásával,
- b. nem igényel kontroll csoportot, enélkül is tud kockázatot becsülni.

Hátrányai:

- a. az eredményeket torzíthatja az expozíció időbeli változása a populációban³⁸,
- b. néhányan megkérdőjelezték, hogy valóban alkalmas-e az indikáció okozta zavaró hatás (confounding by indication) kiküszöbölésére.

Ez a módszer jól alkalmazható a CA-k epidemiológiájában, amennyiben nem áll rendelkezésre kontroll csoport.

- v. *Case-time-control vizsgálat*: A modellt Samy Suissa^{78,79} 1995-ben dolgozta ki, és javasolta a torzítások kiszűrésére. A case-time-control modell a case-crossover módszer kiegészítése olyan esetekben, amikor az expozíció változhat az idő múlásával⁴⁵. Ugyanis a case-crossover vizsgálat eredményét torzíthatja az expozíció természetes időbeli változása³⁸, így szükséges ennek a hatásnak az eltávolítása. Egy a háttér populációt reprezentáló kontroll csoport hasznosnak bizonyult e probléma megoldására. Akárcsak az esetek elemzésénél, itt is minden kontroll önmaga párja lesz, és vizsgálja az expozíciót a két időperiódusban, majd az illesztett logisztikus regressziós modellel becsüli az esélyhányadost. A kapott érték jelzi az expozíció időbeli változását. A végső becslést az eseteknél és a kontrollok elemzésénél kapott értékek hányadosa adja.

Előnyei:

- a. a case-crossover modellnél feltüntetett előnyök mellett kiszűri az expozíció időbeli változásának hatását.

Hátrányai:

- a. kontroll csoportot igényel,
- b. a kontrollok kiválasztása torzítást okozhat (selection bias)³⁸,
- c. a modell feltételezi, hogy az expozíció előfordulása a két vizsgálati periódusban egy egyénen belül feltételesen független (conditionally independent).

A case-time-control modell nagyon hasznos, fontos szerepet tölthet be a jövőben a CA-k epidemiológiájában, hiszen alkalmas a visszaemlékezési torzítás csökkentésére, és olyan zavaró hatások kiküszöbölésére, amelyek időben állandók (pl. dohányzás, alkoholfogyasztás^{42,53}).

2. Logisztikus regressziós modell

Az archasadékok és általában a CA-k kórokait kutató vizsgálatok egyik legfontosabb statisztikai eszköze a regresszió elemzés, és ezen belül elsősorban a logisztikus regressziós modell^{28,48,57,72}. Nagyon fontosnak tartom ennek a modellnek a részletes bemutatását, mivel kutatásaim során elsősorban ezt alkalmazom.

Legyenek X_1, X_2, \dots, X_k a független változóink és Y jelölje a kimeneteli (függő) változót. Amennyiben Y dichotóm változó, a lineáris regresszió nem a legmegfelelőbb módszer, hiszen ha megnézzük a lineáris regresszió alkalmazásához szükséges követelményeket, láthatjuk, hogy ha $Y = \{0, 1\}$, és az első, illetve a második feltétel az alábbiak közül igaz, akkor a 3. és 5. követelmény sérülhet:

1. $y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i$
2. $E(\varepsilon_i) = 0$
3. $var(\varepsilon_i) = \sigma^2$
4. $cov(\varepsilon_i, \varepsilon_j) = 0$
5. $\varepsilon_i \sim$ normális eloszlású.

Ezért nagyon fontos egy olyan regressziós modell használata, amely megfelelően kezeli a kétértékű kimeneteli változót. Számos elemzési lehetőség kínálkozik, azonban mindegyik közül a legnépszerűbb a logisztikus regresszió.

Mielőtt felvázolnánk a logisztikus regresszió elemeit, fontos bevezetni az esély (odds) és az esélyhányados (odds ratio, használt rövidítés: EH) fogalmát, amely szoros összefüggésben van egy esemény bekövetkezésének valószínűségével. Jelölje p annak a valószínűségét, hogy bekövetkezik egy esemény (pl. megjelenik a betegség), így $1 - p$ lesz a komplementer esemény valószínűsége, vagyis hogy nem következik be az esemény (pl. nem jelenik meg a betegség). Ekkor az esély definíciója:

$$\text{ESÉLY (odds)} = o = \frac{p}{1-p} = \frac{\mathbf{P}(\text{Bekövetkezik az esemény})}{\mathbf{P}(\text{Nem következik be az esemény})} \Rightarrow p = \frac{o}{1+o}.$$

Két csoport esélyének az összehasonlítására szolgál az esélyhányados (odds ratio), amely a két esély hányadosaként adható meg:

$$\text{ESÉLYHÁNYADOS (odds ratio)} = \frac{o_1}{o_2}.$$

A logisztikus regresszió másik nélkülözhetetlen eleme a logisztikus függvény ($f(z)$), amely pozitív tulajdonságai miatt nagyon népszerű és jól alkalmazható az epidemiológiai kutatásokban:

$$f(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$0 \leq f(z) \leq 1$, vagyis ugyanolyan tulajdonságú mint a valószínűség

$f(z)$ S – alakú függvény.

$$\text{Ha } z = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k, \text{ akkor } f(z) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \sum \beta_i x_i)}}.$$

A logisztikus modell egy feltételes valószínűségként adható meg, amennyiben a T_0 időpillanatban mért X_1, X_2, \dots, X_k független valószínűségi változók ismeretében szeretnénk becsülni a vizsgálati idő alatt (T_0 -tól T_1 időpillanatig) mért kimenetel bekövetkezésének a valószínűségét ($Y=1$):

$$\text{ha } Y = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k,$$

$$P(Y|X) = P(Y = 1 | X_1, X_2, \dots, X_k) = \frac{1}{1 + \exp(-(\alpha + \sum_i \beta_i X_i))} = \frac{\exp(\alpha + \sum_i \beta_i X_i)}{1 + \exp(\alpha + \sum_i \beta_i X_i)}.$$

A végleges modell felállításához szükséges a logit transzformáció definiálása:

logit $P = \ln\left(\frac{P}{1-P}\right)$, mely a regressziós modellben a következőképpen alakul:

$$\text{logit } P(Y/X) = \ln\left(\frac{P(Y/X)}{1 - P(Y/X)}\right)$$

$$1 - P(Y/X) = 1 - \frac{1}{1 + \exp(-(\alpha + \sum \beta_i X_i))} = \frac{\exp(-(\alpha + \sum \beta_i X_i))}{1 + \exp(-(\alpha + \sum \beta_i X_i))} \Rightarrow$$

$$\frac{P(Y/X)}{1 - P(Y/X)} = \frac{1}{\exp(-(\alpha + \sum \beta_i X_i))} = \exp(\alpha + \sum \beta_i X_i) \Rightarrow$$

$$\ln\left(\frac{P(Y/X)}{1 - P(Y/X)}\right) = \ln(\exp(\alpha + \sum \beta_i X_i)) = \alpha + \sum \beta_i X_i = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k \Rightarrow$$

$$\text{logit } P(Y/X) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k.$$

Ebből az eredményből már látszanak a logit transzformáció előnyei:

1. egyszerű transzformáció
2. a kapott modell már lineáris
3. $-\infty < \text{logit } P(Y | X) < +\infty$
4. ismert binomiális eloszlás ($0 \leq P \leq 1$)
5. szoros kapcsolat van a betegség kialakulásának esélyével, hiszen

$$\text{odds} = \frac{P}{1 - P}, \text{ vagyis}$$

$$\text{logit } P(Y/X) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k = \log[\text{odds}(X)].$$

A bináris logisztikus regressziós modell felépítése után sor kerülhet az α , β_i paraméterek becslésére, melynek egyik módja a maximum likelihood paraméterbecslő módszer, melyet a SAS 9.1 statisztikai programcsomag PROC LOGISTIC eljárása is használ. Egy másik jól ismert paraméter-becslési eljárás a legkisebb négyzetek módszere, amelyet a többszörös lineáris regresszió során is alkalmazunk. A két módszer azonos eredményre vezet, amennyiben a függő változó normális eloszlású. Ismert még a diszkrimináns függvényelemzés, amelyet a logisztikus regresszió során is alkalmaztak paraméterbecslés céljából addig, amíg a maximum likelihood módszer még nem volt számítógéphez programozva. Két alternatív maximum likelihood modell létezik, ezek közül választhatunk: az egyik az illesztett modell (conditional), a másik az illesztés nélküli (unconditional) regressziós modell. A két modell különböző likelihood függvényt használ^{1,48,57}, én az utóbbit szeretném bemutatni.

A maximum likelihood módszer részletes bemutatásához szükségünk van tehát a likelihood függvény definiálására. Legyen:

$i = 1, \dots, n$	- megfigyelések száma
Y_1, \dots, Y_n	- Bernoulli eloszlású valószínűségi változó
$y_0 = (y_{01}, \dots, y_{0n})$	- függő változó megfigyelt értéke
$X = (x_1, \dots, x_n)$	- független valószínűségi változó
$x_i = (x_{i1}, \dots, x_{ik})$	- i - edik megfigyelés k darab függő változója
$\pi = (\pi_1, \dots, \pi_n)$	- betegség kialakulásának valószínűsége
$\pi_i = \pi(x_i) = P(Y_i = 1/x_i)$	
$\text{logit } \pi = X\beta$	- betegség kialakulásának kockázata
$\beta = (\alpha, \beta_1, \dots, \beta_k)$	- $k + 1$ ismeretlen paraméter

Ebben az esetben az y_0 valószínűségi változó együttes eloszlása adja a likelihood függvényt:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n \pi_i^{y_{0,i}} (1 - \pi_i)^{1-y_{0,i}} = \frac{\exp(y_0 X \beta)}{\prod_{i=1}^n [1 + \exp(x_i \beta)]}$$

A maximum likelihood módszer lényege, hogy azt a β paramétert adja eredményül, amely maximalizálja a likelihood függvényt. A célunk tehát a β paraméterek becslése, melyet az $L(\beta)$ függvény maximalizálásával kezdünk. Ez egyenértékű azzal, ha a $\log L(\beta)$ - t maximalizáljuk, vagyis:

$$\log L(\beta) = \sum_i y_i (\beta x_i) - \sum_i \log(1 + e^{\beta x_i})$$

$$\frac{\partial \log L}{\partial \beta} = \sum_i x_i y_i - \sum_i x_i (1 + e^{-\beta x_i})^{-1} = \sum_i x_i y_i - \sum_i x_i \hat{y}_i = 0.$$

Ugyanannyi egyenletet kapunk, mint amennyi ismeretlenünk van, ezért iterációs eljárással tudjuk becsülni a paramétereinket. Számos iterációs eljárás ismert, azonban disszertációmban a Newton – Raphson algoritmust szeretném bemutatni, amelyet a SAS 9.1 is alkalmaz:

$$U(\beta) = \frac{\partial \log L}{\partial \beta} = \sum_i x_i y_i - \sum_i x_i \hat{y}_i$$

$$I(\beta) = \frac{\partial^2 \log L}{\partial \beta \partial \beta} = - \sum_i x_i x_i \hat{y}_i (1 - \hat{y}_i)$$

$$\beta_{j+1} = \beta_j - I^{-1}(\beta_j)U(\beta_j).$$

Az alábbi konvergencia kritériumokat alkalmazhatjuk:

$$\text{ha } |\beta_j| \leq 0.01, \text{ akkor } |\beta_{j+1} - \beta_j| < 0.0001$$

$$\text{ha } |\beta_j| > 0.01, \text{ akkor } \left| \frac{\beta_{j+1} - \beta_j}{\beta_j} \right| < 0.0001.$$

Így végül eljutunk a becsült $\hat{\beta} = (\hat{\alpha}, \hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_k)$ paraméterekhez, melyekből már a relatív kockázat vagy esélyhányados becsülhető.

A kockázat és a kockázati hányados becslése kétféleképpen történhet:

1. Direkt módon: amennyiben az X értékeit prospektív, a vizsgálat elején mérjük, akkor az egyéni kockázat ($P(Y|X)$) és a kockázati hányados becsülhető.

$$\hat{\beta} = (\hat{\alpha}, \hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_k) \text{ ismert}$$

$$\Rightarrow \text{becsült kockázat (RISK)} = \hat{P}(Y = 1|X) = \frac{1}{1 + e^{-(\hat{\alpha} + \sum \hat{\beta}_i X)}}$$

$$\Rightarrow \text{becsült kockázati hányados (RISK RATIO)} = R\hat{R} = \frac{\hat{P}_1(X)}{\hat{P}_2(X)}$$

$$\Rightarrow \beta \text{ } 100(1 - \alpha)\% \text{ - os konfidencia intervalluma} = \hat{\beta}_i \pm Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times s_{\hat{\beta}_i},$$

ahol Z_p a standard normális eloszlás $100p$ percentilise,

$s_{\hat{\beta}_i}$ pedig a becsült paraméter standard hibája.

2. Indirekt módon: amennyiben először az Y változót mérjük, majd időben visszamenve, retrospektív módon határozzuk meg X értékeit, akkor az α paraméter nem becsülhető megfelelően, csupán a β_i , ezért csak az esélyhányados (EH) számolható. Ez a helyzet a retrospektív eset-kontroll és keresztmetszeti vizsgálatok esetében is. Az esély, illetve az esélyhányados becslése a következőképpen történhet:

$$\ln[\text{odds}(\underline{X})] = \hat{\alpha} + \hat{\beta}_1 x_1 + \dots + \hat{\beta}_k x_k$$

$$\hat{\beta}_L \text{ jelentése : } \hat{\beta}_L = \Delta \ln[\text{odds}(\underline{X})],$$

ahol $\Delta(x_L) = 1$, a többi x fix.

Ha $X_1 = (x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1k})$ és $X_0 = (x_{01}, x_{02}, \dots, x_{0k})$

$$\begin{aligned} EH_{X_1, X_0} &= \frac{\text{odds}(X_1)}{\text{odds}(X_0)} = \frac{\frac{P(X_1)}{1 - P(X_1)}}{\frac{P(X_0)}{1 - P(X_0)}} = \frac{e^{(\alpha + \sum \beta_i x_{1i})}}{e^{(\alpha + \sum \beta_i x_{0i})}} \\ &= e^{(\alpha + \sum \beta_i x_{1i}) - (\alpha + \sum \beta_i x_{0i})} = e^{\sum \beta_i (x_{1i} - x_{0i})} = \prod_{i=1}^k e^{\beta_i (x_{1i} - x_{0i})}. \end{aligned}$$

VI. VIZSGÁLATI ANYAG

1. A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) 1970-ben kezdte meg működését. Az előzménye az volt, hogy az 1960-as évek elején a volt NSZK-ban a várandósok által szedett Contergan (talidomid) nevű gyógyszer miatt mintegy 6700 végtaghiányos (phocomeliás, főkakezű) gyermek született. A szakemberek arra a következtetésre jutottak, hogy ha lett volna egy országos CA nyilvántartási rendszer, akkor az esethalmozódás feltárása, valamint az okok azonosítása korábban megtörténhetett volna. Ezáltal a végtaghiányos CA-k jó része megelőzhető lett volna. Így, Dr. Sárkány Jenő, a Heim Pál Gyermekkórház főigazgatójának javaslatára a magyar Egészségügyi Minisztérium 1962-ben – a világon először – rendeletben kötelezte az orvosokat a születéskor, illetve a csecsemők egy éves koráig felismert CA-k bejelentésére. A VRONY vezetésével Dr. Czeizel Endrét bízták meg, aki nagy hangsúlyt helyezett a nemzetközi elvárásokra, elsősorban a WHO irányelvekre¹². A CA-s esetek bejelentése több forrásból történt, és történik ma is:

- 1) Szülészeti intézmények, ahol a CA-val sújtott gyermekek születnek
- 2) Gyermekgyógyászati intézmények, ahol a CA-val sújtott gyermekeket kezelik
- 3) Kórbonctani intézmények. A CA-val 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 rendellenességeket is bejelentik.

A VRONY feladata és célkitűzései¹²:

- 1) Az egyes bejelentett CA-k előfordulási gyakoriságának meghatározása.
- 2) Az esetleges idő- és térbeli halmozódások korai felismerése, az okok feltárására irányuló vizsgálatok indítása, illetve a megelőzhető okok kiküszöbölésére irányuló intézkedések kezdeményezése. Ezen eszközök segítségével azonnal észlelték 1975-ben a végtaghiányos CA-k gyakoriságának megduplázódását. Ugyancsak felismerték a hypospadiasisos esetek folyamatos, de szignifikáns emelkedését az 1970-es években. Ezt a jelenséget a férfiak reprodukciós képességében világszerte észlelt hanyatlás

egyik jelének tulajdonították. A VRONY segítségével sikerült feltárni, hogy Rinyaszentkirályon 1989-1990-ben a Down-kór előfordulási gyakorisága 227-szerese volt a vártnak, és e világszerte feltűnést keltő esemény végül is egy Down-kórt okozó vegyület (triklorfon) aneugén (kromoszóma triszómiát okozó) hatásának felismeréséhez vezetett.

- 3) Éves jelentés keretében tájékoztatja a hazai szakembereket és bejelentő intézményeket a CA-k hazai gyakoriságának alakulásáról, a legfrissebb információkról, adatokról, kutatási eredményekről.
- 4) Az orvosi ellátás támogatása a várható CA-s esetek becslése alapján. A VRONY segítségével például becsülhető volt a cardiovascularis CA-s esetek gyakorisága (1% körüli érték), melynek ismeretében gyorsan növelték Magyarországon a szív-műtési kapacitást.
- 5) A különböző CA-egységek népegészségügyi jelentőségének megállapítása. Erre - a WHO megbízásából - először a magyar adatok alapján került sor az összes CA-egységben, nemzetközi együttműködés keretében. Így a WHO és más nemzetközi szervezetek a magyar értékek alapján becsülték a mintegy 50 CA-egység okozta életév-veszteséget és károsodott életév-mennyiséget. Jelenleg a nemzetközi szervezetek, a VRONY adatokat is figyelembe véve, becsülik a ritka CA-k előfordulási gyakoriságát, ugyanis ezekről kevés az ismeretünk.
- 6) Az új genetikai ártalmak alakulásának mérése („monitorozása”).
- 7) A VRONY adatbázis tudományos kutatásra történő hasznosítása. A VRONY együttműködések keretében alapadatokat szolgáltat a tudományos kutatások számára, és kölcsönösen együttműködik a civil beteg-szervezetekkel.
- 8) Adatok nyújtása a prenatális szűrések hatékonyságának elemzéséhez.
- 9) A megelőzés elősegítése.

A II. ábra bemutatja a CA-k bejelentésének országos trendjét, 1986 és 2006 között a VRONY adatai alapján. Az elmúlt tíz év során a bejelentésre került esetek aránya 33%-kal növekedett. Ez a növekedés azonban nem feltétlenül jelenti a CA-val születettek incidenciájának emelkedését, hiszen évről évre javul a bejelentési fegyelem, és a prenatális diagnosztika hatékonysága is jelentősen javult. A 2006-ban észlelt 57,5 ezrelékes rendellenesség gyakoriság több mint háromszorosa az 1997. évi minimum értéknek (16,8 ezrelék), és kétszerese a 2000-ben tapasztalt bejelentési gyakoriságnak (27,1 ezrelék).

A III. táblázatban szerepelnek az 1980 és 1996 közötti, magyarországi éves születésszámok, valamint az archasadékos esetek és az összes CA-s eset száma és születéskori gyakorisága a VRONY adatbázisa alapján. Az archasadékok VRONY-ból becsült ezrelékes előfordulási gyakorisága 1,6 ezrelék, míg az összes CA gyakorisága 35,7 ezrelék.

2. 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, hiszen ezek nélkül nincs mód a „járvány” szanálásra, vagyis az ezt okozó ártalmak megelőzésére. Éppen ezért a különböző rendellenesség egységek idő- és térbeli halmozódásakor mindig külön, ún. ad hoc epidemiológiai vizsgálatot kellett szervezni. Másrészt a CA-s esetek kórokai csak akkor értékelhetők hatékonyan, ha hozzájuk illesztett egészséges újszülöttek édesanyjának családi előzményeivel és terhesség alatti eseményeivel hasonlítjuk össze az ő édesanyjuk hasonló adatait.

Dr. Czeizel Endre az Egészségügyi Minisztérium támogatásával az 1979. évi próba vizsgálatok után 1980. január 1.-vel létrehozta a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletét (FREKF), a Kóroki Monitort^{21,39}. A FREKF legfontosabb célja a rendellenességek okainak feltárása. Az expozíciók közül elsősorban a krónikus és a terhesség alatti akut anyai betegségeket, a terhességi szövődményeket, az anya terhesség alatti gyógyszereszedését, a szülők szociális státuszára vonatkozó információkat foglalja magába. Ezen kívül segítségével ellenőrizhetők a VRONY-nak bejelentett CA-diagnózisok. Egyrészt a szülőket tájékoztatják a bejelentett CA-ról, és kérik annak megerősítését. Másrészt a bejelentés után eltelt hónapokban további orvosi vizsgálatok történnek, amelyek jelenős mértékben pontosíthatják a CA diagnózisát (pl. a cardiovascularis CA-k esetében). Így a FREKF kiválóan alkalmas a VRONY minőségkontrolljára, és az adatok megbízhatóságának javítására is.

A FREKF fejlődési rendellenességgel sújtott eset csoportja a VRONY-ból kerül kiválasztásra. Az esetek lehetnek élve- vagy halvaszülöttek, illetve a magzati diagnosztika után a terhesség második, esetleg harmadik trimeszterében megszakításra kerülő 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. Ez a rövid időintervallum a diagnózis és az

adatkérés között növeli az adatgyűjtés pontosságát, és csökkenti az anya visszaemlékezése miatti torzítást. Így a VRONY-ból a bejelentett CA-s esetek 77%-a került be a FREKF-be a vizsgálati periódusban. (2) Nem vettek át a VRONY-ból 3 olyan CA-egységet, 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 hemangioma. (3) A génmutációk és kromoszóma-aberrációk (kivéve a Down-kórt) okozta multiplex CA-kat kihagyták a FREKF adatbázisából, mivel ezeknek a kóroka ismert, ráadásul kóreredetük a vizsgált CA-s eset fogamzás előtti időszakára vezethető vissza. 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 édesanyákban ugyanolyan emlékezési hatékonysággal lehet számolni, mint a CA-s esetekben, így becsülhető a nem CA-s kontrollok édesanyjának emlékezettorzítása⁷⁰ (ún. recall bias).

Minden FREKF-ben szereplő esethez általában két olyan kontrollt illesztettek a Központi Statisztikai Hivatal Népeségnyilvántartási 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-s 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 szerkesztett kérdőívet, az önkéntes együttműködésüket igazoló nyomtatványt, a gyakoribb anyai betegségeket és gyógyszereket tartalmazó listát, valamint az adott CA-val kapcsolatos ismertetőket. Az ismertető tartalmazta az édesanya gyermekénél előforduló CA feltételezett kóreredetét, a szükséges kezeléseket és rehabilitációs eljárásokat, valamint a megelőzés lehetőségeit a következő terhesség esetében.

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

- i. Retrospektív, az anyától származó információk. Egy szerkesztett, nyomtatott kérdőív kitöltésére kérték fel az édesanyákat, 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 emlékezetük felfrissítése érdekében a kérdőív kitöltése előtt olvassa el a mellékelt gyógyszer és betegség listát.

- ii. Prospektív adatok, orvosi dokumentációk. Az esetek és a kontrollok szüleit megkérték a terhességgel, a szüléssel és az újszülöttel kapcsolatos valamennyi orvosi dokumentáció (terhesgondozási könyv, zárójelentések stb.) másolatának megküldésére. 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.
- iii. 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 terhesgondozási könyv, a szülési zárójelentés és az egyéb orvosi dokumentáció adatait, és a szükségeseket 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 szerintük ez zavarta volna a nem CA-s gyermekek családját. Így egy validációs vizsgálat¹⁹ keretében közülük csak 200 édesanyát látogattak meg, és szerezték be a szükséges adatokat.

1997-ben megváltozott a FREKF adatgyűjtési rendszere, ezért dolgozatomban csak az 1980-1996 közötti adatokat elemeztem. 1997-től a VRONY-ból kiválasztott eseteket a védőnők látogatják meg, majd némileg módosított és bővített kérdőív alapján személyes interjú során veszik fel az adatokat. Az interjú során a terhesgondozási könyvet és a többi orvosi dokumentáció adatait is értékelik. Ezt követően a védőnő választja ki a két, majd később három - nem, születési idő és lakhely szerint - illesztett kontrollt, akiknél nem diagnosztizáltak CA-t. Ezeknek az adatoknak a teljes feldolgozása, és a szükséges adatellenőrzések vizsgálata még folyamatban van, így jövőbeli célunk ezeknek az adatoknak az elemzése. A FREKF 1997 és 2002 között újabb 7079 CA eset és 14448 kontroll adatait foglalja magába.

A III. ábra mutatja be a FREKF kialakulását 1980 és 1996 között, mely végül 22843 CA esetet, 38151 kontrollt foglal magába. 1980 és 1996 között a CA-s esetek 96,3%-ában (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%-ában sikerült a szükséges adatokat

beszerezni, mégpedig 84,0%-ot válaszadás és 11,0%-ot családlátogatás révén. A terhesgondozási könyv az esetek 88,4%-ában, míg a kontrollok 93,8%-ában állt rendelkezésre. Az esetek és Down-kóros kontrollok édesanyja 98,4%-ban járult hozzá gyermeke nevének és címének nyilvántartásához. Az erre engedélyt nem adó édesanyák gyermekeinek a nevét és címét törölték a nyilvántartásokból. A kontrollok nevét és címét nem tartják nyilván.

Végül 1374 CL±CP, illetve 601 CPO eset került át a VRONY-ból a FREKF adatbázisba, és ezeknek az eseteknek a részletes elemzésére került sor.

VII. MÓDSZERTAN

1. Az elemzett expozíciók bemutatása

Céljaim között az alábbi expozíciók vizsgálata szerepelt:

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

2. Használt statisztikai módszerek

A CA-k elemzések során figyelembe kell venni epidemiológiai alapelveket, és mindent meg kell tenni az ún. zavaró hatások korlátozása érdekében^{71,72}. Ezekre törekedtem a vizsgálat tervezésekor, illetve a statisztikai elemzések során. A kutatásaink kivitelezése előtt a következő problémákra próbáltam megfelelő megoldást találni:

- i. Kritikus időszak kiválasztása: Nagyon fontos a vizsgálat megkezdése előtt figyelembe venni, hogy a különböző rendellenességek más és más időszakokban alakulnak ki¹³, így elsősorban abban a „kritikus” időszakban jelentkező rizikótényezők vizsgálatára kell koncentrálnunk. Az izolált CL±CP kritikus időszaka a 49. és a 64. gesztációs nap közé tehető, ha a terhességet az utolsó menstruáció első napjától számoljuk. Ez az időszak a 7,0 és 9,1 terhességi hetek közötti időt jelenti, így az izolált CL±CP vizsgálatánál a terhesség második és/vagy harmadik hónapjában jelentkező expozíciók elemzésére kell összpontosítani. A CPO kritikus időszaka a 70 - 99. gesztációs napok közötti periódus, vagyis a 10,0 - 14,1 terhességi hét. Ezért a különböző expozíciók vizsgálatát a CPO eseteknél a harmadik-negyedik terhességi hónapban kell végeznünk.
- ii. Torzító hatások, ezek típusai és kezelésük az elemzések során^{71,72,80}:

A torzítások a becsült paraméterek szisztematikus hibái, amelyek a következőképpen osztályozhatóak: mintakiválasztási torzítás⁵⁹ (selection bias), információtorzítás (information bias) és zavaró hatás (confounding).

A mintakiválasztási 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. Kutatásainkban a részvételi arány különbözik az esetek és a kontrollok között, hiszen míg a nem válaszoló CA esetek szüleit területi védőnők látogatták meg, és rögzítették az adatokat, addig ez csupán 200 kontroll család esetében valósulhatott meg. Egy hazai validitási vizsgálat¹⁹ azonban kimutatta, hogy nem volt nagy különbség a válaszoló és a nem válaszoló kontrollok között a leggyakrabban használt gyógyszerek tekintetében. Egy jó lehetőség a mintakiválasztási torzítás csökkentésére a case-crossover vagy a case-time-control modell alkalmazása.

Amennyiben az expozíció vagy a kimenetel besorolása téves, akkor ez az eredményeink szisztematikus alul- vagy felülbecsléséhez vezethet, amely információtorzítást eredményez. A téves besorolás kétféle lehet: differenciáló és nem-differenciáló hibás osztályozás. Nem-differenciáló hibás besorolásról beszélünk, amikor a hibás besorolás valószínűsége azonos mértékben érinti az eseteket minden vizsgálati csoportban. A differenciáló információtorzítás eltérően érinti az eset és kontroll csoportokat. A CA-k retrospektív eset-kontroll kutatásainak egy tipikus differenciális információtorzítása a visszaemlékezési torzítás^{70,87} (recall bias), amely abból adódik, hogy az esetek szülei megpróbálják emlékezetüket minél jobban felfrissíteni, hiszen magyarázatot szeretnének találni a történetekre. A kontrollok esetében azonban nem erős a motiváció a pontos visszaemlékezésre⁷⁰. Több lehetőség közül választhatunk a visszaemlékezési torzítás kivédésére. Használhatjuk csak a prospektív adatokat vagy alkalmazhatunk egy rendellenes kontroll csoportot, illetve jó lehetőség a visszaemlékezési torzítás csökkentésére a case-crossover és a case-time-control modellek alkalmazása is. Azonban, ha az esetek és a kontrollok szülei nem emlékeznek egyformán az expozíció idejére (pl. a CA-s esetek szülei ismerhetik a kritikus időszakot), akkor ez a típusú torzítás nem védhető ki e modellek alkalmazásával sem.

A zavaró tényező módosíthatja az expozíció és a kimenetel közötti összefüggés nagyságát a valódi értékhez képest. Definíció szerint a zavaró tényező összefüggésben kell legyen a kimenetellel az expozíciótól mentesek körében (okként és nem a

kimenetel hatásaként), másrészt összefüggésben kell legyen a vizsgált expozícióval a célpopulációban, de nem lehet annak hatása, következménye. A harmadik követelmény, hogy nem lehet közbülső tényező, vagyis 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 kiszűrése rétegezett elemzést vagy többszörös regressziós modelleket használhatunk, melyek korrigált becsléseket eredményeznek. Egy másik hasznos lehetőség a case-crossover és case-time-control modellek alkalmazása, amelyek csökkentik azoknak a tényezőknek a zavaró hatását, amelyek változatlanok maradnak a vizsgálatok során (pl. szociális tényezők, dohányzási és alkoholfogyasztási szokások).

- iii. Referencia csoport kiválasztása: A modern epidemiológiai vizsgálatok nélkülözhetetlen döntése a megfelelő referencia csoport megválasztása⁵⁹. 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 az 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-kat tartalmazza⁵⁹. Az archasadékok vizsgálata során kihasználtam ez utóbbi lehetőséget, és egy rendellenes kontroll csoportot is alkalmaztam, amely tartalmazta az összes egyéb rendellenes esetet.
- iv. Nyers, illetve korrigált esélyhányadosok: Az adatok feldolgozása során nagyon fontos az esetleges zavaró hatások kiszűrése, melynek 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. Az archasadékok kórokainak kutatásában használt és korábban bemutatott logisztikus regressziós modell biztosítja ezt a lehetőséget. Ezáltal a nyers (crude) kockázatok helyett egy korrigált (adjusted) értéket kaphatunk, amelyek

már kiszűrjük a zavaró tényezők hatásait. A vizsgált expozícióink elemzése során mindig korrigált esélyhányadost becsültem, figyelembe véve, hogy az adott esetben mely változók lehetnek zavaró tényezők.

- v. Illesztett (conditional) vagy illesztés nélküli (unconditional) módszerek: 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 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 eredményez torzítatlan becslést. Azonban, amennyiben 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.
- vi. Többszörös összehasonlítás problémája (multiple comparison): A kutatók véleménye megoszlik a többszörös összehasonlítás problémájának fontosságában³³. Amennyiben az elemzések alkalmával egyszerre több kimenetelt, vagy több expozíciót vizsgálunk, akkor célszerű figyelembe venni a többszörös összehasonlításokból származó torzításokat. Ebben az esetben, ugyanis a talált szignifikáns összefüggések nagyobb része tulajdonítható a véletlennek. Több lehetőség kínálkozik az eredmények torzításának kiküszöbölésére. Az egyik legegyszerűbb és sokszor alkalmazott módszer a Bonferroni-korrekción⁷², 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). Az archasadékok epidemiológiájában azonban sokszor olyan ritka a kimenetel és a vizsgált expozíció, hogy nem korrigálnak a többszörös összehasonlításra. A CA-k kórokait kevésbé ismerjük, így minden eredmény - elsősorban a ritka expozíciókra vonatkozó ismeretek - fontos lehet.
- vii. Gén-környezeti interakciók, egyéb interakciók vizsgálata: Az archasadékok elemzése az elmúlt évtizedekben kiterjedt a gének vizsgálatára is, így a kórokok vizsgálata során nagyon fontos figyelembe venni a gén-környezeti interakciók hatásait^{34,49,89}. Számos nemzetközi tanulmány koncentrált ezen interakciók kutatására. Nekünk nem volt lehetőségünk a genetikai faktorok hatásának figyelembe vételére, mivel nem álltak

rendelkezésünkre a részletes adatok. Másfelől az elemzések során fontos a statisztikai interakciók megvizsgálása, hiszen sok esetben eltér az expozíció – kimenetel összefüggés egy másik változó értékeinek függvényében. Az interakciók, hatás módosítások egyik lehetséges kiszűrési módja a rétegzett elemzés alkalmazása, amelynek során külön elemezzük az ok-okozati összefüggéseket a módosító tényező különböző értékeinél.

A Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletének adatbázisából – 1980 és 1996 között – 1374 CL±CP eset, 601 CPO eset, 38151 egészséges kontroll és 20868 rendellenes kontroll adatait dolgoztam fel. Az adatok statisztikai elemzése a SAS 9.1 (SAS Institute, Cary North Carolina, USA) programcsomag segítségével történt. A PROC LOGISTIC és a PROC PHREG eljárásokat alkalmaztam a kockázatbecslések kiszámolása során.

Elsőként a heveny és az idült anyai betegségek előfordulási gyakoriságát számoltam ki az eset és kontroll csoportokban, külön részletezve az archasadékok kritikus időszakában jelentkező betegségeket. A heveny és az idült anyai betegségek kritikus időszakbeli előfordulási gyakoriságának összehasonlítása a CL±CP és a kontroll csoportokban, valamint a CPO és kontroll csoportokban többszörös logisztikus regressziós modellben történt az anyai életkorra, születési sorrendre, anyai foglalkozásra és családi állapotra korrigált esélyhányadosok (használt rövidítés: EH) és 95%-os megbízhatósági tartományai (használt rövidítés: MT) segítségével. Az anyai betegségek közül az influenza, a nátha, a depresszió/pánikbetegség, diabétesz mellitusz és az angina pectorisz esetében részletesebb elemzéseket végeztem. Az influenza és a nátha esetében elsőként illesztett regressziós modellben vizsgáltam az archasadékokkal való összefüggés erősségét. Ezt követően megismételtem az elemzéseket, a lázcsillapítót szedők és a lázcsillapítót nem szedők csoportjában, majd a folsav szedés szerinti bontásban. A depresszió/pánikbetegség vizsgálatát is kiegészítettem az illesztett modellel, és megnéztem az összefüggés alakulását a kezelték és a kezelésben nem részesülők körében. A diabétesz mellitusz és az angina pectorisz esetében megvizsgáltam, hogy mi lehet az összefüggések hátterében, és milyen egyéb rendellenességet okozhatnak. Egy további vizsgálatban elemeztem a terhesség alatti émelygés/hányás és a CA-k (többek között archasadékok) ok-okozati kapcsolatát. Az összefüggést külön értékeltük lányokban és fiúkban. Kiszámoltam az anyai életkorra, születési sorrendre, anya foglalkozására, folsav/multivitamin szedésére, illetve a hányás/émelygésre szedett gyógyszerekre (köztük B6 vitamin) korrigált EH-t és 95%-os MT-t.

A CL±CP, illetve a CPO kritikus időszakában, az anya által szedett gyógyszerek hatásának vizsgálata a gyakorisági táblák létrehozásával kezdődött. Ezt követően logisztikus regressziós modellekben becsültem a korrigálatlan, majd a korrigált EH-t és 95%-os MT-t. Öt gyógyszer kategóriát különböztettünk meg: lázcsillapítók, antibakteriális szerek és gyulladáscsökkentők, nyugtatók és gyógyszerek a terhességi komplikációkra, hormonok, valamint egyéb gyógyszerek. A kategóriákban külön-külön határoztam meg a végső modellben szereplő, zavaró változókat. A CPO és a rendellenes kontrollok adatainak összevetése alkalmával kiterjesztettük az expozíció vizsgált idejét a 2.-4. terhességi hónapokra, hogy lefedjük a legtöbb CA kritikus idejét. Az erős összefüggést jelző gyógyszerek esetében részletesebb vizsgálatokat indítottunk. A visszaemlékezési torzítás csökkentése érdekében összehasonlítottam a csak orvosilag dokumentált gyógyszereket az archasadékos és a rendellenes csoportokban. A phenytoin, fenobarbitál és diazepam esetében megismételtem az elemzéseket a case-time-control modell segítségével. Ezt követően az antiepileptikumok elemzését kiegészítettem a folsav esetleges hatásmódosító szerepének⁴⁶ vizsgálatával.

Végül az anyai jellemzőket (életkor, családi állapot, születési sorrend, foglalkozás) vizsgáltam meg az archasadékos gyermekek két csoportjában és a kontrollok körében. A családi állapotra vonatkozó adatok közül csak az egyedülálló anyák kockázatát tudtam értékelni a további kategóriák kis esetszámai miatt. Gyakorisági táblák és az EH segítségével hasonlítottam össze a különböző csoportokat. A következő lépésben az anyai foglalkozási kategóriák eloszlását értékeltem az eset, illetve kontroll csoportokban, és többszörös logisztikus modellben hasonlítottam össze a két archasadékos csoportban szereplő gyakoriságokat a kontrollok adataival. A foglalkozás elemzésénél az esélyhányadosok korrigálása az anyai életkorra, születési sorrendre, terhesség alatt szedett folsavra/multivitaminra és az apa foglalkozására történt. Megvizsgáltam a terhesség alatti nagy adag folsav (6 mg), majd a multivitamin szedését az esetek és a kontrollok körében a különböző foglalkozási csoportok szerint, majd heterogenitás vizsgálat segítségével összehasonlítottam az EH-kat, hogy kiderüljön, van-e szignifikáns eltérés a folsav szedés tekintetében a foglalkozási kategóriák között.

VIII. KUTATÁSI EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉSÜK

1. Anyai betegségek

Eredmények:

Néhány nemzetközi tanulmány^{29,30,67,74,77} rámutatott az epilepszia és az archasadékok kapcsolatára, azonban kevés vizsgálat foglalkozik átfogóan a terhesség alatti más anyai betegségek ajak- és szájpadhasadék kialakulásában játszott szerepével.

Az anyai betegségek két nagy csoportját elemeztem. Elsőként a terhesség alatti heveny anyai betegségeket vizsgáltam, amelyek akkor jelenthetnek esetleges teratogén hatást, ha a vizsgált CA kialakulásának időszakában (kritikus periódusban) fordultak elő. Az izolált CL±CP vizsgálatánál a terhesség második és/vagy harmadik hónapjában jelentkező heveny anyai betegségeket elemeztem. A heveny anyai megbetegedések vizsgálatát a CPO eseteknél a harmadik-negyedik terhességi hónapban végeztem. Az idült anyai betegségek a fogamzást megelőző időszakban és a terhesség alatt folyamatosan jelen vannak, így biztosan kifejthetik esetleges teratogén hatásukat az archasadékok kialakulása szempontjából kritikusnak tartott időszakban.

A terhesség második és/vagy harmadik hónapjában jelentkező heveny anyai betegségek előfordulási gyakorisága a CL±CP és az egészséges, illetve rendellenes kontroll csoportban a IV. táblázatban látható. A heveny anyai betegségek közül az influenza, a megfázás (csaknem mindig másodlagos szövődeményekkel), az orofaciális herpesz (aminek a recidíváját csaknem mindig igazolhatóan lázas betegség váltotta ki) és általában hasmenéssel és lázzal járó heveny gyomor-, bélhurut mutattak szoros összefüggést a CL±CP kialakulásával mindkét referencia csoporttal történő összehasonlítás után. A hörghurut (EH és 95%-os MT: 2,3 ; 1,0-5,3) és a húgyhólyaggyulladás (EH és 95%-os MT: 1,7 ; 1,1-2,5) szignifikánsan gyakrabban fordult elő a CL±CP csoportban, mint az egészséges kontrollok körében, azonban a rendellenes kontroll csoporttal összehasonlítva nem tapasztaltam nagyobb eltérést.

A V. táblázat az izolált CPO kritikus periódusában előforduló heveny anyai betegségek eloszlását mutatja be a három vizsgálati csoportban, valamint a CPO esetek és kontroll csoportok összehasonlításának eredményeit tünteti fel. Az influenza (EH és 95%-os MT: 1,6 ; 1,0-2,6), a megfázás (EH és 95%-os MT: 1,5 ; 1,0-2,2) és a húgyhólyaggyulladás (EH és 95%-os MT: 2,1 ; 1,2-3,5) esetében szignifikánsan magasabb volt a CPO

kialakulásának kockázata az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. A rendellenes kontroll csoporttal történő összehasonlítás során három betegség mutatott összefüggést a CPO kialakulásával: az influenza (EH és 95%-os MT: 1,6 ; 1,1-2,3), az arcüreggyulladás (EH és 95%-os MT: 3,5 ; 1,4-8,8) és a hörghurut (EH és 95%-os MT: 2,2 ; 1,0-4,7).

Az idült anyai betegségek megoszlása hasonló volt a $CL \pm CP$ és a CPO csoportokban, így az esetszám növelése érdekében a két csoportot összevontan elemeztem. A VI. táblázat az idült anyai betegségek előfordulási gyakoriságát mutatja be az archasadékos csoportban és a két kontroll csoportban. Az epilepszia (egészséges kontrollal EH és 95%-os MT: 3,5 ; 2,0-6,3, rendellenes kontrollal EH és 95%-os MT: 2,7 ; 1,5-4,8) és az angina pectorisz (egészséges kontrollal EH és 95%-os MT: 11,9 ; 4,8-29,4; rendellenes kontrollal EH és 95%-os MT: 6,0 ; 2,5-14,3) szignifikáns eltérést mutatott mindkét kontroll csoporthoz való viszonyítás során. Az egészséges kontrollokkal történő összehasonlítás során a depresszió/pánikbetegség esetében volt kimutatható még kockázat növekedés (EH és 95%-os MT: 2,0 ; 1,3-3,1).

A diabétesz mellitusz elemzése során feltűnt a nagy eltérés a két kontroll csoporttal történő összehasonlítás eredményei között. Magas, de nem szignifikáns kockázatot tapasztaltam az egészséges kontrollokkal történő összehasonlítás során (EH és 95%-os MT: 2,2 ; 0,9-5,1), ami 1,3 ; 0,5-2,9-re csökkent a rendellenes kontrollokat használva referenciaként. Ezért egy további kutatásban megvizsgáltam a diabétesz mellitusz és általában a CA-k kapcsolatát. Eredményeink megerősítették, hogy a diabétesz mellitusz több CA-val (pl. szívrendellenességek, többszörös fejlődési rendellenességek) van szignifikáns kapcsolatban, így a rendellenes kontroll csoport nem lehet megfelelő referencia az archasadékok és a diabétesz mellitusz kapcsolatának vizsgálatakor.

Az influenza és az archasadékok kapcsolatának elemzése során felfigyeltünk a lázcsillapítók esetleges hatásmódosító szerepére, ezért az elemzéseket megismételtem azok körében, akik szedtek lázcsillapítót a második és/vagy harmadik terhességi hónapban, valamint azok között, akik nem szedtek lázcsillapítót a kritikus periódusban. Eredményeink szerint az archasadékok kockázata az anyai influenza után szignifikánsan magasabb volt, ha az anya nem szedett lázcsillapítót a kritikus időszakban ($CL \pm CP$ esetében az EH és 95%-os MT: 3,3 ; 2,4-4,7, CPO esetében az EH és 95%-os MT: 2,5 ; 1,4-4,5). Azonban nem találtam szignifikáns különbséget akkor, ha az anya szedett lázcsillapítót ($CL \pm CP$ esetében az EH és 95%-os MT: 1,4 ; 0,8-2,5, CPO esetében az EH és 95%-os MT: 1,3 ; 0,6-2,9).

A kritikus időszakban szedett lázcsillapítók hatásmódosító szerepéről tanúskodnak a megfázás elemzése során tapasztalt eredményeink is. Az archasadékok és a nátha között tapasztalt szignifikáns ok-okozati összefüggés eltűnt a lázcsillapítót szedők körében ($CL \pm CP$

esetében az EH és 95%-os MT: 1,4 ; 0,9-2,2, CPO esetében az EH és 95%-os MT: 1,2 ; 0,6-2,4). Azonban azoknál, akik nem szedtek lázcsillapítót, továbbra is pozitív összefüggést találtunk (CL±CP esetében az EH és 95%-os MT: 2,9 ; 2,4-3,6, CPO esetében az EH és 95%-os MT: 1,7 ; 1,2-2,5).

A pánikbetegség és a CL±CP kapcsolatát külön elemzésben megvizsgáltam a kezelték (elsősorban benzodiazepinekkal kezelték) csoportjában és azok körében, akik nem részesültek kezelésben. Itt is különbséget találtam a kezelték és a nem kezelték csoportja között: a CL±CP kockázata kezelés esetén 1,5 ; 0,7-3,2, míg ha elmaradt a kezelés, akkor az EH és 95%-os MT: 3,1 ; 1,4-6,9 volt.

Egy további illesztett kutatásban megvizsgáltuk a terhesség alatti émelygés/hányás és a CA-k ok-okozati összefüggését. Korrigált eredményeink szerint az archasadékos csoportokban ritkábban jelentkezett a terhesség alatti émelygés, hányás, mint az egészséges kontrollok körében. A CL±CP esetében a korrigált EH és 95%-os MT: 0,5 ; 0,4-0,7 volt, míg CPO esetében az EH és 95%-os MT: 0,5 ; 0,3-0,9.

Megbeszélés:

A heveny anyai megbetegedések vizsgálata során egy korábbi tanulmány⁹² már bemutatta a nátha és az archasadékok kapcsolatát. Vizsgálataim eredményei is arra utalnak, hogy néhány heveny, terhesség alatti anyai betegség növelheti a CL±CP és CPO kialakulásának kockázatát. Azonban a fertőző heveny anyai betegségek vizsgálatánál nagyon fontos figyelembe venni és elkülöníteni a különböző kórokozók, a láz^{31,37}, valamint a gyógyszerek okozta hatásokat is. Feltételezéseink szerint a láz állhat a fertőző heveny betegségek esetleges teratogén hatása mögött, és ezzel magyarázható az izolált CL±CP és CPO kialakulásának magasabb kockázata. Eredményeim szerint a CL±CP és a CPO kockázata az anyai influenza után szignifikánsan magasabb volt, ha az anya nem szedett lázcsillapítót, azonban nem találtam szignifikáns különbséget, ha az anya szedett lázcsillapítót az archasadékok kritikus periódusában, és ez alátámasztotta korábbi feltevéseinket. Hasonló eredményeket tapasztaltam a nátha rétegezett elemzése során. Fontos lenne a megelőzés érdekében az influenza elleni védőoltás bevezetése a gyermeket tervező nők körében, valamint a terhesség alatti láz gyors és megfelelő kezelése a lázzal járó megbetegedések diagnosztizálása után.

Az idült anyai betegségek közül az epilepszia mutatott szoros összefüggést az archasadékok kialakulásával. Korábbi tanulmányok^{29,30,47,54,67,74,77} is kimutatták, hogy az

epilepszia és elsősorban az antiepileptikumok fontos kóroki szerepet játszanak a CA-k kialakulásában, amint azt a később bemutatott eredményeink is alátámasztják. Azonban az antiepileptikumok (pl. phenytoin⁴¹) szedése a terhesség alatt elsősorban többszörös CA-t okozhat, amelynek alkotó rendellenessége lehet az archasadék is. Az epilepszia önmagában, kezelés nélkül is okozhat izolált archasadékokat³⁰, azonban egy későbbi tanulmány⁴⁷ csak az antiepileptikumok teratogén ártalmáról számol be.

A depresszió és általában a pánikbetegségek esetében is tapasztaltam kockáztnövekedést, azonban ebben az esetben nehéz elkülöníteni a betegség, a kezelés, valamint az életviteli faktorok (pl. alkoholfogyasztás) hatását. A pánikbetegségek esetleges kedvezőtlen hatása a CL±CP kialakulása szempontjából szignifikánsan csökkenthető a megfelelő gyógyszeres kezeléssel. További vizsgálatok szükségesek a pánikbetegség és az CL±CP ok-okozati kapcsolatának tisztázására.

Az anyai szívkoszorúér-megbetegedés, azaz az angina pectorisz^{44,55} és az izolált archasadékok kialakulása közötti esetleges összefüggés meglepő eredmény^{4,61,62}, amelynek megerősítése vagy elvetése nagyobb esetszámon történő további kutatásokat igényel. Ez az anyai betegség vizsgálati anyagunkban csupán 6 CL±CP és 2 CPO esetben fordult elő, és a diagnózissal kapcsolatos részletes információk nem álltak a rendelkezésünkre. Meglepő azonban, hogy a többi CA-val nem találtam szignifikáns összefüggést. Megfontolandó, hogy mi állhat az összefüggés hátterében, valóban ok-okozati kapcsolatról van szó, vagy esetleg a gyógyszeres kezelés, életviteli változók, illetve a figyelembe nem vett zavaró tényezők hatása. A kis esetszám miatt nem volt lehetőségem a gyógyszeres kezelés szerinti rétegzett elemzés elvégzésére, azonban a használt gyógyszereknek (pl. nitrátok) nem ismert az esetleges teratogén ártalma és az archasadékokkal való kapcsolata. Néhány fontos, potenciális zavaró tényező (pl. dohányzás) hatását nem tudtam kiszűrni, amely befolyásolhatja a vizsgált összefüggés eredményét. Sajnos a gén-környezeti interakciók vizsgálatát nem tudtuk elvégezni, pedig az a feltevésünk, hogy a talált erős összefüggés hátterében egy olyan gén-környezeti hatás állhat, amelynek fontos szerepe van mind az angina pectorisz, mind az archasadékok kialakulásában. Következtetésül elmondhatjuk, hogy további vizsgálatokra lenne szükség az eredményeink megerősítésére vagy elvetésére, illetve a hipotézisünk tesztelésére.

Az émelygés, hányinger a leggyakoribb terhességi komplikáció. Eredményeink egy fordított összefüggést mutattak a terhesség alatti hányás, émelygés és archasadékok előfordulása között. Az irodalomban szereplő eredmények nem egységesek, vannak olyan

tanulmányok, amelyek szintén kimutatták ezt az érdekes összefüggést⁸⁴, mások viszont nem^{56,86}. Ezért, ezen inverz kapcsolat megerősítése vagy elvetése további kutatásokat igényel.

2. Gyógyszerek

Eredmények:

Az archasadékok és a terhesség alatti gyógyszeres kezelések, mint például a diazepam kapcsolatával már számos közlemény¹⁵ foglalkozott, azonban a terhesség alatt szedett összes gyógyszer átfogó elemzésére kevés vizsgálat vállalkozott. Kutatásaimban azokat a gyógyszereket vizsgáltam, amelyeket az eseteknek legalább 0,5%-a szedett a terhesség alatt. A gyógyszereszedésnél is figyelembe vettem a két nagy archasadékos csoport kritikus időszakát, így a CL±CP elemzésekor a gyógyszereszedési idő a II.-III. terhességi hónap volt, míg a CPO esetében a III.-IV. hónapokban szedett gyógyszereket vizsgáltam. Referencia csoportként az egészséges kontrollok és az egyéb rendellenességgel sújtott kontrollok szolgáltak.

A CL±CP csoport vizsgálata során öt olyan gyógyszert találtam, amelyet a kritikus időszakban szignifikánsan gyakrabban szedtek a CL±CP esetek összehasonlítva mindkét kontroll csoporttal (VII. táblázat). Eszerint az amoxicillin, diazepam, tietilperazin, oxprenolol és phenytoin esetében tapasztaltam kockázatnövekedést. Másrészt eltérés mutatkozott a CL±CP és az egészséges kontroll csoportok összehasonlítása során a következő gyógyszerek használatában: aminophenazone (EH és 95%-os MT: 1,7 ; 1,2-2,4), metamizole – koffein - drotaverine (Quarelin, Chinoin; EH és 95%-os MT: 1,8 ; 1,0-3,2) és a fenobarbitál (EH és 95%-os MT: 2,1 ; 1,2-3,8) esetében. Azonban ezek az eltérések már nem voltak szignifikánsak az egyéb rendellenes kontroll csoporttal történő összehasonlítás során.

A VIII. táblázat az anya által szedett gyógyszerek előfordulási gyakoriságát mutatja be a CPO kialakulásának kritikus időszakában. A CPO elemzésekor két olyan gyógyszert találtam, amelyek használata mindkét kontroll csoporttól szignifikáns eltérést jelzett: oxitettraciklin (egészséges kontrollal EH és 95%-os MT: 4,3 ; 1,5-12,0; rendellenes kontrollal EH és 95%-os MT: 2,6 ; 1,2-5,7) és karbamazepin (egészséges kontrollal EH és 95%-os MT: 13,7 ; 3,9-47,5; rendellenes kontrollal EH és 95%-os MT: 8,4 ; 2,4-29,8). Ezen kívül a paracetamol (EH és 95%-os MT: 3,7 ; 1,1-12,0), klórdiazepoxid (EH és 95%-os MT: 2,9; 1,1-7,9), prometazin (EH és 95%-os MT: 1,4 ; 1,0-1,9), allylestrenol (EH és 95%-os MT: 1,4 ;

1,0-1,8), és oxprenolol (EH és 95%-os MT: 3,6 ; 1,1-11,7) használata gyakoribb volt a CPO csoportban, mint az egészséges kontrollok körében.

A magasabb kockázattal járó gyógyszerek elemzését megismételtem az orvosilag dokumentált gyógyszerek elemzésével (IX. táblázat), hogy megerősítsük vagy elveszük a kapott eredményeinket. Referencia csoportként az egyéb rendellenességgel sújtott kontrollokat használtam, csökkentve ezáltal a visszaemlékezési torzítást. Ez a vizsgálat megerősítette az amoxicillin (EH és 95%-os MT: 5,4; 1,9-15,4), oxprenolol (EH és 95%-os MT: 2,8 ; 1,2-6,6), phenytoin (EH és 95%-os MT: 4,4 ; 2,1-9,1) és tietilperazin (EH és 95%-os MT: 2,1 ; 1,2-3,7) kedvezőtlen hatását a $CL \pm CP$ kialakulására, valamint a karbamazepin (EH és 95%-os MT: 8,4 ; 2,4-29,8) és oxitetracliklin (EH és 95%-os MT: 2,6; 1,2-5,7) CPO kialakulásában játszott szerepét.

A phenytoin, fenobarbitál és diazepam vizsgálatát megismételtem a case-time-control modellben, hogy kizárjam a terhesség alatt nem változó zavaró tényezők hatását. A phenytoin esetében értékelhetetlenül kicsi volt azon párok száma, akik csak a kockázati intervallumban szedték a gyógyszert, illetve akik csak a referencia intervallumban. Ezzel szemben a fenobarbitál értékelésekor az EH és 95%-os MT: 1,4 ; 0,5-4,2 volt a $CL \pm CP$ esetében, míg a CPO elemzésekor 0,6 ; 0,1-3,9. A diazepam és $CL \pm CP$ szignifikáns kapcsolatot jelezett (EH és 95%-os MT: 1,8 ; 1,1-2,8), azonban a CPO esetében nem találtam lényeges eltérést (EH és 95%-os MT: 0,7 ; 0,3-1,9).

A magasabb kockázatot jelentő antiepileptikumok (karbamazepin, fenobarbitál, phenytoin, primidone) elemzése során megvizsgáltam a folsav hatásmódosító szerepét, és az elemzéseket megismételtem a folsavat szedők és a folsavat nem szedők körében. Azt tapasztaltam, hogy a kritikus időszakban szedett folsav csökkentheti az antiepileptikumok kedvezőtlen hatását, azonban nem tudja teljesen kivédeni azt. A $CL \pm CP$ esetében a folsavat szedők körében az EH és 95%-os MT: 2,4 ; 0,9-5,9, míg a nem szedők esetében 3,0 ; 1,7-5,2 volt. A folsavat szedők között a CPO kockázata 1,1 ; 0,2-8,2, míg a folsavat nem szedők körében az EH és 95%-os MT: 2,6 ; 1,0-6,3 volt.

Megbeszélés:

A gyógyszerek elemzése során tapasztalt eredményeink megerősítették a két jól ismert antiepileptikum, a phenytoin^{41,63,64} és karbamazepin^{14,27} teratogén hatását. Kezdetben csak a kezeletlen epilepsziát jelölték meg, mint az archasadékok kialakulásának egyik okát, azonban később igazolódott az antiepileptikumok kedvezőtlen hatása is^{63,64}. Eredményeink szerint a

folsav szedése csökkentheti az antiepileptikumok kedvezőtlen hatását, azonban nem képes teljesen kivédeni azt.

A penicillin származékoknak nem ismert az esetleges teratogén hatása a CA-kra. Egy randomizált vizsgálat⁶ nem talált összefüggést a CA-k és az amoxicillin között, és egy, a penicillin származékokat kutató csoport⁴³ sem talált ok-okozati összefüggést. Ez utóbbi azonban az amoxicillint önmagában nem értékelte. Ezen eredményeink megerősítése vagy elvetése további vizsgálatokat igényel.

A terhesség alatt szedett oxprenolol, amelyet a terhesség alatti magas vérnyomás kezelésére ajánlanak, és a CA-k kapcsolatáról kevés tanulmány szól⁵. Gallery 1985-ös vizsgálata³⁶ szerint az oxprenolol bejut a placentába, azonban nem ismert a CA-val való kapcsolata. Különösen a kritikus időben szedett oxprenolol hatásai ismeretlenek⁵.

A CPO és az oxitetraciklin kapcsolata^{2,11,20} nem meglepő, hiszen az oxitetraciklin szerepel a humán teratogének listáján.

Egy korábbi eset-kontroll vizsgálat²⁵ hazai adatokon már kimutatta a CL±CP és a tietilperazin ok-okozati összefüggését az első trimeszterben. A kritikus időszakra szűkített eredményeink megerősítették ezt a kapcsolatot. 1974-ben Szabó és Brent⁸¹ egerekben és patkányokban is kimutatta a gyógyszer és az archasadékok ok-okozati összefüggését.

Egy gyengébb összefüggést találtam a diazepam és CL±CP között, amelyet azonban nem erősítettek meg az orvosilag dokumentált adatok eredményei. Egy korábbi vizsgálat¹⁵, amelyet nem-pszichiátriai esetek körében végeztek, sem mutatta ki ezt az összefüggést. Az esetleges torzító hatások kivédésére szolgáló case-time-control módszer eredményei is megerősítették a kapcsolat fennállását.

Következtetésként elmondhatom, hogy a terhesség kritikus időszakában szedett gyógyszereknek csupán limitált szerepe lehet az archasadékok kialakulásában.

3. Szociális helyzet

Eredmények:

Az X. táblázat bemutatja az anyai jellemzőket a négy vizsgálati csoportban. Az anyai életkor és a születési sorrend szignifikánsan magasabb volt a CL±CP és a CPO csoportokban, mint az egészséges és rendellenes kontrollok körében. Az egyedülálló édesanyák aránya szintén magasabb volt az archasadékos gyermekek csoportjában.

A foglalkozások első osztályozása a brit Stevenson nevéhez fűződik³². A FREKF-ben használt csoportosítás részben ezen az osztályozáson alapszik, és hét foglalkozási kategóriát foglal magába, amely erősen korrelál az iskolai végzettséggel: az értelmiségi (több mint 12 osztály), a hivatalnok (általában 12 osztály), a szakmunkás (10-12 osztály), a betanított munkás (körülbelül 8 osztály), a segédmunkás (kevesebb, mint 8 osztály), a háztartásbeli, valamint a diákokat, munkanélkülieket és a korai nyugdíjasokat is magába foglaló egyéb kategóriát.

A XI. táblázat tartalmazza az anya hét foglalkozási kategóriáját és az összehasonlítások eredményét. Eredményeink szerint az értelmiségiek (CL±CP esetében az EH és 95%-os MT: 0,5 ; 0,4-0,6; CPO esetében az EH és 95%-os MT: 0,6 ; 0,4-0,8) és a hivatalnokok aránya (CL±CP esetében az EH és 95%-os MT: 0,7 ; 0,6-0,8; CPO esetében az EH és 95%-os MT: 0,7 ; 0,6-0,9) szignifikánsan kisebb, míg a segédmunkások (CL±CP esetében az EH és 95%-os MT: 1,3 ; 1,1-1,6; CPO esetében az EH és 95%-os MT: 1,7 ; 1,3-2,3) és háztartásbeliek aránya (CL±CP esetében az EH és 95%-os MT: 1,7 ; 1,4-2,1; CPO esetében az EH és 95%-os MT: 1,5 ; 1,1-2,1) szignifikánsan nagyobb volt mindkét archasadékos csoportban az egészséges kontrollokkal összehasonlítva. Ezzel szemben a CL±CP és a CPO csoportok összevetése a rendellenes kontrollokkal nem mutatott szignifikáns eltérést.

Megbeszélés:

A szülői szociális helyzet és az archasadékok kialakulásának kapcsolatával számos nemzetközi vizsgálat^{8,9,58,76} foglalkozott, azonban ahogyan Mossey és Little⁶⁵ is megállapította: "A szociális státusz és az archasadékok kapcsolatára vonatkozó ismereteink hiányosak". Több nemzetközi tanulmány^{8,9,58,76,88} bebizonyította, hogy a munkanélküli és a szakképzetlen édesanyák között, valamint a rossz lakáskörülmények között élő szülők körében magasabb arányban születnek archasadékos gyermekek. Ezzel szemben, egy brit vizsgálat⁸⁵ nem talált szignifikáns összefüggést a szociális státusz és az archasadékok között, azonban ez a tanulmány viszonylag kis számú (44 ajakhasadékos és 29 szájpaddhasadékos) esetet vizsgált.

Eredményeink szerint az archasadékos gyermeket szült édesanyák szignifikánsan alacsonyabb képzettséggel rendelkeztek, mint az egészséges kontroll gyermekek szülei. Az anya szociális helyzetének és az archasadékok kialakulásának kapcsolatára vonatkozó eredményeink megerősítik a nemzetközi irodalomban fellelhető tanulmányok^{8,9}

következtetéseit. Ezek a vizsgálatok a szülői szociális státusz különböző mutatóit értékelik, így nem lehetséges az eredmények pontos és megfelelő összevetése. Ezért nagyon fontos lenne egy a szülői foglalkozást is magába foglaló, nemzetközileg szabályozott és elfogadott indikátor kidolgozása a családi szociális státusz leírására, definiálására és bevezetésére a CA-k epidemiológiájába. Másrészt a CL±CP és CPO születéskori előfordulási gyakorisága világszerte változó értékeket mutat⁵⁰, amely lehetséges, hogy részben a különböző populációk eltérő szociális helyzetével magyarázható.

4. Folsav, multivitamin

Eredmények:

A következő lépésben a terhesség alatti nagy dózisú folsav (6 mg) szedését hasonlítottam össze a négy vizsgálati csoportban (XII. táblázat). A legmagasabb folsav gyakoriságot az egészséges kontroll csoportban találtam, míg a legalacsonyabb a CPO csoportban jelentkezett. Nem találtam szignifikáns eltérést az archasadékos csoportok és a rendellenes kontroll csoport között. A folsav szedése szignifikánsan gyakoribb volt az egészséges kontroll csoportban, mint a CL±CP (EH és 95%-os MT: 0,8; 0,7-0,9), illetve CPO (EH és 95%-os MT: 0,8; 0,7 - 0,9) gyermeket szült édesanyák körében, megerősítve ezáltal a terhesség alatt szedett folsav archasadékokra gyakorolt védő hatását. Megvizsgáltam továbbá, hogy a folsav szedésének gyakorisága miként változott a foglalkozási csoportok szerint. Azt tapasztaltam, hogy az értelmiségiek szignifikánsan kevesebb folsavat szedtek mindkét archasadékos csoportban (CL±CP esetében az EH és 95%-os MT: 0,5 ; 0,3-0,7; CPO esetében az EH és 95%-os MT: 0,6 ; 0,3-0,9), mint az egészséges kontroll csoportbeli értelmiségi édesanyák. Ugyanez a jelenség figyelhető meg a CPO csoportbeli szakmunkás édesanyák mindkét kontroll csoporttal történő összehasonlítása során is (egészséges kontrollal EH és 95%-os MT: 0,6 ; 0,4-0,7; rendellenes kontrollal EH és 95%-os MT: 0,6 ; 0,5-0,8). A foglalkozási kategóriákban szereplő esélyhányadosok heterogenitási vizsgálata (CL±CP esetében $p = 0,02$, a CPO csoportban $p = 0,01$) azt mutatja, hogy szignifikáns eltérés van a folsav használatának tekintetében a különböző foglalkozási csoportok között.

A XIII. táblázatban bemutatjuk a multivitamin szedésének megoszlását a különböző vizsgálati csoportokban az anya foglalkozása szerint. Általános tapasztalat volt, hogy 1980 és 1996 között kevés anya szedett multivitamint a terhesség során. A csoportok közötti eltérések

nem voltak jelentősek, csupán egy szignifikáns eltérést tapasztaltam: a szakmunkás CPO esetek édesanyja szignifikánsan kevesebb multivitamint szedett a terhesség alatt, mint amit az egészséges és rendellenes kontroll csoportban észleltem. Ez a különbség eredményezte a CPO csoport egészséges kontrollokkal történő összehasonlítása során észlelt szignifikáns eltérést is (EH és 95%-os MT: 0,5; 0,3-0,7). A foglalkozási kategóriákban szereplő esélyhányadosok heterogenitási vizsgálata során nem találtam statisztikailag szignifikáns eltérést.

Megbeszélés:

A folsav védő hatása igazolt és elfogadott a velőcső-záródási rendellenességek megelőzésében^{26,66}, ezzel szemben még mindig vitatott az archasadékok és egyéb CA-k kialakulásában játszott szerepe^{23,75}. Először Tolarova⁸² ismertette, hogy a nagy adag folsav más vitaminokkal kombinálva képes a $CL \pm CP$ ismétlődését szignifikánsan csökkenteni. Ezt követően számos nemzetközi tanulmány bebizonyította, hogy az alacsony folsav szint következtében növekszik a vérplazma homocisztein koncentrációja, amely egyike lehet az archasadékok kialakulásához vezető kockázati tényezőknek.

Egy hazai vizsgálat²³ is kimutatta, hogy a nagy adag folsav szedése a terhesség első trimeszterében csökkentheti az archasadékok kialakulásának kockázatát, azonban ezek az eredmények nem terjedtek el a magyar köztudatban. Vizsgálataim eredményei szerint a folsavszedés aránya szignifikánsan alacsonyabb volt az archasadékos eseteknél, és ez a különbség elsősorban az értelmiségi édesanyák körében szembetűnő. Közegészségügyi információk és oktatási eszközök segítségével kellene felhívni a gyermeket tervező családok figyelmét a folsav bizonyos CA-k kockázatát csökkentő hatására, például az archasadékok kialakulásának megelőzésében játszott szerepére.

5. Általános megbeszélés

A tanulmány eredményeinek értékelésekor elsőként a vizsgálati anyag és a kutatási módszerek előnyeit és hátrányait szükséges értékelni. Elsőként a kutatásaink gyenge pontjait szeretném bemutatni:

- i. Eredményeinket befolyásolhatja az anyák emlékezet torzítása. A rendellenes gyermeket szült anyák ugyanis állandóan kutatnak az emlékezetükben a lehetséges okok után, míg a kontrollok szülei a jelenben élnek. Így a terhesség

alatti eseményeket illetően az esetek csoportjában sokkal megbízhatóbb válaszok várhatók. A visszaemlékezési torzítás kivédését szolgálja a rendellenes-kontroll csoport használata.

- ii. Amíg az archasadékkal született gyermekek csoportjában a nem válaszoló anyáknál családlátogatás keretében sor került a kérdőív kitöltésére, addig a kontrollok 0,4%-ánál történt utólagos adatpótlás, ami az adatokban egy sajátos aszimmetriát, minta-kiválasztási torzítást okozhat. Egy validációs vizsgálat szerint azonban a válaszoló és nem-válaszoló édesanyák betegség gyakorisága és gyógyszereszedése nem különbözött jelentősen.
- iii. A szülő foglalkozása nagyon jó indikátora a szociális helyzetnek, azonban előnyös lett volna más szociális státuszra jellemző mutatókat (pl. a család keresete, lakáskörülmények) is értékelni, de ezek nem álltak a rendelkezésemre.
- iv. Néhány, az archasadékok kialakulásában fontos szerepet játszó kockázati tényező^{42,53,90,91} (pl. terhesség alatti dohányzás, alkoholfogyasztás, gén-környezeti interakciók) nem állt a rendelkezésünkre, ezért a becsült eredményeket nem lehetett korrigálni ezekre a változókra. Egy korábbi vizsgálatban kimutattuk, hogy az anyák által bejelentett retrospektív dohányzási és alkoholfogyasztási adatok nem voltak megbízhatók¹⁸. A case-time-control módszer azonban bizonyos expozíciók vizsgálatánál kiszűrheti az időben állandó változók zavaró hatását.
- v. Az ok-okozati kapcsolatok elemzése során nem tudtuk figyelembe venni a többszörös összehasonlításokat a kis esetszámok miatt.

A tanulmánynak azonban számos előnye is van, ezeket szeretném bemutatni:

- i. A vizsgálati anyag a VRONY-ból származott. A VRONY a magyar népesség egészségére alapozott¹⁷ és számos forrásból táplálkozó, orvosok által szolgáltatott adatbázis, amelyben a CA-diagnózisok csak előzetes szakmai ellenőrzés után kerültek elfogadásra. Mindezeknek köszönhetően - a WHO illetékeseinek véleménye szerint - az 1980-as években a VRONY a világ legszínvonalasabb CA-regiszterévé vált.
- ii. A kutatás közvetlen adatbázisa a FREKF, amely jelenleg a világ egyik legnagyobb esetszámú eset-kontroll CA-rendszere, amelyben a megfelelő

- kontroll csoportok lehetőséget kínálnak a kórokok vizsgálatára és a kockázatbecslésre.
- iii. 1374 CL±CP eset és 601 CPO eset került értékelésre az etnikailag többnyire homogén, európai eredetű magyarságban.
 - iv. Az archasadék diagnózisokat orvosok jelentették be, de a nyilvántartásba vétel előtt ellenőrzésre kerültek. A FREKF-nek köszönhetően lehetőség nyílt a nyilvántartott diagnózisok szülők által történő megerősítésére, illetve az újabb orvosi vizsgálatok eredményei alapján, ha szükséges volt, módosításukra. Mindezeknek köszönhetően a CA diagnózisok validitása nemzetközi összehasonlításban is igen jónak mondható.
 - v. Az egészséges kontroll csoport nagyszámú (38151) újszülöttet tartalmazott, akiknek nem volt CA-ja, és akiket nem, születési hely és a szülők lakhelye szerint illesztettek az esetekhez. A szükséges személyi, családi, orvosi és expozíciós adatok begyűjtése azonos módszerrel történt, mint az archasadékos CA-k esetében. Az illesztett kontroll csoport lehetővé tette a CA-k kórokainak vizsgálatát.
 - vi. A 20868 rendellenes-kontroll nem archasadékban szenvedett, de a szükséges adatok begyűjtése teljesen hasonló módszerrel történt, mint az archasadékok esetében. Így a kontrollok édesanyjában jelentkező esetleges emlékezettorzítás becsülhetővé, illetve kiküszöbölhetővé vált.
 - vii. Az esetek és rendellenes kontrollok adatbázisának a teljessége (96%) a nemzetközi szakirodalomban páratlan.
 - viii. Az expozíciós adatok (anyai betegségek, gyógyszereszedések, stb.) jó része, a születéskori változók (születési súly, gesztációs idő, stb.) pedig teljes egészében prospektív, orvosilag dokumentált adatokon nyugszanak.
 - ix. Az expozíciók értékelésekor figyelembe vettem az archasadékok kritikus időszakát, eszerint a CL±CP elemzése csak a II. és III. gesztációs hónap figyelembe vételével történt, míg a CPO esetében a III. és IV. terhességi hónapot értékeltem.
 - x. A lehetséges kóroki összefüggéseket befolyásoló ún. zavaró (confounder) tényezők nagy része rendelkezésemre állt, és a korrigált EH kiszámításakor hasznosíthatók voltak. Az esetleges kockázati és zavaró tényezők ismerete növeli az adatok megbízhatóságát és a becsült eredmények pontosságát.

- xi. Az adatok statisztikai feldolgozása során a legkorszerűbb módszereket, eszközöket és jól kidolgozott elemzési terveket alkalmaztam.

IX. LEGFONTOSABB KONKLÚZIÓK

- A. A vizsgálatok során nagyon fontos a legalkalmasabb statisztikai módszerek kiválasztása, és az esetleges torzító hatások megfelelő kezelése a tervezés és az elemzések során.
- B. A megfelelő kritikus időszak megválasztása nagyon fontos az ok-okozati összefüggések vizsgálata során. Az első trimeszter koncepció idejét múlt, és elsősorban az adott CA kialakulási időszakára kell koncentrálni.
- C. Az anyai angina pektorisz növelheti az archasadékok kialakulásának kockázatát. Ennek megerősítése vagy elvetése azonban további kutatásokat igényel.
- D. Az anyai influenza és az egyéb fertőző heveny betegségek növelhetik az archasadékok kialakulásának kockázatát. Ez a hatás elsősorban a lázzal magyarázható. Fontos lenne a megelőzés érdekében az influenza elleni védőoltás bevezetése a gyermeket tervező nők körében, valamint a láz megfelelő és gyors kezelése az influenza diagnosztizálása után. Sok esetben, ugyanis a megnövekedett kockázat csökkenthető a megfelelő gyógyszeres kezelés segítségével.
- E. Néhány anyai betegség (elsősorban idült betegségek, pl. epilepszia) növelheti az archasadékok kialakulásának kockázatát, azonban sok esetben ez a hatás csökkenthető a megfelelő gyógyszeres kezelés és folsav kiegészítés segítségével.
- F. Eredményeink egy fordított, negatív összefüggést mutattak a terhesség alatti hányás, émelygés és archasadékok előfordulása között.
- G. Bizonyos gyógyszerek szedése a kritikus időszakban növelheti az archasadékok kialakulásának kockázatát, azonban sok esetben a mögöttes betegség a felelős a megnövekedett kockázatért.
- H. Az antiepileptikumok hatásáról szóló eredményeink alátámasztják a nemzetközi irodalom adatait. Az esetleges teratogén hatásuk csökkenthető folsav szedésével.

- I. A folsav szedése a terhesség kezdeti időszakában csökkentheti az archasadékok kialakulásának kockázatát, és az egyes anyai betegségek, gyógyszerek teratogén hatása is csökkenthető folsav segítségével.
- J. Az értelmiségiek szignifikánsan kevesebb folsavat szedtek mindkét archasadékos csoportban, mint az egészséges kontrollcsoportbeli értelmiségi édesanyák.
- K. Az értelmiségiek és a vezető beosztásúak aránya szignifikánsan kisebb, míg a betanított munkások és a háztartásbeliek aránya szignifikánsan nagyobb volt az archasadékos csoportokban.

X. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsőként köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőimnek, Dr. Kriszbacher Ildikónak és Dr. Ács Nándornak a szakmai irányításért, amelyet a témám kidolgozása során nyújtottak. Komoly segítséget kaptam továbbá e kutatásokhoz Prof. Dr. Czeizel Endrétől a vizsgálatok megtervezésekor és értékelésekor. Köszönettel tartozom Dr. Métneki Júliának, aki a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásának megbízott vezetőjeként hatalmas szakmai és baráti segítséget jelentett számomra.

Köszönöm minden archasadékkal született gyermek családjának az adatszolgáltatást, hiszen nélkülük ez a vizsgálat nem jöhetett volna létre.

Hálával tartozom családomnak a folyamatos lelki támogatásért, segítségért és biztatásért. Külön köszönöm Férjemnek, Kislányomnak és Pöttömkének, hogy türelmükkel és mérhetetlen szeretetükkel hozzásegítettek a dolgozat megírásához. Köszönöm Szüleimnek az életem során nyújtott rengeteg támogatást és szeretetet.

Köszönettel tartozom Dr. Brunner Péternek, az Országos Szakfelügyeleti és Módszertani Központ igazgatójának a szakmai támogatásért. Köszönöm szakmai mentoraimnak, Prof. Henrik Toft Sorensennek és Lars Pedersennek a pályám során nyújtott rengeteg segítséget.

Végül köszönetet szeretnék mondani kollégáimnak és szerzőtársaimnak, hogy munkájukkal elősegítették a vizsgálatok létrejöttét: Dr. Dorte Kusk Kjaerne, Prof. Jorn Olsennek, Dr. Sándor Jánosnak, Csáky-Szunyogh Melindának, Dr. Siffel Csabának, Dr. Béres Juditnak, Dr. Bánhidy Ferencnek, Pálffy Györgyné Cilinek, Égei Jenőné Margitnak, Erdei Juditnak, Pataki Gáborné Mónikának.

XI. IRODALOMJEGYZÉK

1. Allison PD. Logistic Regression Using the SAS System: Theory and Application. Wiley, John & Sons, Incorporated. 1999.
2. Baden E. Environmental pathology of teeth. In: Gorlin RJ, Goldman MM eds. Oral Pathology, Mosby, St Louis. 1970. pp. 190 only.
3. Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, Murray JC, Andersen AM, Christensen K. Oral clefts and life style factors--a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(3):173-81.
4. Blanchard DG, Shabetai R. Cardiac disease. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD (eds.) Maternal-Fetal Medicine. Principles and Practice. 5th edition. Saunders, Philadelphia. 2004. pp. 815-843.
5. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2005. pp. 1223-1224.
6. Cavenee MR, Farris JR, Spalding TR, Barnes DL, Castaneda YS, Wendel GD Jr. Treatment of gonorrhoea in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993;81(1):33-8.
7. Christensen K, Mitchell LE. Familial recurrence-pattern analysis of nonsyndromic isolated cleft palate--a Danish Registry study. *Am J Hum Genet.* 1996;58(1):182-90.
8. Chuangsuwanich A, Aojanepong C, Muangsombut S, Tongpiew P. Epidemiology of cleft lip and palate in Thailand. *Ann Plast Surg.* 1998;41(1):7-10.
9. Clark JD, Mossey PA, Sharp L, Little J. Socioeconomic status and orofacial clefts in Scotland, 1989 to 1998. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003;40(5):481-5.
10. 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.
11. Cohlán SQ. Tetracycline staining of teeth. *Teratology.* 1977;15(1):127-9.
12. Czeizel AE. First 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology.* 1997;55(5):299-305.
13. Czeizel AE. Specified critical period of different congenital abnormalities: a new approach for human teratological studies. *Congenit Anom (Kyoto).* 2008;48(3):103-9.
14. Czeizel AE, Bod M, Halász P. Evaluation of anticonvulsant drugs during pregnancy in a population-based Hungarian study. *Eur J Epidemiol.* 1992;8(1):122-7.

15. Czeizel AE, Erös E, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Short-Term Oral Diazepam Treatment during Pregnancy: A Population-Based Teratological Case-Control Study. *Clin Drug Investig.* 2003;23(7):451-62.
16. Czeizel AE, Hirschberg J. Orofacial clefts in Hungary. Epidemiological and genetic data, primary prevention. *Folia Phoniatr Logop.* 1997;49(3-4):111-6.
17. Czeizel AE, Intódy Z, Modell B. What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *BMJ.* 1993;306(6876):499-503.
18. Czeizel AE, Petik D, Puho E. Smoking and alcohol drinking during pregnancy. The reliability of retrospective maternal self-reported information. *Cent Eur J Public Health.* 2004;12(4):179-83.
19. Czeizel AE, Petik D, Vargha P. Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12(5):409-16.
20. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;88(1):27-33.
21. Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel C, Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities, 1980-1996. *Teratology.* 2001;63(5):176-85.
22. Czeizel AE, Telegdi L, Tusnády G. Multiple congenital abnormalities. Budapest: Akadémiai Kiadó. 1988. pp. 54-98.
23. Czeizel AE, Tímár L, Sárközi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics.* 1999;104(6):e66.
24. Czeizel A, Tusnadi G. An epidemiologic study of cleft lip with or without cleft palate and posterior cleft palate in Hungary. *Hum Hered.* 1971;21(1):17-38.
25. Czeizel AE, Vargha P. Case-control study of teratogenic potential of thiethylperazine, an anti-emetic drug. *BJOG.* 2003;110(5):497-9.
26. Czeizel E. A várandósok gyógyszer és védőszerkezelése. *LAM.* 2004;14(8):544-553.
27. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology.* 2001;57(2):321-4.
28. Dinya E. Biometria az orvosi gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest. 2001. pp 427-30.
29. Dronamraju KR. Epilepsy and cleft lip and palate. *Lancet.* 1970;2(7678):876-7.
30. Durner M, Greenberg DA, Delgado-Escueta AV. Is there a genetic relationship between epilepsy and birth defects? *Neurology.* 1992;42(4 Suppl 5):63-7.

31. Edwards MJ. Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance. *Teratog Carcinog Mutagen*. 1986;6(6):56
32. 3-82. Review.
33. Elwood JM., Little J., Elwood JH.: *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*. Oxford University Press. Oxford. 1992.
34. Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol*. 2002;2:8.
35. Fekete Z., Papp Cs., Tóth-Pál E.: Az izolált nyúlajak és/vagy farkastorok ismétlődési kockázata genetikai tanácsadásunk anyagában. *Gyermekgyógyászat* 1996;47(1):27-31.
36. Fogh-Andersen P.: *Inheritance of Cleft Lip and Cleft Palate*. Copenhagen Arnold Busck, Nordisk Forlag. 1942.
37. Gallery ED. Hypertension in pregnant women. *Med J Aust*. 1985;143(1):23-7.
38. Graham JM Jr, Edwards MJ, Edwards MJ. Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant patterns of defects in humans. *Teratology*. 1998;58(5):209-21.
39. Greenland S. Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiology*. 1996;7(3):231-9.
40. Gréger J., Czeizel E., Rác J.: A terhesség alatti gyógyszeresedés értékelése a Velezületett Rendellenesség Felügyelet Kóroki Monitora alapján. *Orv Hetil*. 1992;133(7):407-8, 413-5.
41. Hajdú VP, Ádány R. *Epidemiológiai szótár*. Medicina Könyvkiadó. Budapest. 2003.
42. Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr*. 1975;87(2):285-90.
43. Hayes C. Environmental risk factors and oral clefts. In: Wyszinski DF (ed.): *Cleft Lip and Palate. From Origin to Treatment*. Oxford University Press, Oxford. 2002. pp. 159-169.
44. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Publishing Sciences Group: Littleton MA. 1977. pp. 297-313.
45. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimäki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;295(12):1404-11.
46. Hernández-Díaz S, Hernán MA, Meyer K, Werler MM, Mitchell AA. Case-crossover and case-time-control designs in birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2003;158(4):385-91.

47. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1608-14.
48. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001;344(15):1132-8.
49. Hosmer, DW and Lemeshow, S. *Applied Logistic Regression: Second Edition*. John Wiley & Sons, New York. 2000.
50. Hwang SJ, Beaty TH, Panny SR, Street NA, Joseph JM, Gordon S, McIntosh I, Francomano CA. Association study of transforming growth factor alpha (TGF alpha) TaqI polymorphism and oral clefts: indication of gene-environment interaction in a population-based sample of infants with birth defects. *Am J Epidemiol*. 1995;141(7):629-36.
51. ICBDMs: International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems in collaboration with EUROCAT and in cooperation with WHO. WHO Geneva. *World Atlas of Birth Defects*. 1998.
52. Janerich DT, Polednak AP. Epidemiology of birth defects. *Epidemiol Rev*. 1983;5:16-37.
53. Källén BA. Methodological issues in the epidemiological study of the teratogenicity of drugs. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2005;45(2):44-51.
54. Källén K. Maternal smoking and orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J*. 1997;34(1):11-6.
55. Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, Ogawa Y, Nomura Y, Ono T, Nakane Y, Teranishi T, Goto M. Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. *Epilepsia*. 1988;29(4):459-67.
56. Kim MC, Kini AS, Fuster V. Definitions of acute coronary syndromes. In: Fuster V, Walsh RA, O'Rourke RA, Poole-Wilson P. *Hurst's The Heart*, 12th ed., McGraw Hill Medical, New York, etc. 2008. pp. 1311-1319.
57. Klebanoff MA, Mills JL. Is vomiting during pregnancy teratogenic? *Br Med J*. 1986;292(6522):724-6.
58. Kleinbaum DG, Klein M. *Logistic Regression. A Self-Learning Text*. Second edition. Springer-Verlag, New York. 2002.
59. Lasa C., Manalo P.: Update on the occurrence rate of cleft lip and palate. *Philipp J Surg Surg Spec* 1989;44:109-111.

60. Lief S, Olshan AF, Werler M, Savitz DA, Mitchell AA. Selection bias and the use of controls with malformations in case-control studies of birth defects. *Epidemiology*. 1999;10(3):238-41.
61. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991;133(2):144-53.
62. Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med*. 2002;112(7):556-65.
63. McAnulty JH, Brober CS, Metcalfe J. Heart disease and pregnancy. In: Fuster V, Walsh RA, O'Rourke RA, Poole-Wilson P. *Hurst's The Heart*, 12th ed., McGraw Hill Medical, New York, etc. 2008. pp. 2188-2202.
64. Meadow SR. Congenital abnormalities and anticonvulsant drugs. *Proc R Soc Med*. 1970;63(1):48-9.
65. Monson RR, Rosenberg L, Hartz SC, Shapiro S, Heinonen OP, Slone D. Diphenylhydantoin and selected congenital malformations. *N Engl J Med*. 1973;289(20):1049-52.
66. Mossey PA., Little J.: Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF (ed): *Cleft Lip and Palate. From Origin to Treatment*. Oxford University Press. New York. 2002. pp. 127-158.
67. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991;338(8760):131-7.
68. Niswander JD, Wertelecki W. Congenital malformation among offspring of epileptic women. *Lancet*. 1973;1(7811):1062.
69. 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. The Danish National Birth Cohort--its background, structure and aim. *Scand J Public Health*. 2001;29(4):300-7.
70. Reefhuis J, de Jong-van den Berg LT, Cornel MC. The use of birth defect registries for etiological research: a review. *Community Genet*. 2002;5(1):13-32.
71. Rockenbauer M, Olsen J, Czeizel AE, Pedersen L, Sørensen HT; EuroMAP Group. Recall bias in a case-control surveillance system on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology*. 2001;12(4):461-6.
72. Rothman KJ. *Epidemiology. An introduction*. Oxford University Press. 2002.
73. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1998.

74. Sárközi A., Czeizel E.: Az EUROCRAN (European Collaboration on Craniofacial Anomalies, vagyis európai együttműködés az archasadékok kutatásában a kórokok jobb megismerése és az elsődleges megelőzés elősegítése érdekében) Magyarországon. *Magyar Nőorvosok Lapja*. 2003;66:155-161.
75. Shapiro S, Hartz SC, Siskind V, Mitchell AA, Slone D, Rosenberg L, Monson RR, Heinonen OP. Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet*. 1976;1(7954):272-5.
76. Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet*. 1995;346(8972):393-6.
77. Sivaloganathan V. Cleft lips in Malaysians. *Plast Reconstr Surg*. 1972;49(2):176-9.
78. Speidel BD, Meadow SR. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet*. 1972;2(7782):839-43.
79. Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology*. 1995;6(3):248-53.
80. Suissa S. The case-time-control design: further assumptions and conditions. *Epidemiology*. 1998;9(4):441-5.
81. Swan SH, Shaw GM, Schulman J. Reporting and selection bias in case-control studies of congenital malformations. *Epidemiology*. 1992;3(4):356-63.
82. Szabo KT, Brent RL. Species differences in experimental teratogenesis by tranquillising agents. *Lancet*. 1974;1(7857):565.
83. Tolarova M. Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip. *Lancet*. 1982;2(8291):217.
84. Tolarová MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet*. 1998;75(2):126-37.
85. Yerushalmy J, Milkovich L. Evaluation of the teratogenic effect of meclizine in man. *Am J Obstet Gynecol*. 1965;93(4):553-62.
86. Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JE. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child*. 2000;82(5):349-52.
87. Weigel MM, Weigel RM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(11):1304-11.
88. Werler MM, Pober BR, Nelson K, Holmes LB. Reporting accuracy among mothers of malformed and nonmalformed infants. *Am J Epidemiol*. 1989;129(2):415-21.
89. Womersley J, Stone DH. Epidemiology of facial clefts. *Arch Dis Child*. 1987;62(7):717-20.

90. Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology*. 1996;53(5):309-17.
91. Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J*. 1997;34(3):206-10.
92. Zeiger JS, Beaty TH. Is there a relationship between risk factors for oral clefts? *Teratology*. 2002;66(5):205-8.
93. Zhang J, Cai WW. Association of the common cold in the first trimester of pregnancy with birth defects. *Pediatrics*. 1993;92(4):559-63.

XII. A TÉMÁBAN MEGJELENT TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. Acs N, Bánhidly F, **Puhó E**, Czeizel AE. Risk of orofacial cleft in children born to women with coronary artery disease: a population-based case-control study (Am J Obstet Gynecol, submitted)
2. Czeizel AE, **Puhó EH**, Acs N, Bánhidly F. Use of specified critical periods of different congenital abnormalities instead of the first trimester concept. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2008;82(3):139-46.
3. Kjaer D, **Horvath-Puhó E**, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, Olsen J. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. BJOG. 2008;115(1):98-103.
4. **Puhó EH**, Szunyogh M, Météneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. Cleft Palate Craniofac J. 2007;44(2):194-202.
5. Kjaer D, **Horvath-Puhó E**, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, Olsen J. Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(2):181-8.
6. Acs N, Bánhidly F, **Horváth-Puhó E**, Czeizel AE. Population-based case-control study of the common cold during pregnancy and congenital abnormalities. Eur J Epidemiol. 2006;21(1):65-75.
7. Acs N, Bánhidly F, **Horvath-Puhó E**, Czeizel AE. Maternal panic disorder and congenital abnormalities: a population-based case-control study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2006;76(4):253-61.
8. Czeizel AE, **Puhó E**, Acs N, Bánhidly F. Inverse association between severe nausea and vomiting in pregnancy and some congenital abnormalities. Am J Med Genet A. 2006;140(5):453-62.
9. **Puhó E**, Météneki J, Czeizel AE. Maternal employment status and isolated orofacial clefts in Hungary. Cent Eur J Publ Health 2005;13(3):144-148.
10. Météneki J, **Puhó E**, Czeizel AE. Maternal diseases and isolated orofacial clefts in Hungary. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005;73(9):617-23.

11. **Puhó EH**, Métneki J, Szunyogh M, Sándor J, Czeizel AE. Az archasadékok kialakulásában szerepet játszó környezeti tényezők vizsgálata, Egészségtudomány: Közegészségügyi-járványügyi szaklap. 2005;49(4):287-297.
12. Acs N, Bánhidly F, **Puhó E**, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005;73(12):989-96.
13. Nørgård B, **Puhó E**, Czeizel AE, Skriver MV, Sørensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(3):922-3.
14. Nielsen GL, Nørgard B, **Puho E**, Rothman KJ, Sørensen HT, Czeizel AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. Diabet Med. 2005;22(6):693-6.

**XIII. A TÉMÁBAN MEGJELENT KONGRESSZUSI
ELŐADÁSOK JEGYZÉKE**

1. **Horváth-Puhó E**, Kjaer KD, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, Olsen J.: Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities – a populations based case-control study
1st Central and Eastern European Summit on Preconception Health and Prevention of Birth Defects, Budapest, 2008. augusztus 27-30. (Poszter)
2. Csáky-Szunyogh M, **Horváth-Puhó E**, Métneki J, Sándor J: Relation between parental occupational risk and congenital abnormalities in Hungary
35th European Teratology Society Conference, Pozsony, 2007. szeptember 1-5. (Poszter)
3. **Horváth-Puhó E**, Csáky-Szunyogh M, Sándor J, Métneki J: Az archasadékok kialakulásában szerepet játszó környezeti tényezők vizsgálata
Országos Epidemiológiai Központ, „Az epidemiológiai tevékenység főbb irányai” című továbbképző tanfolyam, Budapest, 2006. november 8. (Előadás)
4. **Horváth-Puhó E**, Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE, Szunyogh M, Métneki J: Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities
European Human Genetics Conference, Amszterdam, Hollandia, 2006. május 6-9. (Poszter)
5. **Horváth-Puhó E**, Csáky-Szunyogh M, Sándor J, Métneki J: Az archasadékok kialakulásában szerepet játszó környezeti tényezők vizsgálata
Országos Epidemiológiai Központ, „Az epidemiológiai tevékenység főbb irányai” című továbbképző tanfolyam, Budapest, 2006. április 19. (Előadás)
6. **Horváth-Puhó E**, Métneki J, Czeizel AE, Csáky-Szunyogh M, Sándor J: Az archasadékok kialakulásában szerepet játszó környezeti tényezők vizsgálata
Magyar Higiénikus Társaság Nemzeti Konferenciája, Siófok, 2005. október 5-6. (Előadás)
7. **Horváth-Puhó E**, Kjaer D, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, Olsen J.: Use of Phenytoin, Phenobarbital, or Diazepam during Pregnancy and Risk of Congenital Abnormalities: a Case-Time-Control Study
1st Scientific Session and Annual Meeting of the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, Málta, 2005. szeptember 17-20. (Előadás)

8. Kjaer D, **Horváth-Puhó E**, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, Olsen J.: Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities – a populations based case-control study
26th International Epilepsy Congress, Párizs, Franciaország, 2005. augusztus 28 - szeptember 5. (Poszter)
9. **Horváth-Puhó E**, Métneki J, Czeizel AE, Csáky-Szunyogh M: Environmental study of cleft lip and palate in Hungary
6th International Congress of Worldwide Hungarian Medical Academy, Budapest, 2005. augusztus 25-27. (Poszter)
10. **Horváth-Puhó E**, Métneki J, Czeizel AE, Csáky-Szunyogh M, Sándor J: A szülői szociális helyzet és a veleszületett fejlődési rendellenességek kapcsolata
XII. Primer Prevenció Fórum, Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Budapest, 2005. május 19. (Poszter)
11. **Horváth-Puhó E**, Métneki J, Czeizel AE: Az ajak- és szájpadhasadékok kialakulásában szerepet játszó környezeti hatások vizsgálata
VI. Magyar Genetikai Kongresszus, XIII. Sejt- és Fejlődésbiológiai Napok, Eger, 2005. április 10-12. (Poszter)
12. **Horváth-Puhó E**, Métneki J, Czeizel AE, Csáky-Szunyogh M, Sándor J: Az archasadékok és a szülők munkakörülményeinek epidemiológiai vizsgálata.
Magyar Humángenetikusok V. Munkakonferenciája, Szeged, 2004. november 11-13. (Poszter)
13. **Horváth-Puhó E**, Métneki J, Czeizel AE, Szunyogh M: Ajak- és szájpadhasadék kialakulásában szerepet játszó környezeti tényezők vizsgálata
Magyar Higiénikusok Társasága, XXXV. Vándorgyűlés, Siófok, 2004. október 5-7. (Poszter)
14. **Horváth-Puhó E**, Métneki J, Czeizel AE, Szunyogh M: Parental socio-economic status and isolated orofacial clefts in Hungary
International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems Annual Meeting, Kyotó, Japán, 2004. szeptember 18-23. (Poszter)
15. **Horváth-Puhó E**, Métneki J, Czeizel AE, Szunyogh M: Parental employment status and isolated orofacial clefts in Hungary
European Human Genetics Conference, München, Németország, 2004. június 12-15. (Poszter)

16. Métneki J, **Puhó E**, Szunyogh M: Az archasadékok kórereditében szerepet játszó szociális-gazdasági tényezők vizsgálata
Népegészségügyi Tudományos Társaság XIII. Nagygyűlése, Szekszárd, 2004. május 6-8. (Előadás)
17. Métneki J, **Puhó E**, Szunyogh M, Sándor J: Az ajak- és szápadhasadékok genetikai, epidemiológiai vizsgálata
Magyar Higiénikusok Társasága, XXXIV. Vándorgyűlés, Siófok, 2003. szeptember 30-október 2. (Előadás)

XIV. TÁBLÁZATOK

I. TÁBLÁZAT: A CA-k gyakorisága (informatív esetek* alapján) hazai adatok alapján

Születéskori gyakoriság	Előfordulás 1000 születésre	%
Gyakori	40,5	62,0
Közepesen gyakori	17,4	26,7
Ritka	5,8	8,9
Nagyon ritka	1,6	2,4
Összesen	65,3	100,0

* elveszülött, halvaszülött és magzati rendellenesség miatt megszakított terhességből származó esetek

II. TÁBLÁZAT: A CL±CP és a CPO nyilvántartott* születési gyakorisága a világ országaiban az OECD, EUROCRAN⁷³ adatai alapján

CL±CP - Populáció	CL±CP - Születési gyakoriság (per 1000 születés)	CL±CP - Forrás
Nigeria	0,30	[Iregbulem, 1982 #62]
Israel – Jews	0,34	WHO 2002
South Africa SABDSS	0,35	WHO 2002
Russia-Tomsk	0,37	WHO 2002
Canada National	0,37	WHO 2002
New Zealand (Auckland – Maoris)	0,40	WHO 2002
Caribbean (Santo Domingo)	0,42	[Garcia-Godoy, 1980 #7]
Zaire	0,44	[Ogle, 1993 #156]
Spain Barcelona	0,49	EUROCAT 2001
United Arab Emirates	0,50	WHO 2002
Luxemburg	0,56	EUROCAT 2001
USA Alaska	0,59	Teratology 61:86-158 (2000)
USA Illinois	0,59	Teratology 61:86-158 (2000)
Malta	0,59	EUROCAT 2001
USA Maryland	0,61	Teratology 61:86-158 (2000)
England & Wales	0,62	WHO 2002
Spain Basque country	0,62	EUROCAT 2001
Cuba	0,63	WHO 2002
Spain	0,65	EUROCAT 2001
N Ireland	0,65	EUROCAT 2001
Bulgaria Sophia	0,66	WHO 2002
Italy Tuscany	0,67	EUROCAT 2001
Italy Campania	0,67	EUROCAT 2001
USA New York	0,68	Teratology 61:86-158 (2000)
Italy Emilia-Romagna	0,69	EUROCAT 2001
N Ireland Belfast	0,69	EUROCAT 2001
UK North Thames West	0,69	WHO 2002
Uruguay	0,70	WHO 2002
Hungary	0,70	WHO 2002
USA Connecticut	0,71	Teratology 61:86-158 (2000)
USA South	0,71	Teratology 61:86-158

CPO - Populáció	CPO - Születési gyakoriság (per 1000 születés)	CPO - Forrás
Zaire	0,02	[Ogle, 1993 #156]
Peru	0,06	(ECLAMC)
Nigeria	0,07	[Iregbulem, 1982 #62]
Cuba	0,14	WHO 2002
Taiwan (Taipei)	0,16	[Emanuel, 1972 #86]
Colombia	0,17	WHO 2002
USA (New Mexico)	0,18	Teratology 61:86-158 (2000)
Iran (Tehran)	0,18	(Rajabian, 2000 #6)
South Africa SABDSS	0,19	WHO 2002
Caribbean (Santo Domingo)	0,20	[Garcia-Godoy, 1980 #7]
Bulgaria Sophia	0,22	WHO 2002
Bolivia	0,24	WHO 2002
China CBDMN	0,24	WHO 2002
Spain El Valles	0,25	EUROCAT 2001
China	0,27	WHO 2002
Hungary	0,28	WHO 2002
USA (Tennessee)	0,29	Teratology 61:86-158 (2000)
Venezuela	0,29	WHO 2002
Russia Tomsk	0,29	WHO 2002
England & Wales	0,29	WHO 2002
China Beijing	0,30	WHO 2002
Saudi Arabia	0,30	[Borkar, 1993 #60]
Mexico RYVEMCE	0,31	WHO 2002
United Arab Emirates	0,32	WHO 2002
Spain Barcelona	0,35	EUROCAT 2001
France West Flanders	0,35	EUROCAT 2001
USA (Maryland)	0,36	Teratology 61:86-158 (2000)
South America	0,36	(ECLAMC)
Luxemburg	0,37	EUROCAT 2001
Italy Umbria	0,37	EUROCAT 2001
Argentina	0,37	WHO 2002

CL±CP - Populáció	CL±CP - Születési gyakoriság (per 1000 születés)	CL±CP - Forrás
Carolina		(2000)
S Ireland Galway	0,72	EUROCAT 2001
Italy	0,73	EUROCAT 2001
USA New Jersey	0,73	Teratology 61:86-158 (2000)
Italy Umbria	0,76	EUROCAT 2001
USA Tennessee	0,76	Teratology 61:86-158 (2000)
USA Massachusetts	0,76	Teratology 61:86-158 (2000)
Wales	0,77	CARIS Annual Report 1998
Venezuela	0,78	WHO 2002
S Ireland	0,79	EUROCAT 2001
England Mersey	0,80	WHO 2002
France Paris	0,81	EUROCAT 2001
Peru	0,81	(ECLAMC)
Spain Asturias	0,85	EUROCAT 2001
USA North Carolina	0,85	Teratology 61:86-158 (2000)
Italy North East	0,85	EUROCAT 2001
Iran (Tehran)	0,85	[Rajabian, 2000 #6]
Belgium West Flanders	0,86	EUROCAT 2001
Scotland Glasgow	0,87	EUROCAT 2001
USA Virginia	0,87	Teratology 61:86-158 (2000)
S Portugal	0,88	EUROCAT 2001
Switzerland	0,88	EUROCAT 2001
S Ireland Dublin	0,88	EUROCAT 2001
Australia	0,88	WHO 2002
USA Nevada	0,91	Teratology 61:86-158 (2000)
USA Texas	0,92	Teratology 61:86-158 (2000)
Croatia Zagreb	0,93	EUROCAT 2001
Colombia	0,93	WHO 2002
USA Georgia	0,94	Teratology 61:86-158 (2000)
France	0,96	EUROCAT 2001
Czech Republic (Bohemia)	0,96	WHO 2002
Belgium	0,98	EUROCAT 2001
Slovenia	0,98	[Kozelj, 1996 #65]
USA	0,99	Teratology 61:86-158 (2000)
France Bouches du Rhone	0,99	EUROCAT 2001

CPO - Populáció	CPO - Születési gyakoriság (per 1000 születés)	CPO - Forrás
USA (Illinois)	0,37	Teratology 61:86-158 (2000)
Uruguay	0,37	WHO 2002
Germany Saxony-Anhalt	0,39	EUROCAT 2001
Italy Campania	0,40	EUROCAT 2001
Thailand (Siriraj Hospital)	0,40	[Chuangsuwanich, 1998 #4]
Tunisia	0,40	[Khrouf, 1986 #131]
England North Thames West	0,41	WHO 2002
Ecuador	0,42	WHO 2002
Kuwait	0,42	[Srivastava, 1990 #123]
Spain	0,43	EUROCAT 2001
USA (Virginia)	0,43	Teratology 61:86-158 (2000)
India	0,44	[Verma, 1983 #137]
Brazil	0,45	WHO 2002
Japan JAOG	0,45	WHO 2002
Italy	0,47	EUROCAT 2001
Italy Tuscany	0,47	EUROCAT 2001
USA (Utah)	0,47	Teratology 61:86-158 (2000)
S Ireland Galway	0,48	EUROCAT 2001
Singapore	0,48	[Yi, 1999 #26]
Chile	0,49	WHO 2002
Italy North East	0,50	EUROCAT 2001
Israel IBDMS Jews	0,51	WHO 2002
France Paris	0,51	EUROCAT 2001
USA (Arizona)	0,51	Teratology 61:86-158 (2000)
Spain Basque country	0,52	EUROCAT 2001
Croatia Zagreb	0,53	EUROCAT 2001
USA (New York)	0,53	Teratology 61:86-158 (2000)
USA (North Carolina)	0,53	Teratology 61:86-158 (2000)
USA (Missouri)	0,54	Teratology 61:86-158 (2000)
Norway	0,55	WHO 2002
UK Mersey	0,55	WHO 2002
SW Netherlands	0,55	EUROCAT 2001
S Portugal	0,56	EUROCAT 2001
N Ireland Belfast	0,56	EUROCAT 2001

CL±CP - Populáció	CL±CP - Születési gyakoriság (per 1000 születés)	CL±CP - Forrás
Tunisia	1,00	[Khrouf, 1986 #131]
Ecuador	1,00	WHO 2002
Chile	1,00	WHO 2002
Germany Saxony-Anhalt	1,03	EUROCAT 2001
USA Utah	1,04	Teratology 61:86-158 (2000)
SW Netherlands	1,05	EUROCAT 2001
USA California	1,05	Teratology 61:86-158 (2000)
Kuwait	1,06	[Srivastava, 1990 #123]
France Strasbourg	1,07	EUROCAT 2001
South America	1,09	(ECLAMC)
Belgium Hainaut-Namur	1,10	EUROCAT 2001
USA Missouri	1,10	Teratology 61:86-158 (2000)
Finland	1,10	EUROCAT 2001
USA Colorado	1,13	Teratology 61:86-158 (2000)
USA Nebraska	1,13	Teratology 61:86-158 (2000)
Poland	1,16	[Antoszewski, 1997 #54]
Canada Alberta	1,18	WHO 2002
Brazil	1,19	WHO 2002
India	1,20	[Verma, 1983 #137]
USA Arizona	1,22	Teratology 61:86-158 (2000)
Thailand Siriraj Hospital	1,22	[Chuangsuwanich, 1998 #4]
China Beijing	1,22	WHO 2002
USA Iowa	1,23	Teratology 61:86-158 (2000)
USA Arkansas	1,23	Teratology 61:86-158 (2000)
Argentina	1,23	WHO 2002
Mexico RYVEMCE	1,25	WHO 2002
USA Oklahoma	1,26	Teratology 61:86-158 (2000)
Taiwan (Taipei)	1,29	[Emanuel, 1972 #86]
Austria Styrian	1,32	EUROCAT 2001
USA Hawaii	1,32	Teratology 61:86-158 (2000)
Netherlands	1,32	EUROCAT 2001
Iceland Whites	1,33	[Moller, 1965 #85]

CPO - Populáció	CPO - Születési gyakoriság (per 1000 születés)	CPO - Forrás
USA (Georgia)	0,57	Teratology 61:86-158 (2000)
Spain Asturias	0,58	EUROCAT 2001
Austria Styrian	0,59	EUROCAT 2001
USA Alaska	0,59	Teratology 61:86-158 (2000)
USA (Massachusetts)	0,59	Teratology 61:86-158 (2000)
Italy Emilia-Romagna	0,60	EUROCAT 2001
S Ireland	0,61	EUROCAT 2001
Iceland Whites	0,61	[Moller, 1965 #85]
Netherlands	0,62	EUROCAT 2001
USA	0,63	Teratology 61:86-158 (2000)
Czech Republic	0,63	WHO 2002
Belgium Hainaut-Namur	0,63	EUROCAT 2001
Switzerland	0,64	EUROCAT 2001
Sweden	0,65	[Hagberg, 1998 #155]
New Zealand	0,65	WHO 2002
Australia (non-aboriginal)	0,65	WHO 2002
USA (Iowa)	0,66	Teratology 61:86-158 (2000)
USA (New Jersey)	0,66	Teratology 61:86-158 (2000)
Slovenia	0,66	[Kozelj, 1996 #65]
USA (Texas)	0,67	Teratology 61:86-158 (2000)
Paraguay	0,68	WHO 2002
N Netherlands	0,68	EUROCAT 2001
USA California	0,68	Teratology 61:86-158 (2000)
USA (Hawaii)	0,69	Teratology 61:86-158 (2000)
Canada National	0,70	WHO 2002
USA Arkansas	0,73	Teratology 61:86-158 (2000)
USA (Oklahoma)	0,73	Teratology 61:86-158 (2000)
S Ireland Dublin	0,74	EUROCAT 2001
Denmark Odense	0,74	EUROCAT 2001
Malta	0,76	EUROCAT 2001
USA (Nebraska)	0,77	Teratology 61:86-158 (2000)
France Bouches du	0,78	EUROCAT 2001

CL±CP - Populáció	CL±CP - Születési gyakoriság (per 1000 születés)	CL±CP - Forrás
Sweden	1,35	[Hagberg, 1998 #155]
China CBDMN	1,36	WHO 2002
Norway	1,42	EUROCAT 2001
Paraguay	1,49	WHO 2002
Denmark Odense	1,57	EUROCAT 2001
USA Wisconsin	1,56	Teratology 61:86-158 (2000)
Singapore	1,59	[Yi, 1999 #26]
Northern Netherlands	1,59	EUROCAT 2001
Japan	1,60	WHO 2002
USA New Mexico	1,73	Teratology 61:86-158 (2000)
Saudi Arabia	1,89	[Borkar, 1993 #60]
Philippines	1,94	[Murray, 1997 #61]
Bolivia	2,29	WHO 2002

CPO - Populáció	CPO - Születési gyakoriság (per 1000 születés)	CPO - Forrás
Rhone		
France	0,63	EUROCAT 2001
Poland	0,84	[Antoszewski, 1997 #54]
USA Colorado	0,85	Teratology 61:86-158 (2000)
USA (Ohio)	0,86	Teratology 61:86-158 (2000)
Wales	0,86	CARIS Annual Report 1998
Canada Alberta	0,87	WHO 2002
France Strasbourg	0,88	EUROCAT 2001
Scotland Glasgow	0,89	EUROCAT 2001
USA Connecticut	0,95	Teratology 61:86-158 (2000)
USA (Wisconsin)	1,45	Teratology 61:86-158 (2000)
Finland	1,52	EUROCAT 2001
Canada British Columbia	2,53	WHO 2002

* a nyilvántartott és valódi gyakoriságok eltérhetnek egymástól, amint erre a szövegben közölt valódi gyakorisági értékek alapján már utaltam.

III. TÁBLÁZAT: Az archasadékos esetek és az összes CA-s eset száma és születéskori gyakorisága a VRONY adatbázisa alapján, 1980-1996

Születés éve	Éves születésszám	CL±CP VRONY	CL±CP per 1000	CPO VRONY	CPO per 1000	CL±CP, CPO együtt	CL±CP, CPO per 1000	Összes CA	Összes CA per 1000
1980	149 829	208	1,39	76	0,51	284	1,90	7011	46,79
1981	144 062	179	1,24	83	0,58	262	1,82	6186	42,94
1982	134 579	167	1,24	86	0,64	253	1,88	6197	46,05
1983	128 160	170	1,33	63	0,49	233	1,82	6089	47,51
1984	126 158	151	1,20	80	0,63	231	1,83	5428	43,03
1985	131 008	155	1,18	80	0,61	235	1,79	4999	38,16
1986	129 032	156	1,21	70	0,54	226	1,75	4961	38,45
1987	126 722	143	1,13	62	0,49	205	1,62	4151	32,76
1988	125 112	124	0,99	53	0,42	177	1,41	4319	34,52
1989	123 957	130	1,05	74	0,60	204	1,65	4287	34,58
1990	126 378	129	1,02	55	0,44	184	1,46	4295	33,99
1991	128 299	144	1,12	56	0,44	200	1,56	3786	29,51
1992	122 233	123	1,01	52	0,43	175	1,43	3227	26,40
1993	117 458	118	1,00	51	0,43	169	1,44	3157	26,88
1994	116 006	101	0,87	38	0,33	139	1,20	2897	24,97
1995	112 447	97	0,86	45	0,40	142	1,26	3202	28,48
1996	105 669	77	0,73	33	0,31	110	1,04	2369	22,42
Összesen	2 147 109	2372	1,10	1057	0,49	3429	1,60	76561	35,66

IV. TÁBLÁZAT: A heveny anyai betegségek előfordulási gyakorisága a CL±CP kialakulásának kritikus időszakában

Anya heveny betegségei	CL±CP (N=1374)				Egészséges kontroll (N=38151)				CL±CP vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)				CL±CP vs. Rendellenes kontroll	
	2-3. hónap		Teljes terhesség		2-3. hónap		Teljes terhesség		2-3. terhességi hónap összehasonlítása		2-3. hónap		Teljes terhesség		2-3. terhességi hónap összehasonlítása	
	N	%	N	%	N	%	N	%	EH*	95% MT	N	%	N	%	EH*	95% MT
Influenza	66	4,8	174	12,7	720	1,9	2602	6,8	2,8	2,1 - 3,6	526	2,5	1604	7,7	2,0	1,5 - 2,6
Megfázás	93	6,8	272	19,8	1185	3,1	4791	12,6	2,4	2,0 - 3,0	844	4,0	2988	14,3	1,8	1,4 - 2,2
Légúti betegségek																
Arcüreggyulladás	5	0,4	14	1,0	62	0,2	250	0,7	2,5	0,9 - 6,1	39	0,2	120	0,6	2,0	0,8 - 5,1
Torokgyulladás	13	1,0	47	3,4	268	0,7	1048	2,7	1,4	0,8 - 2,5	161	0,8	578	2,8	1,2	0,7 - 2,2
Mandulagyulladás	10	0,7	53	3,9	297	0,8	1165	3,0	1,0	0,5 - 1,8	191	0,9	601	2,9	0,8	0,4 - 1,5
Gégegyulladás	6	0,4	23	1,7	240	0,6	804	2,1	0,7	0,3 - 1,7	110	0,5	368	1,8	0,8	0,4 - 1,9
Hörghurut	6	0,4	24	1,8	74	0,2	398	1,0	2,3	1,0 - 5,3	82	0,4	298	1,4	1,1	0,5 - 2,5
Tüdőgyulladás	2	0,2	10	0,7	49	0,1	172	0,4	1,1	0,3 - 4,5	27	0,1	92	0,4	1,1	0,3 - 4,7
Egyéb	0	0,0	1	0,1	7	0,0	17	0,0	-	-	3	0,0	13	0,1	-	-
Emésztőrendszer betegségei																
Orofaciális herpesz	15	1,1	45	3,3	154	0,4	574	1,5	3,1	1,8 - 5,2	123	0,6	369	1,8	1,9	1,1 - 3,3
Gyomor- és bélhurut	11	0,8	23	1,7	69	0,2	296	0,8	4,7	2,5 - 8,9	55	0,3	230	1,1	3,1	1,6 - 6,0
Epehólyag-gyulladás	1	0,1	5	0,4	13	0,0	60	0,2	2,3	0,3 - 17,6	15	0,1	55	0,3	1,0	0,1 - 7,4
Egyéb	2	0,2	6	0,4	9	0,0	32	0,1	5,3	1,1 - 24,9	9	0,0	21	0,1	3,3	0,7 - 15,5
Húgyúti betegségek																
Húgyhólyaggyulladás	24	1,8	102	7,4	244	0,6	1945	5,1	1,7	1,1 - 2,5	200	1,0	1256	6,0	1,5	0,9 - 2,2
Vesemedence és vese gyulladása	3	0,2	13	1,0	58	0,1	385	1,0	1,4	0,4 - 4,5	24	0,1	175	0,8	2,0	0,6 - 6,6
Nemi szervek betegségei																
Hüvelygyulladás	26	1,9	94	6,8	565	1,5	2392	6,3	1,3	0,9 - 2,0	310	1,5	1222	5,9	1,3	0,9 - 2,0
Petevezeték gyulladás	2	0,2	5	0,4	25	0,1	107	0,3	2,1	0,5 - 8,9	7	0,0	60	0,3	4,3	0,9 - 20,7
Szexuális úton terjedő betegségek	4	0,3	22	1,6	105	0,3	405	1,1	1,1	0,4 - 3,0	53	0,2	231	1,1	1,2	0,4 - 3,3
Egyéb heveny betegségek	5	0,4	20	1,5	89	0,2	403	1,1	1,6	0,6 - 3,9	61	0,3	307	1,5	1,2	0,5 - 3,1
Összesen	294	21,4	953	69,3	4233	11,1	15901	41,7	-	-	2840	13,6	10588	50,7	-	-

*anyai életkorra, születési sorrendre, anyai foglalkozásra és családi állapotra korrigált EH-k és 95%-os MT-k

V. TÁBLÁZAT: A heveny anyai betegségek előfordulási gyakorisága a CPO kialakulásának kritikus időszakában

Anya heveny betegségei	CPO (N=601)				Egészséges kontroll (N=38151)				CPO vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)				CPO vs. Rendellenes kontroll	
	3-4. hónap		Teljes terhesség		3-4. hónap		Teljes terhesség		3-4. terhességi hónap összehasonlítása		3-4. hónap		Teljes terhesség		3-4. terhességi hónap összehasonlítása	
	N	%	N	%	N	%	N	%	EH*	95% MT	N	%	N	%	EH*	95% MT
Influenza	18	3,0	59	9,8	760	2,0	2602	6,8	1,6	1,0 - 2,6	703	3,4	1604	7,7	1,6	1,1 - 2,3
Megfázás	29	4,8	108	18,0	1342	3,5	4791	12,6	1,5	1,0 - 2,2	1217	5,8	2988	14,3	1,3	0,9 - 1,8
Légúti betegségek																
Arcüreggyulladás	3	0,5	7	1,2	81	0,2	250	0,7	2,4	0,8 - 7,7	49	0,2	120	0,6	3,5	1,4 - 8,8
Torokgyulladás	5	0,8	16	2,7	307	0,8	1048	2,7	1,1	0,4 - 2,6	228	1,1	578	2,8	1,3	0,7 - 2,6
Mandulagyulladás	4	0,7	20	3,3	332	0,9	1165	3,0	0,8	0,3 - 2,1	288	1,4	601	2,9	0,8	0,4 - 1,8
Gégegyulladás	5	0,8	13	2,2	266	0,7	804	2,1	1,2	0,5 - 3,0	161	0,8	368	1,8	1,9	0,9 - 3,7
Hörghurut	3	0,5	17	2,8	96	0,3	398	1,0	1,9	0,6 - 6,1	110	0,5	298	1,4	2,2	1,0 - 4,7
Tüdőgyulladás	2	0,3	6	1,0	42	0,1	172	0,4	3,0	0,7 - 12,5	39	0,2	92	0,4	2,7	0,8 - 8,8
Egyéb	0	0,0	0	0,0	4	0,0	17	0,0	-	-	6	0,0	13	0,1	-	-
Emésztőrendszer betegségei																
Orofaciális herpesz	2	0,3	15	2,5	161	0,4	574	1,5	0,8	0,2 - 3,4	149	0,7	369	1,8	0,7	0,2 - 2,2
Gyomor- és bélhurut	2	0,3	6	1,0	87	0,2	296	0,8	1,5	0,4 - 6,3	78	0,4	230	1,1	1,4	0,4 - 4,3
Epehólyag-gyulladás	0	0,0	0	0,0	16	0,0	60	0,2	-	-	21	0,1	55	0,3	-	-
Egyéb	1	0,1	2	0,3	7	0,0	32	0,1	-	-	11	0,1	21	0,1	3,3	0,4 - 26,1
Húgyúti betegségek																
Húgyhólyaggyulladás	15	2,5	41	6,8	482	1,3	1945	5,1	2,1	1,2 - 3,5	436	2,1	1256	6,0	1,6	0,9 - 2,5
Vesemedence és vese gyulladása	1	0,2	5	0,8	111	0,3	385	1,0	0,6	0,1 - 4,1	47	0,2	175	0,8	1,6	0,4 - 6,8
Nemi szervek betegségei																
Hüvelygyulladás	9	1,5	28	4,7	768	2,0	2392	6,3	0,8	0,4 - 1,5	499	2,4	1222	5,9	0,9	0,5 - 1,6
Petevezeték gyulladás	0	0,0	0	0,0	22	0,1	107	0,3	-	-	15	0,1	60	0,3	-	-
Szexuális úton terjedő betegségek	2	0,3	6	1,0	140	0,4	405	1,1	0,9	0,2 - 3,8	87	0,4	231	1,1	0,8	0,2 - 3,4
Egyéb heveny betegségek	1	0,2	6	1,0	97	0,3	403	1,1	0,7	0,1 - 4,7	98	0,5	307	1,5	0,4	0,0 - 2,5
Összesen	102	17,0	355	59,1	5121	13,4	15901	41,7	-	-	4242	20,3	10588	50,7	-	-

* anyai életkorra, születési sorrendre, anyai foglalkozásra és családi állapotra korrigált EH-k és 95%-os MT-k

VI. TÁBLÁZAT: Az idült anyai betegségek előfordulási gyakorisága az archasadékos csoportban és a két kontroll csoportban

Idült betegségek	Archasadék (N=1975)		Egészséges kontroll (N=38151)		Archasadék vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)		Archasadék vs. Rendellenes kontroll	
	N	%	N	%	EH*	95% CI	N	%	EH*	95% CI
Keringési rendszer										
Hipertónia	58	2,9	1301	3,4	0,9	0,7 – 1,1	670	3,2	0,9	0,7 – 1,2
Angina pectorisz	8	0,4	12	0,0	11,9	4,8 – 29,4	14	0,1	6,0	2,5 – 14,3
Ritmuszavar	8	0,4	108	0,3	1,4	0,7 – 3,0	53	0,3	1,6	0,7 – 3,3
Visszér az alsó végtagokban	27	1,4	567	1,5	0,8	0,6 – 1,2	305	1,5	0,9	0,6 – 1,3
Visszérgyulladás, tromboflebitis	28	1,4	921	2,4	0,6	0,4 – 0,8	284	1,4	1,0	0,7 – 1,5
Aranyér	58	2,9	1268	3,3	0,9	0,7 – 1,2	511	2,3	1,2	0,9 – 1,6
Alacsony vérnyomás	51	2,6	1268	3,3	0,7	0,6 – 1,0	487	2,3	1,1	0,8 – 1,5
Egyéb	1	0,1	30	0,1	0,6	0,1 – 4,5	34	0,2	0,3	0,0 – 2,3
Légzőrendszer										
Allergiás rhinitis	13	0,7	334	0,9	0,8	0,4 – 1,4	135	0,7	1,0	0,6 – 1,8
Asztma	6	0,3	160	0,4	0,7	0,3 – 1,6	83	0,4	0,8	0,3 – 1,7
Egyéb	1	0,1	16	0,0	1,2	0,1 – 8,9	12	0,1	0,8	0,1 – 6,4
Emésztőrendszer										
Emésztési zavar, gyomor egyéb működési betegségei	8	0,4	136	0,4	1,2	0,6 – 2,5	73	0,4	1,1	0,5 – 2,4
Diabétesz mellitusz	6	0,3	52	0,1	2,2	0,9 – 5,1	50	0,2	1,3	0,5 – 2,9
Székrekedés	8	0,4	144	0,4	1,1	0,5 – 2,3	70	0,3	1,2	0,6 – 2,5
Epekövesség	8	0,4	117	0,3	1,3	0,6 – 2,7	54	0,3	1,5	0,7 – 3,2
Epehólyag egyéb betegségei	4	0,2	85	0,2	0,9	0,3 – 2,4	48	0,2	0,9	0,3 – 2,4
Egyéb	3	0,2	18	0,1	3,0	0,9 – 10,2	11	0,1	2,9	0,8 – 10,5
Húgyúti betegségek										
Vesekő	4	0,2	124	0,3	0,6	0,2 – 1,8	52	0,3	0,8	0,3 – 2,2
Egyéb	2	0,1	33	0,1	1,2	0,3 – 4,9	20	0,1	1,1	0,2 – 4,5
Nemi szervek betegségei										
Leiomyoma	5	0,3	71	0,2	1,3	0,5 – 3,2	30	0,1	1,6	0,6 – 4,2
Egyéb	6	0,3	169	0,4	0,7	0,3 – 1,6	106	0,5	0,6	0,3 – 1,4

Idült betegségek	Archasadék (N=1975)		Egészséges kontroll (N=38151)		Archasadék vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)		Archasadék vs. Rendellenes kontroll	
	N	%	N	%	EH*	95% CI	N	%	EH*	95% CI
Pszichiátriai betegségek										
Epilepszia	14	0,7	69	0,2	3,5	2,0 – 6,3	56	0,3	2,7	1,5 – 4,8
Migrén, fejfájás	34	1,7	617	1,6	1,1	0,7 – 1,5	444	2,1	0,8	0,6 – 1,1
Depresszió, stb.	21	1,1	187	0,5	2,0	1,3 – 3,1	188	0,9	1,2	0,7 – 1,8
Egyéb	0	0,0	17	0,0	–	–	7	0,0	–	–
Egyéb idült betegségek										
Pajzsmirigy betegségek	7	0,4	132	0,4	1,0	0,5 – 2,2	69	0,3	1,1	0,5 – 2,3
Bőr gombás fertőzése	6	0,3	70	0,2	1,7	0,8 – 4,1	41	0,2	1,5	0,6 – 3,6
Allergiás gyógyszer reakció	8	0,4	184	0,5	0,9	0,4 – 1,8	86	0,4	1,0	0,5 – 2,0
Egyéb	16	0,8	373	1,0	0,8	0,5 – 1,4	216	1,0	0,8	0,4 – 1,3
Összesen	419	21,4	4746	22,5	–	–	4209	20,2	–	–

* anyai életkorra, születési sorrendre, anyai foglalkozásra és családi állapotra korrigált EH-k és 95%-os MT-k

VII. TÁBLÁZAT: Az anya által szedett gyógyszerek előfordulási gyakorisága a CL±CP kialakulásának kritikus időszakában (olyan gyógyszerek, melyet a CL±CP csoport legalább 0,5%-a szedett)

Gyógyszerek	CL±CP (N=1374)				Egészséges kontroll (N=38151)				CL±CP vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)				CL±CP vs. Rendellenes kontroll	
	2-3. hónap		Teljes terhesség		2-3. hónap		Teljes terhesség		2-3. terhességi hónap összehasonlítása		2-3. hónap		Teljes terhesség		2-3. terhességi hónap összehasonlítása	
	N	%	N	%	N	%	N	%	EH	95% MT	N	%	N	%	EH	95% MT
Lázcillapítók*																
Acetilszalicilsav	28	2,0	80	5,8	435	1,1	1504	3,9	1,1	0,7 - 1,6	300	1,4	961	4,6	1,0	0,7 - 1,5
Aminophenazone	39	2,8	82	6,0	463	1,2	1183	3,1	1,7	1,2 - 2,4	384	1,8	853	4,1	1,3	0,9 - 1,8
Metamizole	42	3,1	103	7,5	739	1,9	1911	5,0	1,2	0,9 - 1,7	549	2,6	1230	5,9	1,0	0,7 - 1,4
Metamizole+koffein+drotaverine	13	1,0	22	1,6	184	0,5	285	0,8	1,8	1,0 - 3,2	112	0,5	179	0,9	1,6	0,9 - 2,9
Paracetamol	6	0,4	10	0,7	50	0,1	169	0,4	2,1	0,9 - 5,0	44	0,2	107	0,5	1,6	0,7 - 3,8
Antibakteriális szerek, gyulladáscsökkentők**																
Amoxicillin	5	0,4	7	0,5	7	0,0	56	0,2	15,9	4,9 - 51,2	12	0,1	45	0,2	5,4	1,9 - 15,4
Ampicillin	30	2,2	125	9,1	637	1,7	2624	6,9	0,8	0,6 - 1,2	379	1,8	1471	7,1	0,9	0,6 - 1,3
Bromhexin	10	0,7	29	2,1	182	0,5	800	2,1	1,0	0,5 - 1,8	105	0,5	438	2,1	1,1	0,6 - 2,1
Klotrimazol	33	2,4	118	8,6	721	1,9	3077	8,1	0,9	0,6 - 1,2	369	1,8	1488	7,1	1,1	0,7 - 1,6
Metronidazol	20	1,5	74	5,4	301	0,8	1416	3,7	1,2	0,8 - 2,0	197	0,9	873	4,2	1,2	0,7 - 1,9
Nitrofurantoin	11	0,8	48	3,5	186	0,5	1079	2,8	1,1	0,6 - 2,0	120	0,6	707	3,4	1,1	0,6 - 2,0
Penamecillin	43	3,1	106	7,7	698	1,8	2246	5,9	1,1	0,8 - 1,5	485	2,3	1439	6,9	1,0	0,7 - 1,3
Sulfamethoxazole/trimethoprimre	9	0,7	31	2,3	114	0,3	443	1,2	1,4	0,7 - 2,8	99	0,5	309	1,5	1,1	0,5 - 2,1
Nyugtatók és gyógyszerek a terhességi komplikációkra ***																
Aminophyllin	13	1,0	91	6,6	273	0,7	2284	6,0	1,3	0,8 - 2,3	165	0,8	1237	5,9	1,2	0,7 - 2,1
Diazepám	43	3,2	159	11,6	704	1,9	4130	10,8	1,7	1,3 - 2,3	475	2,3	2523	12,1	1,4	1,0 - 1,9
Dimenhidrinát	49	3,6	56	4,1	1365	3,6	1726	4,5	1,3	0,9 - 1,8	642	3,1	827	4,0	1,3	0,9 - 1,8
Drotaverin	48	3,5	138	10,0	1043	2,7	3488	9,1	1,3	0,9 - 1,8	558	2,7	1862	8,9	1,3	0,9 - 1,8
Magnéziumok	15	1,1	66	4,8	544	1,4	2197	5,8	0,8	0,5 - 1,3	285	1,4	1195	5,7	0,8	0,5 - 1,4
Fenobarbitál	12	0,9	23	1,7	161	0,4	507	1,3	2,1	1,2 - 3,8	118	0,6	341	1,6	1,5	0,8 - 2,8
Potassium	9	0,7	57	4,2	342	0,9	1676	4,4	0,7	0,4 - 1,4	176	0,8	861	4,1	0,8	0,4 - 1,5
Prometazin	78	5,7	238	17,3	1844	4,8	6076	15,9	1,2	0,9 - 1,6	1068	5,1	3326	15,9	1,1	0,9 - 1,4
Terbutalin	11	0,8	142	10,3	260	0,7	3994	10,5	1,2	0,6 - 2,2	167	0,8	2154	10,3	1,0	0,5 - 1,8
Tietilperazin	26	1,9	32	2,3	567	1,5	746	2,0	1,7	1,1 - 2,5	263	1,3	369	1,8	1,7	1,1 - 2,6

Gyógyszerek	CL±CP (N=1374)				Egészséges kontroll (N=38151)				CL±CP vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)				CL±CP vs. Rendellenes kontroll	
	2-3. hónap		Teljes terhesség		2-3. hónap		Teljes terhesség		2-3. terhességi hónap összehasonlítása		2-3. hónap		Teljes terhesség		2-3. terhességi hónap összehasonlítása	
	N	%	N	%	N	%	N	%	EH	95% MT	N	%	N	%	EH	95% MT
Hormonok [†]																
Allylestrenol	91	6,6	178	13,0	2283	6,0	5357	14,0	1,1	0,9 - 1,4	1365	6,5	3212	15,4	1,0	0,8 - 1,3
Chorionic gonadotrophin	5	0,4	7	0,5	73	0,2	97	0,3	1,9	0,8 - 4,8	50	0,2	76	0,4	1,5	0,6 - 3,9
Hydroxyprogesterone	7	0,5	17	1,2	178	0,5	433	1,1	1,1	0,5 - 2,3	120	0,6	295	1,4	0,9	0,4 - 1,9
Egyéb [‡]																
Aluminium	5	0,4	16	1,2	126	0,3	481	1,3	1,1	0,5 - 2,7	56	0,3	242	1,2	1,3	0,5 - 3,2
Oxprenolol	6	0,4	7	0,5	41	0,1	126	0,3	4,2	1,8 - 10,0	32	0,2	98	0,5	2,8	1,2 - 6,6
Phenytoin	10	0,7	21	1,5	73	0,2	293	0,8	3,0	1,5 - 5,8	31	0,2	164	0,8	4,4	2,1 - 9,1
Pholedrin	18	1,3	53	3,9	541	1,4	1509	4,0	0,9	0,6 - 1,4	250	1,2	702	3,4	1,0	0,6 - 1,7
Szenna	9	0,7	29	2,1	245	0,6	855	2,2	1,1	0,6 - 2,1	127	0,6	431	2,1	1,0	0,5 - 2,0

* anyai életkorra, születési sorrendre és terhesség 2.-3. hónapjában jelentkező nátha/influenzára korrigált EH-k

** anyai életkorra, születési sorrendre és terhesség 2.-3. hónapjában jelentkező heveny anyai betegségekre korrigált EH-k

*** anyai életkorra, születési sorrendre és az első trimeszterben jelentkező hányinger/hányásra korrigált EH-k

† anyai életkorra, születési sorrendre korrigált EH-k

‡ anyai életkorra és foglalkozásra, születési sorrendre és a terhesség 2.-3. hónapjában jelentkező heveny anyai betegségekre korrigált EH-k

VIII. TÁBLÁZAT: Az anya által szedett gyógyszerek előfordulási gyakorisága a CPO kialakulásának kritikus időszakában (olyan gyógyszerek, melyet a CPO csoport legalább 0,5%-a szedett)

Gyógyszerek	CPO (N=601)		Egészséges kontroll (N=38151)				CPO vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)				CPO vs. Rendellenes kontroll			
	3-4. hónap		Teljes terhesség		3-4. hónap		Teljes terhesség		3-4. terhességi hónap összehasonlítása		2-4. hónap		Teljes terhesség		2-4. terhességi hónap összehasonlítása ^a	
	N	%	N	%	N	%	N	%	EH	95% MT	N	%	N	%	EH	95% MT
Lázcillapítók*																
Acetilszalicilsav	10	1,7	31	5,2	520	1,4	1504	3,9	1,0	0,5 - 2,0	432	2,1	961	4,6	1,1	0,6 - 1,8
Aminophenazone	7	1,2	46	7,7	448	1,2	2284	6,0	1,0	0,5 - 2,1	289	1,4	1237	5,9	0,8	0,4 - 1,8
Metamizole	15	2,5	49	8,2	814	2,1	1911	5,0	1,1	0,6 - 1,8	692	3,3	1230	5,9	1,2	0,8 - 1,8
Metamizole+koffein+drotaverine	3	0,5	4	0,7	194	0,5	285	0,8	0,9	0,3 - 2,9	129	0,6	179	0,9	0,8	0,2 - 2,4
Paracetamol	3	0,5	6	1,0	49	0,1	169	0,4	3,7	1,1 - 12,0	55	0,3	107	0,5	2,6	0,9 - 7,3
Antibakteriális szerek, gyulladáscsökkentők**																
Ampicillin	21	3,5	48	8,0	835	2,2	2624	6,9	1,4	0,9 - 2,3	585	2,8	1471	7,1	1,4	0,9 - 2,1
Benzilpenicillin	3	0,5	3	0,5	55	0,1	136	0,4	2,8	0,9 - 9,2	55	0,3	101	0,5	1,8	0,5 - 5,7
Bromhexin	4	0,7	14	2,3	235	0,6	800	2,1	0,9	0,3 - 2,6	171	0,8	438	2,1	1,1	0,5 - 2,6
Klotrimazol	8	1,3	35	5,8	1031	2,7	3077	8,1	0,4	0,2 - 0,8	603	2,9	1488	7,1	0,6	0,3 - 1,1
Metronidazol	7	1,2	17	2,8	470	1,2	1416	3,7	0,8	0,4 - 1,7	345	1,7	873	4,2	0,7	0,3 - 1,4
Nalidixic acid	3	0,5	4	0,7	79	0,2	377	1,0	2,3	0,7 - 7,2	65	0,3	225	1,1	1,5	0,5 - 4,7
Nitrofurantoin	5	0,8	19	3,2	280	0,7	1079	2,8	1,0	0,4 - 2,4	229	1,1	707	3,4	0,9	0,4 - 2,0
Oxitetraciklin	4	0,7	13	2,2	50	0,1	190	0,5	4,3	1,5 - 12,0	83	0,4	174	0,8	2,6	1,2 - 5,7
Penamecillin	17	2,8	51	8,5	787	2,1	2246	5,9	1,2	0,7 - 1,9	692	3,3	1439	6,9	1,1	0,7 - 1,8
Phenoxymethylpenicillin	3	0,5	5	0,8	86	0,2	218	0,6	1,8	0,6 - 5,8	80	0,4	155	0,7	1,6	0,6 - 4,3
Sulfamethoxazole/trimethoprimre	3	0,5	11	1,8	120	0,3	443	1,2	1,4	0,4 - 4,4	128	0,6	309	1,5	1,3	0,5 - 3,2
Nyugtatók és gyógyszerek a terhességi komplikációkra***																
Aminophyllin	7	1,2	46	7,7	448	1,2	2284	6,0	1,0	0,5 - 2,1	289	1,4	1237	5,9	0,8	0,4 - 1,8
Klórdiazepoxid	4	0,7	5	0,8	84	0,2	267	0,7	2,9	1,1 - 7,9	95	0,5	187	0,9	1,4	0,5 - 3,9
Diazepám	17	2,8	64	10,7	1077	2,8	4130	10,8	1,0	0,6 - 1,6	795	3,8	2523	12,1	0,8	0,5 - 1,2
Dimenhidrinát	22	3,7	31	5,2	1151	3,0	1726	4,5	1,6	0,9 - 2,5	710	3,4	827	4,0	1,3	0,8 - 2,0
Drotaverin	27	4,5	54	9,0	1336	3,5	3488	9,1	1,3	0,9 - 2,0	771	3,7	1862	8,9	1,3	0,9 - 1,9
Magnéziumok	12	2,0	28	4,7	834	2,2	2197	5,8	0,9	0,5 - 1,7	464	2,2	1195	5,7	1,1	0,6 - 1,9

Gyógyszerek	CPO (N=601)				Egészséges kontroll (N=38151)				CPO vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)				CPO vs. Rendellenes kontroll	
	3-4. hónap		Teljes terhesség		3-4. hónap		Teljes terhesség		3-4. terhességi hónap összehasonlítása		2-4. hónap		Teljes terhesség		2-4. terhességi hónap összehasonlítása ^a	
	N	%	N	%	N	%	N	%	EH	95% MT	N	%	N	%	EH	95% MT
Papaverin	3	0,5	3	0,5	88	0,2	290	0,8	2,2	0,7 - 7,0	58	0,3	147	0,7	1,9	0,6 - 6,0
Fenobarbitál	4	0,7	10	1,7	176	0,5	507	1,3	1,5	0,5 - 4,0	167	0,8	341	1,6	0,8	0,3 - 2,2
Potasszium	11	1,8	28	4,7	467	1,2	1676	4,4	1,5	0,8 - 2,7	255	1,2	861	4,1	1,6	0,9 - 2,9
Prometazin	45	7,5	101	16,8	2189	5,7	6076	15,9	1,4	1,0 - 1,9	1471	7,1	3326	15,9	1,2	0,9 - 1,6
Terbutalin	12	2,0	54	9,0	588	1,5	3994	10,5	1,3	0,7 - 2,3	346	1,7	2154	10,3	1,3	0,7 - 2,2
Tietilperazin	7	1,2	10	1,7	456	1,2	746	2,0	1,2	0,5 - 2,5	303	1,5	369	1,8	1,1	0,5 - 2,1
Hormonok [†]																
Allylestrenol	49	8,2	91	15,1	2364	6,2	5357	14,0	1,4	1,0 - 1,8	1800	8,6	3212	15,4	1,0	0,8 - 1,4
Hydroxyprogesterone	3	0,5	6	1,0	166	0,4	433	1,1	1,1	0,4 - 3,6	149	0,7	295	1,4	0,7	0,2 - 2,1
Egyéb [‡]																
Karbamazepin	3	0,5	3	0,5	15	0,0	15	0,0	13,7	3,9 - 47,5	13	0,1	17	0,1	8,4	2,4 - 29,8
Hydroxyethylrutoside	6	1,0	20	3,3	325	0,9	1143	3,0	1,1	0,5 - 2,4	141	0,7	518	2,5	1,3	0,6 - 3,0
Metoprolol	4	0,7	8	1,3	120	0,3	446	1,2	2,1	0,8 - 5,7	72	0,4	206	1,0	1,9	0,7 - 5,3
Oxprenolol	3	0,5	4	0,7	50	0,1	126	0,3	3,6	1,1 - 11,7	51	0,2	98	0,5	2,0	0,6 - 6,3
Pholedrin	6	1,0	13	2,2	741	1,9	1509	4,0	0,5	0,2 - 1,2	373	1,8	702	3,4	0,6	0,2 - 1,2
Rutosid	4	0,7	7	1,2	175	0,5	549	1,4	1,3	0,5 - 3,6	65	0,3	206	1,0	2,0	0,7 - 5,4
Szenna	3	0,5	10	1,7	280	0,7	855	2,2	0,7	0,2 - 2,1	158	0,8	431	2,1	0,7	0,2 - 2,1

^a a CPO esetek és a Rendellenes kontroll összehasonlításánál a 2-4. terhességi hónapokat értékeltük

* anyai életkorra, születési sorrendre és terhesség 3.-4. hónapjában jelentkező nátha/influenzára korrigált EH-k

** anyai életkorra, születési sorrendre és terhesség 3.-4. hónapjában jelentkező heveny anyai betegségekre korrigált EH-k

*** anyai életkorra, születési sorrendre és az első trimeszterben jelentkező hányinger/hányásra korrigált EH-k

[†] anyai életkorra és foglalkozásra, születési sorrendre korrigált EH-k

[‡] anyai életkorra és foglalkozásra és születési sorrendre korrigált EH-k

IX. TÁBLÁZAT: Az orvosilag dokumentált gyógyszerek használata a CL±CP és a CPO kritikus időszakában összehasonlítva a rendellenes kontroll csoporttal

Gyógyszer		Orvosilag dokumentált és/vagy önbevallás	Csak orvosilag dokumentált	Csak önbevallás	Orvosilag dokumentált és/vagy önbevallás	Csak orvosilag dokumentált	Csak önbevallás	Az orvosilag dokumentált csoportok összehasonlítása	
neve	javallat	N	N	N	N	N	N	EH*	95% MT
		CL±CP			Rendellenes kontroll				
Amoxicillin	Heveny fertőző betegségek	5	5	0	12	10	2	5,4	1,9 - 15,4
Diazepám	Fenyegető vetélés	43	8	35	475	171	304	0,7	0,4 - 1,5
Oxprenolol	Hipertónia	6	6	0	32	31	1	2,8	1,2 - 6,6
Phenytoin	Epilepszia	10	10	0	31	31	0	4,4	2,1 - 9,1
Tietilperazin	Émelygés/hányás	26	14	12	263	113	150	2,1	1,2 - 3,7
		CPO			Rendellenes kontroll				
Karbamazepin	Epilepszia	3	3	0	13	13	0	8,4	2,4 - 29,8
Oxitetraciklin	Heveny fertőző betegségek	4	4	0	83	81	2	2,6	1,2 - 5,7

*a korábbi táblázatokban jelezettek szerint korigálva.

X. TÁBLÁZAT: Anya adatainak elemzése

Anya adatai	CL±CP (N=1374)		CPO (N=601)		Egészséges kontroll (N=38151)		CL±CP vs. Egészséges kontroll		CPO vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)		CL±CP vs. Rendellenes kontroll		CPO vs. Rendellenes kontroll	
	N	%	N	%	N	%	EH*	95% MT	EH*	95% MT	N	%	EH*	95% MT	EH*	95% MT
Életkor (év)																
- 24	646	47,0	257	42,8	17994	47,2	referencia		referencia		10042	48,1	referencia		referencia	
25 - 29	420	30,6	197	32,8	12885	33,8	1,03	0,90 - 1,17	1,18	0,98 - 1,43	6537	31,3	1,02	0,89 - 1,16	1,17	0,97 - 1,41
30 -	308	22,4	147	24,5	7272	19,1	1,32	1,14 - 1,51	1,54	1,25 - 1,89	4289	20,6	1,14	0,99 - 1,32	1,34	1,08 - 1,65
Születési sorrend																
1	792	57,6	325	54,1	22750	59,6	referencia		referencia		12797	61,3	referencia		referencia	
2	382	27,8	186	30,9	11281	29,6	1,00	0,88 - 1,13	1,16	0,97 - 1,40	5317	25,5	1,17	1,03 - 1,33	1,37	1,13 - 1,64
≥ 3	200	14,6	90	15,0	4120	10,8	1,25	1,06 - 1,47	1,37	1,07 - 1,75	2754	13,2	1,18	0,99 - 1,39	1,30	1,02 - 1,67
Egyedülálló	87	6,3	35	5,8	1471	3,9	1,49	1,19 - 1,87	1,41	0,99 - 1,99	1147	5,5	1,16	0,93 - 1,46	1,11	0,78 - 1,58

*anya foglalkozására korrigált EH-k és 95%-os MT-k

XI. TÁBLÁZAT: Anya foglalkozásának elemzése

Anya foglalkozása	CL±CP (N=1374)		CPO (N=601)		Egészséges kontroll (N=38151)		CL±CP vs. Egészséges kontroll		CPO vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)		CL±CP vs. Rendellenes kontroll		CPO vs. Rendellenes kontroll	
	N	%	N	%	N	%	EH*	95% MT	EH*	95% MT	N	%	EH*	95% MT	EH*	95% MT
Értelmiségi	106	7,7	54	9,0	4353	11,4	0,52	0,42 - 0,65	0,60	0,44 - 0,82	1741	8,3	0,90	0,72 - 1,11	1,02	0,75 - 1,39
Hivatalnok	281	20,5	125	20,8	10134	26,6	0,74	0,64 - 0,84	0,73	0,60 - 0,89	4562	21,9	0,91	0,79 - 1,05	0,90	0,73 - 1,10
Szakmunkás	394	28,7	185	30,8	11690	30,6	0,99	0,88 - 1,12	1,09	0,91 - 1,30	5750	27,6	1,07	0,95 - 1,21	1,17	0,98 - 1,40
Betanított munkás	249	18,1	93	15,5	5783	15,2	1,28	1,11 - 1,48	1,06	0,84 - 1,34	3527	16,9	1,10	0,95 - 1,27	0,90	0,72 - 1,13
Segédmunkás	89	6,5	50	8,3	1859	4,9	1,31	1,05 - 1,64	1,74	1,29 - 2,35	1364	6,5	0,98	0,78 - 1,23	1,29	0,95 - 1,74
Háztartásbeli	127	9,2	50	8,3	2038	5,3	1,72	1,41 - 2,08	1,54	1,14 - 2,09	1951	9,4	0,97	0,80 - 1,18	0,86	0,63 - 1,16
Egyéb	128	9,3	44	7,3	2294	6,0	1,40	1,13 - 1,73	1,26	0,89 - 1,78	1973	9,5	1,00	0,81 - 1,23	0,88	0,63 - 1,24

* anyai életkorra, születési sorrendre, terhesség alatt szedett folsav/multivitaminra és apai foglalkozásra korrigált EH-k és 95%-os MT-k

XII. TÁBLÁZAT: Folsav szedése a négy vizsgálati csoportban az anya foglalkozási besorolása szerint

Anya foglalkozása	CL±CP (N=1374)		CPO (N=601)		Egészséges kontroll (N=38151)		CL±CP vs. Egészséges kontroll		CPO vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)		CL±CP vs. Rendellenes kontroll		CPO vs. Rendellenes kontroll	
	N	%	N	%	N	%	EH*	95% MT	EH*	95% MT	N	%	EH*	95% MT	EH*	95% MT
Értelmiségi	41	38,7	23	42,6	2490	57,2	0,47	0,32 - 0,70	0,56	0,32 - 0,96	877	50,4	0,62	0,42 - 0,93	0,73	0,42 - 1,26
Hivatalnok	150	53,4	68	54,4	5881	58,0	0,83	0,66 - 1,06	0,87	0,61 - 1,24	2403	52,7	1,03	0,81 - 1,31	1,07	0,75 - 1,53
Szakt munkás	209	53,1	72	38,9	6292	53,8	0,97	0,80 - 1,19	0,55	0,41 - 0,74	2897	50,4	1,12	0,91 - 1,37	0,63	0,47 - 0,85
Betanított munkás	139	55,8	54	58,1	3120	54,0	1,09	0,84 - 1,41	1,20	0,79 - 1,82	1795	50,9	1,23	0,95 - 1,59	1,35	0,89 - 2,04
Segéd munkás	37	41,6	29	58,0	906	48,7	0,75	0,49 - 1,16	1,46	0,83 - 2,58	657	48,2	0,77	0,50 - 1,19	1,50	0,85 - 2,66
Háztartásbeli	48	37,8	19	38,0	917	45,0	0,75	0,52 - 1,09	0,76	0,42 - 1,35	845	43,3	0,81	0,56 - 1,17	0,82	0,46 - 1,46
Egyéb	55	43,0	21	47,7	1169	51,0	0,74	0,51 - 1,05	0,90	0,50 - 1,64	840	42,6	1,02	0,71 - 1,46	1,25	0,69 - 2,27
Összesen	679	49,4	286	47,6	20775	54,5	0,81	0,73 - 0,91	0,76	0,65 - 0,90	10314	49,4	1,00	0,90 - 1,11	0,93	0,79 - 1,10
Heterogenitási vizsgálat							p = 0,02		p = 0,01				p = 0,07		p = 0,02	

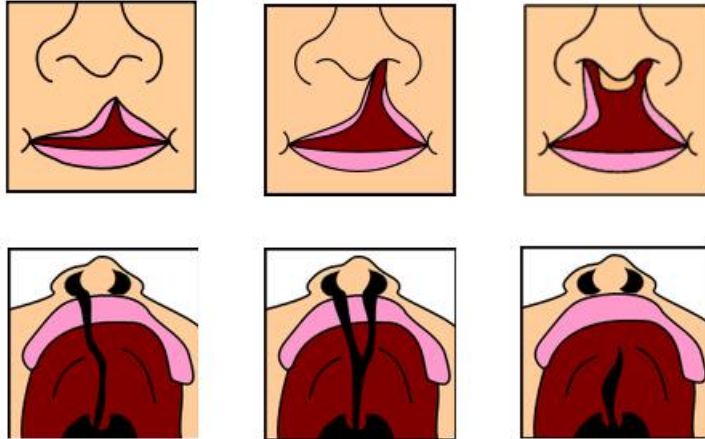
* anyai életkorra, születési sorrendre korrigált EH-k és 95%-os MT-k

XIII. TÁBLÁZAT: Multivitamin szedése a négy vizsgálati csoportban az anya foglalkozási besorolása szerint

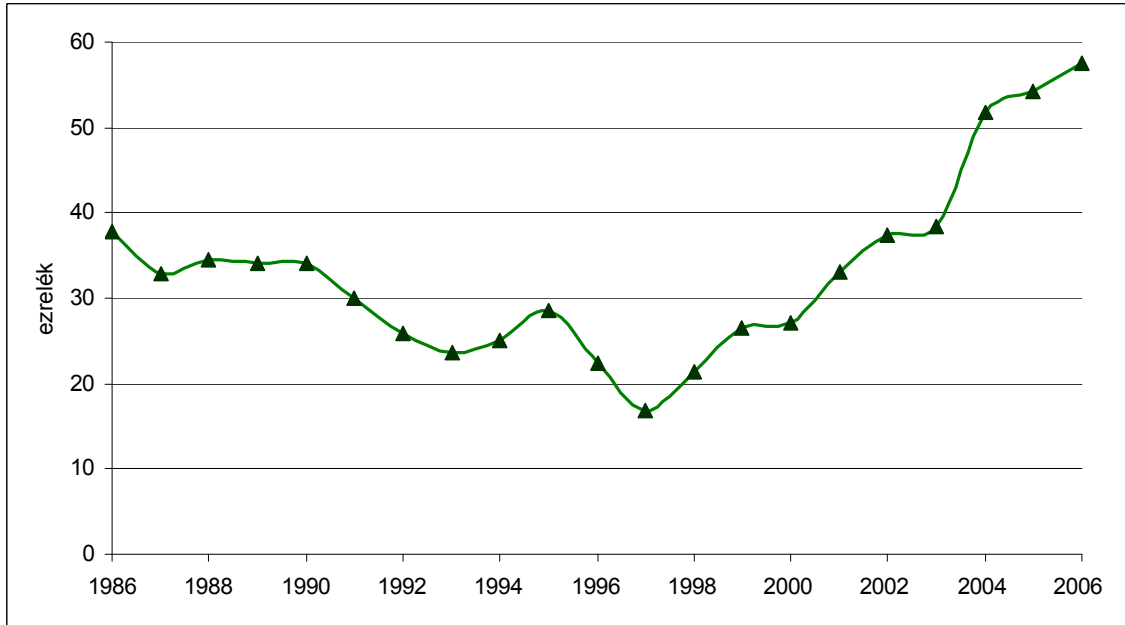
Anya foglalkozása	CL±CP (N=1374)		CPO (N=601)		Egészséges kontroll (N=38151)		CL±CP vs. Egészséges kontroll		CPO vs. Egészséges kontroll		Rendellenes kontroll (N=20868)		CL±CP vs. Rendellenes kontroll		CPO vs. Rendellenes kontroll	
	N	%	N	%	N	%	EH*	95% MT	EH*	95% MT	N	%	EH*	95% MT	EH*	95% MT
Értelmiségi	12	11,3	3	5,6	472	10,8	1,04	0,56 - 1,91	0,47	0,15 - 1,52	190	10,9	1,05	0,56 - 1,94	0,48	0,15 - 1,55
Hivatalnok	18	6,4	5	4,0	617	6,1	1,06	0,65 - 1,71	0,64	0,26 - 1,56	222	4,9	1,35	0,82 - 2,22	0,82	0,33 - 2,03
Szakmunkás	34	8,6	1	0,5	755	6,5	1,38	0,96 - 1,97	0,08	0,01 - 0,56	359	6,2	1,43	0,99 - 2,06	0,08	0,01 - 0,58
Betanított munkás	16	6,4	6	6,5	270	4,7	1,41	0,84 - 2,37	1,41	0,61 - 3,25	165	4,7	1,41	0,83 - 2,39	1,39	0,60 - 3,24
Segédmunkás	3	3,4	1	2,0	66	3,6	0,95	0,29 - 3,08	0,56	0,08 - 4,09	44	3,2	1,06	0,32 - 3,47	0,63	0,09 - 4,66
Háztartásbeli	2	1,6	2	4,0	75	3,7	0,42	0,10 - 1,72	1,06	0,25 - 4,45	85	4,4	0,36	0,09 - 1,48	0,93	0,22 - 3,91
Egyéb	8	6,3	2	4,6	271	11,8	0,51	0,25 - 1,05	0,36	0,09 - 1,49	160	8,1	0,76	0,37 - 1,59	0,55	0,13 - 2,29
Összesen	98	6,8	20	3,3	2526	6,6	1,01	0,82 - 1,25	0,48	0,31 - 0,75	1225	5,9	1,16	0,93 - 1,44	0,55	0,35 - 1,17
Heterogenitási vizsgálat							p = 0,19		p = 0,17				p = 0,44		p = 0,25	

* anyai életkorra, születési sorrendre korrigált EH-k és 95%-os MT-k

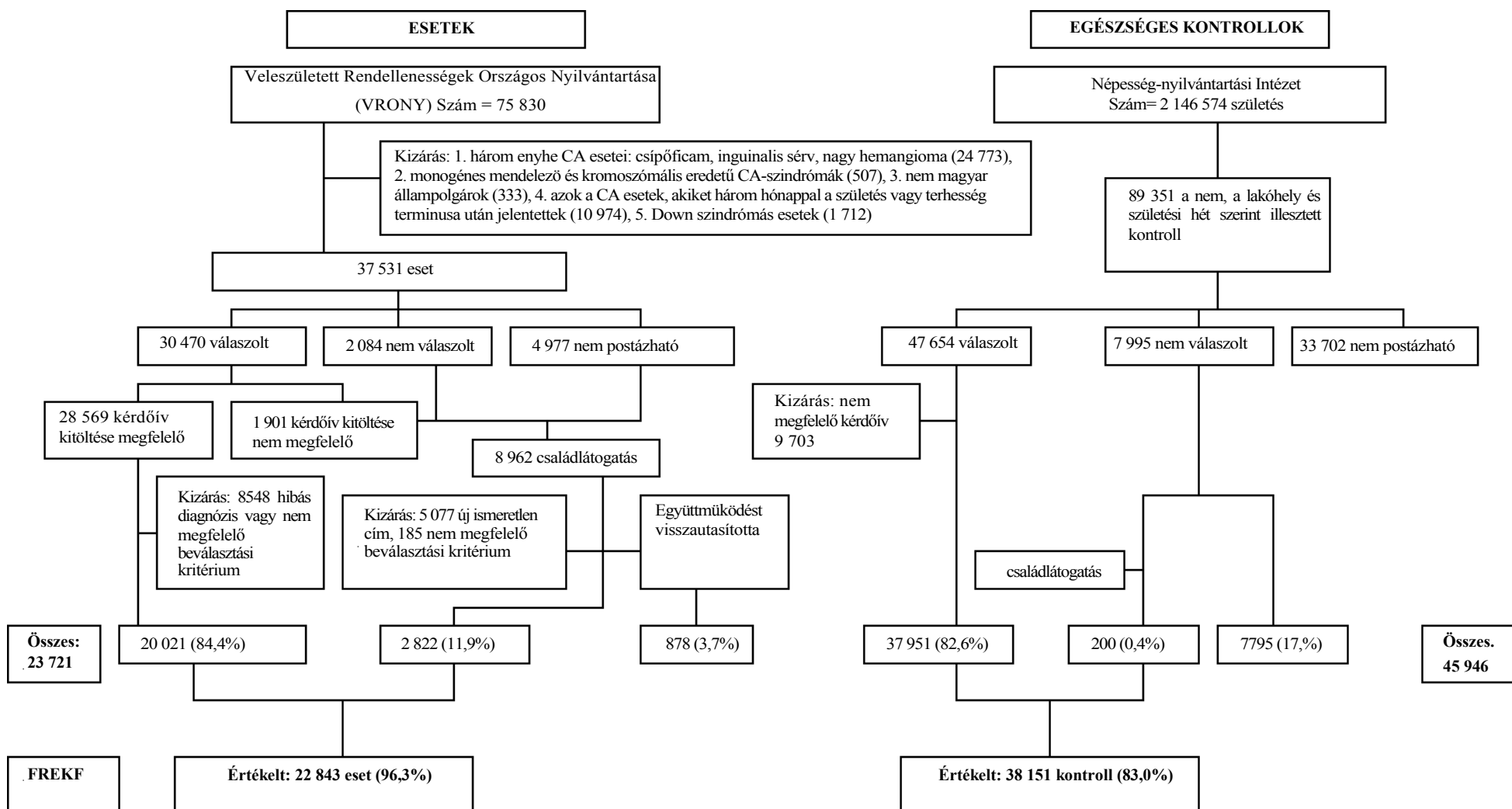
XV. ÁBRÁK



I. ÁBRA: Az archasadékok bemutatása



II. ÁBRA: A CA-k bejelentésének országos trendje, 1986 –2006



III. ÁBRA: A FREKF kialakulása a VRONY-ból