

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Vezető: Prof. Dr. Bódis József  
egyetemi tanár, az MTA doktora

**GYÓGYSZER INTERAKCIÓ A MAGZAT FEJLŐDÉSI ZAVARAINAK  
LÉTREJÖTTÉBEN.  
(A TARDYL® NEUROTOXIKUS HATÁSA EMBERI MAGZATBAN)**

Doktori (PhD) értekezés

**DR. PETIK DÓRA**

szülész-nőgyógyász szakorvos

Témavezetők:

Dr. Ács Nándor  
egyetemi docens, PhD., igazgató helyettes, SE II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Prof. Dr. Kriszbacher Ildikó  
egyetemi docens, tudományos dékánhelyettes, az Egészségtudományi Doktori Iskola titkára

Pécs, 2011.

## TARTALOMJEGYZÉK

ELŐSZÓ	4
BEVEZETÉS	6
A fejlődési zavarok fogalma és népegészségügyi jelentősége	6
A congenitalis abnormitások (CA-k) értékelése	7
Az értelmi fogyatékoság	9
A gyógyszerek magzati ártalmassága	10
1. A gyógyszerzedés időpontja	11
2. A teratogének specifikussága	13
3. A dózis-hatás összefüggés	13
4. A kockázat nagysága	13
5. Az egyéni érzékenység	14
A congenitalis anomáliák kórereditének kutatási módszerei	15
1. Az állatkísérletek	15
2. Klinikai megfigyelések	15
3. Az epidemiológia kutatások	15
VIZSGÁLATI ANYAG ÉS MÓDSZER	17
A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete	
Vizsgálati anyag	17
Vizsgálati módszer	18
Validációs vizsgálat I	20
Validációs vizsgálat II	20
A Budapesti Önmérgezett Terhesek Kutatási Programja	22
Vizsgálati időszakok	22
Vizsgálati módszerek	23
CÉLKITŰZÉSEK	26
VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉSÜK	28
AMOBARBITAL (Dorlotyn)	28
A.) Az analitikai epidemiológia modell: a klinikai dózisok eset-kontroll értékelése	28
B.) Katasztrófa epidemiológiai modell: extrém nagy dózisok értékelése	28
Általános értékelés	34
GLUTETHIMID (Noxyron)	35
A.) Az analitikai epidemiológia modell: a klinikai dózisok eset-kontroll értékelése	35
B.) Katasztrófa epidemiológiai modell: extrém nagy dózisok értékelése	35
Általános értékelés	41
PROMETHAZIN (Pipolphen)	42
A.) Az analitikai epidemiológia modell: a klinikai dózisok eset-kontroll értékelése	43
B.) Katasztrófa epidemiológiai modell: extrém nagy dózisok értékelése	45
Általános értékelés	51

TARDYL	51
A.) Az analitikai epidemiológia modell: a klinikai dózisok eset-kontroll értékelése	52
B.) Katasztrófa epidemiológiai modell: extrém nagy dózisok értékelése	54
Általános értékelés	64
KÖVETKEZTETÉSEK	66
I. A gyógyszer interakciók jelentősége	66
II. A dózis-hatás összefüggés.	67
III. „Egy eset, nem eset” – „Egy vizsgálat nem elégséges a teratogenitás igazolására.”	68
IV. A fejlődési zavarok értékelésének szűk spektruma	68
V. Szakszerűbben kellene értékelni a terhesek gyógyszeres kezelésének hasznát és veszélyeit	68
Összefoglalás	71
Köszönetnyilvánítás	72
Saját közlemények	73
Irodalomjegyzék	74

## ELŐSZÓ

Nőgyógyász-szülész szakorvosként sok örömet találok betegeim kezelésében, főleg a várandósok gondozásában és újszülöttjeik világra segítésében. Édesanyaként azonban szép küldetésem gyermekem gondozása és nevelése, ami nem egyeztethető könnyen össze a szülések gyakran éjszaka történő levezetésével és az ügyeletekkel. Éppen ezért, amikor 2002-ben Dr. Czeizel Endre felajánlotta, hogy Alapítványuk Családtervezési és Genetika Tanácsadójához kapcsolódó nőgyógyászati vizsgálatokat lássam el, örömmel elfogadtam a felkérésével társított három felajánlása miatt is. Egyrészt ennek fejében rendelhettem az Alapítvány nőgyógyászati rendelőjében. Másrészt segítséget nyújtott humángenetikai ismeretek megszerzésében, illetve bevezetett a tudományos kutatás módszertanába. Végül, számíthatok arra, hogy egy idő után részt vehetek a számomra sokat jelentő Alapítvány orvosi vezetésében.

Dr. Czeizel már a 2000-es évek elején két olyan epidemiológiai vizsgálatba vont be, amely alkalmas volt az epidemiológiai kutatások módszertanának megtanulására és alkalmazására. 2004-ben külön feladatként kaptam meg a magyarországi Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletének anyagában a terhesség alatt infúziós kezelésben részesült várandósok magzatainak vizsgálatát, egyrészt születési adataik, másrészt fejlődési rendellenességeik értékelését. E munka sikeres megoldása és közleményben történt megjelenése után 2005-ben azután Dr. Czeizel érdekes kutatási témát javasolt. Az általa még 1979-ben elindított Budapesti Önmérgezett Terhesek Kutatási Program rendelkezésre álló anyagának feldolgozását javasolta. Ez a világviszonylatban egyedülálló anyag, amely a Budapesten és környékén 1960 és 1993 között öngyilkossági kísérletet elkövető 1 044 terhes és az e terhességekből született érintett gyermekek, illetve testvéreik, mint kontrollok adatait tartalmazta, és még nem került értékelésre. Éppen ezért nekem és még két szülész-nőgyógyász szakorvosnak (dr. Gidai Jánosnak és dr. Timmermann Gábornak) azt ajánlotta, hogy magunk között ezt az anyagot felosztva, dolgozzuk fel. Az 1 044 terhes adatai ugyanis az un. Személyi (névre szóló) Dossziében voltak összegyűjtve, de különböző okok miatt nem kerültek feldolgozásra. Ebből a nagy anyagból az amobarbitállal (Dorlotynnal), glutethimiddel (Noxyronnal), promethazinnal (Pipolphennel), valamint e három gyógyszer kombinációját tartalmazó Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő terhesek adatait dolgoztam fel. Az egyes terhesek és gyermekeik vizsgálata ugyanis arra utalt, hogy a Tardyl csoportban az érintett gyermekek között feltűnően gyakori volt az értelmi fogyatékoság. Ezt az előzetes impressziót kellett minden egyes eset gondos ellenőrzése, feldolgozása és értékelése révén megerősítenem, vagy elvetnem. Az önmérgezést elkövető terhesek gyermekeinél a fejlődési zavarok értékelésében és a problémák felmerülésekor dr. Czeizel Endre segített a helyes megoldás megtalálásában. Az öngyilkosságot elkövető terhesek klinikai adatainak elemzésekor is számos szokatlan eseménnyel, szövődménnyel kellett szembesülnöm, ezek elbírálásában dr. Ács Nándor szaktanácsait vehettem igénybe. Lehetőségem nyílt arra is, hogy az említett 4 gyógyszert a magyarországi Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletének az anyagában értékeljem. Így egyedülálló alkalom kínálkozott a klinikumban alkalmazott kis és az öngyilkosságra használt extrém nagy dózisok összehasonlítására, vagyis a dózis-hatás összefüggés elemzésére. Az adatok statisztikai feldolgozásakor dr. Puhó H. Erzsébet volt segítségemre.

A munka során különleges motivációt jelentett, hogy a mindennapi gyakorlatban igen sok olyan orvosi indikációval elvégzett terhességmegszakítással találkoztam, amikor valamely gyógyszer első trimeszterben történő szedése és a feltételezett congenitalis abnormitás kialakulásának magas kockázata volt a terhességmegszakítás egyedüli indoka. Ugyanakkor saját tapasztalatomból láttam, hogy egyéb betegségek miatt gyógyszert szedő, vagy altatáson átesett terhesek rendre egészséges újszülötteknek adtak életet. Súlyos panaszokkal érkező várandósok gyógyszeres kezelése is mindig komoly akadályokba ütközik, mert a gyógyszerek alkalmazási előiratában szinte soha nem szerepel a „terheseknek nyugodtan adható” kitétel, majdnem kivétel nélkül relatíve vagy abszolút ellenjavalltak.

Reményeim szerint kutatásaink is hozzájárulhatnak a gyógyszerek teratogenitásának kiegyensúlyozottabb, tudományos igényű értékeléséhez.

#### Rövidítések listája:

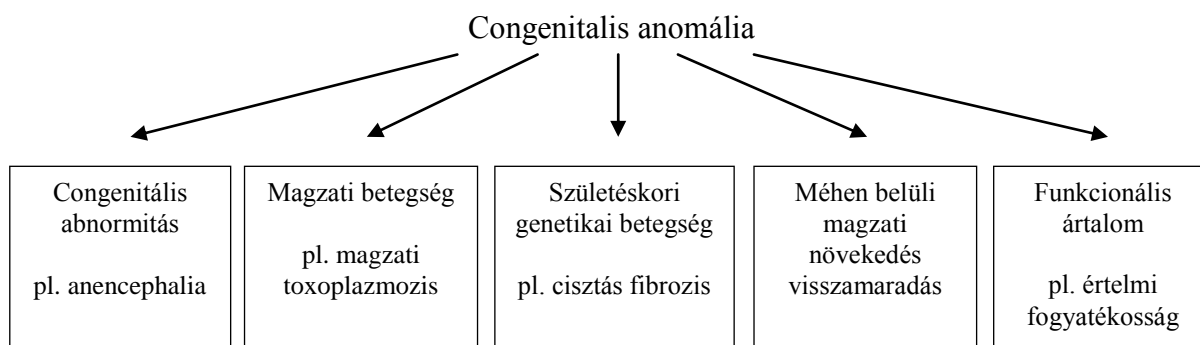
BÖTKP	Budapesti Önmérgezett Terhesek Kutatási Programja
CA	Congenitalis Abnormitas (fejlődési rendellenesség)
FAS	Fetal Alcohol Syndrome (= MAK)
FDA	Food and Drug Administration
FREKF	Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete
IUGR	Intrauterin Growth Retardation (méhen belüli súlynövekedés elmaradása)
MAK	Magzati alkohol károsodás kórképe
MR	Mentális Retardáció (értelmi fogyatékoság)
NIDDM	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (nem inzulinfüggő cukorbetegség)
NTD	Neural Tube Defects
RCT	Randomizált Kontrollált Vizsgálat
VACTERL	Asszociáció: vertebral, anal, cardiac, tracheoesophageal, renal, preaxial limb anomalies
VRONY	Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

## BEVEZETÉS

A bevezetésben összefoglalom azokat az általános fogalmakat és alapelveket, amelyekre értékelésemet alapoztam.

### A fejlődési zavarok fogalma és népegészségügyi jelentősége

A WHO által javasolt fogalom/megnevezés: *congenitalis anomália* magyar megfelelője a fejlődési zavar (a nemzetközi szakirodalomban az USA-beli megnevezés: birth defect terjed) és ez számos kategóriát foglal magába (1. ábra).



1. ábra. A congenitalis anomáliák fontosabb kategóriái

A morfológiai-strukturális congenitalis anomáliák nemzetközi megnevezése a *congenitalis abnormitás*, amelyet magyarra fejlődési rendellenességként fordítunk, de a továbbiakban a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően a CA rövidítést használom.

A magzati betegségek a már testformáiban és szerveiben jórészt kialakult magzat betegségeit, az ún. fetopathiakat jelentik, amelyek elsősorban fertőző kórokokra vezethetők vissza.

Ide sorolhatóak azok a genetikai eredetű fejlődési zavarok is, amelyek a születést követően azonnal felismerhetők.

Külön kategóriát jelentenek a méhen belüli fejlődésükben visszamaradt magzatok, akik súlya a koruknak és nemüknek megfelelő standard 10 percentilise alá esik („intrauterin growth retardation” IUGR). Ennek etiológiájában anyai betegségek, dohányzás, magzati kromoszóma aberrációk, CA-k szerepelnek de jelentős részük idiopathiás.

Végül az utolsó kategóriában a fejlődési zavarok funkcionális megnyilvánulásai kerülnek, pl. a látási vagy hallási fogyatékoság, de témám szempontjából az értelmi fogyatékoság a legfontosabb. A nemzetközi szakirodalom ezt mentális szubnormalitásnak vagy gyakrabban mentális retardációnak nevezi, és az utóbbit MR-nak rövidíti.

A congenitalis anomáliákkal foglalkozó tudományt *humán teratológiának* nevezzük (teratos = csodaszörny, szörnyszülött; logos = tudomány). A humán teratológia elsődleges célja a magzatban fejlődési zavart okozó külső ártalmak feltárása, majd ezek megelőzése. CA-kat okozó külső ártalmakat teratogénnek, míg az intrauterin növekedési visszamaradást okozókat fetotoxikusnak nevezzük.

A congenitalis anomáliák *népegészségügyi jelentősége* főleg két jellegzetességük adódik, ezekből következik a harmadik jellegzetességük:

1. A súlyos CA-k olyan defekt állapotot jelentenek, amelyből teljes gyógyulás – sem műtétek, sem egyéb kezelések ellenére – nem lehetséges. Egy Down kóros gyermek a család és a mai korai komplex fejlesztő programok segítségével jó színvonalon és életkilátásokkal élhet, de a legnagyobb erőfeszítés ellenére sem érhető el számára egy egészséges ember „átlagos” életminősége. Az egyik gyakori CA-val, spina bifida cystikával született gyermekek az operációk és gondos kezelések ellenére súlyosan károsodottak, nyomorékok maradnak, életkilátásuk és életminőségük igen rossz. Ezzel szemben egy gyomorfekélyből, vagy tüdőgyulladásból teljesen és maradéktalanul meg tudunk gyógyulni.

2. A súlyos CA-k általában már születéskor észlelhetők és kialakulásuk a terhesség alatti időszakra, elsősorban a terhesség II. és III. hónapjára nyúlik vissza. Ezzel szemben más súlyos és krónikus betegségek többségében felnőtt, illetve idős korban alakulnak ki: NIDDM, cardiovascularis betegségek, daganatos betegségek. Újabban a betegségek népegészségügyi jelentőségét az elvesztett és károsodott életévek számában mérik, a korábbi morbiditási és mortalitási jellemzők helyett. Ennek alapján a CA-k népegészségügyi jelentősége eléri a cardiovascularis és daganatos betegekét az életév veszteségeket/károsodásokat tekintve. A CA-k statisztikai-matematikai számítások alapján várt előfordulási gyakorisága 6-7% és a csecsemőhalálozások második legfontosabb okát képezik.

3. Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy az egyetlen optimális megoldás a CA-k megelőzése lenne. A primer prevenció sokáig reménytelennek tűnt, de a magzatvédő vitaminok jelentősége mára már megkérdőjelezhetetlenné vált és reményt ad a további kutatásoknak. A cél a kivédhető kórokok azonosítása - mint pl. a hyperhomocysteinaemia okozta CA-k esetében - mert csak ezek ismeretében lehet hatékony a megelőzés. A CA-k intrauterin felismerése a prenatalis diagnosztika fejlődésével nagymértékben javult ugyan, de a terhességek terminálása már nem számítható a „megelőzés”-hez.

Kutatási témám elsősorban a fejlődési zavarok két kategóriájával volt kapcsolatos, ez a CA és a MR, ezért a következőkben ezekkel foglalkozom.

### **A congenitalis abnormitások értékelése**

Az abnormitás(ok) számától és szervi lokalizációjától függően lehetnek izoláltak és multiplexek

Az izolált CA-k közé az egy szervre vagy szervrendszerre lokalizálódó abnormitások tartoznak, ezen belül:

1. Singularis: egyetlen szerv egyetlen rendellenessége pl.: szájpadahasadék, torticollis
2. Komplex: egy adott szerv több rendellenessége pl.: Fallot-tetralógia
3. Szekvencia: egy elsődleges CA-val szinte törvényszerűen kapcsolódó rendellenességek, melyek mintegy egymás következményként jönnek létre pl.: diafragma CA mellé társuló tüdőhypoplasia és dextrocardia, vagy urethra obstrukcióhoz társuló vesemedence-tágulat és oligohydramnion, tüdőhypoplasia.
4. Polytop mező defectus: egy adott fejlődési régió defectusa több, látszatra távoli területeken okoz rendellenességet. Lényegében fejlődéstanilag azonos területen kialakuló, később az embryogenesis során egymástól távolabb kerülő, több szervet érintő rendellenességekről van szó pl.: holoprosencephalia.

A multiplex CA-k alatt több különböző szerv vagy testrész CA-inak együttes megjelenését értjük, ezen belül lehet:

2. Szindróma: több CA társulása, mely nem egymás következményeként jön létre, de patogenezisük közös okra vezethető vissza. Ide tartoznak kromoszóma aberrációk (pl. Down kór, Patau, Edward szindróma), teratogén ártalmak (pl. magzati varicella megbetegedés), monogénes öröklődésű kórképek (pl Ehlers-Danlos szindróma). Korábban a magyar és európai szakirodalomban, ha egy szindrómának ismertté vált a kóroka, akkor kórképnek nevezték. Az USA-ban azonban nem tesznek különbséget az ismert és ismeretlen eredetű multiplex CA-k elnevezésekor, közösen szindrómának nevezik és ez sajnos elterjedt az európai szakirodalomban is.
3. Asszociáció: több CA társulása, amely kóroka ugyan nem ismert, de társulásuk gyakorisága alapján bizonyosan nem véletlenszerű. Ilyen pl. a VACTERL asszociáció (vertebral, anal, cardiac, tracheoesophageal, renal, preaxial limb anomalies).
4. Véletlen társulás: a különböző CA-k random kombinációja. Ilyen például a húgyúti és szívrendellenességek, vagy a központi idegrendszer és a bőr rendellenességeinek kombinációja.

A CA-kat kialakulásuk módja szerint is fel szokták osztani. Eszerint megkülönböztetik a malformációkat (primer, az embryonalis szakaszban létrejövő és belső, genetikai okú CA-k, pl.:NTD-k), diszrupciókat (külső okból létrejövő szekunder abnormitások, pl.:Contergan okozta végtagredukció), deformációkat (ha a CA oka mechanikai, pl.: dongaláb) és diszpláziákat (szövetek kóros kialakulása miatt kialakuló CA-k, pl.: Marfan-szindróma).

A leghasznosabb a CA-k okának ismerete és eszerint történő értékelése és felosztása lenne, de sajnos 15-20%-nál az ok jelenleg ismeretlen.

A CA-k klinikai szempontból súlyosságuk alapján 3 csoportba sorolhatók:

*Letális:* orvosi beavatkozások ellenére az esetek több mint felében halálhoz vezetők CA-k. Magzati korban történő felismerésük után terhességmegszakítás javallt. Ilyen pl. az anencephalia és bal szívfél-hypoplasia.

*Súlyos:* orvosi beavatkozás nélkül halálos és/vagy életre szóló fogyatékoságot okozó CA-k. Legszebb példaként a congenitalis pylorus stenosis hozható fel, amely korábban halálos kimenetelű megbetegedés volt, azonban a műtéti technikák fejlődésével mostanra a betegek életkilátásai sokkal jobbak és bizonyos szakkönyvek már az enyhe CA-k közé sorolják. Számos más CA (pl. a spina bifida operabilis formái, a szív CA-ai, ajakhasadék, congenitalis diaphragma CA enyhébb formái) sorolható még ide.

*Enyhe:* orvosi beavatkozást igényelnek, de ennek elmaradásakor sem kell számolni súlyos kimenetellel. Ezen CA-k az orvosi beavatkozás(ok) után a páciens számára semmiféle hátrányt nem jelentenek. Ilyen a veleszületett csípőficam (luxatio coxae congenita), csípődysplasia, a dongaláb (talipes equinovarus, ami számos különböző okra vezethető vissza), a rejtett-heréjűség(cryptorchismus).

A nemzetközi szakirodalomban a letális és súlyos CA-kat együttesen szokás „major” CA-knak nevezni.

Végül a fejlődési zavarok között érdemes elkülöníteni azokat a fejlődési variációkat, amelyek nem ártanak az egészségnek, de eltérnek a szokásostól. Ezek megjelenhetnek családi variánsként teljesen egészséges személyekben is. Ilyen például a szemek közötti távolság rövidege: hypotelorismus, vagy hosszúsága: hypertelorismus, számfeletti emlőbimbó vagy hajforgó, preauricularis függelék, epicanthus, kézen a négyujjas barázda (régén majombarázdának nevezték), stb. Megnevezésük *minor anomália (informatív morfogenetikai variánsok)*, sem egészségi sem esztétikai problémát nem jelentenek, éppen ezért orvosi kezelést nem igényelnek. Ezen jellemzők miatt a minor anomáliákat a CA-gyakoriság



megállapításánál nem veszik figyelembe. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a minor anomáliák gyakran fordulnak elő egyéb CA-k mellett (főleg együttesen megjelenő több minor anomália), illetve bizonyos minor anomáliák adott CA obligát velejárói lehetnek, így a CA-kórképek/szindrómák diagnosztikájában komoly szerepük lehet (Marden et al., 1964; Méhes K., 1988.). Újszülöttek kb. 10%-ában egy, 1%-ban két vagy több minor anomália észlelhető.

A legfontosabb a CA-k etiológia szerinti értékelése lenne, de sajnos az esetek jelentős hányadában még nem ismerjük a kórokokat. Az ismeretlen etiológiájú CA-k aránya az irodalomban eltérő, de kb. 20-50% között adják meg. Az ismert etiológiájú kórokok megoszlása is az egyes szerzők szerint is változó, de körülbelül 15% exogén (anyai hatás ill. teratogén), 20-25% genetikai háttérű és mintegy 60% multifaktoriális eredetű.

### **Az értelmi fogyatékoság**

Az értelmi fogyatékoság a gyermekek mintegy 3%-át érinti. Olyan funkcionális állapot, amely az adaptív készségek beszűkülésével és a mérhető intelligencia csökkenésével jár. A veleszületett MR háttérben öröklött rendellenességek, intrauterin fertőzések és teratogének állhatnak. Az értelmi fogyatékoság vagyis MR diagnózisa 3 kritériumom alapszik (Czeizel et al., 1980):

1. Pszichológiai kritérium: az átlagtól számottevően (2 standard deviációval) elmaradó értelmi képesség, amit az intelligencia mérésére használt tesztekkel becsülnek és ennek értékét, intelligencia quotiensben (IQ-ban) fejezik ki. A kognitív funkciók teljesítményzavarának mérésére tehát az intelligenciateszteket használjuk. E szerint az értelmi fogyatékosokban az IQ 70 alatt van. Ezen belül elkülönítenek enyhe, közepes és súlyos értelmi fogyatékoságot, a korábban használt debil, imbecil és idióta megnevezést nem ajánlják használni.

2. Szociális kritérium: önálló társadalmi tevékenységre képtelenség, ami az iskoláskorú gyermekekben lényegében a szokványos iskolák elvégzésére való képtelenséget jelenti, ezért speciális kisegítő/gyógynevelési/egyéb iskolákba járnak vagy intézeti elhelyezésre kerülnek.

3. Biológiai kritérium: fejlődési zavarról van szó, kórismézése ezért a születés után történik. Ez a kritérium lényegében az időskorban jelentkező elbutulástól, demenciától való elkülönítést szolgálja.

Az értelmi fogyatékoságot két nagy kategóriára különítik el:

#### **I. Patológiás MR.**

Ilyenkor valamiféle ártalom okozza az MR-t, ami lehet

- kromoszóma- aberráció, pl. Down kór;
- mutáns gén, pl. X kromoszómához kötött fragilis X kórkép;
- a magzatot érő külső ártalom, pl. intrauterin citomegalovírus fertőzés;
- az újszülött szülési sérülése vagy perinatalis oxigénhiánya;
- a csecsemő/kisded agyi károsodása, pl., encephalitis vagy trauma.

#### **II. Fiziológiás vagy familiáris MR.**

Ilyenkor a MR-nak látszólag nincs kimutatható oka, de a MR vagy alacsony értelmi szint a szülőknél is megmutatkozik, amit általában a szegényes szociális-gazdasági családi körülmények még tetéznék. Éppen ezért a MR-nek ezt a formáját szokás multifaktoriális eredetűnek is mondani.

A CA és az MR sajátos kombinációját jelenti a *magzati alkoholkárosodás kórképe*, amit MAK-nak rövidíttek, mivel az elfogadott nemzetközi rövidítés: FAS a magyar nyelvben zavaró. Ilyenkor a magzati növekedés és értelmi visszamaradás jellegzetes minor anomáliákkal, esetleg CA-kal (elsősorban microcephaliával) társul (Jones et al., 1973). A MAK kórismézése azonban nem könnyű, éppen ezért Vitéz Márta és munkatársai olyan pontozási rendszert dolgoztak ki, ami segít a MAK pontosabb kórismezésében (Vitéz et al., 1984).

PhD témám a várandósság alatti egyszeri és magas dózisban alkalmazott bizonyos gyógyszerek teratogén és/vagy fetoxikus hatásának elemzése, illetve ezen belül váratlanul talált lehetséges összefüggést a gyógyszer interakciók és magzati neurotoxicitás között. A gyógyszerek CA-t okozó hatásakor érvényesülő főbb szabályszerűségeket ezért itt összefoglalom.

### **A gyógyszerek magzati ártalmassága**

Sokáig úgy tartották, hogy az anya szervezete és a méhlepény olyan védelmi rendszert jelent, amely nem engedi a gyógyszereket eljutni a magzatig, így azok nem is árthatnak a magzatnak. A *tézis*, mely szerint a gyógyszerek nem jelentenek teratogén kockázatot, évtizedekig tartotta magát a humán teratológiában.

Majd az 1960-as évek elején, Nyugat-Németországban felfigyeltek arra, hogy igen sok végtaghiányos (phokomeliás v. „főkakezű”) gyermek született. Nevezetesen, Widukind Lenz német gyermekgyógyász 1961. november 20-án adott hangot véleményének, hogy ezen „járványszerű” „főkakezű” gyermek születések háttérében a terhesség alatt szedett Contergan (thalidomid) áll. Annak ellenére, hogy nem hittek neki, mert a *tézis* – hogy a lepényen át nem jut el gyógyszer a magzatig – tartotta magát, azért a készítményt kivonták a forgalomból. Ezt követően 8-9 hónappal e fejlődési rendellenesség „járvány” megszűnt. Eddigre a világ 46 országában, mintegy 10 000 phokomeliás gyermek született. Ez volt a humán teratológia eddigi legnagyobb katasztrófája, ahogy akkoriban kommentálták: „one of the biggest medical tragedies of modern times”. (Érdekes adalék, hogy az angiogenezis gátló hatás, amely a thalidomid teratogén hatásáért felelős volt, jelenleg helyet kapott a modern gyógyászatban és a myeloma multiplex első vonalbeli kezelést jelenti hazánkban is.)

A gyógyszerek teratogén ártalmatlanságába vetett hit bukása után kialakult az *antitézis* azaz, hogy bármely gyógyszer terhesség alatti szedése kapcsán igen nagy a lehetséges teratogén kockázat. A Contergan botrány után vezették be az engedélyezés előtti kötelező állatkísérleteket minden új gyógyszerre vonatkozóan és a már forgalomban lévő gyógyszereket is vizsgálni kezdték teratogenitás szempontjából. Ennek következtében a szaksajtóban rengeteg gyógyszerrel kapcsolatos lehetséges teratogén hatás került közlésre. Részben azért mert a káros hatásra utaló eredmények izgalmasabbak és kisebb felelősséggel járnak, mint ha valaki kijelentené, hogy biztosan nincs az adott gyógyszernek teratogén kockázata. Másrészt az állatkísérletekben használt óriási dózisok logikusan okoznak egyik vagy másik állatfajnál végül magzati rendellenességet. ( CA-t, IUGR-t, vagy akár magatartási zavart). Ráadásul a klinikai vizsgálatokban gyakran felvetette a teratogenitás gyanúját az esetek kiválasztásakor érvényesülő torzítás, az eset-kontroll epidemiológiai vizsgálatokban pedig az egészséges újszülötteket világra hozó édesanyák emlékeztetoztázása.

Az 1980-as években a tézis és antitézis produktív küzdelmének eredményeképp megszületett a *szintézis*. Pontosan deklarálták a gyógyszerek humán teratológiai vizsgálatainak követelményeit. Bevezették a terhesség alatti gyógyszeresedés pontos dokumentációját, azaz a prospektív dokumentációt, még a terhesség időszaka alatt (bár ez itthon messze nem mondható tökéletesnek). Az értékeléskor pontos diagnosztikai kritériumok alapján az egyes CA-k egyedi értékelésére kell törekedni és külön kell választani az eltérő kóreredetű izolált és multiplex CA-kkal sújtott eseteket. Létrejöttek azok a nemzetköz szakértőbizottságok és CA nyilvántartási rendszerek, amelyek már valóságghűbben értékelték a gyógyszerek humán teratogén hatását. Mindezek eredményeképpen állítható, hogy a forgalomban lévő sok ezer gyógyszer közül csak nagyon kevés képes az emberi magzatban CA-t előidézni.

Általánosságban igaz, hogy a gyógyszereket csak indokolt esetben és megfelelő indikáció alapján szabad ajánlani. A magzatok bizonyos gyógyszerekre érzékenyebbek lehetnek, mint a felnőttek. Az embrióban a gyógyszereknek különleges mellékhatásával is számolni kell, mivel a testformák és szervek kialakulásakor (az organogenezis során) az anya által szedett gyógyszerek megzavarhatják a az embrióban a genetikai program valóra váltását és morfológiai-strukturális fejlődési hibát, CA-kat okozhatnak.

A gyógyszerek teratogenitásának értékelésekor a humán teratológia néhány törvényszerűségéből kell kiindulnunk (Czeizel, 2009), ezek közül a legfontosabbak a következők:

### 1. A gyógyszeresedés időpontja

A várandósságot ilyen szempontból érdemes három periódusra elkülöníteni

#### *I. A preembryonalis periódus.*

A fogantatás a 14. ciklusnap környékén történik és az oldalsó tubaszájadékból a zygota megkezd kb. 7 napig tartó vándorlását a még ürege felé. A következő hétben ágyazódik be a hólyagsíra (blastocysta) az endometriumba. A zygota és blastocysta összejtjei folyamatos osztódásban vannak, majd a 29. napon kezdődik a három csíralemezből a szervek kialakulása, vagyis a DNS különböző szakaszainak aktiválódása alapján a differenciálódás. Ha az utolsó menses első napja alapján számoljuk a terhességet, akkor az első hónap első két hetében nem is terhes az asszony, utána két hétig pedig a magzatkezdemény még omnipotens összejtekből áll.

Ha ilyenkor éri a várandóstit valamilyen ártalmas hatás (pl. gyógyszer), akkor, súlyos ártalom esetén a magzatkezdemény elpusztul. Kevésbé súlyos ártalom esetén a károsodott sejteket az ép összejtek pótolják és a magzat zavartalanul fejlődik tovább. A terhesség első hónapjában tehát a „minden vagy semmi” szabálya érvényesül: a magzatkezdemény vagy elpusztul, vagy épen fejlődik tovább. A lényeg az, hogy a terhesség első hónapjában teratogén okból semmiféle CA nem alakulhat ki, ezért az „első trimeszter koncepció” (vagyis, hogy a CA-k kialakulásának kritikus időszaka az utolsó menzesz első napjától a 12. gesztációs hétig tart) mára már érvényét veszítette.

Mivel a terhességek kb. fele nem tervezett, legtöbbször akkor tudatosul a várandósban, amikor „nem jön meg” a menzesz. Ekkor pánikszerűen gondolkodnak az elmúlt hónap történésein, mivel árthattak a „babának”. Félelmükkel (alkoholfogyasztás, betegségek, gyógyszeresedés stb.) gyakorta orvoshoz fordulnak. Az orvosok többsége azonban nincs tisztában azzal, hogy a kimaradt havivérzés előtti időszakban semmiféle CA nem alakulhat ki és az első trimeszter koncepciót hangoztatva, részben okai lesznek a terhesség megszakításának.

## *II. Az embryonalis periodus, az organogenesis időszaka.*

Az embrió (magyarul ébrény) szerveinek és testformáinak kialakulása a DNS-ükben specializálódó őssejtekből a fogamzástól számított 15. napon veszi kezdetét és döntő részt az 56. napig tart, tehát a 8. hét végére be is fejeződik. Lényegében a súlyos CA-k kialakulásának kritikus időszaka lehet a fogantatás 3-10. hete, azaz az 5-12. gesztációs hét. A súlyosabb CA-k ebben az időszakban alakulnak ki, noha a különböző CA egységeknek eltérő a kialakulási ideje (ez az ún. kritikus időszak). Például az idegcső-záródási rendellenességeken belül az anencephalia a 21. és 24., míg a spina bifida aperta a 24. és 28. nap között alakulhat ki. Ebből következően a CA-k felismerése után következtethetünk kialakulási idejükre, és így a kiváltásukban szerepet játszó ártalmak (ún. teratogén hatások) érvényesülési idejére is. A magzati fejlődés említett 8. hetével azonban nem minden magzati szerv fejlődése fejeződik be morfológiai szinten. A hátsó szájpadasadék kritikus időszaka például a magzati fejlődés 56. és 75. napja közé esik. Az ideg- és csontvázrendszerben azonban még a későbbiekben is kialakulhatnak CA-k. (Extrém példaként említem meg a bölcsesség-fogat, mivel megjelenésének elmaradása már jóval a születés utánra esik.) Az embriót ért ártalmas hatásoknak már három következménye lehet: (1) magzati halálozás, (2) CA-k és (3) épen születés a magzati sejtek, szövetek és szervek regenerációjának vagy az ártalmas hatás enyhéségének köszönhetően.

## *III. Mennyiségi növekedés és érés időszaka*

A magzati fejlődés leghosszabb, a 12. héttől kezdődő mennyiségi és érési fejlődési időszakában a testi felépítésében és szerveinek struktúrájában már többé-kevésbé kialakult magzatban megindul a gyors mennyiségi fejlődés, amely együtt jár a szervek működésének az „érésével”, vagyis a születés utáni életre való felkészüléssel. A magzati fejlődés 12. hete után kezd működni az immunológiai rendszer, ettől kezdve számolhatunk gyulladásoz reakciókkal/betegségekkel is. Az idegrendszer fejlődése ebben az időszakban még jócskán zajlik, ezért teratogén ártalom okozhat idegrendszeri károsodást, működési zavart. Ebben az időszakban a drasztikus ártalmak (1) magzati halálozáshoz (késői spontán vetéléshez vagy halvaszüléshez) vezethetnek, (2) ritkán CA-k kialakulásával is számolni kell, (3) leggyakoribbak azonban a magzati betegségek (ún. fetopathiák) és idegrendszeri károsodások kialakulása, de szerencsére ilyenkor is jó esély van (4) a kisebb ártalmakat követően a teljes helyreállásra és az egészségesen születésre.

CA-k kialakulásával tehát elsősorban a terhesség 5.-12. gesztációs hetében kell számolni, azzal a kiegészítéssel, hogy néhány CA (pl. a hátsó szájpadasadék vagy hypospadiasis) kritikus időszaka átnyúlik a 12. hét utánra is. Ezt követően CA-k létrejötté már csak amolyan szabályt erősítő kivétel (pl. a csontváz fejlődése során).

Végül újra utalnom kell az anyai ún. gesztációs idő és a magzati ún. posztkonpcionális életkor eltérő számításából adódó félreértésekre. Tudjuk, hogy a fogantatástól a születésig tartó időszak általában 266 nap, vagyis 38 hét. Mégis, mivel a terhességet az utolsó menszes első napjától számítjuk, a szülészetben a terhesség idejét 280 napnak, illetve 40 hétnek mondjuk. Ha CA-k kritikus időpontját „szülész fejjel” gesztációs időben adjuk meg, akkor ez az 5. és 12. hét közé esik. Azonban, ha „tudományos vagy genetikus fejjel” posztkonpcionális magzati életkorban gondolkodunk, akkor a CA-k kritikus időszaka a 3. és 10. hét közötti időszakot foglalja magába. Remélhetőleg a jövőben megszűnik ez a nagyon zavaró, sőt sokszor félrevezető kettős számítás.

## 2. A teratogének specifikussága

A teratogénekre jellemző a „noxa-specifikusság”, vagyis a bekövetkezett rendellenesség jellemző a kiváltó okra. Azaz egy teratogén nem tud „mindenféle” megbetegedést okozni, hanem adott terhességi korban hatva, jól meghatározott CA-t, vagy CA-együttest okoz. Ugyanakkor adott teratogén a terhesség más-más szakaszaiban hatva, eltérő CA-kat hozhatnak létre. Például a thalidomid a gesztáció 35-37. napja között fül CA-kat, a 41-44. nap között végtag CA-kat okoz. Ebből a jelenségből két fontos tanulság adódik.

Az egyik az, hogy csak azok a gyógyszerek tekinthetők teratogénnek, amelyek jól meghatározható speciális CA-kat okoznak. Példaképpen a hazánkban jelenleg fontos teratogénként ismert Roaccutant említtem meg, amelynek kémiai hatóanyaga, az isotretinoin. Ez a gyógyszer a 2. és 3. gesztációs hónapban 25%-os kockázattal fülkagyló hiányt (anotia) vagy fejletlenséget (microtia), craniofacialis CA-t, spina bifida-t, agykamra tágulatot (hydrocephalia) és cardiovascularis CA-t idézhet elő.

Másrészt a CA-k jellegéből gyakran utólag is azonosítani lehet a teratogént. Például ajakhasadék és köröm hiány, illetve fejletlenség csak az ún. a phenytoin (Diphedan) CA-körképben fordul elő és ezt a gyógyszert lényegében csak epilepsziások szedik terhességük alatt. Igaz, ennek kialakulásához a kritikus magzati kor, a nagy dózis és genetikai hajlam is kell.

Ugyanakkor az expresszió széles variabilitását okozza a behatás időtartama, a dózisa, az anya és a magzat genotípusa, a gesztáció ideje és bizonyos környezeti faktorokból adódó eltérés.

## 3. A dózis-hatás összefüggés

A teratogéneknek mindig van egy küszöbdózisa, és csak e felett képesek CA-t okozni. Például 25 Rad az a minimális sugárterhelés, amely kétszeresére emeli a MR gyakoriságát. 50 Rad közvetlen a magzatra célozva emeli kétszeresére a microcephalia kockázatát. A WHO szerint a magzat 10 Rad-nál nagyobb sugárterhelésben nem részesülhet. Ehhez képest egy diagnosztikus (hasi, mellkasi stb.) röntgenfelvétel 0.1-0.15 Rad terheléssel jár. A fogászati röntgen sugárterhelése még kisebb. Ennek ellenére még ma is előfordul, hogy kívánt terhességet szakítatnak meg tüdőszűrést vagy fogászati röntgent követően, pusztán információhiány miatt.

Az ismert humán teratogenitású gyógyszer szerencsére kevés. Ezek alkalmazásakor is nagyon fontos azonban a dózis, amit jelentősen meghatároz a bevitel módja. Értelemszerűen a parenterális kezelés jelenti a legerősebb hatást, a per os bevitel kisebb dózist jelent. A bőrön és a nyálkahártyákon felszívódó gyógyszer mennyiség már olyan minimális, hogy a magzatban általában ki sem mutatható.

## 4. A kockázat nagysága

Egyelőre nem igazolható olyan teratogén, amely biztosan és mindig CA-t okoz. Éppen ezért minden teratogén esetében meg kell határozni a CA-t okozó hatásának a valószínűségét, amit *teratogén kockázat*nak nevezünk. Az 50% feletti kockázatot nagyon súlyosnak, a 20% feletti kockázatot súlyosnak, a 10% feletti kockázatot közepesnek mondjuk. Az érvényben lévő törvényi szabályozás szerint 10% feletti kockázat lehetőséget kínál a terhesség orvosi indikáció alapján történő megszakítására a 12. gesztációs hétig. A 10% alatti kockázat alacsony, az 5% alatti pedig nagyon alacsony.

A bizonyított és lehetséges humán teratogén gyógyszerek kockázata általában alacsony, vagyis 10% alatt van.

## 5. Az egyéni érzékenység

A humán teratogének kockázati értékét az egyének individuális érzékenységével magyarázzuk meg. Ugyanis még a bizonyított teratogének sem okoznak a kritikus időszakban minden esetben magzati ártalmat. Az egyéni érzékenység hátterében elsősorban az adott ember genomjának milyensége áll, a teratogenitás vizsgálatakor azonban mind a terhes, mind a magzat genomja befolyásolja az érzékenységet. Bizonyára a genetikai hajlam mellett az egészségi állapot, az életmód, környezeti faktorok is hozzájárulnak az egyéni érzékenységhez vagy épp védettséghez.

A gyógyszerek teratogenitásának elbírálásakor három csoportot érdemes elkülöníteni. A bizonyítottan humán teratogének nem kívánnak kommentárt, ezért a CA-k kritikus időszakában nem szabad ezeket alkalmazni. A következő csoportba a lehetséges teratogén hatásúak tartozni, amikor is teratogenitásuk, illetve ezek kockázata még vitatott. Jobb ezek használatától is tartózkodni a terhesek gyógykezelésekor. Végül a harmadik csoportba a teratogenitás gyanújába került gyógyszerek sorolhatók, esetükben egy vagy néhány tudományos publikáció vetette fel teratogenitásukat. Ezek figyelmeztetőek, de az orvosi gyakorlatban ezt még nem kell figyelembe venni, mivel csakis megerősítésük után minősíthetők humán teratogének. E publikációkat a szakirodalom „szignál”-ként (gyanújelzőként) fogja fel, ami a többi szakembert ösztönöznie kell e gyanú megerősítésre vagy éppen cáfolatára. Más kérdés, hogy az „előny és a hátrány gondos mérlegelése után” a felelősség a gyógyszert felíró orvosra hárul.

Az amerikai szakirodalom a gyógyszerek teratogenitását némileg eltérő módon osztályozza. Az FDA („Food and Drug Administration”) 5 kategóriát különböztet meg:

1. „A” kategória. Nőkön végzett kontrollált vizsgálatok nem bizonyítják az első trimeszteri szedés (és a többi trimeszterben sem) magzati rizikóját, a magzati károsodás esélye elenyésző.

2. „B” kategória. Állatkísérletek nem igazoltak magzati rizikót, de terheseken végzett kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, vagy állatkísérletek ártalmas hatást igazoltak de nőkön végzett kontrollált vizsgálatok ezt nem erősítették meg (semelyik trimeszterben).

3. „C” kategória. Vagy állatkísérletek során merült fel magzati ártalmat okozó hatás (teratogén, embriotoxikus vagy egyéb) és nem áll rendelkezésre nőkön végzett kontrollált vizsgálat, vagy sem állatokon sem nőekkel kapcsolatos vizsgálat nem áll rendelkezésre. A gyógyszer csak akkor adható, ha a várható előny meghaladja a potenciális magzati rizikót.

4. „D” kategória. Bizonyíték van a humán magzati kockázatra, de a rizikó ellenére a terheseken történő alkalmazás előnye ennek ellenére elfogadható (pl.: ha a gyógyszerre életmentő szituációban vagy súlyos betegség miatt van szükség, amikor más biztonságosabb gyógyszer hatástalan vagy nem alkalmazható)

5. „X” kategória. Állatkísérletek vagy humán kísérletek igazolták a magzati abnormalitást okozó hatást, vagy humán tapasztalatok alapján bizonyított a magzati ártalmasság és a terheseken történő alkalmazás rizikója egyértelműen nagyobb, mint bármely, a kezeléstől várható előnyt. A gyógyszer kontraindikált gyanított vagy bizonyított terhességnél.

## A congenitalis anomáliák kórereditének kutatási módszerei

### 1. Az állatkísérletek

Sajnos a CA-k kutatásában az állatkísérletek csak modellként hasznosíthatók, eredményeik közvetlenül nem extrapolálhatók az emberi fajra. Egyrészt az állatok és az emberi faj génállományában ugyan meglepően kicsi az eltérés, mégis a genom szervezettsége és megnyilvánulása alapvetően eltér az emberekben. Míg az állatfajokban a fontosabb betegségek általában a Mendel-szabályok szerinti monogénes öröklődést mutatják, addig az emberi betegségek csaknem mindig poligénes hajlam és azt ezt provokáló környezeti hatások eredői, ezért rájuk a Galton szabályok érvényesek. Másrészt a magzat fejlődése során CA-t előidéző külső tényezők is gyakran egészen másként hatnak az emberre és a különböző állatfajokra. Például a thalidomid patkány kísérletekben nem bizonyult teratogénnek, emberben a posztkoncepcionális 20-35. nap között adva egyetlen dózis is magzatkárosítónak bizonyult. Ezzel szemben a humán szempontból ártalmatlan aszpirin és prednison szinte minden laboratóriumi kísérletben használt állatfajnál súlyosan teratogén hatású. Így sajnos állítható, hogy a humán CA-k tesztjének tárgya végső soron csak az ember lehet.

### 2. Klinikai megfigyelések

Az CA-k kórereditének megismerését segítik az esetismertetések (ún. case report), a klinikai beteganyagok feldolgozása és a randomizált kontrollált kutatások (RCT). Az esetismertetések azonban általában olyan ritka esetek kapcsán kerülnek publikálásra, amelyek eredményei semmiképp nem általánosíthatók, inkább figyelemfelkeltő szerepük van. A klinikai beteganyagok feldolgozásakor az egyik probléma a kiválasztottságukból („selection bias”) adódik, hiszen kórházi felvételre csak a súlyosabb esetek kerülnek. A másik probléma az, hogy az eseteknek általában nincs megfelelő kontrolljuk. A klinikai kutatás legmagasabb szintjét jelentő prospektív randomizált kontrollált „kettős vak” kutatások kivitelezését pedig éppen a várandósok esetében nehezítik vagy akadályozzák meg etikai megfontolások.

### 3. Az epidemiológia kutatások

Az epidemiológiai módszereket eredetileg járványok kóroki kutatására és populációs megoszlásának vizsgálatára dolgozták ki. A XX. században terjesztették ki általában a betegségek okainak, elterjedésének tanulmányozására és ellenőrzésére („epi” = között, „demos” = nép, „logos”= tanulmányoz”). Lényegében megfelelően reprezentatív (vagyis kellő esetszámú és a népességet reprezentáló) mintában történik az adott betegségcsoport kutatása. Az epidemiológiai teratológiai módszerek közül, témámmal kapcsolatban két alapvetőt és egy kevésbé ismertet érdemes említeni:

a/ A *leíró* (deskriptív) epidemiológiai módszerek:

Ilyenkor lényegében az adott betegség(ek) előfordulását (incidenciáját és prevalenciáját), térbeli és időbeli alakulását, valamint demográfiai (nem, életkor, stb.) jellemzőit vizsgálják. Ide tartozó epidemiológiai módszer a *Felügyeleti Program*, ezekben rögzítik az új CA-s eseteket. Ilyen program például a VRONY (Velezületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása).

b/ Az *elemző* (analitikai) epidemiológiai módszerek

Ezek a módszerek már az adott betegség(ek) kórokainak a feltárására szolgálnak. Az epidemiológiai teratológia területén leggyakrabban a CA-s esetek és megfelelő kontrolljaik összehasonlítására törekednek (eset-kontroll tanulmányok) úgy, hogy a beteg és az egészséges csoport expozíciós anamnézisének hasonlítják össze. Az egészséges kontrollt a leginkább hasonló egyének adják, ún. *illesztett kontroll*. A kimenetel és az expozíció közötti összefüggés statisztikailag is vizsgálható és előnye a módszernek, hogy meghatározható annak a valószínűsége, hogy egy adott teratogén valóban létrehozza a rendellenességet. Hátránya viszont, hogy az anamnézisre pontatlanul emlékeznek az érintettek, és hogy az illesztett kontrollokat nehéz kiválasztani.

Hasznosabbak az ún. prospektív tanulmányok, amelyek az emlékeztetorból és a megfelelő illesztett kontroll hiányából adódó hátrányokat küszöbölik ki. Ilyenkor az expozíciós előzmény – és nem a kimenetel – szempontjából állítják össze a csoportokat. A CA gyakoriságát felételezett teratogén expozíciónak kitett és a ki nem tett csoportok között hasonlítják össze.

c/ Kevésbé ismertek a *katasztrófa* epidemiológiai módszerek

E kutatások a természet (pl. földrengések) vagy az ember (pl. csernobili atomreaktor-baleset) okozta szélsőséges helyzetek ártalmas hatásait próbálják feltárni és felmérni. Ide tartozik az emberi autoagresszív szélsőséges viselkedés (pl. öngyilkossági kísérlet) káros következményeinek vizsgálata is.

Amikor valamely hipotézis igazolására vagy cáfolatára szerveznek vizsgálatot, a szakirodalomban *ad hoc epidemiológiai kutatásoknak* nevezik. Másrészt folyamatosan működnek *közegészségügyi rendszerek*, amelyek nyilvántartásokat (ún. regisztereket), felügyeletet (ún. surveillance-okat) és monitorokat jelentenek és ezek a népesség folyamatos epidemiológiai értékelését végzik.

A CA-k értékeléséhez három valódi „hungaricum” áll rendelkezésünkre: a Veszélyes Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY), a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF), és a Budapesti Önmérgezett Terhesek Kutatási Programja (BÖTKP). A PhD. értekezésemben összefoglalt kutatások e két utóbbi rendszer anyagán alapulnak, ezért ezek módszertanát ismertetem a következőkben.



## VIZSGÁLATI ANYAG ÉS MÓDSZER

### A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete

Dr. Czeizel Endre az Egészségügyi Minisztérium támogatásával az 1979. évi próba vizsgálatok után 1980. január 1-jével létrehozta a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletét (FREKF) (Czeizel et al., 2001).

#### Vizsgálati anyag

A FREKF-ben három vizsgálati csoportot értékelnek:

I. A CA-al sújtott *eseteket* a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásából (az un. VRONY-ból) választják ki.

A VRONY-t lényegében 1962-ben hozták létre, mivel az Egészségügyi Minisztérium rendeletben kötelezte az orvosokat a születéskor, illetve a csecsemők egy éves koráig felismert CA-k bejelentésére és ez 1970-től az Országos Közegészségügyi Intézetben működött. Jelenleg az Országos Szakfelügyeleti Módszertani Központ (OSZMK) égisze alatt található.

A CA-s esetek bejelentése *több forrásból* származik, közülük a három legfontosabb:

(1) A *szülész szakorvosok*, mert Magyarországon lényegében majdnem minden szülés kórházban és szülészorvos részvételével zajlik. (2) A *gyermekgyógyászok*, részben az újszülötteket vizsgáló neonatológusok, részben a CA-s esetek ellátása kapcsán a terápiába bevonásra került gyermekgyógyászati intézmények speciális szakorvosai (például gyereksebészek, szívsebészek, kardiológusok, ortopédusok stb.) találkoznak az esetekkel. (3) A *patológusok*, mert ha a CA-al sújtott újszülött/csecsemő elhunyt, kötelezően boncolásra kerül, így a *kórbonctani* intézményektől a szükséges információk beszerezhetőek voltak. E három legfontosabb bejelentési forrás mellett elvileg (4) minden orvos kötelessége az észlelt CA-s esetek bejelentése és ennek a körzeti gyermekorvosok gyakran eleget is tettek. Mindezeknek köszönhetően volt olyan spina bifida eset, akit 8 alkalommal jelentettek be. (5) 1984-től még a Magyarországon létrejött magzati diagnosztikai központokban felismert magzati rendellenességek is bejelentésre kerülnek a VRONY-hoz. Így regisztrálásra kerülnek: CA-val sújtott élveszülött csecsemők, halvaszülött magzatok (intrauterin elhalás) és a prenatalis diagnosztikát követő, vetelés vagy koraszülés indukcióból származó magzatok.

A CA-k kiválasztásakor három szempont érvényesül: (1) Csak azok az esetek kerülnek be a VRONY-ból a FREKF-be (a CA-k kb. 77%-a), akiknél a bejelentés és a szülés/vetelés között három hónapnál rövidebb idő telt el. Így csökken az anya emlékezettorzítása és nő az adatgyűjtés pontossága. (2) Nem kerül át a VRONY-ból 3 enyhe CA csoport (congenitalis inguinalis sérv, nagy hemangioma, csípőficam hajlam), mert nincs komolyabb klinikai jelentőségük, gyakoriak és etiológiájuk elég jól ismert. (3) A kromoszóma-aberrációk és génmutációk (kivéve a Down-kórt) okozta kórképek sem kerültek be a FREKF adatbázisába, mert ezek kóroka ismert és eredetük a vizsgált CA-s eset fogamzása előtti időszakra vezethető vissza.

II. A *kontrollok* kiválasztása a Központi Statisztikai Hivatal Népszámlálási Intézetének segítségével történt, a megadott CA-s esetek ismeretében. A kontrollok illesztése nem, lakhely és születési időpont szerint történt (ugyanolyan nemű, ugyanazon a héten

született és ugyanazon földrajzi régióban lakó szülők), illetve nekik biztosan nem volt CA-ja (Ha véletlenül ilyen került kiválasztásra, ők kiestek a kontrollcsoportból). Minden esethez általában két ilyen kontrollt „illesztettek”. 1986 és 1992 között minden CA-s esethez három kontroll került kiválasztásra, amely javította a statisztikai elemzés megbízhatóságát. Sajnos 1992 után már nem volt anyagi támogatás harmadik kontroll alkalmazásához.

III. A *rendellenes kontrollok* a VRONY-ból kiválasztott Down kórosak voltak. A Down kórt okozó 21-es triszómia a fogamzást megelőző meiotikus non-disjunkció következménye, ezért nem állhat kapcsolatban a fogamzást követő teratogén ártalommal. Ugyanakkor a Down kóros gyermekek édesanyjánál ugyanolyan hatékonyságú emlékezettel lehet számolni, mint más CA-s eset édesanyjánál, így becsülhető a nem CA-s kontrollok édesanyjának emlékezet torzulása („recall bias”).

### Vizsgálati módszer

Az édesanyák postán kaptak egy dokumentációs csomagot, mely a következőket tartalmazta: az adott CA-ra vonatkozó ismertetőt (feltételezett kóreredet, kezelési és rehabilitációs lehetőségek, az esetleges megelőzés lehetősége), a vizsgálatban való részvétel fontosságát indokló tájékoztatót, kérdőívet az anya betegségeire és gyakoribb gyógyszerek szedésére vonatkozóan (+ emlékezet frissítőt), önkéntes együttműködést igazoló és aláírandó nyomtatványt és egy előre térített válaszborítékot a dokumentáció visszaküldésére. Ugyanakkor a családi helyzetre, egészségi állapotra, életvitelre és a vizsgált terhességre vonatkozó adatok három forrásból származtak.

#### (1) *Orvosilag dokumentált prospektív adatok.*

Az esetek és kontrollok szüleit megkérték a terhesgondozási könyv és a terhességre, szülésre és az újszülött egészségi állapotára vonatkozó valamennyi orvosi dokumentáció (zárójelentések, leletek) megküldésére. Ezeket két héten belül postai úton visszakapták. Magyarországon a terhesgondozáson történő részvétel „kötelező”, legalábbis a szüléssel kapcsolatos szociális és munkahelyi támogatásoknak előfeltétele. Ebben a vizsgálati időszakban a várandósok döntő többsége részt vett terhesgondozáson, átlagosan 7 alkalommal látogatták meg az orvosi-védőnői intézményt. A „kiskönyvbe” a gondozás elején bejegyzésre kerülnek az anya betegségei és gyógyszerelésük, fontosabb személyi és szociális adatai. Minthogy még a születés előtt kerülnek feljegyzésre, ezek prospektív adatok. Ezen időszakban Magyarországon lényegében minden szülés kórházban történt, vagy végződött, így a zárójelentésben az újszülöttek fontosabb adatai megtalálhatók.

#### (2) *Az anyától származó retrospektív információk.*

Az édesanyának kiküldött kitöltendő kérdőív a következőket tartalmazta: anyai jellemzők (életkor, családi állapot, iskolai végzettség, foglalkozás), terhességi komplikációk, anyai betegségek és a terhesség alatt szedett gyógyszerek és vitaminok (figyelembe véve a terhesség hónapjait). A mellékelt betegség- és gyógyszerlista tanulmányozása után töltötték ki a kérdőívet. Az életmódra vonatkozó kérdések a dohányzást, italozást és drogfogyasztást ölelték fel, de validációs vizsgálat igazolta, hogy ezen adatok nagyon megbízhatatlanok voltak.

Az édesanyák terhességének vége és az „információ csomag” visszaküldése között az eset csoportban 3,9 + 2,2, a kontroll csoportban 5,2 + 2,9, míg a rendellenes kontroll csoportban 3,5 + 1,2 hónap telt el.

#### (3) *Védőnői látogatás során szerzett információk*

A CA-val sújtott eseteknél a területi védőnők keresték fel a családot, ha az édesanya nem válaszolt a megkeresésre. A védőnők segítettek a kérdőív kitöltésében és rögzítették a kiskönyv, illetve az orvosi dokumentációk adatait. Sajnos az E.Ü. Minisztérium Központi

Etikai Bizottsága nem járult hozzá a látogatáshoz a nem válaszoló kontrollok édesanyja esetében, mert szerintük ez megzavarta volna a családot. Így két validációs vizsgálat keretében közülük csak 200 nem-válaszoló (Czeizel et al., 2003) és 600 válaszoló édesanyját (Czeizel és Vargha, 2004) látogattak meg és szerezték be a szükséges adatokat a FREKF munkatársai. A nem válaszoló anyák adatainak értékelésében magam is rész vettem, erre később visszatérek.

A CA-s esetek 96,3%-ában (84,4% levélben válaszolt, 11,9% a védőnői látogatás során) kerültek beszerzésre az adatok. A kontrollok 81,3%-a válaszolt levélben, védőnői látogatásra pedig csak 1,7%-ban kerülhetett sor. A rendellenes kontrollok 95,0%-ában sikerült a szükséges adatokat beszerezni (84,0% levélben válaszolt, 11,0% védőnői látogatás során).

A CA-s gyermekek édesanyja 98,4%-ban járult hozzá gyermeke nevének és címének nyilvántartásához, akik erre nem adtak engedélyt ott a gyermekek nevét és címét törölték a nyilvántartásokból. A kontrollok nevét és címét nem tartják nyilván.

PhD értekezésemben az 1980 és 1996 közötti 17 év adatait értékeltem, mivel ezt követően megváltoztatták az adatgyűjtés módszerét. 1997-től a VRONY-ból kiválasztott minden esetet a védőnők látogattak meg otthon és a némileg módosított kérdőív alapján személyes interjú keretében vették fel az adatokat, értékelték a terhsgondozási könyv és a többi orvosi dokumentáció adatait. A védőnő választotta ki az eset családjához közeli régióban a két azonos nemű és születési idejű nem CA-s kontrollt. Sajnos Dr. Czeizel Endre 1998-ban történt nyugdíjba menetele után ezeknek az adatoknak a teljes feldolgozására még nem került sor, és elmaradt a szükséges adat ellenőrzés is.

A II. táblázatban a FREKF adatbázisát mutatom be az 1980-1996 közötti időszakban:

## II. táblázat. A magyarországi FREKF adatbázisa

Vizsgálati csoport	1980 – 1996
Esetek	22 843
Kontrollok	38 151
Rendellenes kontrollok	834

A FREKF céljai:

1. Mint analitikai epidemiológiai módszer, a legfontosabb cél az egyes CA-k *okainak* kutatása. Egyrészt a lehetséges teratogén hatás keresése: gyógyszerek, környezeti ártalmak, anyai betegségek, másrészt a családfa vizsgálata alapján a CA esetleges öröklődésének igazolása.

2. A levélben vagy védőnő révén szerzett további információk, személyes adatok a VRONY-ban nem szerepelnek, de az okok vizsgálatánál nagyon fontosak.

3. A FREKF révén megtörtént a VRONY-ba bejelentett *CA diagnózisok ellenőrzése*. Amint említettem a CA bejelentése és a FREKF adatbázisába kerülés között kevesebb, mint 3 hónap telhetett el. Ezen időszak alatt azonban különféle vizsgálatok pontosították a CA diagnózisát. Így a FREKF a VRONY minőségkontrollja, és javítja az adatok megbízhatóságát.

4. A FREKF az *anyák önkéntes hozzájárulása* révén nyilvántartja a CA-s gyermek személyi adatait. Cserébe a szülőket tájékoztatják az adott CA kezelésében, rehabilitációjában és az ismétlődés kivédésében elért újabb orvosi eredményekről. Sőt, a szülők kérésére 1980-tól évente tíz alkalommal a gyakoribb CA-csoportokban szenvedő gyermekek szüleinek szülői

értekezletet is szerveztek, ahol a téma legjobb hazai szakemberei ellenőrizték a gyermek állapotát és válaszoltak a szülők kérdéseire.

5. A FREKF anyaga olyan közkinccsnek, amely minden szakembernek kutatás céljából rendelkezésére áll. Tudomásom szerint eddig egy doktori, valamint több kandidátusi és PhD értekezés témája épült a FREKF adatbázisára.

Két olyan validációs vizsgálat történt a FREKF anyagának ellenőrzésére, amiben én is feladatot kaptam.

### **Validációs vizsgálat I.**

A cél annak tisztázása volt, hogy a nem-válaszoló anyák gyógyszereszedése mennyiben tér el a válaszolókéétól. 200 nem-válaszoló kontroll anyát látogattak meg otthon és az adatok elemzése az én feladatom volt (Czeizel, Petik, Vargha, 2003).

A válaszolók és nem-válaszolók teljes gyógyszereszedésében nem volt számottevő különbség, ilyen csak az ún. terhességi kiegészítésekben (folsav és vas) mutatkozott.

### **Validációs vizsgálat II**

A FREKF indulásakor kérdés volt, hogy érdemes-e kérdőíven, az esetek és kontrollok világra jötte után hónapokkal megkérdezni, hogy az anyák cigarettáztak és italoztak-e a vizsgált terhesség alatt, még pedig milyen gyakran és milyen mennyiségben. Két kutatás keretében az izolált congenitalis végtaghiányos és archasadék két fő formájában (az izolált ajak  $\pm$  szájpadhasadékban és szájpadhasadékban) szenvedő gyermekek kórereditét kutattuk. Első lépésben az édesanyákat arra kértük a gyermekük vizsgálatakor intézetünkben, hogy töltsenek ki egy kérdőívet, ami részletes kérdéseket tett fel cigarettázásukkal, italozásukkal, és drogozásukkal kapcsolatban a vizsgált terhesség alatt. (A drogfogyasztás olyan ritkán fordult elő, hogy nem lehetett értékelni.) Ezt követően 2-3 hónappal később minden anyát otthon felkerestek, és az együtt élő családtagokat a szociális-gazdasági helyzetük tisztázásának a leple alatt kikérdezték saját és az *anya* cigarettázásáról és italozásáról általában, de különösen a vizsgált terhesség alatt. A családtagok az esetek többségében a férjet, az anya édesanyját, illetve anyósát jelentették. A személyes interjúra alapozott kikérdezés után szembesítettük a családtagoknak a vizsgált terhesség alatt az anyára vonatkozó adatait a korábban az anya által bevallott adatokkal. E szembesítés elég nagy eltéréseket tárt fel, ezért nem kevés vita után az ún. családi konszenzust fogadtuk el, vagyis amiben a családtagok végül megegyeztek. A kérdőíven közölt és a személyes interjú keretében végzett gyógyszereszedéseket is összehasonlítottuk egy másik mintán. E szerint a kérdőíven mintegy 23%-kal kevesebb gyógyszert vallanak be, mint a személyes interjú, tehát rákérdezés keretében. Érdekes, hogy a terhesek az orvosuk által felírt gyógyszerek 2,4%-át nem szedik be, mivel félnek magzati ártalmasságuktól.

A tartósan és terhességi komplikációkkal kapcsolatban szedett gyógyszerek bevallása sokkal megbízhatóbb, mint az alkalmanként szedett gyógyszerek esetében.

A III. táblázatban a congenitalis végtag-hiányos gyermekek esetében végzett validációs kutatás eredményét mutatom be, mivel az adatok értékelését én végeztem (Czeizel, Petik, Puhó, 2004).

III. táblázat. A cigarettázó és italozó terhesek prevalenciája az anya retrospektív kérdőíves információja (ARI), majd a családlátogatás során történt ún. családi konszenzus (CsK) alapján a congenitalis végtaghiányos (CLD) gyermekek kórerediti kutatása során. A cigarettázást a naponta elszívott cigaretták alapján értékeltük, míg az italozásban alkalmi (egyszer a terhesség alatt- hetente egyszer), rendszeres (több mint egyszer hetente), napi (több mint egyszer naponta) italozókat különböztetünk meg.

Cigaretta/ nap	Esetek (CLD) (N=537)				Összehasonlítás OR (95% CI)	Illesztett kontroll (N=537)				Összehasonlítás OR (95% CI)
	ARI		CsK			ARI		CsK		
	No	%	No	%		No	%	No	%	
1 – 10	93	17,3	106	19,7	0,8 (0,6 – 1,1)	69	12,8	76	14,2	0,3 (0,6 -1,3)
11 – 20	31	5,8	59	11	0,4 (0,3 – 0,7)	23	4,3	24	4,5	0,9 (0,5 – 1,7)
21 -	0	0	3	0,6		0	0	0	0	
Együtt	124	23,1	168	31,3	0,7 (0,5 – 0,9)	92	17,1	100	18,6	0,9 (0,7 – 1,2)
<b>Italozás</b>										
Alkalmi	73	13,6	92	17,1	0,8 (0,5 – 1,0)	88	16,4	104	19,4	0,8 (0,8 – 1,1)
Rendszeres	2	0,4	6	1,1	0,3 (0,0 – 1,2)	2	0,4	4	0,7	0,5 (0,0 – 2,3)
Napi	0	0	1	0,2		0	0	0	0	
Együtt	75	14	99	18,4	0,7 (0,5 – 0,9)	90	16,8	108	20,1	0,8 (0,6 – 1,1)

E kutatás nagyon fontos tanulságokkal járt. Az esetek anyja ritkábban vallotta be a vizsgált terhesség alatti cigarettázását, mint a kontrollok édesanyja, és ők a cigarettázás erősségét is alacsonyabbnak adták meg. Az italozás tekintetében mind az esetek, mind a kontrollok édesanyja alul informált minket, de ez az esetek anyja esetében ez szignifikáns is volt.

A tanulságok egyértelműen a cigarettázásra és italozásra adott retrospektív anyai információk megbízhatatlanságára utalnak. Részben érthetően, mivel mindkét szenvedély közismerten ártalmas lehet a magzatra, ezért társadalmilag is elítélendő cigarettázni és italozni a terhesség alatt. A cigarettázást különösen az esetek anyjai nem vallották be a valósághoz hűen, hiszen nekik büntudatuk és/vagy szégyenérzetük lehetett. Az italozást mind az esetek mind a kontrollok anyjai megszépítették, de ez kifejezettebb volt az esetek anyjánál.

Mindezek alapján ezeknek az adatoknak a tudományos értékelhetősége megkérdőjelezhető, mivel kifejezett különbség adódott az esetek és kontrollok között. Ezeknek az adatoknak az értékelése tehát nagyon komoly információs torzítást jelent.

Teljesen hasonló eredményt kaptunk az archasadékos gyermekek és kontrolljaik értékelésekor.

A tanulság az, hogy jobb ilyen megbízhatatlan és félrevezető adatokat nem értékelni, ezért a FREKF anyagában csak a családlátogatás során a családi konszenzusra alapozott adatokat értékelik.

## **A Budapesti Önmérgezett Terhesek Kutatási Programja**

A Genetikai és Teratológia Tanácsadást öngyilkossági kísérlet után felkereső néhány terhes terelte dr. Czeizel Endre figyelmét erre a szomorú eseményre, amikor is a terhesség alatt egyszeri, igen nagy dóziszú gyógyszer beviteléről van szó. Ha túléljük e tragikus eseményt, akkor magzatjuk vizsgálata egyedül álló lehetőséget kínál a gyógyszerek teratogenitásának és fetotoxicitásának vizsgálatára. Kiderült, hogy Budapest és környékének mintegy 3 millió lakosából az önmérgezéses eseteket egy kórházba, a budapesti Korányi Kórházba szállítják. Itt a Toxikológiai Belgyógyászati Osztályon kezelik őket, ezért viszonylag könnyen hozzá férhetők tudományos kutatás céljaira. Létrehozták ezért az Önmérgezetek Budapesti Regiszterét és ezen belül a Budapesti Önmérgezett Terhesek Kutatási Programját (BÖTKP) (Czeizel, 1986). PhD témám fő része ebből származik, ezért bemutatom a BÖTKP vizsgálati anyagát és módszertanát.

### **Vizsgálati időszakok**

A BÖTKP lényegében 3 periódusra különült el.

*I periódus.* Az 1960 és 1979 között felvett és kezelt esetek közül 1980-ban kórlapjaik és a rendelkezésre álló orvosi dokumentáció alapján választották ki a terheseket. Ezt követően minden ilyen terhesről egy Személyi Dossziénak nevezett aktában összegyűjtötték a személyi és orvosi adataikat, különös tekintettel az öngyilkosság és a kórházba érkezés időpontjára, az öngyilkosságra használt gyógyszerekre (gyógyszerek neve, adagja, stb.). Regisztrálásra kerültek még a kórházi adatok: klinikai állapotuk súlyossága, az öngyilkosságra használt gyógyszerek vérszintje, a kezelésére használt gyógyszerek és a kimenetel.

1981-ben a BÖTKP munkatársa meglátogatta mindegyik terhest és engedélyét kérte a kutatásba való bevonásukra, valamint tisztázta a terhesség kimenetelét szóban és lehetőleg a kórházi zárójelentés alapján. Ha ez utóbbi nem állott rendelkezésre, akkor a megadott kórházban beszerezte a szükséges adatokat. A magzatjukat megszült anyákat felkérte, hogy érintett gyermekükkel és azok testvéreivel keressék fel a Humán Genetikai és Teratológiai Osztályt, ahol gyermekgyógyász és genetikus orvos – előzetesen megállapított protokoll szerint – megvizsgálta őket. Akik nem tettek eleget e meghívásnak, ott a családokat gyermekgyógyász látogatta meg a lakásukon és elvégezte a szükséges vizsgálatokat. Ugyanakkor felkérték az anyát, hogy egy másik alkalommal vigye el gyermekeit a SOTE I. számú Gyermekklinikájára, ahol Dr. Popper Péter vezette pszichológus szakemberek értelmi szint (IQ teszt) és magatartás vizsgálatot végeztek náluk (Czeizel és mtsai., 1984, 1988).

*II periódus.* 1980 és 1984 között a BÖTKP keretében alkalmazott tapasztalt pszichológus (Dr. Lendvay Ágnes) minden második nap meglátogatta a toxikológiai osztályt és minden fertilis korú (15-50 éves) öngyilkosságot megkísérelt nőnél rákérdezett a terhességi gyanújelekre, utolsó menses időpontjára, stb. Ha felmerült a terhesség gyanúja, akkor a kórház szülész szakorvosa vizsgálatokkal igazolta a terhesség tényét és meghatározta annak nagyságát. Ekkor a pszichológus kérte a várandós szóbeli és írásbeli engedélyét a kutatásba való bevonásba, ennek fejében speciális terhesgondozást és szülést (az OTKI Szülészeti Klinikáján) ajánlottak fel neki. A pszichológus összeállította a Személyi Dosszié kutatási dokumentációját, vagyis a nők korábban említett adatait begyűjtötte, majd a szülés után néhány héttel a lakásán meglátogatta a kismamát és tisztázta a terhesség kimenetelét. Ez

utóbbi a kórházi zárójelentés alapján végezte, illetve ha ez nem állt rendelkezésre, akkor az adott kórháztól szerezte be az adatokat. A magzatjukat megszült anyákat felkérte, hogy érintett gyermekükkel és azok testvéreivel keressék fel a Czeizel dr. vezette Humán Genetikai és Teratológiai Osztályt, ahol gyermekgyógyász és genetikus orvos – előzetesen megállapított protokoll szerint – megvizsgálta őket. Akik nem tettek eleget e meghívásnak, ott a családokat a pszichológus és a gyermekgyógyász újra meglátogatta a lakásukon és elvégezte a szükséges vizsgálatokat. A pszichológus az érintett gyermek és testvéreinek értelmi szintjét és magatartását becsülő teszteket a lakásukban végezte el 1-3 éves korukban (Czeizel és Lendvay, 1989, Lendvay és Czeizel, 1992).

*III. periódus.* 1985 és 1993 között – a WHO anyagi támogatásának köszönhetően – a Korányi Kórház toxikológiai osztályára felvett minden 15-50 év közötti öngyilkossági kísérletet elkövetett nőnél, a felvételtől levett vérmintából terhességi tesztet is elvégeztek. A terhesnek bizonyultak esetében ezt követően a pszichológus intézte a Személyi Dosszié kutatási dokumentációjához szükséges adatok begyűjtését, és megkérte a kutatásba bevonásukhoz szükséges írásos engedélyt. A szülés után néhány héttel a lakásán meglátogatta az kismamát és tisztázta a terhesség kimenetelét a kórházi zárójelentés, illetve ha ez nem volt meg az adott kórháztól beszerzett adatok alapján. A magzatjukat megszült anyákat felkérte, hogy érintett gyermekükkel és azok testvéreivel keressék fel a Humán Genetikai és Teratológiai Osztályt, ahol gyermekgyógyász és genetikus orvos – előzetesen megállapított protokoll szerint – megvizsgálta őket. Azokat a családokat, akik nem tettek eleget e meghívásnak, a pszichológus a gyermekgyógyással újra meglátogatta és elvégezték a szükséges vizsgálatokat. A pszichológus az érintett gyermek és testvéreinek értelmi szintjét és magatartását becsülő teszteket a lakásukban végezte el 8 és 12 hónapos koruk között (Czeizel és mtsai., 1997).

### Vizsgálati módszerek

Az öngyilkosságot megkísérlő terhesek *szociális-gazdasági helyzetét* iskolai végzettségük, foglalkozásuk és lakás helyzetük alapján értékeltük, és három csoportba: jó, közepes, rossz soroltuk be őket. A *cigaretta*zást a naponta elszívott cigaretták alapján osztályoztuk. A *szeszitalok fogyasztásának* értékelésekor a korábban említett csoportokat vettük figyelembe és absztinens, alkalmi (egyszer a terhesség alatt – hetente egyszer), rendszeres (több mint egyszer hetente), napi (több mint egyszer naponta) italozókat különböztetünk meg.

*Az öngyilkosságra használt gyógyszerek* értékelése három szinten történt:

1. Az öngyilkosságot megkísérlő terhesek információi alapján.
2. A gyógyszerek laboratóriumi vizsgálat alapján mért szintje révén, ez azonban függött az öngyilkosság és a vizsgálat között eltelt időtől, valamint az adott antidotumoktól.
3. A mérgezés súlyossága alapján, amire a kórházi dokumentáció nyújtott lehetőséget.

*A mérgezés súlyosságának öt szintjét különítettük el:*

<i>Enyhe:</i>	a páciens nem volt komatózus állapotban a felvételnél vagy utána.
<i>Közepes:</i>	a felvételnél vagy később komatózus állapotban volt, vagy eszméletét is elvesztette rövid időre.
<i>Súlyos:</i>	a felvételt követően 1 napnál hosszabb ideig eszméletlen volt és/vagy mesterséges lélegeztetésre szorult.
<i>Nagyon súlyos:</i>	a páciens életveszélyben volt 2 vagy több napig tartó eszméletlensége és/vagy súlyos szövödmények, mint urémia vagy több szerv károsodása miatt.
<i>Halálos:</i>	esetükben a magzat vizsgálatára nem volt mód.

A későbbiekben csak az önmérgezés súlyossági szintjére fogok hivatkozni, a fentiekben megadott definíciójuk nélkül.

*A terhesség kimenetelének öt csoportját különítettük el (miután az adatgyűjtés 1960-tól indult, a WHO akkori nomenklaturáját vettük figyelembe, vetelés és születés közötti határ a 28. hét volt):*

1. Spontán vetelés: a 28. hét előtt befejeződött terhesség. BÖTKP anyagában egy méhen kívüli terhesség fordul elő, az is ebbe a csoportba került.
2. Halva születés: magzati halálozás a 28. hét után.
3. Élve születés.
4. Terhességmegszakítás orvosi és/vagy szociális indok alapján.
5. Kémiai terhesség, amely csoport bevezetése a kutatás III periódusában vált szükségessé, amikor is pozitív terhességi próba után a terhesség klinikai tüneteit nem észlelték.

A BÖTKP fő célja az öngyilkosságot megkísérelt terhesek ún. *érintett gyermekeinek* CA vizsgálata volt.

A CA-k súlyosság szerinti osztályozásakor a korábban említett három csoportot különítettük el, de a személyes vizsgálatnak köszönhetően a minor anomáliákra nagyobb gondot fordíthattak. Éppen ezért minden érintett gyermek (és testvére) vizsgálatakor a korábban összeállított minor anomália lista tagjait sorba vették és értékelhettük. Ráadásul, ha egy CA-hoz kettő vagy több minor anomália társult, akkor ezt multiplex CA-nak tekintettük.

A BÖTKP-ba került terhesek egy alkalommal igen nagy adag gyógyszerrel vagy gyógyszerekkel követtek el öngyilkosságot, így az önmérgezés időpontja: napja, sőt órája is ismert volt. Az egyes CA-k kritikus időpontja, vagyis amikor kialakulhattak (Czeizel és mtsai., 2008), ezért döntő hangsúlyt kapott. Éppen emiatt eltérünk a gesztációs idő szokásos számításától, vagyis hogy ennek kezdetét az utolsó menstruáció első napjától számítsuk. Az állatkísérletekhez hasonlóan a fogantatástól számítottuk a magzati életkort, amit az utolsó havivérzés első napjától számított 14. naptól kalkuláltunk. Ezért ebben a kutatásban ún. posztkoncepcionális magzati életkorral és lunáris (28 napos) hónapokkal számolunk.

A fetotoxikus hatást a magzat méhen belüli súlynövekedésének visszamaradásán mértük, természetesen a terhességi idő függvényében (Czeizel, 2009). A BÖTKP terhességi idő protokolljának megfelelően a koraszülöttség azt jelentette, hogy az újszülött a 35.



posztkoncepcionális hét (gesztáció 37. hete) előtt jött a világra. A kis súlyú újszülött meghatározása a szokásos volt: 2500 gramm vagy kisebb.

A fetotoxikus hatás speciális megnyilvánulása a neurotoxicitás, amelyet az értelmi szint és magatartás becslésével vizsgáltunk.

Az *értelmi szintet* az I. periódusban több teszttel is mérték, de mivel a II és III periódusban csak a Budapest Fejlődési Teszt (Szegál 1980) került alkalmazásra, PhD értekezésemben csak ennek adatait közlöm. Az értelmi szint a szokásos intelligencia quotiensben került kifejezésre, rövidítése az IQ. Az érintett gyermekek és testvérek nagyon fiatal korban kerültek vizsgálatra, ezért ilyenkor ez az érték csak becslésnek tekinthető, éppen ezért a Budapest Fejlődési Teszt a következő kategóriákba sorolja a gyermekeket értelmi szintjük alapján:

AM = átlag feletti (111-120 IQ között, és 115 IQ átlaggal számolunk).

M = átlagos (90 és 110 IQ között, 100 IQ-s átlaggal)

UM = átlag alatti (80 és 89 IQ között, az átlag 85 IQ)

VL = nagyon alacsony (70 és 79 IQ között, az átlag 75 IQ). Ez a kategória lényegében az értelmi fogyatékosok és a szélesebb értelemben vett átlag intelligenciájuk közötti átmeneti zónát jelenti, szokták „borderline” vagyis határesetként definiálni.

Az egyes kategóriák rövidítése az angol megnevezésekből: above mean, mean, under mean, very low) adódik.

Az *értelmi fogyatékoság* diagnózisát csak akkor állították fel, ha a 70 IQ alatti becsült értelmi szint miatt e gyermekek kiegészítő/gyógy pedagógiai iskolákba kényszerültek. Emiatt a kórismével kivárták a gyermek 7 éves korát.

A CA-*knak*, minor anomáliáknak és az értelmi fejlődés visszamaradásának speciális kombinációját jelenti a *magzati alkohol kórkép* (MAK), aminek a diagnózisa azonban elég szubjektív. Éppen ezért a kutatásban a Czeizel és munkatársai által kidolgozott pont-rendszert alkalmazták és csak az ún. „kritikus pontszám”-ot elért gyermekeknél állították fel a MAK diagnózisát (Vitéz és mtsai., 1984).

A vizsgálati periódusok során a *magatartást* is több teszttel ellenőrizték az érintett gyermekekben és testvéreikben, de minden vizsgált gyermeknél csak a Magatartási Skála Kérdőív (Behavioral Scale Questionnaire) (Lendvay és Czeizel, 1992) került elvégzésre. Ennek alapján a gyermekeket 4 csoportba soroltuk:

Normális, jelzése:	N
Enyhe magatartás zavar, jelzése:	+
Közepes/mérsékelt magatartás zavar, jelzése:	++
Súlyos magatartási zavar, jelzése:	+++

A BÖTKP egyik legnehezebb kihívása megfelelő *kontrollok* kiválasztása volt, hiszen a terhesség alatt öngyilkosságot elkövető személyekhez hasonlókat nehéz találni. Így végül is két kontroll csoporttal dolgoztunk.

Az érintett gyermek kontroll csoportját a *testvérek* jelentették, hiszen őket ugyanazon anya szülte, tehát biológiai adottságaik, életmódjuk, egészségi állapotuk és szociális-gazdasági helyzetük közel azonos volt. A gondot azonban az jelentette, hogy több érintett gyermeknek nem volt testvére, illetve voltak olyanok, akiknek viszont több testvére is volt. Az első megközelítésben ezért az érintett gyermekek adatait az összes testvérükkel

hasonlítottuk össze. A másik megközelítésben viszont az ún. *érintett gyermek - illesztett „testvér”* párokkal dolgoztunk, mivel ez sokkal érzékenyebb statisztikai módszerek alkalmazását teszi lehetővé. Ilyenkor, ha az érintett gyermeknek nem volt testvére, egyet választottunk azon öngyilkossági kísérleten átesett asszonyok élő gyermekei közül, akik elvetették vagy elvesztették azon terhességüket, amelyben öngyilkosságot kíséreltek meg. Ilyenkor ezeket a gyermeket illesztettük nem és életkor, valamint az anya szociális-gazdasági helyzete alapján a vizsgált érintett gyermekhez. Ha viszont az érintett gyermeknek több testvére volt, a hozzá életkorban legközelebbit választottuk ki.

A másik kontroll csoportot az *öngyilkosságot elkövető terhesekhez* választottuk, és ez lényegében a FREKF kontroll anyagát jelentette (Czeizel és mtsai., 2001). Ez az 1980 és 1996 között született 38 151 újszülött az összes magyarországi születés csaknem 2%-át jelentette, és a validációs vizsgálatok szerint nagyon jól reprezentálta ennek az időszaknak a magyar terhes populációját.

Az adatok *statisztikai elemzésekor* a SAS 8,02 software csomagot használtuk (SAS Institute, Cary, North Carolina). A mennyiségi változók összehasonlításakor a Student- féle próbát alkalmaztuk. A minőségi mutatók esetében a chi négyzet próbát vagy az esély hányadost (OR) használtuk 95%-os fiducia intervallummal (CI-val). Az érintett gyermek és testvéreik összehasonlításakor az ún. unconditional multiple logistic regression modellt, míg az érintett gyermek – illesztett „testvér” pár elemzésekor az ún. conditional multiple logistic regression modellt alkalmaztuk.

A IV. táblázatban a BÖTKP teljes adatbázisát mutatom be, a három kutatási periódusban. A BÖTKP teljes adatbázisából (Czeizel et al., 2008) én négy gyógyszert értékeltem, ezek képezik dolgozatom vizsgálati anyagát.

Az egyes gyógyszerek értékelésekor, a terhesek szociális helyzetének, cigarettázásának és italozásának elemzésekor a vizsgálati csoportok definícióit nem közlöm minden alkalommal, hanem utalok a korábbi módszertani fejezetben leírtakra. Ugyanígy az érintett gyermekek és testvéreik értelmi szintjének és magatartásának értékelésekor használt kategóriák esetén utalok a korábban leírtakra. A táblázatokban a szignifikáns összefüggéseket vastagon gépelt számokkal emelem ki.

## CÉLKITŰZÉSEK

PhD értekezésem célja a terhesség alatt szedett 4 gyógyszer (amobarbitál, glutethimid, promethazin és ezek kombinációját jelentő Tardyl®) esetleges teratogén és/vagy fetotoxikus hatásának vizsgálata volt.

1. A klinikai dózisok eset-kontroll értékelése kapcsán a klinikai dózisok esetleges teratogén és/vagy fetotoxikus hatásának vizsgálata.
2. Az önmérgezést elkövető terhes populáció kutatási anyagának – mint egyszeri, extrém nagy dózisú gyógyszer-expozíciónak kitett vizsgálati csoport – bemutatása 4 gyógyszer teratogenitásának és/vagy fetotoxicitásának értékelése kapcsán.
3. Annak igazolása, hogy az önmérgezést elkövető terhesek modellje alkalmas-e a gyógyszerek teratogenitásának/fetotoxicitásának hatékonyabb és a haszon/kockázat egyensúlyát jobban tükröző értékelésére.

## IV. táblázat. A BÖTKP három periódusának alapadatai

Periódus (évek)	Öngyilkos terhesek száma	Mehalt		Rossz cím		Értékelt terhességek			Terhesség- megszakítás		Magzati halálozás		Élve- születés		Érintett gyermekek Vizsgált		Mehalt** Elvesztett***	
		No.	%	No.	%	No.	No.	%	No.	%	(%)*	No.	%	No.	%	No.	No.	
I. (1960-1979)	209	14	6,7	17	8,1	178	68	38,2	13	7,3	(11,8)	97	54,5	81	83,5	3	13 (1+2+10)	
II. (1980-1984)	276	3	1,1	38	13,8	235	82	34,9	17	7,2	(11,1)	136	57,9	103	75,7	2	31 (18+1+12)	
III. (1985-1993)	559 <sup>o</sup>	2	0,4	44	7,9	513	203	39,6	132 <sup>oo</sup>	25,7	(42,6)	178	34,7	154	86,5	5	19 (0+0+19) <sup>ooo</sup>	

\*Megtartott terhességre számolva, tehát terhességmegszakítás nélkül

\*\*Minden meghalt gyermeknél a boncjegyzőkönyv rendelkezésre állt, tehát CA-k értékelhetőek voltak

\*\*\*Zárójelben a sorrend az együttműködést megtagadók, börtönben lévő anyák és örökbefogadott gyermekek számát jelzi

<sup>o</sup>3 terhes kétszer kísérelt meg öngyilkosságot ugyanazon terhességben.

<sup>oo</sup>A 132 magzati halálozásból 114 ún. kémiai terhesség volt

<sup>ooo</sup>Ezen 19 örökbe fogadott érintett gyermek CA-i a megkapott orvosi dokumentáció alapján értékelhetőek voltak

## VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉSÜK

Négy gyógyszer teratogenitását és fetotoxicitását értékeltem.

### AMOBARBITAL (Dorlotyn)

A barbiturátok az első hatékony szedato-hipnotikumok közé tartoztak, mivel első képviselőjüket, a dietilbarbitursavat, Veronal néven vezette be Fischer és Mehring már 1903-ban. 1912. -ben három kutató egymástól függetlenül fedezte fel a phenobarbitalt (feniletalbarbitursav, Sevenal), amely a benzodiazepinek bevezetése előtt a leggyakrabban alkalmazott barbiturát volt, jelentős görcsgátló hatással. Még mintegy 3000 barbiturát molekulát szintetizáltak, és ezek közül kb. 50 gyógyszerként forgalomba is került. Csoportosításuk általában a hatástartam alapján történik, mivel alapvetően ez alapján választja ki az orvos a készítményt. A barbiturátok egyik közepes hatástartalmú tagja az amobarbital. Magyarországon a Chinoin Gyógyszergyár Dorlotyn néven forgalmazta 200 mg-ot tartalmazó tabletták formájában. A barbiturátok kötődnek a citokróm-P-450-hez és kompetitív módon gátolják más gyógyszerek metabolizmusát. A szakemberek korszerűtlen készítménynek nyilvánították a gyorsan kialakuló tolerancia és függőség miatt, ezért az utóbbi időben ritkán alkalmazzák.

Az amobarbitalt placenta átengedi, a köldökzsinór- és az anyai vérben hasonló mennyiségét regisztrálták (Kraver et al., 1973, Draffan et al., 1976. Az amobarbital használatát terhesség alatt csak kivételesen, orvosi ellenőrzés mellett tarja megengedhetőnek a magyar Gyógyszer Kompendium (Borvendég, 2000) és az USA FDA (1980) terhességi kategória besorolása is D (vagyis magzati ártalmassága bizonyított).

#### A.) Az analitikai epidemiológia modell: a klinikai dózisok eset-kontroll értékelése

A FREKF, 1980–1996 anyagában a 22 843 eset közül, csupán 1981-ben egynek az édesanyja részesült amobarbital kezelésben a terhesség alatt, még pedig a II. hónapban. Az élveszületett lány a 40 gesztációs héten látta meg a napvilágot, de csupán 2 250 gramm születési súllyal és vaginalis atresiája volt. A kontroll csoport 38 151 újszülöttet tartalmazott, és közöttük kettőnek az édesanyja részesült amobarbital kezelésben a III. és VII gesztációs hónapban 1987-ben és 1991-ben. Az egyik fiú 3 450 grammal a 39. héten, a másik lány 3 370 grammal a 41. gesztációs héten született.

#### *Az eredmények értelmezése*

Az egy eset és két kontroll nem teszi lehetővé az amobarbital teratogenitásának és fetotoxicitásának az értékelését.

#### B.) Katasztrófa epidemiológiai modell: extrém nagy dózisok értékelése

A terhesség alatt öngyilkosságot elkövető 1 044 nő közül 33 (3.2%) használta erre a célra az amobarbitált önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinálva. E 33 terhes közül ketten hibás címet adtak meg, ezért később nem tudták őket megtalálni. További 10 megszakította a terhességét, 7 terhesség pedig magzati halálozással végződött, így végül is csak 14 amobarbitállal öngyilkosságot megkísérlő terhes nő „érintett” gyermekét értékelhettük.

Az V. táblázatban a 14 amobarbitállal öngyilkosságot megkísérlő nő fontosabb adatait mutatom be összehasonlítva a referencia mintának számító összes terhes adataival.

V. táblázat. Az amobarbitállal (egyedül vagy kombinálva más gyógyszerrel) öngyilkosságot megkísérlő 14 terhes fontosabb adatai, valamint a referencia mintának számító összes terhes adatai

Anyai változók	Öngyilkosságot megkísérlők (N=14)		Összes terhes (N=38,151)		Összehasonlítás		
	No.	%	No.	%	próba	p	
Életkor (év)							
19 vagy kevesebb	7	50,0	3 277	8,6	$\chi^2_2 = 30,6$	<0,0001	
20 – 29	5	35,7	27 602	72,3			
30 vagy több	2	14,3	7 272	19,1			
Átlag $\pm$ S. D.	22,8 $\pm$ 6,1		25,4 $\pm$ 4,9		t = 2,0	= 0,04	
Szülési sorrend							
1	9	64,3	18 209	47,7	$\chi^2_1 = 1,5$	= 0,21	
2 vagy több	5	35,7	19 942	52,3			
Átlag $\pm$ S. D.	1,5 $\pm$ 0,8		1,7 $\pm$ 0,9		t = 0,8	= 0,41	
Házasság	6	50,0	36 680	96,1	$\chi^2_2 = 106,7$	< 0,0001	
Szociális-gazdasági helyzet					}	$\chi^2_2 = 6,6$	= 0,03
Jó	1	7,1	14 487	38,0			
Közepes	5	35,7	11 690	30,6			
Rossz	8	57,1	11 974	31,4			
Cigarettafüggő	8	57,1	-	18,9*	-	-	
Rendszeres/napi italozó	3	21,4	-	1,6*	-	-	

\* Ezek az adatok annak a 3 022 terhesnek cigarettázását és italozását tükrözik, akiket otthon meglátogattak és a családtagok független kikérdezése, majd az ún. családi konszenzus alapján állapították meg ezeket az értékeket.

Az öngyilkosságot megkísérlő nők átlagos életkora sokkal alacsonyabb volt, mint a magyar terheseket reprezentáló mintában, a legfiatalabbak (19 év és alatt) magas részesedése miatt. Ennek megfelelően az átlagos szülési sorrendjük (azaz, korábban hány szülése volt az asszonynak) is alacsonyabb volt, mivel többségüknek első terhességében történt ez az esemény. Sokkal kevesebb volt közöttük a házas és több a rossz szociális-gazdasági körülmények között élő, mint a referencia mintában. Az öngyilkosságot megkísérlő terheseknek több mint a fele cigarettázott, és egyötödük rendszeres vagy napi italozó volt.

A VI.. táblázatban ennek a 14 terhesnek, érintett gyermekeiknek és testvéreiknek legfontosabb orvosi adatai foglalom össze.

VI. táblázat. Az amobarbitállal öngyilkosságot megkísérlő terhesek orvosi, valamint érintett gyermekük és az ő testvéreik adatai

Periódus/No.	Időpont (posztkoncepcionális hét)	Öngyilkossági kísérlet		Súlyosság*	Nem*	Születési súly (g)	Terhességi kor (hét)	Érintett gyermek		No.	Testvérek		Megjegyzés**
		Dózis (mg/tbl)	Más gyógyszer (mg)					CA (Minor anomália)	Értelmi szint (IQ)/magartatási besorolás		CA (Minor anomália)	Értelmi szint (IQ)/Magartatási besorolás	
I/21	21	4 000 (20)	-	Súlyos	F	2750	37	0 (phimosis)	100 / -	2	Cong. inguinalis hernia (0) 0 (0)	100 / -	A: cigarettázik (14/nap)
23	8	4 000 (20)	-	Súlyos	L	3 300	38	0 (0)	75 / -	3	0 (0) 0 (phimosis)	- / - 115 / - 115 / -	-
42	33	2 000 (10)	-	Enyhe	L	2 950	37	0 (hirsutismus)	100 / -	1	0 (0)	115 / - 100 / -	-
56	12	3 200 (16)	-	Súlyos	L	2 500	36	0 (0)	- / -	1	0 (0)	- / -	ÉGy: öngyilkossági kísérlet 17 éves korában
97	7	2 600 (13)	Promethazin (0.15)	Közepes	L	2 950	36	0 (0)	- / -	1	0 (0)	- / -	ÉGy: epilepszia A: schizophrénia, cigarettázik (20/nap)
115	10	2 000 (10)	-	Enyhe	F	3 800	38	0 (0)	- / +++	4	0 (0) 0 (strabismus) 0 (0) 0 (0)	- / - - / - - / - - / -	ÉGy: örökbecfogadták A: cigarettázik (20/nap), rendszeres italozó
120	13	5 000 (25)	-	Súlyos	F	3 200	38	0 (lúdtalp)	100 / -	1	0 (lúdtalp)	- / -	-
II/58	21	600 (3)	-	Enyhe	F	2 350	36	0 (-)	100 / N	0 (1)	0 (-)	- / -	T: kiválasztott
59	8	4 000 (20)	-	Súlyos	F	3 800	38	0 (-)	100 / +	0 (1)	0 (-)	- / -	A: cigarettázik (10/nap) T: kiválasztott
72	12	6 000 (30)	(Alkohol abúzus)	Súlyos	F	2 800	36	0 (-)	85 / +	2	0 (-) 0 (-)	100 / + 85 / N	A: cigarettázik (25/nap), napi italozó
209	8	4 000 (20)	-	Súlyos	F	3 150	38	0 (-)	100 / N	0 (1)	0 (-)	- / -	A: cigarettázik (20/nap) T: kiválasztott
III/34	6	2 000 (10)	-	Enyhe	L	3 150	38	0 (benyomott széles orrgyök)	100 / N	1	0 (dyscrania, benyomott széles orrgyök, gótikus szájpád, strabismus)	85 / +	A: cigarettázik (12/nap)
101	8	5 000 (25)	-	Súlyos	L	3 500	40	0 (gótikus szájpád, rectus diastasis)	100 / N	1	0 (Microtia (lapos occiput))	100 / N	A
255	28	10 000 (50)	Diazepam (0.25)	Nagyon súlyos	L	3 850	39	0 (gótikus szájpád)	100 / N	1	0 (gótikus szájpád)	85 / +	A: cigarettázik (25/nap) rendszeres italozó
Átlag	13,9	3 886 (19,4)	-	-	-	3 146	37,5	-	96,4	-	-	100,0	-
S. D.	8,5	2 287 (11,4)	-	-	-	473	1,8	-	8,4	-	-	12,2	-

\*F = fiú, L = lány, \*\* ÉGy = érintett gyermek,

A = anya, T = testvér (ha 2 vagy több van, csak az egyik értékelt), ha nincs testvér, akkor más anya gyermeke a kiválasztott



A 14 terhes közül 12 egyedül ezt a gyógyszert használta fel öngyilkosságra, míg kettő az amobarbitált promethazinnal vagy diazepammal kombinálta. Öngyilkosság céljából átlagosan 3 886 mg (vagyis 19,4 tablettát) amobarbitált használtak, de a dózis széles határokat között mozgott (600 és 10 000 mg, vagyis 3 és 50 tablettát). Az önmérgezés klinikai állapotának súlyossága a következőképp oszlott meg: 1 nagyon súlyos, 8 súlyos, 1 közepes és 4 enyhe.

Az érintett gyermekek közül 7 fiú, 7 lány volt. CA közöttük nem fordul elő, noha 7 terhes a 3. és 10. posztkoncepcionális hét között, tehát a súlyos CA-k többségének kritikus időszakában kísérte meg az öngyilkosságot. A 18 testvér közül kettőnek volt CA-a, még pedig microtiája és congenitalis inguinalis sérve. Természetesen így sem az érintett gyermekek és testvérei, sem az érintett gyermekek és illetett párjaik összehasonlításakor nem volt gyakoribb a CA-k előfordulása körükben (VII. táblázat).

A VII. táblázatban az érintett gyermekek és testvéreik többi vizsgálati adatát mutatom be.

### VII. táblázat. Az érintett gyermekek és testvéreinek adatai

Változók	Érintett gyermek (N=14)		Testvérek (N=18)		Összehasonlítás		Illesztett (N=14)		Összehas onlítás					
	No.	%	No.	%			No.	%						
Minőségi														
CA	0	0.0	2	11,1	p = 0,49		2	14,3	p = 0,48					
Kis súlyú újszülött ( kevesebb mint 2500 g )	0	0.0	1	5,6	p = 1,00		2	14,3	p = 0,48					
Koraszülött	0	0.0	2	11,1	p = 0,61		2	14,3	p = 1,00					
Mennyiségi	Átlag	S. D.	Átlag	S. D.	t=	p=	Átlag	S. D.	t=	p=				
Születési súly (g)	3 146	473	3 214	507	0,4	0,70	3 293	482	0,9	0,4				
Magzati életkor (hét)	37,5	1,8	37,0	2,4	0,5	0,61	37,6	1,7	1,6	0,14				
	Érintett gyermek (No. 11/8) testvérek (No. 10/5)													
Becsült														
Értelmi szint	115	100	85	75	115	100	85	75	$\chi^2_3 =$	p=	-	-	-	-
No.	0	9	1	1	3	4	3	0	6,9	0,07	-	-	-	-
Átlag IQ $\pm$ SD	96,4 $\pm$ 8,4				100,0 $\pm$ 12,2				t = 0,8	p = 0,43	-	-	-	-
Magatartás	N	+	++	+++	N	+	++	+++	$\chi^2_1 =$	p=	-	-	-	-
No.	5	2	0	1	2	3	0	0	1,9	0,39	-	-	-	-

Az érintett gyermekek átlagos születési súlya kisebb, terhességi ideje valamivel hosszabb volt testvéreikhez hasonlítva, de ez a különbség nem érte el a szignifikancia szintet. Kis súlyú újszülött és koraszülött nem fordult elő közöttük.

Az értelmi fejlődést 11 érintett gyermekben és 10 testvérben tudták mérni. Nem volt közöttük értékelhető különbség, de azért a 3 testvér 115-s IQ-val említést érdemel, mivel ilyet az érintettek között nem találtak. Éppen ezért az átlagos IQ valamivel alacsonyabb volt az érintett gyermekekben, amihez azonban az egy nagyon alacsony értelmi szintű érintett gyermek (I/23) is hozzá járult.

Nyolc érintett gyermek és 5 testvér magatartását vizsgálták, és közülük 2, illetve 3 enyhe magatartás devianciát mutatott. Az egyik érintett gyermek (I/115), akit rendszeresen italozó és erősen cigarettázó anya szült – majd örökbe adták – súlyos agresszív magatartás zavarban szenvedett.

### *Az eredmények értelmezése*

Az amobarbitállal öngyilkosságot megkísérlő nők jellemzői megfeleltek az Önmérgezési Modellben értékelt nők általános jellemvonásainak: fiatalabbak voltak, többségében egyedülállók és rossz szociális háttérűek, közülük többen cigarettáztak és fogyasztottak alkoholt.

Az érintett gyermekekben CA nem fordult elő, noha az öngyilkosságra használt gyógyszer dózisa 19-szer nagyobb volt a terápiás dóziséknál. A 14 gyermek közül 7-nek az anyja az öngyilkossági kísérletet a 3. és 10. posztkoncepcionális hét között, tehát a súlyosabb CA-k kritikus időszakában követte el. Bár a minta esetszáma kicsiny, mégis ezek az adatok az amobarbitál humán teratogenitása ellen szólnak.

Az érintett gyermekek születési súlya és terhességi ideje, valamint értelmi fejlődése és magatartás vizsgálatai az amobarbitál fetotoxikus, ezen belül neurotoxikus hatását sem igazolták.

Két érintett gyermek sorsának alakulása ugyanakkor nem hagyható figyelmen kívül. Egyiküknek 75 körül volt az IQ-ja, a fiú anyja 4000 mg amobarbitállal a 8. posztkoncepcionális héten követte el az öngyilkossági kísérletet. Ugyan az értelmi fejlődésre ártalmas hatások inkább csak a 12. hét után éreztetik hatásukat, de ennek az anyának másik 3 gyermekében az IQ 115 körül volt. A másik érintett fiúgyermek nagyon súlyos, agresszív jellegű magatartási zavarban szenvedett. Rendszeresen italozó és cigarettázó anyja 2000 mg amobarbitállal a 10. posztkoncepcionális héten kísérlete meg az öngyilkosságot, majd a gyermeket az anya válságos szociális-gazdasági helyzete miatt örökbe adták. Az anya nem járult hozzá másik 4 gyermekének vizsgálatához.

### **Általános értékelés**

Az amobarbitál teratogenitásával foglalkozó állatkísérletek eredményei nem szerepelnek a mérvadó kézikönyvekben.

A szakirodalomban csupán 4 humán vonatkozású közlést találtam. Favre-Tissot és munkatársai (1967) 187 olyan terhes újszülöttjében értékelték a CA-k előfordulását, akik idegrendszerre ható gyógyszereket, köztük amobarbitált szedtek. A talált 3,1%-os gyakoriság megfelelt a CA-k általános előfordulási gyakoriságának. Nelson és Forfar (1971) az első trimeszterben amobarbitállal kezelt terhesek gyermekeiben magasabbnak találta az összes CA gyakoriságot, de ez semmiféle specifikus CA-gyakoriság növekedéssel nem járt együtt. A Heinonen és munkatársai (1977) nevezetes *Collaborative Perinatal Project*-jében 50 282 terhes nő-gyermeke párt értékelték és ebből 298 terhes szedett amobarbitált terhessége első 4 lunáris hónapjában. Nem találták magasabbnak az összes CA gyakoriságát, de a cardiovascularis CA-k valamivel gyakoribbak voltak. Jago (1970) egy kazuisztikában congenitalis multiplex arthrogryposisról számolt be egy gyermekben, akinek az anyja amobarbitál kezelésben részesült a terhesség első harmadában.

Lényegében tehát a korábbi humán vizsgálatok nem igazolták az amobarbitál teratogén hatását, és a mi eredményeink sem utalnak erre, bár a korlátozott esetszám miatt ezt egyértelműen nem állíthatjuk. Ugyanakkor megdöbbentő, hogy FREKF anyagában jóval kevesebb ilyen gyógyszert szedő terhes található, mint a BÖTKP-ben. Az amobarbitál humán teratogén gyógyszernek történő nyilvánítása számomra kétségesnek tűnik, azonban ennek komolyabb orvosi jelentősége nincs, mivel a Dorlotynt az utóbbi években már kivonták a forgalomból.

## GLUTETHIMID (Noxyron)

A piperidindion szerkezetű glutethimid volt az első fontos, nem barbiturát típusú szedatohipnotikum, emellett kifejezett antikolinerg és enyhe görcsgátló hatása is van (Nicholson 1981). A glutethimid felszívódása gyors, 20 percen belül elaltat és kb. 6 óras alvást hoz létre. A glutethimid 50%-a a plazmafehérjékhez kötődik, a májon keresztül metabolizálódik. Plazmafelezési ideje 5-22 óra. Huzamosabb alkalmazása után addikció és dependencia alakulhat ki. (Csupán érdekesség miatt említem meg, hogy szintén a piperidindionok közé tartozik a thalidomid)

A glutethimidet a Richter Gedeon Gyógyszergyár forgalmazta Noxyron néven, egy tablettában 250 mg glutethimidet tartalmazott.

### A.) Az analitikai epidemiológia modell: a klinikai dózisok eset-kontroll értékelése

A FREKF, 1980–1996 közötti anyagában a 22 843 eset közül, csupán 7 gyermek (0,03%) anyja szedett glutethimidet a terhesség alatt, közülük öten az első három hónapban, ketten a VI. hónapban. A 7 eset CA megoszlása a következő volt: ajak ± szápadhasadék 2, hypospadiasis 2, szápadhasadék 1, nyelöcső elzáródás 1, cardiovascularis CA 1. A csupán 2-2 eset ellenére mind az ajak ± szápadhasadék (OR és 95%-os CI: 11,1, 2,2-57,3), mind hypospadiasis (OR és 95%-os CI: 5,0, 1,0-25,9) látszólag szignifikáns összefüggést mutatott a glutethimid kezeléssel. Mindkét ajak ± szápadhasadékos eset anyja az első hónaptól szedte a glutethimidet, de egyikük a terhesség felismerése után abbahagyta szedését, így e CA kritikus időszakában (II és III hónap) már csak egy terhes szedte. A két hypospadiasisos fiú anyja közül az egyik a II. hónapban, másik a VI. hónaptól szedte a glutethimidet, ezért ezek szedése nem esett egybe e CA kritikus időszakával, vagyis a III-IV hónappal.

A kontroll csoport 38 151 újszülöttet tartalmazott, és közöttük 5-nek (0,01%) az édesanyja részesült glutethimid kezelésben, négyen az első három hónapban, egy asszony pedig a VIII. hónaptól. Ezeknek az újszülötteknek a gesztációs ideje hosszabb volt, mint a referencia mintában ( $40,0 \pm 0,7$  vs.  $39,4 \pm 2,1$  hét), de ez nem járt együtt nagyobb születési súllyal ( $3\ 260 \pm 522$  vs.  $3\ 276 \pm 511$  gramm). Koraszülött és kis súlyú újszülött nem fordult elő közöttük.

Mind az esetek édesanyjának ( $30,0 \pm 5,2$  vs.  $25,5 \pm 5,3$  év), mind a kontrollok édesanyjának ( $26,0 \pm 2,9$  vs.  $25,5 \pm 4,9$  év) az átlagos életkora valamivel magasabb volt, mint az ilyen kezelésben nem részesülő terhesekké. Az anyák átlagos szülési sorrendjében nem volt lényeges eltérés sem az esetek ( $1,9 \pm 0,7$  vs.  $1,9 \pm 1,1$ ), sem a kontrollok ( $1,6 \pm 0,9$  vs.  $1,7 \pm 0,9$ ) csoportjában a kezelték és nem-kezelték között. Glutethimid kezelésben az értelmiségiek és a hivatali munkát végző nők gyakrabban részesültek.

#### *Az eredmények értelmezése*

Az esetek korlátozott száma nehezíti a glutethimid teratogén értékelését, de a rendelkezésre álló adatok erre nem utalnak. Említést érdemel a kontroll, tehát CA nélküli magzatok valamivel hosszabb terhességi ideje, ami azonban nem járt együtt nagyobb születési súllyal.

### B.) Katasztrófa epidemiológiai modell: extrém nagy dózisok értékelése

A terhesség alatt öngyilkosságot elkövető 1 044 nő közül 33 (3.2%) használta erre a célra a glutethimidet egyedül vagy más gyógyszerrel kombinálva. E 33 terhes közül egy visszautasította a kutatásban való részvételt, 9 megszakította a terhességét, 7 terhesség

magzati halálozással végződött, így 16 terhes szülte meg gyermekét, akik aztán vizsgálatra kerültek. E gyógyszer értékelésekor meg kell említeni, hogy a 7 magzati halálozás közül 4 (57,1%) nagyon korán, a 4. és 5. posztkoncepcionális héten történt. Ezek az ún. kémiai terhességek az összes ismert glutethimiddel öngyilkosságot megkísérlő 33 asszonynak a 12,1%-át jelentik.

A VIII. táblázatban annak a 16 terhesnek a fontosabb adatait mutatom be, akik élve hozták világra érintett gyermeküket, összehasonlítva a referencia mintának számító összes terhes adataival.

*VIII. táblázat. A 16 terhesség alatt glutethimiddel (egyedül vagy más gyógyszerrel kombinálva) öngyilkosságot megkísérlő terhesek és a referencia mintát jelentő összes terhes fontosabb adatai.*

Anyai változók	Öngyilkosságot megkísérlő terhesek (N=16)		Összes terhes (N=38 151)		Összehasonlítás	
	No.	%	No.	%	próba	p
Életkor (év)						
19 vagy kevesebb	5	31,3	3 277	8,6	$\chi^2 = 13,5$	0,001
20 – 29	6	37,5	27 602	72,3		
30 vagy több	5	31,3	7 272	19,1		
Átlag $\pm$ S. D.	26,1 $\pm$ 7,5		25,4 $\pm$ 4,9		t = 0,6	0,57
Szülési sorrend						
1	7	43,8	18 209	47,7	$\chi^2 = 0,1$	0,75
2 vagy több	9	56,2	19 942	52,3		
Átlag $\pm$ S. D.	2,0 $\pm$ 1,3		1,7 $\pm$ 0,9			
Házasság	8	50,0	36 680	96,1	$\chi^2 = 91,4$	< 0,0001
Szociális-gazdasági helyzet						
Jó	2	12,5	14 487	38,0	$\chi^2 = 4,7$	0,09
Közepes	6	37,5	11 690	30,6		
Rossz	8	50,0	11 974	31,4		
Cigarettafüggőség	7	43,8	-	18,9*	-	-
Rendszeres/napi italozás	5	31,3	-	1,6*	-	-

\* Ezek az adatok annak a 3 022 terhesnek cigarettázását és italozását tükrözik, akiket otthon meglátogattak és a családtagok független kikérdezése, majd az ún. családi konszenzus alapján állapították meg ezeket az értékeket.

Az öngyilkosságot megkísérlő terhesek átlagos életkora valamivel magasabb volt, mint a referencia mintában a 30 éves vagy magasabb életkorúak túlsúlya miatt. Ugyanakkor a 19 éves vagy ennél fiatalabbak részesedése is magasabb volt, de az egyes esetek részletes elemzésekor kiderült, hogy közülük ketten anyjuk gyógyszerével kísérelték meg az öngyilkosságot. Az előre haladottabb anyai életkornak megfelelően átlagos szülési sorrendjük is magasabb volt. Körükben is kevesebb volt házasság, és több a rossz szociális-gazdasági körülmények között élő. A cigarettafüggők aránya 2,3-szor, a rendszeresen vagy naponta italozók aránya pedig 19,6-szor magasabb volt e terheseknél, mint az országos helyzetet reprezentáló referencia mintában.

A IX. táblázatban a 16 öngyilkosságot elkövető terhes érintett gyermekeinek és azok testvéreinek orvosi adatait foglaltam össze

IX. táblázat. A glutethimiddel öngyilkosságot megkísérlő terhesek, érintett gyermekeik és a testvérek orvosi adatai

Periódus/ No.	Öngyilkossági kísérlet				Érintett gyermek					Testvérek			Megjegyzés**
	Idő (terhességi hét)	Dózis (mg/tbl)	Más gyógyszerek (gr)	Súlyosság	Nem*	Születési súly (gr)	Terhességi kor (hét)	CA kritikus időszakukkal (Minor anomália)	Értelmi szint IQ / magatartás	No.	CA (Minor anomalia)	Értelmi szint IQ / magatartás	
I/24	33	8 250/33	Diazepam (0,17) Meprobamat (6,6)	Nagyon súlyos	F	3 500	38	0 (0)	115 / -	0 (1)	0 (-)	- / -	T: kiválasztott
93	33	2 500/10	-	Enyhe	L	2 600	34	0 (0)	100 / -	1	0 (0)	100 / -	-
113	21	2 500/10	-	Enyhe	L	3 600	37	0 (Négyujjas barázda)	- / -	5	0 (-) 0 (Gótikus szájpád) 0 (-) 0 (Haemangioma) 0 (Haemangioma) <b>Craniosynostosis</b> (Négyujjas barázda)	- / - - / - 100 / - 85 / ++	A: rendszeres italozó
II/19	7	7 500/30	Diazepam (0,05)	Súlyos	L	3 050	35	0 (-)	115 / N	0 (1)	0 (-)	- / -	A:cigarettázó (20/nap) T: kiválasztott
26	22	2 500/10	-	Enyhe	L	3 150	37	0 (-)	100 / N	2	0 (-) 0 (-)	100 / N 115 / N	-
44	19	2 500/10	Diazepam (0,15) Meprobamat (2,0)	Súlyos	L	2 900	35	0 (-)	100 / N	0 (1)	0 (-)	- / -	T: kiválasztott
103	15	2 500/10	-	Enyhe	F	2 800	32	0 (-)	100 / +	1	0 (-)	100 / N	-
114	6	5 000/20	-	Közepes	L	3 100	37	<b>Atrialis septum defectus, II típus; 5-6 hét (-)</b>	100 / N	0 (1)	0 (-)	- / -	A: cigarettázó (10/nap) T: kiválasztott
117	13	5 000/20	Meprobamat (1,0)	Súlyos	F	3 750	38	0 (-)	115 / +	1	0 (-)	100 / +	-
201	6	5 000/20	Nitrazepam (0,1)	Súlyos	L	2 950	34	0 (-)	100 / N	1	0 (-)	85 / +	A: cigarettázó (20/nap), napi italozó
III/99	24	1 000/4	Clopamid (0,80) Diazepam (0,13) Furosemid (0,36) Nitrazepam (0,03)	Súlyos	L	3 600	35	0 (Orális frenulumok)	- / -	1	0 (-)	- / -	ÉGy: örökre fogadták A: rendszeres italozó
275	6	1 500/6	-	Enyhe	L	3 050	36	0 (0)	100 / N	1	<b>Cong. inguinalis hernia (-)</b>	- / -	A: depressziós cigarettázó (20/nap) T: kiválasztott
406	16	2 000/8	Chlordiazepoxid (0,08) Meprobamat (4,0)	Súlyos	L	2 850	37	0 (0)	100 / N	1(2)	0 (0) (Pectus carinatum + benyomott széles orrgyök) °°	100 / N 100 / N	A: cigarettázó (10/nap) T: érintett gyermek, kizárva***
433	8	2 500/10	-	Közepes	F	3 000	38	<b>Pectus carinatum; 28-38 hét (benyomott széles orrgyök)</b>	100 / N	2	0 (0) 0 (0)	100 / N 100 / N	A: ismételt öngyilkossági kísérletek, Cigarettázó (20/nap)
497	8	15 000/60	-	Nagyon súlyos	F	2,900	38	0 (Belső epicanthalis redő, gótikus szájpád, elálló füls)	85 / +	2	0 (0) 0 (0)	100 / N - / -	A: cigarettázó (40/nap), napi italozó
572	16	2 500/10	Amobarbital (2,5) Glutethimid (2,5) Promethazin (0,15) [Tardyl®] (Alkohol abúzus)	Nagyon súlyos	F	2,500	38	<b>MAK</b>	75 / ++	2	0 (-) <b>MAK</b>	100 / - 85 / -	ÉGy: MAK A: pánik beteg, napi italozó, cigarettázó (20/nap)
Total No: 16	Átlag 16,7 S. D. 8,9	4 234/16,9 3 544/14,2	-	-	-	3,090 359	36,2 1,8	-	100,4 10,8	-	-	9,8 9,6	

\*F = fiú, L = leány

\*\* ÉGy = érintett gyermek,

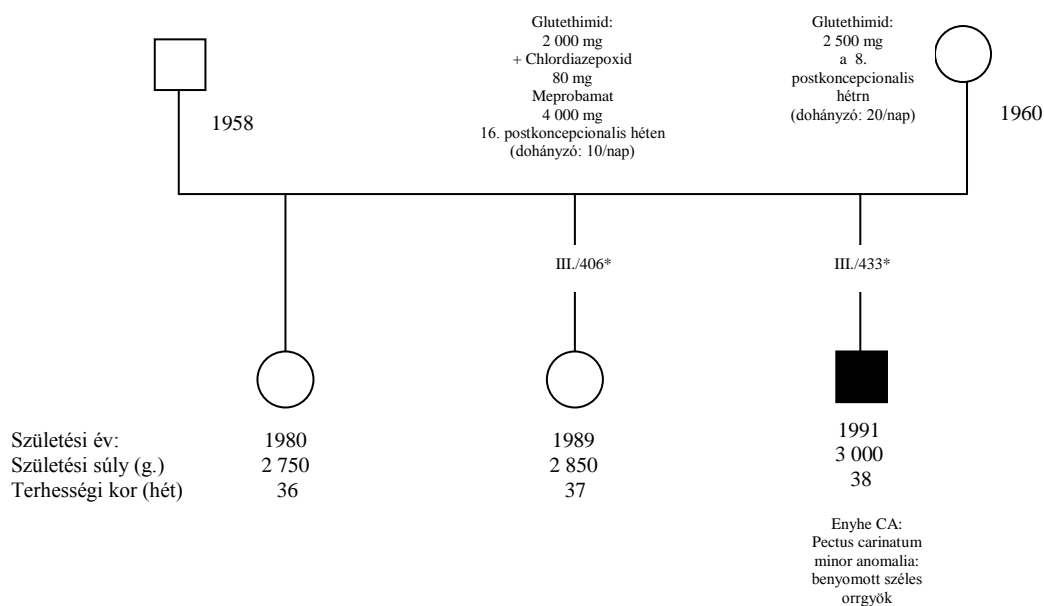
A = anya,

T = testvér (a kiválasztott testvér dőlt betűs, ha több mint egy testvére volt)

\*\*\* Érintett testvér nem szerepel a testvérek között

Az öngyilkosságra használt glutethimid dózisa 1000 és 15 000 mg (tehát 4 és 60 tabletta) között mozgott, az átlag 4 234 mg-nak (vagyis 19,9 tablettának) adódott. A 16 terhesnek éppen a fele kísérte meg az öngyilkosságot más gyógyszerrel kombinálva, leggyakrabban meprobamattal és különböző benzodiazepinekkal, mint diazepam és nitrazepam. Az önmérgezés mértéke 3 terhesnél volt nagyon súlyos, 6-nál súlyos, 2-nél közepes és 5-nél enyhe.

Egy nő két különböző terhességében kísérte meg öngyilkosságot a vizsgálat ideje alatt, az ő esetét illusztrálja a 2. ábra.



\*A projekt 3. periódusa az érintett gyermeke sorszámaival

## 2. ábra. Terhes családfája, aki két különböző terhességben kísérte meg öngyilkosságot

A 16 érintett gyermek közül 5 (31,2%) fiú, 11 lány volt (chi négyzet próba: 1,2,  $p = 0.28$ ). A megfigyelt nem arány tehát nem tért el szignifikánsan a magyarországi újszülöttek nemi aránya alapján várt 51% : 49% aránytól, de figyelembe véve a nagyon korai magzati halálozások (az ún. kémiai terhességek) magas gyakoriságát, nem zárható ki a fiú magzatkezdemények fokozott korai kiválogatódása.

A 16 érintett gyermek közül 3-nak (18,8%) volt CA-ja.

Az egyik érintett lány gyermeknek cardiovascularis CA-ja, pontosabban II típusú atrialis septum defectusa volt, ennek a CA-nak a kritikus időszaka a posztkoncepcionális 5. és 6. hét között van. Anyja a 6. héten kísérte meg az öngyilkosságot 5 000 mg glutethimiddel. A súlyos CA ellenére, operáció után a lány élete rendeződött.

Egy érintett fiú gyermeknek pectus carinatum volt, ami enyhe CA-nak számít és konzervatív kezelést követően a gyermek életvitelét nem befolyásolta. A pectus carinatumhoz, aminek a kritikus periódusa a terhesség utolsó hónapjaira tehető, egy minor anomalia, benyomott mély orrgyök is társult. A terhes a 8. héten 2 500 mg glutethimiddel kísérte meg az öngyilkosságot. Ugyanezen nő egy másik terhességében 2000 mg glutethimiddel, melyet két másik gyógyszerrel kombinált (4000 mg meprobamat és 80 mg chlordiazepoxid), kísérte meg öngyilkosságot, de lánya egészségesen született (2. ábra).

A harmadik érintett gyermeknek multiplex CA-ja volt, amiben a CA enyhe microcephaliának felelt meg, ehhez több minor anomalia társult. Az asszony pánik

betegségben szenvedett, naponta többször italozott és a 2 500 mg glutethimiddel, valamint Tardyllal (lásd a későbbi fejezetet) követett el öngyilkosságot a terhesség 16. hetében. Az érintett gyermek IQ-ja 75 körül volt, és mivel mind a microcephalia, mind a minor anomáliák megfeleltek a MAK képének, végül is ezt a diagnózist fogadtuk el.

A 16 glutethimiddel öngyilkosságot megkísérlő terhes közül hat, a posztkonpcionális 3. és 10. hét között követte el tettét, és közülük kettőnek lett CA-s gyermeke. Míg azonban az ok-okozati kapcsolatot a szív CA esetében nem zárható ki, addig ez a pectus carinatum esetén valószínűtlen. A további 4 érintett gyermeknek nem volt CA-ja.

A 16 érintett gyermeknek 20 testvére volt, ezek közül háromnál (15%) fordult elő CA: craniosynostosis, cong. inguinalis hernia és MAK. Sem az érintett gyermekek és összes testvérük, sem az érintett gyermekek és illetett párjuk összehasonlítása (12,5%) nem utalt az érintett gyermekek szignifikánsan magasabb CA-gyakoriságára.

A X. táblázatban foglaltam össze az érintett gyermekek és testvéreik többi vizsgálati adatait.

X. táblázat. Az érintett gyermekek és testvéreik vizsgálati adatai

Változók	Érintett gyermekek (N=16)		Testvéreik (N=20)		Összehasonlítás		Illesztett párok (N=16)		Összehasonlítás	
	No.	%	No.	%	OR	95% CI	No.	%	OR	95% CI
Minőségi										
CA	3	18,8	3	15,0	1,3	0,3-12,8	2	12,5	1,5	0,2-22,1
Kis súlyú újszülött	1	6,3	1	5,0	1,1	0,1-19,7	1	6,3	1,0	0,1-16,0
Koraszülött	1	6,3	1	5,0	1,1	0,1-19,7	1	6,3	1,0	0,1-16,0
Mennyiségi	Átlag	S. D.	Átlag	S. D.	t=	p=	Átlag	S. D.	t=	p=
Születési súly (g)	3 090	359	2 937	315	1,3	0,19	2 891	316	<b>2,3</b>	<b>0,03</b>
Magzati életkor (hét)	36,2	1,8	36,0	2,7	0,2	0,81	35,6	2,6	1,0	0,36
	Érintett gyermekek N=14/12		Testvérek N=14/10							
Becsült										
Értelmi szint	115	100	85	75	$\chi^2_{3=}$	p=	-	-	-	-
No.	3	9	1	1	3,4	0,49	-	-	-	-
Átlag $\pm$ S. D. (IQ)	100,4 $\pm$ 10,8		97,8 $\pm$ 9,6		t = 0,4	p = 0,70	-	-	-	-
Magatartás	N	+	++	+++	$\chi^2_3$	p=	-	-	-	-
No.	8	3	1	0	0,1	0,99	-	-	-	-



Az átlagos születési súly szignifikánsan magasabb volt az érintett gyermekekben, mint a testvéreikben, ez elsősorban a hosszabb posztkoncepcionális magzati korokkal magyarázható.

Az értelmi szint 14 érintett gyermekben és 14 testvérben került vizsgálatra. Sem az IQ átlaga, sem ezek eloszlása nem mutatott eltérést az érintett gyermekekben és testvéreikben, noha a MAK-ban szenvedő gyermekeknek nagyon alacsony volt az IQ-ja. A magatartás 12 érintett gyermekben és 10 testvérben került vizsgálatra, de nem mutatkozott értékelhető különbség az érintett gyermekek és testvérek magatartás fokozatainak besorolásában.

#### *Az eredmények értelmezése*

A glutethimiddel öngyilkosságot megkísérlő nők általános jellemvonásai részben eltértek az ebben az önmérgezéses modellben értékelt nőktől, mivel átlagos életkoruk és ezért születési sorrendjük magasabb volt, mint az összes terhést reprezentáló referencia mintában. Ennek magyarázata az, hogy a Noxyront elsősorban álmatlanságban szenvedőknek írták fel az orvosok és álmatlanságban főleg az idősebb terhesek szenvedtek. A fiatal korcsoportba tartozó 5 lány közül is kettő, aki otthon anyjával élt együtt, az anyja gyógyszerét használta fel öngyilkossági kísérletéhez. Ugyanakkor, ezek az öngyilkosságot megkísérlő terhesek is inkább egyedülállóak és szegények voltak, valamint gyakran cigarettáztak és italoztak.

A 16 érintett gyermek közül „csak” 3-nál fordult elő CA, noha az öngyilkossági kísérletre használt glutethimid dózisa csaknem 20-szorosa volt a szokásos klinikai adagnak. E 3 CA közül az atrialis septum defectus II típusa esetén nem zárható ki az ok-okozati kapcsolat a glutethimid extrém nagy adagja és a teratogén hatás között. A MAK-os gyermek multiplex CA-ja nem az öngyilkossági kísérlettel, hanem az anya életmódjával lehet kapcsolatban. A 18 testvérben talált 2 CA alapján a testvérek CA-gyakorisága nem bizonyult szignifikánsan alacsonyabbnak az érintett gyermekekhez képest. Vizsgálatunk esetszáma nem elégséges végleges állásfoglaláshoz, mégis ezek az adatok nem igazolják a glutethimid humán teratogenitását.

Az érintett gyermekekben az átlagos születési súly magasabb volt, mint a testvérekben -ami részint a hosszabb magzati életkorral állt összefüggésben- és ez a glutethimid extrém nagy dózisának fetotoxikussága ellen szól.

#### **Általános értékelés**

A glutethimid teratogenitását három állatkísérletben ellenőrizték. McColl és munkatársai (1963) a patkányok tápanyagában vitte be a glutethimidet és sem az összes, sem a különböző CA-k gyakoriságát nem találta magasabbnak. Takano és munkatársai (1963) vizsgálatában a glutethimid igen nagy adagjának (300 mg/kg) intraperitonealis befecskendezése után az embriók 65%-a elhalt, a túlélők 16%-a viszont CA-s volt. Amikor azonban kísérletüket 100 mg/kg dózis naponkénti adagolásával megismételték a vemhesség 8. és 14. napja között, már nem találták a CA-gyakoriságot magasabbnak. Tuchmann-Duplessis és Mercier-Parot (1976) egerekben, patkányokban és nyulakban vizsgálta a glutethimid magzati ártalmasságát. Nem találták magasabbnak a CA-k gyakoriságát, ezzel szemben a zygóták abszorpciója, ami ezekben az állatokban a korai magzati halálozásnak felel meg, magasabb volt, mint a kontroll állatokban.

Terhesekben csak két vizsgálat eredményét publikálták. Sem Bennet (1962), sem Heinonen és munkatársai (1977) nem találták gyakoribbnak glutethimid kezelés után a CA-k előfordulását.

Nem hagyható azonban figyelmen kívül az állatkísérletek és a humán vizsgálatok egyik egybe csengő tapasztalata. Az állatkísérletekben fokozottnak találták az ivadékok korai halálozását glutethimid kezelés után. A BÖTKP-ben gyakori volt a kémiai terhesség, vagyis a

legkorábbi magzati veszteség glutethimiddel elkövetett önmérgezések esetében. Az érintett gyermekek között kifejezett leány túlsúly mutatkozott, ami azonban a kis esetszám miatt nem volt szignifikáns. A FREKF kontroll anyagában is kisebb volt a fiúk aránya a vártnál. Mindezek alapján nem zárható ki az a lehetőség, hogy a glutethimid kora terhességben történő alkalmazása után a fiú zygoták-blastocysták, esetleg korai embriók fokozott halálozásával kell számolni (Czeizel és Mosonyi, 1997).

Meglepő összefüggést találtunk a születési súly és terhesség idő, valamint a glutethimid hatás között e két vizsgálati megközelítésünkben. A FREKF anyagában valamivel hosszabb volt az újszülöttek terhességi ideje és ez a nagyon nagy dózisú glutethimiddel öngyilkosságot megkísérlő nők újszülöttjeiben is megfigyelhető volt. Az utóbbi vizsgálatban a hosszabb terhességi idő az átlagos születés súly szignifikáns növekedésével társult, de ilyen összefüggés a klinikai dózisok után a csupán 5 kontrollban nem volt észlelhető. Mégis, mindezek az adatok a glutethimid fetotoxikussága ellen szólnak.

Az öngyilkosságot megkísérlő terhesek érintett gyermekeiben nem volt gyakoribb a magatartás deviancia, ez azért érdekes, mivel Kotin és Ignatyeva (1982) patkány kísérleteiben a vemhesség 14. és 15. napján adott 200-400 mg/kg glutethimid esetén, az ivadékokban a gyakoribbnak találták a magatartási zavarokat. A BÖTKP terheseiben, extrém nagy adagú glutethimiddel történt önmérgezés után ilyen hatás nem volt észlelhető a gyermekekben.

A humán vizsgálatok nem igazolták a glutethimid teratogén és fetotoxikus hatását, de korai magzati halálozást okozó effektusa nem zárható ki. Ugyanakkor e gyógyszer kapcsán is meglepő érzékelt, hogy FREKF anyagában jóval kisebb számú ilyen gyógyszert szedő terhes található, mint amennyien a BÖTKP anyagában ezzel a gyógyszerrel kíséreltek meg öngyilkosságot.

### **PROMETHAZIN (Pipolphen)**

A promethazin a fenotiazin származékok közé tartozik. Molekulaszerkezete miatt sokkal gyengébb antipszichotikus hatással rendelkezik, mint a többi fenotiazin. A H1-receptor blokkoló hatása igazolt. Emellett szedatív hatással is rendelkezik, ami centrális hisztamin, szerotonin és acetilkolin receptor gátló, valamint alfa-adrenerg stimuláló effektusával lehet kapcsolatos. Ez a szedatív hatás magyarázza elsősorban a méhizomzatra gyakorolt jótékony hatását fenyegető vetéléskor és koraszüléskor (Carrol és Moir, 1958, Zakut et al., 1970, Ruffel et al., 1973). Végül a hányingert, hányást, szédülést is csökkenti centrális antikolinerg és vestibuláris ingerlékenységet mérséklő tulajdonsága miatt, amit kiegészít a labirintus funkciót elnyomó és a nyúltvelői kemoreceptor trigger zónára kifejtett direkt gátló hatása (Reinhardt és Borchard, 1982, Borvendég, 2000)

A promethazin a gyomor-béltraktusból jól felszívódik, a molekula 65-90%-a plazmafehérjékhez kötődik. Elsősorban a májban bomlik le, metabolitjai főleg a vesén keresztül ürülnek ki. Eliminációs ideje kb. 7-14 óra. A klinikai hatás kezdete orális alkalmazáskor a bevételtől számított 15-60 percen várható és mintegy 4-6 óráig tart, de az egyéni érzékenységtől függően hatása eltarthat 12 órán keresztül is.

A promethazin klorátumot Pipolphen néven Magyarországon az EGIS gyártja és forgalmazza draszté, végbélkúp és injekció formájában. A draszté 25 mg, a végbélkúp 25 mg, az injekció 2 ml-es ampullánként 50 mg hatóanyagot tartalmaz.

A promethazin terhesség alatti alkalmazásának teratogén és fetotoxikus hatását tudományos igényű epidemiológiai kutatásokban nem tisztázták (Briggs et al., 2005, Shepard and Lemire, 2004), éppen ezért a FDA (1980) terhességi kategória szerinti C besorolást kapott.

### A.) Az analitikai epidemiológia modell: a klinikai dózisok eset-kontroll értékelése

A FREKF, 1980–1996 anyagában a 22 843 eset közül, 3 648-nak (16,0%-nak) az édesanyja részesült promethazin kezelésben a terhesség alatt. A kontroll csoport 38 151 újszülöttet tartalmazott, és közöttük 6 025-nek (15,8%-nak) az édesanyját kezelték promethazinnal a vizsgált terhesség folyamán. A legtöbb terhes orálisan naponta 50 mg-ot kapott, ennek határai 25 és 100 mg között voltak, a kezelés átlagosan 2 hónapig tartott. A kezelést leggyakrabban a II. és VII. terhességi hónapban kezdték, a fenyegető vetélés és fenyegető koraszülés tünetei miatt.

Az esetek 3 648 anyja közül 1 498 (41,0%) terhessége alatt regisztrálták a promethazin szedést a terhesgondozási könyvecskében. A 6 025 kontroll közül 3 899-nek (64,7%-nak) édesanyjánál volt orvosilag dokumentált a promethazin szedés (chi-négyzet próba: 329,0,  $p < 0,0001$ ).

Az XI. táblázatban a promethazinnal kezelt terhesek és promethazinnal nem kezelt terhesek (mint referencia minta) személyi adatai mutatom be. Nem találtunk különbséget a kezelt és nem kezelt terhesek átlagos életkorában, szülési sorrendjében és házassági állapotában. Az értelmiségi, hivatalnok és szakmunkás nők aránya azonban magasabb volt a kezelt kontroll anyáknál, mint az esetek kezelt anyáinál.

*XI. táblázat. Az esetek és kontrollok anyjának főbb jellemzői a promethazinnal kezelt és nem kezelt (mint referencia minta) csoportban*

Anyai változók	Esetek anyja				Kontrollok anyja			
	Nem kezelt (N = 19 195)		Kezelt (N = 3 648)		Nem kezelt (N = 32 126)		Kezelt (N = 6 025)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Mennyiségi</b>								
Anyai életkor (év)								
≤ 24	9 167	47,8	1 778	48,7	15 089	47	2 905	48,2
25 – 29	5 981	31,2	1 173	32,2	10 865	33,8	2 020	33,5
≥ 30	4 047	21,1	697	19,1	6 172	19,2	1 100	18,3
Átlag ± S. D.	25,5±5,3		25,3±5,0		25,5±4,9		25,4±4,8	
Szülési sorrend								
1	8 808	45,9	1 900	52,1	15 156	47,2	3 053	50,7
≥ 2	10 387	54,1	1 748	47,9	16 970	52,8	2 972	49,3
Átlag ± S. D.	1,9±1,2		1,7±1,0		1,8±0,9		1,7±0,9	
<b>Minőségi</b>								
Nem házas								
	1 116	5,8	153	4,2	1 245	3,9	226	3,8
Foglalkozás								
Értelmiségi	1 587	8,3	314	8,6	3 733	11,6	620	10,3
Hivatalnok	4 068	21,2	900	24,7	8 403	26,2	1 731	28,7
Szakmunkás	5 247	27,3	1 082	29,7	9 763	30,4	1 927	32
Betanított munkás	3 191	16,6	678	18,6	4 794	14,9	989	16,4
Segédmunkás	1 264	6,6	239	6,6	1 571	4,9	288	4,8
Háziasszony	1 904	9,9	224	6,1	1 821	5,7	217	3,6
Egyéb	1 934	10,1	211	5,8	2 041	6,4	253	4,2

A CA-kban szenvedő estek édesanyjának promethazin kezelési gyakorisága nem volt magasabb, mint az egészséges és illesztett kontrollok édesanyjának esetében. Az egyes CA csoportokban sem mutatkozott eltérés a promethazin kezelés gyakoriságában. A II. és III. hónapban – CA-k kialakulásának kritikus időszaka – történt promethazin kezelés az esetek és kontrollok édesanyjánál három CA csoportban mutatott eltérést: ajak ± szájpadasadékos (OR és 95%-os CI: 1,5, 1,1-2,0) esetek édesanyjai valamivel gyakrabban, a poly / syndactiliás (OR és 95%-os CI: 1,3, 1,0-1,8) esetek édesanyjai határértéken de minimálisan gyakrabban, a húgyúti obstrukciós CA-s (OR és 95%-os CI: 0,3 0,1-0,8) esetek anyjai valamivel ritkábban kaptak promethazin kezelést.

Amennyiben csak az orvosilag dokumentált promethazin kezelést értékeltük, egyik CA-s csoportban sem volt nagyobb kockázat a szedés miatt. Sőt, három CA csoportban (hypospadiasis, rejtett-heréjűség és dongaláb) az édesanyák ritkábban szedtek promethazint ebben az időszakban, ami véletlen hatás lehet, mivel ezeknek a CA-knak a kritikus időszaka később van.

### *Az eredmények értelmezése*

A promethazint a vizsgált időszakban nagyon gyakran alkalmazták a terhesek fenyegető vetéléseinek és koraszüléseinek kezelésére. Éppen ezért a FREKF anyaga kitűnő alkalmat nyújtott az esetleges teratogén hatások értékelésére. A teljes anyag elemzésekor a promethazin II és/vagy III. terhességi hónapban történt alkalmazása után az ajak ± szájpadasadék és valamivel a poly/syndactylia gyakrabban fordult elő. Mindez azonban két hatásra vezethető vissza.

Az egyik ez emlékezet torzítása (Rockenbauer et al., 2001). Ha egy asszony CA-s gyermeket szül, egyfolytában azon töri a fejét elkeseredettségében, hogy magyarázatot találjon e családi tragédiára. Terhességének minden valós és vélt eseményét számtalanszor végiggondolja, így amikor erről kérdezik őket szóban vagy kérdőíven, ömlik belőlük a valós és valótlan okok sokasága. Ezzel szemben az egészséges újszülöttet világra hozó édesanyák hamarosan megfeledkeznek a terhesség alatti eseményekről, el vannak foglalva csecsemőjük gondozásával és inkább az ő remélt jövőjéről gondolkodnak. Ezért amikor őket kérdezik a vizsgált terhesség alatti eseményekről, ezekre nagyon hiányosan és pontatlanul emlékeznek. Jól mutatja az emlékezettorzítást, hogy az orvosilag prospektíven dokumentált promethazin szedés mennyivel gyakoribb volt a kontrollokban. Pedig nem erről van szó, hanem arról, hogy esetek anyjai sokkal gyakrabban említették a promethazin szedését, és emiatt alakult e két arányszám ilyen formában. Az emlékezettorzítás csökkentésére, kiküszöbölésére 4 lehetőség adódik: (1) A CA-kat külön csoportokban értékeljük, mivel a humán teratogének mindig specifikus CA-kat okoznak, tehát egy vagy néhány CA magasabb kockázata várható. (2) A CA-kat kialakulásuk kritikus időszakában értékeljük, mivel erről a terheseknek nincs tudomása és a kontrollok mind ebben az időszakban, mind a többiben egyformán elfelejtkeznek a promethazin szedéséről. (3) Ha csak az orvosilag dokumentált promethazin szedéseket értékeljük, akkor kiküszöbölhetjük az emlékezettorzítást, mivel ezeket az adatokat még a gyermekek megszületése előtt a terhesgondozás során vették fel. (4) Végül érdemes más CA-csoporttal, pl. a Down kórosok édesanyjának terhessége alatti promethazin szedésével összehasonlítani az adott CA csoportot, esetükben ugyanis egyformán alakul az emlékezettorzítás.

A másik gyakori hiba, hogy nem veszik figyelembe a véletlen hatását, ami pedig nagyszámú csoport értékelésekor mindig jelentkezik. Ez a „multiplex tesztिंग effektus” minden 20. esetben szignifikáns (0.05) eltérést mutat. Nyilvánvalóan ez magyarázhatja a húgyúti obstrukatív CA-k ritkább előfordulását anyagunkban, hiszen értelmetlen lenne a promethazin „védőhatását” feltételezni ezen CA csoporttal kapcsolatban.

Összefoglalásképpen azt írhatom le, hogy a terhesség alatt klinikai dózisokban alkalmazott promethazin kezelésnek a mi anyagunkban nincs humán teratogén hatása, és ez összhangban van Bártfai és mtsai (2008) által közölt vizsgálati eredményekkel.

### B.) Katasztrófa epidemiológiai modell: extrém nagy dózisok értékelése

A BTÖKP 1 044 terhese közül 89 (8.5%) kísérelt meg öngyilkosságot promethazinnal. E 89 nő terhességi kimenetelének értékelésekor ketten visszautasították a kutatásban való részvételt, egyik nő hamis címet adott meg, ezért megtalálhatatlan volt, 40 megszakította terhességét, 14 terhesség magzati halálzással végződött, ezért csak 32 terhes szülte meg magzatát, őket tudtuk megvizsgálni.

A 32 terhes jellemző adatait a XII. táblázatban foglaltam össze.

*XII táblázat. A 32 olyan terhes adatai, akik promethazinnal (egyedül vagy más gyógyszerrel kombinálva) kíséreltek meg öngyilkosságot és referenciának számító összes terhes adatai a FREKF-ben, 1980-1996.*

Anyai változók	Promethazin (N=32)		Összes terhes (N=38,151)		Összehasonlítás	
	No.	%	No.	%	próba	p
Anyai életkor (év)						
19 vagy kevesebb	11	34,4	3 277	8,6	$\chi^2_2 = 27,4$	<0,0001
20 – 29	18	56,2	27,602	72,3		
30 vagy több	3	9,4	7 272	19,1		
Átlag $\pm$ S.D.	22,9 $\pm$ 5,3		25,4 $\pm$ 4,9		t = 2,9	= 0,004
Szülési sorrend						
1	14	43,8	18 209	47,7	$\chi^2_1 = 0,2$	= 0,65
2 vagy több	18	56,2	19 942	52,3		
Átlag $\pm$ S.D.	1,9 $\pm$ 1,2		1,7 $\pm$ 0,9			
Házasság	17	53,1	36 680	96,1	$\chi^2_1 = 15,8$	< 0,0001
Szociális-gazdasági helyzet						
Jó	3	9,4	14 487	38,0	} $\chi^2_2 = 12,2$	= 0,002
Közepes	12	37,5	11 690	30,6		
Rossz	17	53,1	11 974	31,4		
Cigaretta- és italozás	20	62,5	-	18,9*	-	-
Rendszeresen/naponta italt	6	18,8	-	1,6*	-	-

\*Ezek az adatok annak a 3 022 terhesnek cigarettázását és italozását tükrözik, akiket otthon meglátogattak és a családtagok független kikérdezése, majd az ún. családi konszenzus alapján állapították meg ezeket az értékeket.

E terhesek életkora alacsonyabb volt, mint az összes terhes populációt reprezentáló referencia mintáé, különösen a 19 éves és ennél fiatalabbak gyakori öngyilkossági kísérlete miatt. Az átlagos szülési sorrend azonban nem mutatott szignifikáns különbséget. A házasság aránya sokkal alacsonyabb volt az öngyilkosságot megkísérlők között, mint a referencia mintában és a rossz szociális-gazdasági helyzetűek aránya is szignifikánsan nagyobb volt. Ezen túl az öngyilkossági kísérletet elkövető terhesek 3,3-szor gyakrabban cigarettáztak és 11,8-szor gyakrabban rendszeresen vagy naponta italtak a vizsgált terhesség alatt.

A XIII. táblázatban a promethazinnal öngyilkosságot megkísérlő terhesek legfontosabb orvosi adatait foglaltam össze.

XIII. táblázat. Az öngyilkossági kísérlet ideje a terhességi hét függvényében, a promethazin (P) és a felhasznált többi gyógyszer dózisa és a rendellenes gyermekek CA-inak megnevezése

Idő (terhes ségi hét)	Terhesek száma			Promethazin (+ egyéb gyógyszerek) dózisa grammban (ha ez az expozíció CA-val társult a gyermekükben a számok és betűk vastag formában kerültek gépelésre)	CA + minor anomáliák
	P	P+más gyógyszer	együtt		
4	0	2	2	0.5 (P+V 0.5+2.5); <b>0.25 (D 0.15, M 2.0, Me 1.0)</b>	Rejtett-heréjűség, két oldali + benyomott széles orrgyök
5	1	0	1	1.0	-
6	0	2	2	<b>0.5 (P 0.4); 0.2(D 0.3 +P 0.5)</b>	Rejtett-heréjűség + köldöksérv
7	0	2	2	0.5 (D 0.1); 0.15 (A 2.6)	-
10	0	1	1	<b>0.7 (P+V 0.1+0.5)</b>	Multiplex CA: Komplex cardiovascularis CA (kettős kimenetelű jobb kamra, kamrai septum defektus, ductus arteriosus perzistens, pulmonáris artéria transpositio) + belső epicanthalis redő, hypertelorismus, benyomott orrgyök, gótikus szájpád, alacsony helyzetű fülkagyló
11	0	1	1	0.75 (Am 2.7)	-
12	2	0	2	0.375; 0.5	-
15	1	1	2	0.25; 0.5 (D 0.75, B+M+SC 0.45+0.0015+0.0045)	-
16	0	1	1	1.0 (Me 2.0)	-
20	1	0	1	<b>0.35</b>	Multiplex CA: Cong. inguinalis hernia + prominens occiput, belső epicanthalis redő, gótikus szájpád, köldöksérv, haemangioma
22	1	2	3	1.0 (D 0.075); 1.0 (D 0.055, M 4.0); <b>0.5</b>	Gastroschisis intestinalis atresiával
23	2	0	2	0.625; 0.5	-
24	0	1	1	<b>0.5 (M 1.4)</b>	Multiplex CA: Rejtett-heréjűség, jobb o.+ enyhe macrocephalia, benyomott széles orrgyök, aszimmetrikus fülkagylók, orális frenulum
26	0	2	2	<b>0.5 (D 0.1+ P 1.0); 1.0 (V+H 0.5+0.2)</b>	Multiplex CA: torticollis+ kettős hajforgó, gótikus szájpád, gingivobuccalis frenulum, rectus diastasis, széles mellbimbó
28	0	1	1	0.5 (P 0.6)	-
29	0	1	1	0.3 (D 0.15)	-
30	0	1	1	0.125 (F+A 3.5+2.1)	-
32	0	1	1	0.5 (D 0.2, M 4.0)	-
34	1	0	1	1.0;	-
36	1	1	2	<b>1.75 (C 12.0, N 0.7); 0.2</b>	Bronchialis stenosis
37	0	1	1	0.125 (Ph 0.5)	-
38	1	0	1	<b>0.5</b>	Multiplex CA: Cong. csípő dysplasia + prominens occiput, benyomott széles orrgyök, alacsony helyzetű fülkagyló., négy-ujjas barázda, köldöksérv, rectus diastasis
Total No.:	11	21	32		

A többi gyógyszer rövidítése (és zárójelben alkalmazásuk száma):

A = amobarbital (1)

Am = aminophenazon (1)

B+M+SG = butobarbital+hyoscyamin+secalis cornuti (1)

C = carbromal (1)

D = diazepam (10)

F+A = vas szulfát+aszcorbinsav (1)

M = meprobamat (4)

Me = metoprolol (2)

N = nitrazepam (1)

P = phenobarbital (3)

Ph = pholedrin (1)

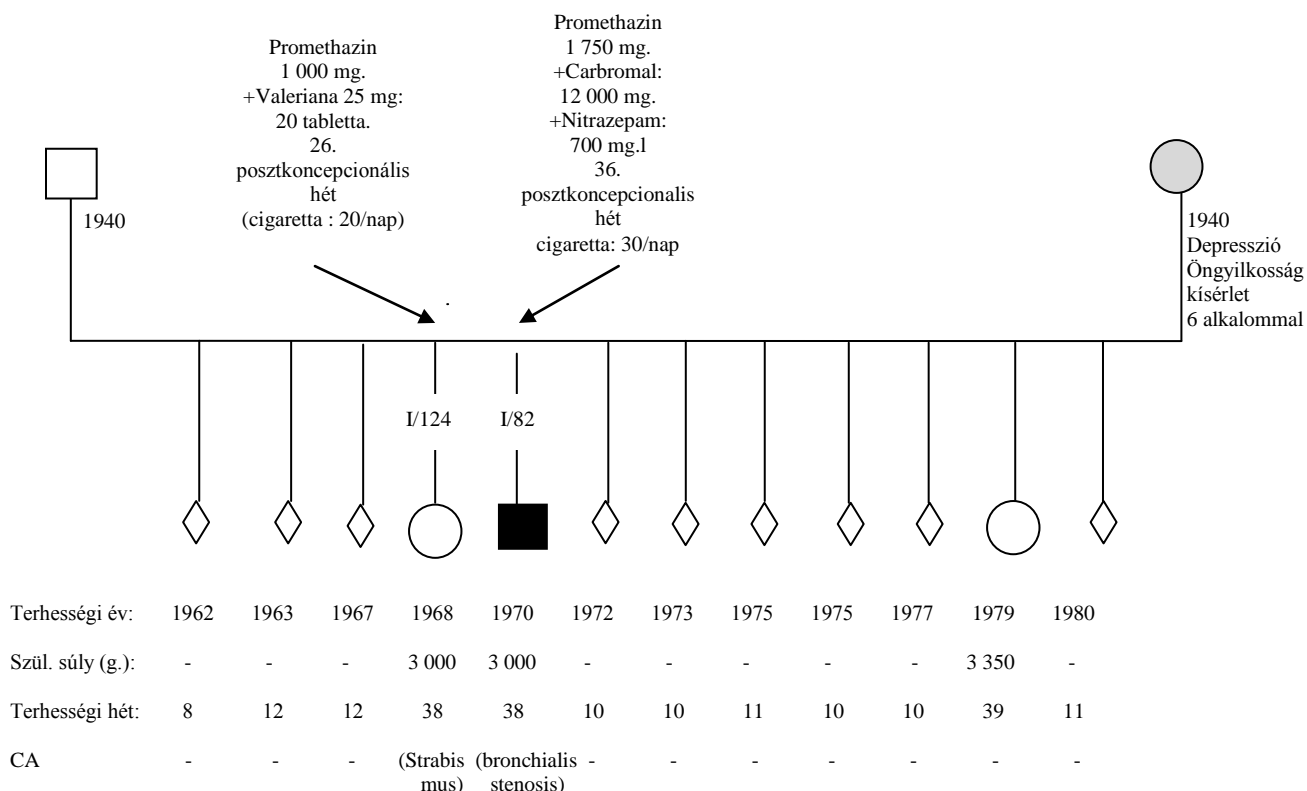
P+V = phenobarbital+valeriana (3)

V+H = valeriana+humulus lupus

A promethazin dózisa 125 és 1 750 mg között volt (ez 2 és 70 tabletta Pipolphent jelentett), így az átlag 544 mg (tehát 21,8 tabletta) volt. Leggyakrabban (11 terhes) 500 mg promethazinnal kíséreltek meg az öngyilkosságot, mivel egy dobozban 20 tabletta van. A 32 terhes közül 11 csak promethazinnal, míg 21 terhes promethazinnal és más gyógyszerrel együttesen kísérelte meg az öngyilkosságot.

A promethazinnal öngyilkosságot megkísérlők közül 1 nagyon súlyos, 19 súlyos, 6 közepesen súlyos és 6 enyhe mérgezést szenvedett el.

Külön megemlítem, hogy e 32 terhes között volt egy, aki a vizsgálati periódus alatt két különböző terhessége alatt kísérelt meg öngyilkosságot, és a bevett gyógyszerek egyike mindkét alkalommal a promethazin volt (3. ábra).



3. ábra. Terhes családfája, aki két különböző terhességben kísérelt meg öngyilkosságot

A 32 érintett gyermek közül 21 fiú és 11 leány volt, ez a 65.6%-os fiú többlet meghaladja a várt 51%-ot, de a különbség nem szignifikáns.

A 32 érintett gyermek közül 9-nek volt CA-ja és ez a 28.1%-os gyakoriság első pillanatban nagyon magasnak tűnik. Éppen ezért részletesen elemezni kell minden egyes esetet. E 32 terhes közül 11 a 3. és 12. posztkoncepcionális hét között kísérelt meg öngyilkosságot, és a CA-s gyermekek közül 3 született tőlük. A 3 gyermek közül két fiúnak rejtett-heréjúsége volt, aminek a diagnózisát csak akkor fogadták el, ha a születést követő 3. hónapban is fenn állt. A két fiú közül az egyiknek azonban a fivérében is hasonló CA volt, tehát náluk a rejtett-heréjúség familiáris halmozódást mutatott. A 3. érintett gyermek, ugyancsak fiú, multiplex CA-ban szenvedett, ahol a súlyos komplex cardiovascularis CA volt a meghatározó, de ehhez 5 minor anomália is társult. Az ő anyja a 10. posztkoncepcionális héten 28 tabletta Pipolphennel (700 mg) és 5 tabletta Valeriana compositával (ez 100 mg phenobarbitalt és 500 mg valerianat jelent) kísérelt meg öngyilkosságot.



Az említett 9 CA-s gyermek közül hatnak az édesanyja a fontosabb CA-k kritikus időszaka után, tehát a 10. posztkoncepcionális hetet követően kísérelte meg az öngyilkosságot.

Közülük kettő izolált CA volt: gastroschisis intestinalis atresiával és bronchialis stenosisal. A gastroschisis kialakulásának kritikus ideje a 10. és 14. posztkoncepcionális hét közé esik, a terhes azonban a 22. héten kísérelte meg az öngyilkosságot. A bronchialis stenosisos gyermek (aki emiatt 14-szer részesült kórházi kezelésben) anyja a 36. posztkoncepcionális héten követte el tettét, a légzőrendszer, így a bronchusok kialakulása viszont a 6. és 8. hét között van. Ezt a terhest súlyos unipoláris depresszióval kezelték és ő az, aki két terhessége alatt is megkísérelte az öngyilkosságot (lásd 3. ábra). A másik terhességéből egészséges lánya született.

A további négy érintett gyermeknek multiplex CA-ja volt, de ezek egyrészt nem voltak súlyosak (egy enyhe CA-hoz minor anomáliák társultak), másrészt a VRONY és FREKF szakemberei szerint szokatlan megnyilvánulásúaknak tűntek. Egy fiúnak a rejtett-heréjűséghez társult 4 minor anomália, de édesanyját epilepszia miatt kezelték. Egy multiplex CA-s lánynak a congenitalis csípő dysplasiáját az Ortolani-jel alapján kórismézték, ehhez 6 minor anomália társult, IQ-ja 100 körül volt. A harmadik multiplex CA-s fiúnak torticollisa és ehhez társuló 5 minor anomáliája volt. Végül a 4. multiplex CA-s fiúnál congenitalis inguinalis sérvet találtak, amit meg is operáltak és ehhez 5 minor anomália társult. E fiúnak az IQ-ja 85 körül volt. Az első és harmadik multiplex CA-s fiúgyermek anyja a terhesség alatt napi italozó volt, és ezeknek a gyermekeknek a minor anomáliái hasonlóságot mutattak a MAK-hoz, de azért pontosan nem feleletek meg e kórkép diagnosztikai feltételeinek. Testvéreiknek is az átlagosnál alacsonyabb volt az IQ-ja (85 körül) és voltak minor anomáliáik.

Az érintett 32 gyermeknek 34 testvére volt, és közülük 5 szenvedett CA-ban (XIV. táblázat). Ez 14,7%-os gyakoriságot jelent és ez nem volt szignifikánsan alacsonyabb, mint az érintett gyermekek CA-gyakorisága. Persze klinikus szemmel meglepő, hogy a kétszer akkora CA gyakoriság matematikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Kettőnek csípőízületi dysplasiája, kettőnek rejtett-heréjűsége (az egyiket már korábban említettem) és egynek dongalába (talipes equinovarus) volt, ami sebészi korrekcióra szorult.

XIV. táblázat. Az érintett gyermekek és testvéreik adatai.

Változók	Érintett gyermekek (N=32)		Testvérek (N=34)		Összehasonlításuk		Illesztett testvérek (N=32)		Összehasonlításuk	
	No.	%	No.	%	OR	95% CI	No.	%	OR	95% CI
Minőségi										
CA	9	28.1	5	14.7	1.7	0.5-5.1	5	15.6	2.2	0.6-7.4
Mentális retardáció	1*	3.1	1*	2.9	1.1	0.1-17.8	1	3.1	1.0	0.1-16.0
Kis súlyú újszülöttek	1	3.1	1	2.9	1.1	0.1-17.8	1	3.1	1.8	0.6-5.4
Koraszülöttek	3	9.4	2	5.9	1.7	0.3-10.6	1	3.1	3.0	0.3-28.8
Mennyiségi										
Születési súly (g)	3,052 ± 350		3,131 ± 533		t = 0.7	p = 0.48	3,070 ± 389		t = 0.2	P = 0.85
Magzati életkor (hét)	37.2 ± 1.9		37.0 ± 1.6		t = 0.4	p = 0.66	37.1 ± 1.5		t = 0.3	P = 0.80
	érintett gyermekek (N=25/20)		testvérek (N=22/14)							
Becsült										
Értelmi szint	AM M	UM VL	AM M	UM VL			-	-	-	-
No.	5 13	6 1	2 14	4 2	$\chi^2_{3}=1.9$	p = 0.60	-	-	-	-
Átlag ± S.D. (IQ)	98.4 ± 11.2		96.4 ± 10.5		t = 0.6	p = 0.53	-	-	-	-
Magatartás	N +	++ +++	N +	++ +++	$\chi^2_{2}=1.6$	p = 0.45	-	-	-	-
No.	11 9	0 0	8 5	1 0			-	-	-	-

\*a testvér mentális retardációját az ún. X-hez kötött fragilis X kórkép okozta

A XIV. táblázatban foglaltam össze az érintett gyermekek és testvéreik egyéb születési adatait, valamint az értelmi fejlődésüket és magatartásukat jelző becsléseket. Az érintett gyermekek között egy értelmi fogyatékos volt, akinek az anyja 125 mg promethazinnal és két terhesség alatti táplálkozási kiegészítéssel (vassal és C-vitaminnal) kísérlete meg az öngyilkosságot a 30. posztkoncepcionális héten. Nagyon fontos azonban, hogy fivére is értelmi fogyatékos volt, mindkettő az ún. fragilis X kórképben szenvednek, tehát értelmi fogyatékoságuknak nincs köze édesanyjuk öngyilkossági kísérletéhez.

Az érintett gyermekek átlagos születési súlya és terhességi ideje a születéskor nem tért el szignifikánsan a testvéreikétől. Az értelmi fejlődést 25 érintett gyermekben és 22 testvérükben tudták becsülni az alkalmazott tesztek alapján. Sem az átlagban, sem az értékek eloszlásában nem volt értékelhető különbség. A magatartást 20 érintett gyermekben és 14 testvérben vizsgálták és ebben sem találtak értékelhető különbséget az öngyilkossági kísérletet követő terhességből született gyermekek és a hasonló szomorú eseménynek ki nem tett testvéreik között.

#### *Az eredmények értelmezése*

Az extrém nagy dózisú promethazinnal öngyilkosságot megkísérlő terhesek gyermekeiben a CA-k előfordulása nem volt gyakoribb, és ez a promethazin humán teratogenitása ellen szól. A magzati súly növekedésében sem volt visszamaradás, ezért a klasszikus fetotoxikus hatás is kizárható. Legfontosabbnak azonban azt tartom, hogy az értelmi fejlődésben nem mutatkozott visszamaradás és a magatartászavarok nem váltak gyakoribbá, így a promethazin neurotoxikus hatása sem igazolható.

#### **Általános értékelés**

A promethazin teratogenitását állatkísérletben ellenőrizték (Druga et al., 1980). Terhesekben a magyar vizsgálat nem igazolta teratogén vagy fetotoxikus hatását (Czeizel et al., 1999).

A FREKF anyagában most sem igazolódtott a promethazin teratogenitása. Az öngyilkosságot megkísérlő terhesek érintett gyermekeiben sem volt gyakoribb a CA-k és a kis súlyú újszülöttek előfordulása. E kutatásaink nem igazolták tehát a promethazin teratogén és fetotoxikus, beleértve neurotoxikus hatását.

#### **TARDYL**

A Tardyl azok közé a gyógyszerek közé tartozik, amelyek alkalmazásakor több komponens együttes hatásával kívánják hatványozott orvosi célt elérni. A Tardyl 3 komponensű gyógyszer: amobarbitált, glutethimidet és promethazint tartalmaz. Az amobarbitál a barbiturátok csoportjába tartozó hypnoticum és szedatívum. A glutethimid is szedatívum és hypnoticum, elsősorban insomniára kezelésére alkalmas. A promethazin főleg antihisztamin, kisebb mértékben antimuszkarin és szedatív hatású, emellett szerotonin-antagonista tulajdonsága is van.

A Tardyl az EGIS gyógyszergyár terméke, egy tablettában 125 mg amobarbitált, 125 mg glutethimidet és 7,5 mg promethazint tartalmaz.

### A.) Az analitikai epidemiológia modell: a klinikai dózisok eset-kontroll értékelése

A FREKF, 1980–1996 anyagában a 22 843 eset közül, 21-nek (0,09%-nak) az édesanyja részesült Tardyl kezelésben a terhesség alatt. A kontroll csoport 38 151 újszülöttet tartalmazott, és közöttük 57-nek (0,15%-nak) az édesanyját kezelték Tardyllal a vizsgált terhesség folyamán. A legtöbb terhes orálisan naponta 1-2 tablettát szedett be, a kezelés átlagosan 1,9 hónapig tartott az esetek és 3,6 hónapig a kontrollok édesanyjánál. A 21 eset közül 6-nak (28,6%) édesanyja szedte a Tardylt az első trimeszterben, de a csúcs a VII. és VIII. hónapban fordult elő, mivel 9 (42,9%) terhes ekkor kezdte szedni. Az 57 kontroll édesanyjában a Tardyl szedés kezdete eltért az esetek kapcsán említett értékektől: 19 (33,3%) szedte az első trimeszterben, de a legtöbb terhes, 10 (17,5%) a IV. hónapban kezdte el szedni és a következő maximum a VI. és VII. hónapban fordult elő 16 (28,1%) terhesben.

A 21 eset édesanyja közül 18-an (85,7%) a Tardyl szedést csak a kérdőívben jelezték. Az 57 kontroll édesanyja közül 40 (70,2%) tájékoztatott minket a Tardyl szedéséről a vizsgált terhességben. Így csupán 3 eset és 17 kontroll édesanyja esetében volt orvosilag dokumentált a Tardyl szedése a terhesgondozási könyvecskében. A magyarázat nyilvánvalóan az, hogy a Tardylt nem terhességi komplikációk, hanem főleg alvászavar miatt szedték, ezért a Tardylt nem a terhesgondozó orvosa, hanem a házi/körzeti orvos írta fel.

A XV. táblázatban a Tardyllal kezelt terhesek és nem-kezelt terhesek (mint referencia minta) személyi adatai mutatom be. Nem találtunk számottevő különbséget a kezelt és nem kezelt terhesek átlagos életkorában, noha a kezelték valamivel idősebbek voltak. Az átlagos szülési sorrend ellentétes képet mutatott: az esetek kezelt anyjánál ez alacsonyabb volt, mint a nem kezeltékben, ezzel szemben a kontrollok kezelt édesanyjában meg magasabb. Hasonló eltérés mutatkozott a házások arányában és a foglalkozási megoszlásban. Az esetek két csoportját összehasonlítva a kezelték között nem-házias nem fordult elő és az értelmiségiek, hivatalnokok aránya magasabb volt. Ezzel szemben a kontrollok csoportjában a nem-háziasok aránya a kezelték között volt magasabb, az értelmiségi és hivatalnok nők pedig a kezeltékben voltak ritkábbak.

Mindezekből nehéz általános tanulságot levonni, az azonban állítható, hogy az esetek és kontrollok kezelt édesanyjai mind a Tardyl terhesség alatti szedésének elkezdésében, mind demográfiai-szociális jellegzetességeikben különböztek.

XV. táblázat. Az esetek és kontrollok anyjának főbb jellemzői a Tardyllal kezelt és nem kezelt (mint referencia minta) csoportban

Anyai változók	Esetek anyja				Kontrollok anyja			
	Nem kezelt (N = 22 822)		Kezelt (N = 21)		Nem kezelt (N = 38 094)		Kezelt (N = 57)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Mennyiségi</b>								
Anyai életkor (év)								
≤ 19	2 505	11,0	1	4,8	3 269	8,6	8	14,0
20 – 29	15 578	68,3	15	71,4	27 569	72,4	33	57,9
≥ 30	4 739	20,8	5	23,8	7 256	19,0	16	28,1
Átlag ± S. D.	25,5±5,3		25,7±5,5		25,5±4,9		26,5±5,5	
Szülési sorrend								
1	9 497	41,6	10	47,6	16 302	42,8	18	31,6
≥ 2	13 325	58,4	11	52,4	21 792	57,2	39	68,4
Átlag ± S. D.	1,9±1,1		1,4±0,6		1,7±0,9		2,0±1,1	
<b>Minőségi</b>								
Nem házas								
	1 269	5,6	0	0,0	1 469	3,9	3	5,3
Foglalkozás								
Értelmiségi	1 974	8,6	3	14,3	4 417	11,6	6	10,5
Hivatalnok	5 091	22,3	6	28,6	10 251	26,9	14	24,6
Szakmunkás	6 496	28,5	5	23,8	11 894	31,2	14	24,6
Betanított munkás	4 194	18,4	3	14,3	6 147	16,1	14	24,6
Segédmunkás	1 773	7,8	3	14,3	2 183	5,7	4	7,0
Háziasszony	2 405	10,5	1	4,8	2 350	6,2	4	7,0
Egyéb	889	3,9	0	0,0	852	2,2	1	1,8

A Tardyllal kezelt terhesek újszülöttjeinek születési adatait csak az 57 kontrollban mutatom itt be, mivel a CA-k ezekre sokkal drasztikusabb hatással vannak, mint a Tardyl maga. Az 57 kontroll közül 33 fiú, 24 lány volt. A kontroll újszülöttek átlagos terhesség kora a születéskor valamivel hosszabb volt, mint a magyar népességet reprezentáló mintában ( $39.7 \pm 2,2$  vs.  $39,4 \pm 2,1$  hét). E kontrollok átlagos születés súlya viszont valamivel alacsonyabb volt a referencia mintában talált értéknél ( $3 250 \pm 622$  vs.  $3 276 \pm 511$  gramm). A koraszületési gyakoriság (7,0% vs. 9,2%) és kis súlyú újszülöttek gyakorisága (7,0% vs. 5,7%) összhangban volt ezekkel az alapértékkel.

A 21 eset CA-inak megoszlása érdekes képet mutat: csont- és izomrendszer CA-k 5, idegcső-záródási CA-k (anencephalia-spina bifida aperta) 3 esetben, poly/syndactylia 3 esetben, míg a többi CA (cong. hydrocephalia, szájpadasadék, nyelvcső záródási CA, gyomor transzpozíció, cong. pylorus stenosis, hypospadiasis, rejtett-heréjűség, dongaláb, multiplex CA) 1-1 esetben fordultak elő. Az utóbbiak ritkaságuk miatt nem hozhatok kapcsolatba a terhes Tardyl kezelésével. A multiplex CA komponensei: légcső szűkület, intestinalis atresia és pseudohermaphroditismus volt. Az idegcső-záródási CA-k nem mutattak összefüggést a terhes Tardyl szedésével (OR és 95% CI: 1,7, 0,5-5,3), ráadásul egy-egy terhes a IV. és VI. hónapban kezdte szedni a Tardylt, pedig e CA kritikus időszaka a II. hónapban van. A poly/syndactylia (2 polydactylia, 1 syndactylia) sem mutatott összefüggést a terhes Tardyl szedésével (OR és 95% CI: 1,2, 0,4-3,7), egy terhes amúgy is a VI. hónapban kezdte szedni a Tardylt, pedig e CA csoport kritikus időszaka a II.-III. hónapban van. Az 5 csont- és izomrendszer CA azonban figyelmet érdemel, ezért részletesen elemzem ezeket. Az 5 eset közül négynek torticollisa, egynek pectus excavatum volt. A FREKF anyagában 315 esetnek van torticollisa, ez az összes eset 1,37%-a, ezzel szemben a Tardyllal kezelt terhesek 21 esete

között ez az arány 19,05%, vagyis 14-szer magasabb. Ezt az összefüggést az eset-illesztett kontroll összehasonlítás is megerősítette (OR és 95% CI: 5,9, 1,6-11,4). Mind a 4 torticollisos eset anyja a terhesség második felében szedte a Tardylt, és ennek az enyhe CA-nak a terhesség utolsó hónapjaiban van a kritikus időszaka. Arról nincs tudomásunk, hogy e gyermekek konzervatív vagy sebészi kezelésben részesültek-e Ugyanakkor mind a 4 torticollis eset anyjának Tardyl szedése saját retrospektív kérdőíves válaszukon alapszik.

#### *Az eredmények értelmezése*

A Tardylt a vizsgált időszakban ritkán szedték, de azért a FREKF anyaga alkalmasnak tűnik esetleges teratogén hatásának értékelésére. A teljes anyag elemzésekor a Tardylnak a terhesség második felében történő szedése után a csont- és izomrendszeri CA-k gyakrabban fordultak elő, és a 4 torticollisos esetre voltak visszavezethetőek. Ugyanakkor ezt az összefüggést az esetleges ok-okozati hatáson túl inkább két dolog magyarázhatja.

Az egyik ok az emlékeztetozítás. Amint az előző fejezetben említettem, azok az anyák akik CA-s gyermeket szülnek, sokat gondolkoznak az általuk feltételezett kiváltó okokon, főleg gyógyszereken. Akiknek CA nélküli gyermekük születik, eszükbe sem jut töprengeni a terhesség alatt bevett gyógyszereken, ők igen pontatlanul emlékeznek kikérdezéskor. Jól mutatja a különbséget, hogy az orvosilag dokumentált Tardyl szedés mennyivel gyakoribb volt a kontrollokban. Pedig nem erről van szó, hanem arról, hogy az esetek anyjai sokkal gyakrabban említették a Tardyl szedését, és emiatt alakult e két arányszám ilyen formában. Az emlékeztetozítás ellen a Tardyl szedéssel kapcsolatban is a korábbi fejezetben (l. promethazint szedők eredményeinek értékelése) említett módon védekezhetünk. Kivételt képez, hogy a FREKF anyagában egyetlen Down kóros gyermek anyja sem szedett Tardylt terhessége alatt, így ezzel a csoporttal nem hasonlíthatók össze az eredmények.

A másik gyakori hiba, hogy nem veszik figyelembe a szintén korábban említett *véletlen* hatását („multiplex tesztिंग effektus”) és nem kizárt, hogy ez magyarázhatja a torticollis gyakoribb előfordulását anyagunkban.

Összefoglalásképpen azt írhatom le, hogy a klinikai dózisokban a terhesség alatt alkalmazott Tardyl kezelés után az összes CA gyakorisága nem emelkedett, de a torticollis magasabb előfordulása a Tardyllal kezelt terhesek gyermekeiben további vizsgálatot igényel.

#### **B.) Katasztrófa epidemiológiai modell: extrém nagy dózisok értékelése**

A BÖTKP 1 044 terhese közül 74 (7,1%) kísérelt meg öngyilkosságot Tardyllal. E 74 asszony terhességi kimenetelének értékelésekor kiderült, hogy 1 asszony visszautasította a kutatásban való részvételt, 1 hamis címet adott meg, ezért megtalálhatatlan volt, 27 megszakította terhességét, 18 terhesség magzati halálalozással végződött (ezen belül a nagyon korai magzati veszteség, ún. kémiai terhességek és a szokásos spontán vetélések száma 12 és 6 volt), ezért csak 27 terhes szülte meg magzatát, őket tudtuk megvizsgálni.

Ennek a 27 terhesnek a jellemző adatait a XVI. táblázatban foglaltam össze.

XVI. táblázat. A 27 Tardyllal egyedül vagy más gyógyszerrel kombinálva öngyilkosságot megkísérlő terhes és a referencia mintának számító összes terhes minta fontosabb adatai. Ezen kívül e táblázatban újra bemutatom az amobarbitállal, glutethimiddel és promethazinnal (vagyis a Tardyl komponenseivel) öngyilkosságot megkísérlő terhesek adatait.

Anyai változók	Tardyl® (N=27)	Összes terhes (N=38,151)	Összehasonlítás	Amobarbitál (N=14)	Glutethimid (N=16)	Promethazin (N=32)
Életkor, év (átlag, $\pm$ S.D.)	22,4 $\pm$ 5,4	25,4 $\pm$ 4,9	t=2,9; p=0,004	22,8 $\pm$ 6,1	26,1 $\pm$ 7,5	22,9 $\pm$ 5,3
Szülési sorrend(átlag $\pm$ S.D.)	1,6 $\pm$ 0,9	1,7 $\pm$ 0,9	t=0,9; p=0,35	1,5 $\pm$ 0,8	2,0 $\pm$ 1,3	1,9 $\pm$ 1,2
Házasság (%)	63,0	96,1	$\chi^2_1=79,7$ p<0,0001	50,0	50,0	53,1
Szociális-gazdasági helyzet						
Jó (%)	7,4	38,0	} $\chi^2_2=20,3$ p<0,0001	7,1	12,5	9,4
Közepes (%)	22,2	30,6		35,7	37,5	37,5
Rossz (%)	70,4	31,4		57,1	50,0	53,1
Cigarettafüvő (%)	51,9	18,9*	-	57,1	43,8	62,5
Rendszeres/napi italozó (%)	29,6	1,6*	-	21,4	31,3	18,8

\* Ezek az adatok annak a 3 022 terhesnek cigarettázását és italozását tükrözik, akiket otthon meglátogattak és a családtagok független kikérdezése, majd az ún. családi konszenzus alapján állapították meg ezeket az értékeket.

Az öngyilkosságot megkísérelt terhesek életkora alacsonyabb volt, mint az összes terhesé, a fiatal korosztály (19 év és alatt) nagyobb részesedése miatt (37,0% vs. 8.6%). Ezzel szemben az átlagos szülési sorrendben nem volt szignifikáns eltérés. A házasok aránya sokkal alacsonyabb volt és ez gyakorta társult rossz szociális-gazdasági helyzettel. Az öngyilkosságot megkísérlő terhesek több mint a fele cigarettázott és csaknem minden harmadik rendszeres/napi italozó volt.

A 27 Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő terhes által bevett tabletták száma 10 és 60 között volt, így az átlag  $24,1 \pm 11,5$ , ami 3 012,5mg amobarbitált és glutethimidet, valamint 180,75 mg promethazint jelent. A 27 terhes közül 19 csak Tardylt használt, míg másik 8 nő más gyógyszerrel, elsősorban benzodiazepinekkal kombinálta a Tardylt. Az önmérgezés súlyosságát tekintve 3 nagyon súlyos, 19 súlyos, 2 közepes, 3 enyhe volt

A 27 érintett gyermek közül 14 (51,9%) fiú, 13 leány volt. Kettőnek volt CA-ja. Az egyik fiúgyermeknek bal oldali rejtett-heréjűsége volt. Anyja a 20. héten 40 tablettát Tardyllal kísérelt meg öngyilkosságot, de ezen CA-nak a kritikus időszaka a terhesség utolsó hónapjaiban van. A másik érintett fiúgyermeknek MAK-ja volt, az enyhe microcephaliához 3 olyan minor anomália: lapos occiput, elsimult philtrum, vékony felső ajak társult, amelyek jól megfelelnek a MAK diagnosztikai kritériumának. Emellett IQ-ja 68 volt. A pánik betegségben szenvedő és naponta italozó anyja a terhesség 16. hetében kísérelt meg öngyilkosságot 20 tablettát Tardyllal és 10 tablettát glutethimiddel (2 500 mg).

Említést érdemel, hogy a 27 terhes közül hatan a 3. és 10. posztkoncepcionális hetek közötti időszakban, tehát a legtöbb súlyos CA kritikus időszakában, kíséreltek meg öngyilkosságot, de egyetlen gyermekben sem fordult elő CA.

A 27 érintett gyermeknek 46 testvére volt, és közülük kettőnek (4,4%) volt CA-ja, még pedig nyelőcső elzáródás trachea fistulával és MAK. Így az ő CA gyakoriságuk nem tér el szignifikánsan az érintett gyermekek CA-inak értékétől. Az adatok későbbi elemzése miatt fontos megjegyezni, hogy a testvérek születéséhez vezető terhességben 25 anya (54,3%) cigarettázott és 13 (28,3%) rendszeresen/naponta italozott.



XVII. táblázat. Az érintett gyermekek és testvéreik legfontosabb orvosi adatai

Változók	Érintett gyermekek (N=27)				Testvérek (N=46)					Összehasonlítás	
	No.	%			No.	%				OR	95% CI
Minőségi CA	2	7,4			2	4,4				1,8	0,2 – 13,9
Értelmi fogyatékos	8	29,6			0	0,0				-*	-*
Kis súlyú újszülött	4	14,8			7	15,2				1,0	0,3 – 3,8
Koraszülött	6	22,2			8	17,4				1,6	0,6 – 5,5
Mennyiségi	Átlag	S.D.			Átlag	S.D.				t =	p =
Születési súly (gr)	2 883	55			2 895	67				0,10	0,94
Magzati életkor (hét)	36,4	2,8			36,8	2,9				0,08	0,79
	érintett gyermekek (N=22/16)				testvérek (N=20/16)						
Becsült											
Értelmi szint	AM	M	UM	MR	AM	M	UM	VL	MR	$\chi^2_{2=3,1}$	p = 0,38
No.	3	7	4	8	4	12	4	0	0		
IQ átlag $\pm$ S.D.	82,2 $\pm$ 20,0				100,0 $\pm$ 9,7					t = 3,8	p = 0,04
Magatartás	N	+	++	+++	N	+	++	+++		$\chi^2_{2=8,3}$	p = 0,03
No.	4	4	3	5	9	6	1	0			

\*  $\chi^2_1 = 79,3$  p < 0,0001

Mint a XVII. táblázat adatiból látszik az érintett gyermek átlagos születési súlya nem volt alacsonyabb és születéskori magzati életkora nem volt rövidebb, mint a testvéreiké. A magzati életkor specifikus születési súlyok sem utaltak méhen belüli növekedés visszamaradásra.

E kutatás nem várt eredménye szerint a 27 érintett gyermek közül 8 értelmi fogyatékos volt, ez a 29,6%-os gyakoriság meglehetősen magas. Az értelmi fogyatékoság első kritériuma már a 70 alatti IQ felismerése után valószínű volt. A második kritérium teljesülése miatt – nevezetesen, hogy ezek a gyerekek nem képesek az általános iskola elvégzésére az illetékes szakemberek véleménye alapján-, kivárták a gyermekek iskolás korát. Mindegyikük kisegítő/gyógypedagógiai iskolába járt, vagy egészségügyi gyermekotthonba került. A 8 értelmi fogyatékos gyermek fontosabb adatait a XVIII. táblázatban foglaltam össze.

XVIII. táblázat. a Tardyllal önmérgezést elkövetett terhések érintett gyermekei közül a mentálisan retardáltak és mérsékelt magatartási zavarban szenvedők adatai

Periódus/ Szám	Öngyilkos kísérlet			Érintett gyermek				Mentális retardáció			Magatartás	Életkor (év)	Italozás	Anya Cigarettazás/ nap	Egész- ségi állapot	Megjegyzés	
	Tardyl (tbl)	Más gyógy-szer	Terhessé gi kor (hét)	Nem	Születési- súly (gr)	Születési- kor (hét)	CA (Minor anomália)	IQ	Karyo- typus	Diagnózikor életkora (év)							Becsült kóreredet
I/86	40	0	20	F	2 000	33	<b>Rejtett- heréjűség (0)</b>	60	46,XY	13	Tardyl	NE	24	0	40	Ismételt suicidium	6 testvér, egyik I/41 másik testvér: 115 IQ
I/41	30	Igen*	20	F	2 650	39	0 (0)	65	46,XY	15	Tardyl®+ Phenobarbital	+++	21	0	40	Ismételt suicidium	6 testvére, egyik I/86, másik testvér: 115 IQ
II/29	20	0	18	L	2 850	35	0 (NI)	65	NI	6	Tardyl®/alkohol	+++	19	Rendszeres	20	-	ÉGy: gyermekotthonban, nincs testvére
II/81	30	0	18	F	2 550	36	0 (NI)	55	NI	6	Tardyl®/alkohol	+++	19	Napi	20	-	ÉGy: gyermekotthonban, nincs testvére
II/107	40	0	14	L	2 750	37	0 (NI)	69	NI	6	Tardyl®	+	28	0	0	-	2 testvér, egyik: 100 IQ
III/107	20	0	17	L	2 550	37	0 (zománc hypoplasia)	55	46,XX	6	Tardyl®/alkohol	+++	18	Napi	30	Ismételt suicidium	Nincs testvér
III/572	20	Igen**	16	F	2 500	38	<b>MAK</b>	68	46,XY	6	Tardyl®+ glutethimide /alkohol	++	25	Napi	20	Pánikbetegség	2 testvér, egyik: 100 IQ másik: 85 IQ MAK
III/603	20	0	16	L	1 500	30	0 (benyomott széles orrgyök, umbilicalis hernia)	60	46,XX	6	Tardyl®/alkohol	+++	22	Napi	10	-	2 testvér
<b>Mérsékelt magatartás zavar</b>																	
II/91	20	0	21	L	2 400	31	0 (NI)	85	NI	6	Tardyl®	++	24	0	20	-	2 testvér, egyik: 100 IQ; másik: 85 IQ
III/185	20	0	28	F	3 450	39	0 (Benyomott orgyök, zománc hypoplasia)	85	46,XX	6	Tardyl®/alkohol	++	22	Napi	0	-	2 testvér, egyik: 100 IQ, másik: NI

\*Valeriana composita® (phenobarbital 600 mg + valeriana 3,000 mg)  
\*\*Glutethimid 2,500 mg

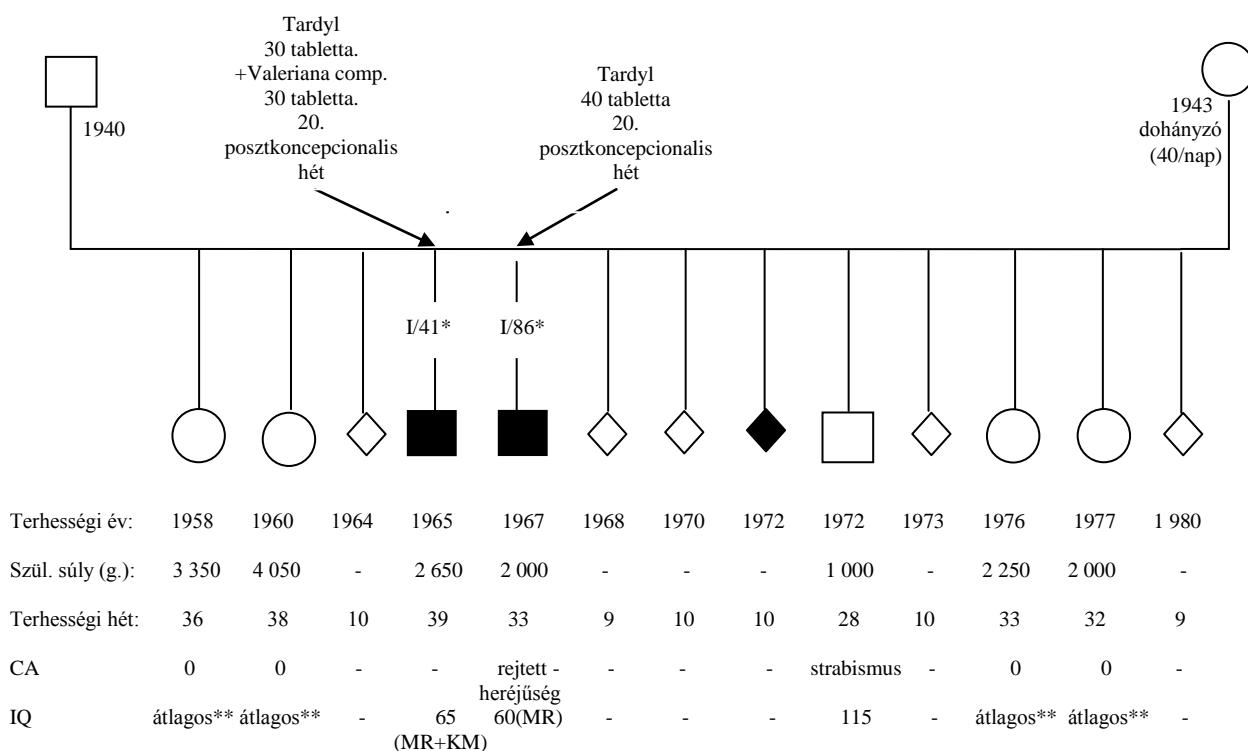
F: fiú; L: leány  
NI = nem ismert

ÉGy=érintett gyermek  
MAK = magzati alkohol kórkép

A 8 értelmi fogyatékos gyermek anyja közül 6 egyedül Tardyllal követte el öngyilkossági kísérletét, közülük 4 terhes 20 tablettával. Egy doboz Tardyl®-ban ugyanis 20 tabletta van. A nyolc terhes közül négyen naponta, az ötödik rendszeresen italozott, de hárman nem fogyasztottak alkoholos italokat terhességük alatt. Fontos megjegyezni, hogy a 8 értelmi fogyatékos gyermek közül egyben lehetett csak a MAK diagnózisát felállítani. Közülük ötnél történt kromoszómavizsgálat, de semmiféle aberrációt nem találtak. Két gyermek intézetben volt, náluk nem engedélyezték a kromoszómavizsgálatot de látható CA-val nem rendelkeztek.

Nagyon tanulságos a 4. ábrán bemutatott családja. Az anya erős cigarettázó volt, de alkoholos italokat – több családtag egyöntetű véleménye szerint – terhessége alatt nem fogyasztott. 13 terhessége közül kettőben kísérelt meg öngyilkosságot. Az egyik 1965-ben történt, ekkor a 20. héten 30 tabletta Tardylt és 30 tabletta Valeriana Composita®-t vett be. A terhesség 39. hetében 2 650 grammal született fiánál igen súlyos magatartászavarral társult enyhe értelmi fogyatékos volt megállapítható. Nagyon agresszív kriminális tettei miatt már tizenéves korában börtönbe került. A másik érintett fiú 1967-ben a 33. terhességi héten 2 000 grammal látta meg a napvilágot. Anyja megint a terhesség 20. hetében 40 tabletta Tardyllal kísérelt meg öngyilkosságot. Fiában rejtett-heréjúséget kórisméztek. (Ő ezért említésre került a CA-k között.) Közepesen súlyos értelmi fogyatékos lett, ami magatartási zavarral is társult, ennek következményei azonban elmaradtak bátyjéétól. Az asszony további 5 terhességét szociális indokok miatt megszakította, egyet pedig a 10. héten spontán elvetélt. Viszont 4 élő leánya az iskolai teljesítménye alapján átlagos értelmi szintű, és magatartásukkal sincs probléma (Náluk nem lehetett elvégezni a szükséges vizsgálatokat.) A harmadik fiú a terhesség 28. hetében, 1000 grammal született és strabizmusa van. A nála elvégzett IQ vizsgálat azonban 115 körüli értéket adott. Ez a családja tehát erősen sugallja, hogy a terhesség alatt öngyilkossági célból bevett nagy adagú Tardyl állhat a két fiú értelmi fogyatékoságának és magatartási zavarának a hátterében.

4. ábra. Terhes családfája, aki két különböző terhességben kísérelt meg öngyilkosságot



\*projekt első periódusa, érintett gyermek sorszámaival

\*\*iskolai teljesítmény és családi vélemény alapján

MR=mentális retardáció, KM=kriminális magatartászavar

Tardyl = amobarbital 125mg  
glutethimid 125mg  
promethazin 7,5 mg

Valeriana comp.= phenobarbital 20mg  
valeriana 100mg

A 27 érintett gyermek 46 testvére közül senki nem volt értelmi fogyatékos, egy kivétellel mindegyikük képes volt az általános iskola végzésére. A kivételt a MAK-ban szenvedő fiú jelentette.

Az érintett gyermekekben és testvéreikben az értelmi szint alakulása összhangban van az értelmi fogyatékoság előfordulásában talált szembetűnő különbséggel. Két érintett gyermeknek volt nagyon alacsony az IQ-ja, egyikük a MAK-ban szenvedő fiú, ők sem voltak képesek az általános iskolában kettőnél több osztály elvégzésére. Náluk három, ill. négy alkalommal történt IQ becslés, végül az angol cikk lektorainak véleménye alapján ők is az MR diagnózist kapták. Ezzel szemben a 20 vizsgált testvérnél nem találtak ilyen alacsony értelmi szintet. Mindezek miatt az érintett gyermekek átlagos IQ-ja számottevően alacsonyabb volt, mint a testvéreiké.

A következő lépésben a 8 értelmi fogyatékos érintett gyermek esetében megvizsgáltam, hogy anyjuk a terhesség melyik hetében kísérelte meg az öngyilkosságot Tardyl-lal (XIX. Táblázat).

XIX. táblázat. Az érintett gyermekek értelmi szintjének összefüggése az öngyilkossági kísérlet idejével, terhességi hetekben, továbbá a táblázat jobb oldalán a nem-italozó és italozó terhesek érintett gyermekeinek és az ő testvéreiknek adatai

Értelmi szint (Átlagos IQ)	Terhességi hetek			Öngyilkosságot megkísérülő terhesek			
	7 – 12 (N=8)	13 – 24 (N=13)	25 – 38 (N=6)	Nem-italozó Érintett Testvér gyermek (N=19)	Italozó Érintett Testvér gyermek (N=12)	Italozó Érintett Testvér gyermek (N=8)	Italozó Érintett Testvér gyermek (N=12)
	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.
AM	1	0	2	3	4	0	0
M	5	0	2	7	9	0	3
UM	0	3	1	1	1	3	3
MR	0	8	0	3	0	5	0
Együtt *	6	11	5	14	14	8	6
IQ, Átlag	110,3	<b>69,5</b>	103,0	95,4	103,2	<b>82,5</b>	92,5
S.D.	7,2	<b>11,5</b>	12,5	11,8	7,7	<b>5,0</b>	8,2
Összehasonlítás	$\chi^2_4 = 30,8; p < 0,0001$ <b>Fisher p &lt; 0,0001</b>			<b>Érintett gyermek</b> $\chi^2_3 = 9,3; p = 0,02; \text{Fisher } p = 0,02$			

\*Az értékelt érintett gyermekek száma.

Mint kiderült, minden érintett gyermek, aki értelmi fogyatékos volt, olyan anyától született, aki terhessége 14. és 20. hete között követte el öngyilkossági kísérletét, vagyis a terhesség második trimeszterében. Az ebben a trimeszterben Tardyllal öngyilkosságot megkísérülő terhesek gyermekeinek átlagos IQ értéke is ennek megfelelően szignifikánsan alacsonyabb volt.

A következő lépésben az italozó és nem-italozó terhesek érintett gyermekeinek és testvéreinek értelmi szintjét hasonlítottuk össze (XIX. Táblázat). A nem-italozó terhesek gyermekeinek IQ-ja magasabb volt, mint az italozó terhesek gyermekeié, ez az alkoholnak az agy fejlődésére gyakorolt ártalmas hatását egyértelműen igazolja. Viszont mind az italozó, mind a nem-italozó terhesek érintett gyermekeinek átlagos IQ értéke – különösen az italozó terhesek esetében – is sokkal alacsonyabb volt, mint a testvéreiké, ez pedig a Tardyl neurotoxikus hatását bizonyítja.

Az érintett gyermekek magatartásának vizsgálata is megerősítette a Tardyl neurotoxikus ártalmasságát. A magatartást 16 érintett gyermekben és 16 testvérben tudták megvizsgálni. A 8 értelmi fogyatékos gyermek közül öten súlyos, egyikük közepes és egyikük enyhe magatartászavarban szenvedett (a nyolcadik MR esetén nem lehetett becsülni a magatartászavart), pedig a súlyos magatartás zavar nem jellemző az értelmi fogyatékosokra. További két érintett gyermeknek volt közepes magatartászavara. Mindezekkel szemben a 16 testvér közül csak egynek volt magatartászavara, közepes szintű.

Összességében a 27 érintett gyermek közül 8 értelmi fogyatékos volt, amely a minta 29,6%-át jelenti. Ha ehhez még hozzá vesszük a két közepes magatartászavarú gyermeket, számuk 10-re emelkedik és ez 37,0%-nak felel meg. Ezzel szemben a testvérek között értelmi fogyatékos nem volt, összesen egy gyermeknél derült fény közepes magatartászavarra, amely a 2,1%-ot jelent. Ezt a 2,1%-os értéket kell szembe állítani az említett 37,0%-al, és akkor igen jelentős különbséggel szembesülünk (OR és 95%-os CI: 27,6, 3,3-232,4).

Végül érdemes összehasonlítani a Tardyllal és ennek három komponensével külön-külön öngyilkosságot megkísérlő terhesek érintett gyermekeiben az értelmi fogyatékoság és magatartás zavarok gyakoriságát, valamint értelmi szintjük eloszlását (XX. Táblázat).

*XX. táblázat. Az értelmi fogyatékosok és magatartás zavarok gyakorisága, illetve az értelmi szint eloszlása az öngyilkosságot amobarbitállal, glutethimiddel, promethazinnal és Tardyl®-lal elkövetett terhesek érintett gyermekeiben.*

Változó	Amobarbital (N=14)		Glutethimid (N=16)		Promethazin (N=32)		Tardyl® (N=27)					
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%				
Értelmi fogyatékos	0	0.0	0	0.0	1*	3	8	29,6				
Érintett gyermekek	(N=11/8)		(N=14/12)		(N=25/20)		(N=22/16)					
Becsült												
Értelmi szint	AM	M	UM	AM	M	UM	AM	M	UM	AM	M	UM
No.	0	9	2	3	9	2	5	13	6	3	7	4
IQ, átlag ± S.D.	96,4 ± 8,4			100,4 ± 10,8			98,4 ± 11,2			82,2 ± 20,0		
Magatartás	N	+	++	+++	N	+	++	+++	N	+	++	+++
No.	5	2	0	1	8	3	1	0	11	9	0	0
										4	4	3
												5**

\*Mind az érintett gyermek, mind fivérének értelmi fogyatékoságát X-hez kötött fragilis X kórkép okozta

\*\*Mindegyik értelmi fogyatékos is.

Összesen 9 értelmi fogyatékos gyermek fordult elő, ebből 8 a Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő terhesek érintett gyereke volt. A 9. eset olyan genetikai betegség következménye, amely nem függ össze a promethazinnal történt öngyilkossági kísérlettel. Ezen túl az átlagos IQ is sokkal alacsonyabb a Tardyllal önmérgezést elkövető terhesek gyermekeinél.

Összesen 6 érintett gyermeknek volt súlyos magatartási zavara, ebből 5 a Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő terhesek érintett gyermekei között fordult elő (ők azonban egyben értelmi fogyatékosok is voltak), egyikük az amobarbitál kapcsán érintett. Ezen kívül 4 közepes magatartás zavarú gyermek közül is 3 a Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő érintett gyermekek között található, egyikük a glutetimid kapcsán érintett gyermekek között.

Mindezek alapján a Tardyl neurotoxikus hatása nyilvánvaló, de ugyanez a készítményt alkotó 3 komponens estében egyenként nem igazolható.

Ugyanakkor nagyon fontos arra felhívni a figyelmet arra, hogy e négy csoportba tartozó terhesek életkorában, szociális helyzetében és főleg életmódjában (gyakori cigarettázás és rendszeres/napi italozás) számottevő különbség nincs (lásd XVI. Táblázat). A Tardyl neurotoxicitása tehát bizonyosan nem ezekre az életmódbeli ártalmakra, hanem magának a gyógyszernek hatására vezethető vissza.

#### *Az eredmények értelmezése*

A Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő terhesek jellemzői megfeleltek a hasonló tettet elkövető terhesekének: fiatalabbak voltak, ritkábban házasok és inkább rossz szociális-gazdasági helyzetűek; több mint a felük cigarettázott és csaknem minden harmadik rendszeresen vagy naponta italozott.

Az érintett gyermekeknél az összes CA-gyakoriság nem volt magasabb, mint a testvéreiknél. A Tardyl szokásos fetotoxikussága ellen szól, hogy az érintett gyermekekben nem volt magasabb a koraszületés és/vagy kis súlyú újszülöttek aránya.

Ugyanakkor meglepő módon az érintettek között az értelmi fogyatékosok aránya tízszerese volt a vártaknak, ám a testvérek között nem fordult elő értelmi fogyatékos. Az általános értelmi szint is alacsonyabb volt a Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő terhesek érintett gyermekeiben és a magatartási zavar is több volt közöttük. Lényegében az érintett gyermekek több mint egyharmadánál igazolható volt a központi idegrendszer funkcionális zavara, és ez a Tardyl jelentős neurotoxikus hatására utal.

### Általános értékelés

A Tardyl humán teratogén hatását tudományos igényű epidemiológiai vizsgálatban korábban nem értékelték. A FREKF és a BÖTKP anyaga azonban erre kitűnő alkalmat kínált.

A FREKF anyaga alapján felmerült a Tardyl terhesség alatti szedése és a gyermekek magasabb torticollis kockázata közötti összefüggés lehetősége. Ezt azonban a BÖTKP anyaga nem erősítette meg, tehát bizonyára az emlékezet torzításra és/vagy a multiplex tesztelés rovására írható. Már csak azért is, mivel a CA esetében dózis-hatás összefüggést nem találtam.

A Tardyl fetotoxikus hatása sem volt igazolható a FREKF és a BÖTKP anyagában, mivel az érintett újszülöttek átlagos születési súlya nem volt alacsonyabb, tehát a magzati növekedés visszamaradás kizárható volt.

Ugyanakkor a BÖTKP vizsgálati eredményei nagyon fontos tanulsággal szolgáltak:

A Tardyl extrém nagy adagjának neurotoxikus hatása mind az értelmi fogyatékoság szignifikáns növekedése, mind az értelmi szint általános csökkenése, mind a magatartás zavarok gyakoriságnövekedése alapján nyilvánvaló volt. Különösen az értelmi fogyatékoság 29,6%-os gyakorisága meglepő, hiszen a 46 testvér között ilyen nem fordult elő és ez az érték 10-szer nagyobb, mint az értelmi fogyatékosok 3% körüli országos értéke (Czeizel et al 1990).

Mindezek alapján három fontos kérdés vár megválaszolásra:

(1) A Tardyl extrém nagy adagjainak neurotoxikus hatása a gyógyszer hatóanyagaira, vagy más okokra vezethető-e vissza? Az utóbbiak között az alkohol neurotoxikus hatására kell elsősorban gondolni, mivel a MAK jellegzetes tünete az értelmi fejlődés visszamaradása, súlyos esetekben az értelmi fogyatékos. A 8 értelmi fogyatékos közül 5-nek az anyja a terhesség alatt is naponta fogyasztott alkoholos italokat. Három értelmi fogyatékos gyermeknek azonban nem italozott anyja, és a Tardyl neurotoxikus hatását a bemutatott családfa nagyszámú gyermekének sorsa is szembetűnően igazolta. Ugyanakkor a 8 értelmi fogyatékos gyermek közül egynél lehetett a MAK diagnózisát felállítani. A testvérkontrollok között egy MAK került kórismezésre, ő az előbb említett gyermek testvére volt. Az anya mindkét terhessége alatt napi italozó volt. Az érintett gyermekeknek és a testvéreiknek azonos volt az édesanyja, az érintett gyermekek kihordása alatt az anyák 29,6%-a volt rendszeres/napi italozó, a testvérek terhességei alatt pedig 28,3%-a. Nincs tehát lényeges különbség a két érték között, mégis az érintett gyermekek között 6 volt értelmi fogyatékos, míg a testvérek között egy sem. (Az említett MAK-os testvérnek nagyon alacsony volt az IQ-ja, de nem volt értelmi fogyatékos.) Amikor az italozó és nem-italozó terhesek érintett gyermekeinek értelmi szintjét vizsgáltuk, mindkét csoportban igazolható volt a Tardyl értelmi fejlődésre gyakorolt ártalmas és független hatása. A vizsgálati adatok szerint tehát a *Tardyl neurotoxikus hatása a meghatározó*, noha ezt az ártalmat alkohol hatása felerősíthette.

(2) A Tardyl melyik komponense okozhatja a neurotoxikus hatást? A Tardyl nagy dózisainak neurotoxikus hatása igazolható, ugyanakkor a három komponens: amobarbitál, glutethimid és promethazin külön-külön nem rendelkezett ilyen hatással, még akkor sem, amikor nagyon nagy dózisban öngyilkossági kísérletre használták. A Tardyl esetében tehát *sajátságos gyógyszer interakcióról* van szó, amely csakis együttes hatásukat érzékelhető



(Hanstein 1985, Gorrod és Beckett 1978). A Tardyl mindhárom komponensének alkalmazásakor leírtak interakciókat más gyógyszerekkel, de legfontosabbnak a glutethimid tűnik, mivel erőteljesen stimulálja a máj mikroszomális enzimjeinek produkcióját és ez által nagyon felerősíti bizonyos gyógyszerek és az alkohol hatását.

(3) Miért csak a terhesség bizonyos időszakában bevett nagy dózisú Tardyl okozott értelmi fogyatékossgot? A Tardyl nagy dózisának *specifikus* neurotoxikus hatása mellett fontos érv, hogy ez a hatás csak a 14. és 20. posztkoncepcionális hét között érvényesült. Ez ugyanis az az időszak, amikor a kialakult agyi struktúrákat kitöltik a neuroblasztokból származó neuronok, éppen ezért az értelmi fogyatékossg kialakulásának ez a legkritikusabb időszaka. Otaka és Schull (1984) is a japán atombomba károsodottak között csak azoknak a terheseknek a gyermekeiben tudta igazolni az értelmi fogyatékossg magasabb gyakoriságát, akiket a nagy adagú sugárzás a 8. és 15. posztkoncepcionális hét között ért.

A Tardyl klinikai dózisainak alkalmazását követően még nem történt közlés esetleges értelmi fejlődést visszafogó hatásáról. Sajnos ennek vizsgálatára a FREKF anyaga nem alkalmas. Ezen túl az értelmi fejlődés visszamaradását, ha csak nem nagyon súlyos, sokkal nehezebb érzékelni, mint a CA-kat. Éppen ezért a Tardyl értelmi fogyatékossgot okozó és értelmi fejlődést visszafogó, valamint magatartás zavart okozó hatása csak igen nagy dózisának alkalmazása után lett volna várható.

Számos olyan teratogén hatást ismerünk, amikor a CA-khoz értelmi fogyatékossg is társul, elég a MAK-ra vagy a jó-d-hiányos multiplex CA-kórképre utalni. A gyógyszerek között is ismerünk olyanokat, amelyek mind CA-kat, mind értelmi fejlődés visszamaradását képesek előidézni, ilyen a valproat és a phenytoin. Tudomásunk szerint azonban eddig nem ismert olyan gyógyszer, amely csak értelmi fogyatékossgot képes okozni.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A PhD értekezésem keretében végzett kutatásaim eredményei néhány fontos elméleti és gyakorlati következtetés levonását tették lehetővé.

### I. A gyógyszer interakciók jelentősége

Az együtt alkalmazott gyógyszerek egymás hatását befolyásolhatják, ez lehet *szinergizmus* (vagy additív hatás), amikor egymás hatását felerősítik; *antagonizmus* (vagy hatás redukció), amikor egymás hatását csökkentik vagy kioltják; *hatás módosítás*, amikor az egyik gyógyszer megváltoztatja a másik szokásos hatását.

A gyógyszerek közötti interakció már több mint 100 éve ismert (Baxter et al., 2008), de a különböző vizsgálatokban előfordulását – legalábbis jelentős, klinikailag észrevehető módon – ritkán érzékelték, arányát a gyógyszeres kezelések kevesebb, mint 1 %-ában igazolták.

A hatásmechanizmust tekintve a következő csoportokat különítik el:

#### 1) Farmakokinetikai interakció.

Ilyenkor a gyógyszerek felszívódásában (pl. a gastrointestinalis pH megváltozása, ún. komplex formák kialakulása a gyomor-bélrendszerben, a gyomor-bél motilitás módosulása, a bélflóra átalakulása miatt), a gyógyszerek szervezeten belüli eloszlásában (pl. a fehérjékhez kötődés arányában), anyagcseréjében (főleg a cytochrom P450 enzimrendszeren belüli izoenzimek indukciója vagy éppen gátlása révén), és végül kiürülésükben (a vizelet pH megváltozása, az aktív renalis tubularis excretio, a vesén átfolyó vérmennyiség változása miatt) történhet jelentős változás.

#### 2) A gyógyszerek és a transzport fehérjék viszonya megváltozik.

A gyógyszerek a sejtekbe passzív diffúzió vagy aktív transzport révén juthatnak be a sejtmembránon át. Az utóbbiban a P-glycoprotein a legfontosabb, mivel a felelős az ún. pumpa effektusért. Ismertek olyan gyógyszerek (pl. ketoconazol) amelyek ezt gátolják, míg mások (pl. a rifampicin) serkentik ezt a funkciót és ez által befolyásolják más gyógyszerek sejtekbe jutását.

#### 3) Farmakodinamikai interakció.

Ilyenkor leggyakrabban a receptorokra kifejtett hatásban figyelhető meg az antagonizmus vagy éppen additív, sőt szinergista hatás, de a gyógyszer transzportra vagy a folyadék és elektrolit háztartásra gyakorolt effektusuk is hasonló következményekkel járhat.

A gyógyszer interakciók okait azért foglaltam itt röviden össze, hogy PhD kutatásaim legfontosabb eredményét, a Tardyl nagy dózisának neurotoxikus hatását ezek tükrében értékelhessem. A Tardyl három komponensének, az amobarbitálnak, glutethimidnek és promethazinnak interakciójával kell számolni, mivel külön-külön még igen nagy dózisuknak sem volt ilyen hatása az öngyilkosságot megkísérlő terhesek érintett gyermekeiben. Természetesen nem hagyható figyelmen kívül ezen terhesek gyakori italozása sem.

A farmakokinetikai hatások értelmezésekor a szakirodalomban találtam közlést a barbiturátoknak és az idült alkoholizálásnak a cytochrom P450 izoenzimeket befolyásoló hatására. A barbiturátok a CYP2C izoformra hatva képesek a diazepam hatását nagyon felerősíteni. Amobarbitallal és diazepammal egy terhes kísérelt meg öngyilkosságot. Bár az anya rendszeres italozó volt gyermeke átlagos IQ-jú és normális magatartású. Legfontosabbnak tűnik a glutethimid interakciója más gyógyszerekkel, mivel e gyógyszer

egyrészt jelentősen stimulálja a mikroszomális enzimek produkcióját. Ugyanakkor az alkohol és a glutetimid ill. az alkohol és barbiturátok központi idegrendszeri depresszáns és toxikus hatása között additív kapcsolat van (K.I. Melville et al. 1966; R.L. Miller, 2002). Mint utaltam rá a Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő terhesek gyermekei közül 8 értelmi fogyatékos volt, és közülük négynek az anyja rendszeresen vagy naponta italozott a terhesség alatt.

Tisztában vagyok azzal, hogy a PhD értekezésem szempontjából az lenne a jó, ha erre a megdöbbentő összefüggésre értelmes választ tudnék adni, vagy legalábbis elfogadható hipotézist vázolnék fel. Erre a *tényre* azonban a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján – szerintem – nincs magyarázat, ez csak további célzott kutatásokról várható el.

Amúgy is szinte fehér foltja a humán teratológiának a gyógyszer interakció teratogenitása. Erre csupán egyetlen példát találtam, az is a magyarországi FREKF anyagában került igazolásra. A vaginalis metronidazol kezelés terhesség alatt nem bizonyult teratogénnek (Kazy et al., 2005), hasonló eredményre vezetett a vaginalis miconazol kezelés teratogén hatásának értékelése. Viszont az ún. Klion-D 100 hüvelytabletta, ami metronidazol és miconazol kombinációja, a terhesség II és/vagy III hónapjában történt alkalmazás után 6-szorosára növelte a magzatokban a polydactylia kockázatát (Kazy et al., 2005). Később ezt Tiboni és mtsai állatkísérletben is igazolták (Tiboni et al., 2008)

Nagyon fontos lenne a gyógyszerek interakcióját a teratogén hatások vizsgálatakor jobban érteni, mivel a terhesek gyakran szednek valamilyen gyógyszert és gyakran egyszerre többet is.

## II. A dózis-hatás összefüggés

Az ártalmas külső hatások teratogenitásának egyik legfontosabb szabálya, hogy bizonyos küszöb dózis felett a hatás erőssége az adott specifikus CA kockázatának arányos növekedésével jár. A kísérletes teratológiában ezért adott vemhességi időben alkalmazott dózis sorozatokkal akkor tudják igazolni a vizsgált gyógyszer teratogenitását, ha ez dózis-hatás összefüggést mutat.

A szokásos klinikai gyakorlatban erre általában nincs mód. Egyrészt eleve kis dózisokat alkalmaznak, másrészt az alkalmazott kezelés dózisa olyan szűk spektrumot fognak át, hogy ezen belül a különböző gyógyszer adagok elkülönített értékelése nem lehetséges. Éppen ezért a klinikai anyagok általában nem alkalmasak a gyógyszer teratogenitás tudományos igényű vizsgálatára.

A BÖTKP számos példát mutatott a dózis-hatás összefüggés alapvető fontosságára: Terhesekben a Tardyl klinikai dózisainak eset-kontroll vizsgálatban történt értékelése az egyik CA kockázatának (torticollisnak) szignifikáns növekedését mutatta, mégpedig e rendellenesség kialakulásának kritikus időszakában történt kezelés után. Bár az összefüggés csupán 4 eseten alapult, de mivel közepes gyakoriságú CA-ról van szó, és a nevezők (22 843 eset és 38 151 kontroll) igen nagy számokat foglaltak magukban, ez az összefüggés – a zavaró tényezők figyelembe vétele után is – szignifikánsnak bizonyult. Ugyanakkor igen nagy dózisu Tardyllal öngyilkosságot megkísérelt terhesek érintett gyermekeiben ez az összefüggés nem mutatkozott: a 27 gyermek közül egynek sem volt torticollisa.

### III. „Egy eset, nem eset” – „Egy vizsgálat nem elégséges a teratogenitás igazolására.”

Egy vizsgálat eredménye nem szolgálhat alapul valamely gyógyszer teratogenitásának igazolására. Az én eredményeim csak „signal”-nek tekinthetők, és következtetéseim mindenképp további vizsgálatokat igényelnek.

Nagyon fontos több vizsgálat eredményeinek értelmezéskor arra is tekintettel lenni, hogy lehetőleg különböző populációkat/mintákat foglaljanak magukba a helyi vagy genetikai adottságok torzító hatásának kiküszöbölhetősége érdekében. Még fontosabb a különböző vizsgálati modellek elemzése, mivel ha a szokásos eset-kontroll analitikai epidemiológiai és a katasztrófa epidemiológiai vizsgálatok eredménye egybe cseng, akkor nem lehet kérdéses az adott ártalom veszélyessége.

### IV. A fejlődési zavarok értékelésének szűk spektruma

Értekezésem Tardyllal kapcsolatos adatai számomra, klinikus orvos számára, igen csak meglepőek voltak. A gyógyszerek teratogén, vagyis CA-t előidéző hatása mindennapos gondunk. Bizonyos gyógyszerek intrauterin magzati növekedés visszamaradását okozó hatásáról tudunk, bár erre ritkán gondolunk. A sztreptomycin származékok süketséghez vezető hatása is benne van a köztudatban. Arra azonban, hogy bizonyos gyógyszerek esetleg értelmi fogyatékoságot okoznak, szinte soha sem gondoltam eddig.

Amióta tudom, hogy extrém nagy adagú Tardyl-expozíció a terhesség alatt a megszületett gyermekek 30 %-ában értelmi fogyatékoságot okozott, (morfológiai CA nélkül!) eszembe jut, vajon milyen egyéb gyógyszernek lehet - akár klinikai dózisban adva - hasonló hatása. Lehetséges-e gyógyszerek terhesség alatti szedésének IQ-t csökkentő hatása az utódban?

### V. Szakszerűbben kellene értékelni a terhesek gyógyszeres kezelésének hasznát és veszélyeit

Korábban utaltam arra, hogy a terhesség alatti gyógyszerek ártalmosságának megítélésében három korszak különíthető el: a tézis (semmi sem árt), antitézis (minden árt) és a szintézis (kevés gyógyszer bizonyult valóban teratogénnek).

A gyógyszerek teratogenitásának megítélésében Magyarországon általában még az „antitézis” fázisban vagyunk: sok orvos szerint szinte minden gyógyszert teratogén.

A gyógyszerek teratogenitását tehát eltúlozzuk, aminek több oka is van.

Elsősorban ez a téma általában kimarad mind az egyetemi oktatásból, mind az orvos továbbképzésből.

Továbbá a szakirodalom is félrevezető. Egyrészt a szerkesztők hajlamosabbak a „pozitív” eredménnyel végződő vizsgálatok eredményeit közölni, míg a negatív (így a gyógyszerek ártalmatlanságáról tudósító) közlések gyakorta visszautasítást kapnak. Másrészt a manapság szokásos eset-kontroll vizsgálatokban gyakran megfélekednek az emlékeztetőtorzításról, amelyre korábban többször is kitértem. Az eset-kontroll vizsgálatokban a már nagyon is szignifikáns 1,8-as OR (kockázati esély) értékig a különbséget az adott gyógyszer szedésében általában az emlékeztetőtorzítás okozza. Harmadrészt arról is meg szoktak feledkezni, hogy amikor nagyszámú CA csoportot értékelnek, akkor minden 20. CA-nál kapott szignifikáns különbséget a véletlen idézi elő. Hiszen a szignifikáns eltérés a 0,05 szintnél kezdődik. Végül nagyon fontos a zavaró tényezők (pl. anyai életkor vagy a gyógyszerelés okát képező betegségek) figyelembe vétele, ezért ma már csak a korszerű biostatistikai elemzésekre alapozhatjuk véleményünket. A korábbi közlemények ritkán feleltek meg e kritériumoknak, ezért a szakirodalom tele van hamis pozitív közlésekkel.

Sajnos a gyógyszergyárak és a gyógyszerek alkalmazását szabályozó hatóságok is nagyban hozzá járulnak a haszon-kockázat megítélésének egyensúly bomlásához. Az 1980-as évektől kialakult gyakorlat szerint, ha ismert volt akár egy „pozitív” állatkísérletes vagy humán vizsgálat az adott gyógyszerrel kapcsolatban, a gyógyszer használati utasításán feltüntetik, hogy terhesnek nem ajánlatos szedni/adni, legalábbis az első trimeszterben. Erősen jogi kiskapu színezete van, az olyan gyakran alkalmazott „az előny és kockázat mérlegelése után döntse el a klinikus” formulának is. Ha pedig szerepel az említett szöveg a gyógyszer használati utasításán, akkor a gyógyszergyár „védett”. Ezzel magyarázható, hogy szinte minden újonnan forgalmazott gyógyszer ebbe a kategóriába tartozik.

A jelenleg forgalmazott mintegy 8 400 készítmény közül valójában nagyon kevésnek igazolt a humán teratogenitása. (Amint azt korábban említettem az állatkísérletek eredményei emberre szinte sohasem extrapolálhatóak.) Nagyon kevés gyógyszerről igazolódott be meggyőző módon a humán teratogenitás, ami összhangban van azzal a tapasztalattal, hogy a CA-k kevesebb, mint 1-3%-át idézhetik elő a gyógyszerek (Bánhidly et al., 2005). A humán teratogén gyógyszerek jó része már nincs gyógyszerári forgalomban, a forgalomban lévők többségében pedig a teratogén kockázat 5% alatt van, tehát alacsony. Végül több ismert teratogén hatású gyógyszert a várandósság alatt más készítményekkel helyettesítünk (így pl. a syncumart heparinnal).

A terhesek gyógyszerelésének nyilvánvaló előnyeiről pedig szinte megfedkezünk. Az anya bizonyos betegségei kedvezőtlenül befolyásol(hat)ják a magzat fejlődését és születés utáni életkilátásait. Az anyai betegségeket ezért a terhesség alatt is kezelni kell! Így pl. a jól kezelt cukorbeteg terhes újszülöttjében nem kell számolni a diabetes mellitus teratogén hatásával. Ezzel szemben a nem megfelelően kezelt cukorbeteg terhesek gyerekeinél még manapság is előfordul embryopathia/fetopathia diabetica, mint teratogén kórkép (caudalis regressziós malformáció, szív CA, stb.) illetve macrosom magzat, visceromegalia stb.

Mindezek ellenére, jelenleg az orvosi gyakorlatban a gyógyszerek teratogenitásának indokolatlan eltúlzása érvényesül és ennek igen veszélyesek lehetnek a következményei. A három legfontosabb:

1. Emiatt gyakorta a szükséges esetekben sem kezelik gyógyszerekkel a terheseket. A terhesek mintegy 8%-ában fordul elő olyan idült betegség (pl. asthma bronchiale, depresszió, hypertonia, diabetes mellitus, epilepsia, pajzsmirigybetegség, migrain), amely gyógyszeres kezelést igényel. Sokszorosan igazolt tény, hogy a nem megfelelően kezelt terhesekben gyakran fordul elő súlyos CA (Czeizel, 2009).

Ezen túl a terhesek többsége átesik olyan heveny betegségen, mint lázas influenza, nátha, felső légúti vagy húgyúti fertőző betegség, vulvovaginitis-vaginosis, stb., amelyek ugyancsak gyógyszeres kezelésre szorulnak. Mégis, az influenzás terheseket sokszor nem kezelik a gyógyszerek teratogenitásától való félelem miatt, emiatt a magas láz több fajta CA-t is okozhat (Ács et al., 2005). A terhesek 20-40%-ában fordul elő enyhébb-súlyosabb vaginitis vagy vaginosis. Többségüket nem kezelik a terhesség alatt, mivel szinte minden szóba jöhető gyógyszer használati utasításán szerepel a korábban említett figyelmeztetés. A következmény a koraszülések igen magas gyakorisága lesz (Bánhidly et al., 2009).

Így súlyos szakmai hiba azt állítani, hogy a várandósok gyógyszeres kezelését mindenképpen kerülni kell, legalábbis az első trimeszterben (Vallance, 1996).

2. Számos – különben tervezett és/vagy szívesen vállalt – terhességet szakítanak meg indokolatlanul a gyógyszerek feltételezett teratogenitása miatt.

3. Jelenleg hazánkban a várandósok több mint kétharmada részesül gyógyszeres kezelésben, de sokan ezeket nem szedik be, mivel félnek a magzati CA-któl. Akik meg szedik, azok végig szorongják terhességüket, és ezzel megfosztják magukat az „áldott állapot” érzésétől.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A terhesség alatt önmérgezést elkövető és gyermekét megszüülő nők és érintett gyermekeik egyedülálló lehetőséget nyújtanak a gyógyszerek teratogenitásának és fetotoxicitásának értékeléséhez. Ezen modellben (BÖTKP) a terhesség alatt bevett extrém nagy adagú és egyszeri dózisú – hasonlatos az állatkísérletekhez - 4 gyógyszer hatását vizsgáltam. Ha egy a klinikai dózis többszörösét meghaladó gyógyszer-expozíció a CA-k szempontjából kritikus időszakban nem okoz veleszületett rendellenességet a gyermeknél, igen valószínűtlen a gyógyszer teratogenitása és/vagy fetotoxikussága. Előnye a módszernek, hogy az öngyilkossági kísérlet miatt kórházba kerülő terheseknél rögzítik a bevett gyógyszerek dózisát és az egyéb körülményeket az orvosi dokumentációkban.

### Röviden értékelem a célkitűzéseim teljesítését:

1. A vizsgált 4 gyógyszer klinikai dózisainak eset-kontroll epidemiológiai értékelése nem igazolta teratogén és/vagy fetotoxikus hatásukat, de egyrészt a kis esetszámok, másrészt a klinikai dózisokat gyakorta befolyásoló zavaró tényezők (anyai betegségek, más gyógyszerek szedése, élvezeti cikkek használata stb...) miatt ezek az eredményeim nem alkalmasak végleges állásfoglalásra.
2. Az önmérgezést elkövető terhesek gyermekeinek vizsgálata nem igazolta az amobarbital, glutethimid és promethazin humán teratogén hatását, viszont az ezek kombinációját tartalmazó Tardyl<sup>®</sup> nagy dózisa tízszeresére növelte az értelmi fogyatékoság kockázatát. Számos gyógyszer (pl. valproát) képes olyan szindrómákat okozni, melyen belül a strukturális defektusokhoz értelmi fogyatékoság is társul. Tudomásom szerint azonban elsőként sikerült igazolnom a Tardyl<sup>®</sup> nagy dózisának magzati neurotoxikus hatását, mivel szignifikánsan fokozta az értelmi fogyatékoság kockázatát anélkül, hogy congenitalis abnormitásokat okozott volna.
3. Az önmérgezést gyógyszerrel elkövető terhesek modellje tűnik a legalkalmasabb modellnek a gyógyszerek humán teratogenitásának értékelésére, lehetőséget teremtve a terhesség alatti gyógyszerkezelések kiegyensúlyozottabb haszon/kockázat becslésére. Érdemes lenne akár nemzetközi szinten az adatgyűjtést standardizálni és az adatokat pontosabban regisztrálni, mivel az esetek nagyobb száma lehetővé tenné a humán teratogenitású gyógyszerek könnyebb felismerését és a küszöbdózis megállapítását.

### *A vizsgálat korlátai.*

Sajnos és „szerencsére” relatíve kevés nő kísérel meg öngyilkosságot terhessége alatt, még kevesebb a major CA-k szempontjából kritikus időszakban elkövetett önmérgezés. Ezért csak kis esetszámokkal lehetett dolgozni, amely az értékelést megnehezíti. Másrészt a legtöbb terhesség magzati halálózással vagy terhességmegszakítással végződik, így ezekben az esetekben nem vizsgálható a CA-k előfordulása. Ezen kívül sokszor több gyógyszert kombinálnak az öngyilkossági kísérletnél, amely megnehezíti az egyes gyógyszerek teratogenitásának/fetotoxicitásának értékelését, habár pont az én vizsgálatomban derült fény gyógyszerek interakciója kapcsán kialakult neurotoxicitásra.

A vizsgálat korlátai ellenére úgy érzem, hogy eredményeim gondolatébresztők és hozzájárulhatnak a gyógyszerek terhesség alatti alkalmazásakor a veszélyek és hasznok korszerű értelmezéséhez és az eltúlzott teratogenitási kockázat áldatlan következményeinek felszámolásához.

## Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőimnek dr Ács Nándor egyetemi docensnek és dr Kriszbacher Ildikó egyetemi docensnek a szakmai és emberi segítségükért. Ezen kívül szívből köszönöm dr Czeizel Endrének, az orvostudományok doktorának, az elmúlt évek közös munkáját, hogy felhívta figyelmemet a fenti gyógyszerekkel önmérgezést elkövető terhesek egyedülálló kutatási anyagára, illetve azt a készséges szakmai segítséget, amelyet a munkám során végig nyújtott.

Köszönet illeti a statisztikai adatok elemzésében nyújtott kedves segítségéért dr. Puho Erzsébetet, dr. Vargha Pétert és osztályvezetőmet dr Med. Habil. Siklós Pált a munkahelyi és szakmai támogatásáért. Köszönöm az anyáknak és gyermekeiknek, hogy részt vettek a projektben és ezzel segítették munkánkat illetve a FREKF és BÖTKP munkatársainak is. Hála illeti családomat türelmükért és kitartó támogatásukért.

Végül szeretnék köszönetet mondani szerzőtársaimnak: dr Bánhidy Ferencnek, dr Timmermann Gábornak, dr Gidai Jánosnak.

**Saját közlemények**

Czeizel AE, **Petik D**, Vargha P. Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2003; 12: 409-416.

Czeizel AE, **Petik D**, Puhó E. Smoking and alcohol drinking during pregnancy: the validity of retrospective maternal self-reported information. *Central European Journal of Public Health* 2004; 12: 179-183.

**Petik D**, Puhó E, Czeizel AE. Evaluatiuon of maternal infusion therapy during pregnancy for fetal development. *International Journal of Medical Sciences* 2005; 2: 129-134.

Czeizel AE, Gidai J, **Petik D**, Timmermann G, Puhó HE. Self-poisoning during pregnancy as a model for teratogenic risk estimation of drugs. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 11-28.

**Petik D**, Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE: A study of the potential teratogenic effects of large doses of promethazine in 32 self- poisoned pregnant women. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 87-96.

**Petik D**, Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE: A study of the effects of large doses of glutethimide that were used fro self-poisoning during pregnancy on human fetuses. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 69-78.

**Petik D**, Timmerman G, Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE. A study of teratogenic and fetotoxic effect of large doses of amobarbital used for suicide attempt in 14 pregnant women. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 79-85.

**Petik D**, Czeizel B, Bánhidly F, Czeizel AE. A study of the risk of mental retardation among children of Pregnant women who have attempted suicide by means of a drug overdose. *Journal Injury and Violence* 2011 Jul;3(2): 105-15 in press

Összesített impakt faktor: 4,057



## Irodalomjegyzék

- Ács N, Bánhidy F, Puhó E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res Part A* 2005; 73: 989-996.
- Aselton P, Jick H, Milunsky A et al. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985. 65: 451-455.
- Bánhidy F, Ács N, Puhó E, Czeizel AE. Rate of preterm birth in pregnant women with common lower genital tract infection: a population-based study based on clinical practice. *J Mat-Fetal Neonat Med* 2009; 22: 410-418.
- Bánhidy F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and benefit of drug use during pregnancy *Int J Med Scient* 2005; 2:100-106.
- Bártfai Z, Kocsis J, Puhó HE, Czeizel AE. A population-based case-control teratologic study of promethazine use during pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2008; 25:276-285
- Borvendég J (szerk.) Gyógyszer Kompendium 2000, OGYI Kiadványa, Budapest, 2000
- Baxter K, Lee A, Stockley IH. Drug-drug interaction. Boxter, van CJ, Santoso B, Edwards IR (szerk) Drug Benefits and Risks, II. ed., IOS Press, Amsterdam, 2008, 247262.
- Bennet JS. Note on glutethimide. *Canad Med Ass* 1962; 87: 571-572.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 7<sup>th</sup> ed. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005.
- Carrol JJ, Moir RS. Use of promethazine (Phenergan) hydrochloride in obstetrics. *J Am Med Ass* 1958; 168: 2218-2224.
- Czeizel AE, Self-poisoning as a model for the study of mutagenicity and teratogenicity of chemicals on human beings. In: Ramel C, Lambert B, Magnusson J (eds). Genetic Toxicology of Environmental Chemicals. Part B: Genetic Effects and Applied Mutagenesis. Alan R.Liss, New York 1986. pp. 237-244.
- Czeizel AE. Budapest Registry of Self-poisoned Patients. *Mutat Res* 1994; 312: 157-163.
- Czeizel AE. The first 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Teratology* 1997; 55: 299-305.
- Czeizel AE. Specified critical period of different congenital abnormalities: A new approach for human teratology. *Cong Anom (Kyoto)* 2008; 48: 103-109.
- Czeizel AE. The estimation of human teratogenic/fetotoxic risk of exposures to drugs on the basis of Hungarian experience: a critical evaluation of clinical and epidemiological models of human teratology. *Expert Opinion on Drug Safety* 2009; 8: 283-303.

- Czeizel AE, Lendvay A. Attempted suicide and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 497.
- Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 322-327.
- Czeizel AE, Vargha P. Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation and twin pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol* 2004; 191: 790-794.
- Czeizel AE, Intódy Zs, Modell B. What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *Brit Med J* 1993; 306: 499-503.
- Czeizel AE, Lányi Engelmayer Á, Klujber V. Etiological study of mental retardation in Budapest, Hungary. *Am J Ment Defic* 1980. 85: 120-128.
- Czeizel AE, Mosonyi A. Monitoring of early human fetal development in women exposed to large doses of chemicals. *Environ Molec Mutag* 1997; 30: 240-244.
- Czeizel AE, Puho HE, Ács N, Bánhidly F. The use of specified critical periods of different congenital abnormalities instead of the first trimester concept. *Birth Defects Res (Part A)* 2008; 82: 139-146.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel Cs, Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980-1996. *Teratology* 2001; 63: 176-185.
- Czeizel AE, Sankaranarayanan K, Szondy M. The load of genetic and partially genetic diseases in man. III. Mental retardation. *Mutat Res* 1990; 232: 291-303.
- Czeizel AE, Szegal BA, Joffe JM, Racz J. The effect of diazepam and promethazine treatment during pregnancy on the somatic development of human offspring. *Neurotox Teratol* 1999; 21: 157-167.
- Czeizel AE, Szentesi I, Szekeres I, Glauber A, Bácskai P, Molnár G. Pregnancy outcome and health conditions of offspring of self-poisoned pregnant women. *Acta Pediatr Hung* 1984; 25: 209-236.
- Czeizel AE, Szentesi I, Szekeres I, Molnár G, Glauber A, Bácskai P. A study of adverse effects on the progeny after intoxication during pregnancy. *Arch Toxicol* 1988; 62: 1-7.
- Czeizel AE, Tomcsik J, Tímár L. Teratologic evaluation of 178 infants born to mothers who attempted suicide by drugs during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 195-201.
- Dobson, Sz. Phenobarbital, phenytoin. In: Dobson, Sz: Milestone in the History of Pharmaceutical Therapy. (Hungarian), Dictum Publ. Budapest, 2002. pp. 13-15.
- Draffan GH, Dollery CT, Davies DS et al. Maternal and neonatal elimination of amobarbital after treatment of the mother with barbiturates during late pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 271-275.

- Druga A, Nyitra M, Szaszovszky E. Experimental teratogenicity of structurally similar compounds with or without piperazine-ring: A preliminary report. *Pol J Pharmacol Pharm* 1980; 32: 199-204.
- Farkas VG, Farkas G Jr. Teratogenic action of hyperemesis in pregnancy and of medication used to treat it. *Zbl Gynecol* 1971; 93: 325-330.
- Favre-Tissot M. An original clinical study of the pharmacologic-teratogenic relationship. *Ann Med Psychol (Paris)* 1964; 1: 389-394.
- FDA: Food and Drug Administration. Fetal Risk Summary. *Federal Register* 1980; 44: 37434-37467.
- Gorrod IW, Beckett AH. (eds.). *Drug Metabolism in Man*. Taylor and Francis, London, 1978.
- Greenberg G, Inman WHW, Weatherall JAC et al. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *Brit Med J* 1977; 2: 853-856.
- Hanstein PD. *Drug Interactions*. 5<sup>th</sup> ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 1985.
- Heinonen PO, Slone D, Shapiro S, *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, Mass. John Wright Publishing Sciences Group, 1977.
- Jago RH. Arthrogyrosis following treatment of maternal tetanus with muscle relaxants. *Arch Dis Child* 1970; 45: 277-279.
- Jones KL, Smith DW, Ulleland CL. Pattern of malformations in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973; 1: 1267-1271.
- Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE. The possible association between the combination of vaginal metronidazole and miconazole treatment and poly/syndactyly. Population-based case-control teratologic study. *Reprod Toxicol* 2005; 2: 89-94.
- Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE. Teratogenic potential of vaginal metronidazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 174-178.
- King CTG, Weaver SA, Narrod SA. Antihistamines and teratogenicity in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 147: 391-398.
- Kotin AM, Ignatyeva TV: Variation in rat behavior after exposure to glutethimide during antenatal neurogenesis. *Farmakol Toksikol (USSR)* 1982; 4: 73-78.
- Krauer B, Draffan GH, Williams FM et al. Elimination kinetics of amobarbital in mothers and their newborn infants. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 442-447.
- Lendvay A, Czeizel AE. A behavioural teratologic study on offspring of self-poisoned pregnant women. *Acta Paediatr Hung* 1992; 32: 347-369.

- Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant including minor variations. *J Pediatr* 1964; 64: 357-371.
- McCull JD, Globus M, Robinson S. Drug induced skeletal malformations in the rat. *Experientia*, 1963; 19: 183-184.
- Melville K.I., Joron G.E., Douglas D. Toxic and depressant effects of alcohol given orally in combination with glutethimide or secobarbital. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1966; 9:363-375
- Méhes K. Informative morphogenetic variants in the newborn infant. *Akadémiai Kiadó, Budapest* 1988
- Miller R.L. The Encyclopedia of addictive drugs 2002;
- Moya F, Thorndike V. The effects of drugs used in labor on the fetus and newborns. *Clin Pharmacol Ther* 1963; 4: 628-653.
- Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Brit Med J* 1971; 1: 523-527.
- Nicholson AN. The use of short- and long-acting hypnotics in clinical medicine. *Brit J Clin Pharm* 1981; 11: 615-695.
- Nishimura H, Tanimura T. Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976.
- Otake M, Schull WJ. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation: A reassessment. *Brit J Radiol* 1984; 57: 409-414.
- Reinhardt D, Borchard U. H1-receptor antagonists: comparative pharmacology and clinical use. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 983-990.
- Rockenbauer M, Olsen J, Czeizel AE, et al. Recall bias in a case-control study on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology* 2001; 12: 461-466.
- Rosa F. FDA, cit Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7th ed. Lippincot Williams and Wilkins, Baltimore, 2005.
- Ruffel HD, Nochimson DJ, Paul RH, Hon EH. Effects of meperidine and promethazine during labor. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 738-745.
- Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1977; 15: 57-64.
- Shepard TH, Lemire RJ. Catalog of Teratogenic Agents. 11th ed. Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore 2004.
- Szegal B. Diagnostic of psychomotor development. *Hung Psychol* 1980; 37: 148-188.

- Takano K, Tanimura T, Nishimura H. Effects of some psychoactive drugs administered to pregnant mice upon the development of their offspring. *Proc. Congen. Anom Ass Japan*, 1963; 3. 2, cit. Nishimura H, Tanimura T. *Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976.
- Tiboni GM, Marotta F, Castigliengo A. Teratogenic effects in mouse fetuses subjected to the occurent in utero exposure to miconazole and metronidazole. *Reprod. Toxic.* 2008; 26:254-61
- Tuchmann-Duplessis H, Mercier-Parot L. Repercussion d'un sommfere, le glutethimide, sur la gestation et le development foetal du rat, de la souris et du lapin. *C R Acad Sci (Paris)* 1963; 256: 1841-1843.
- Vallance P. Drugs and the fetus. *Brit Med J* 1996; 312: 1053-1054.
- Vitéz M, Korányi G, Gönczy E, Rudas T, Czeizel AE. A semiquantitative score system for epidemiological studies of fetal alcohol syndrome. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 301-308.
- Wheatley D. Drugs and the embryo. *Brit Med J* 1964; 1: 863.
- Zakut H, Mannor SM, Serr DM. Effect of promethazine on uterine contractions. *Harefush* 1970; 78: 61-62.