

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

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

AZ ARCHASADÉKOK EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATA

Doktori (Ph.D.) – értekezés

HORVÁTH-PUHÓ ERZSÉBET

Program: C-27
Programvezető: Prof. Dr. Sulyok Endre
egyetemi tanár

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

Dr. Kriszbacher Ildikó PhD, habil
egyetemi docens, tudományos dékán-helyettes

Pécs, 2009.

I. BEVEZETÉS

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

A veleszületett fejlődési rendellenességek különböző kórereditű csoportokat foglalnak magukba. Első lépésként az eltérő kórereditű izolált és multiplex rendellenességeket kell elkülöníteni. Az izolált rendellenességek között a Ph.D. témámat jelentő kutatások elsősorban az archasadékok vizsgálatát foglalják magukba. Az izolált archasadékok genetikailag és klinikailag két eltérő típusba sorolhatók: az izolált ajakhasadék szájpadhasadékkal vagy szájpadhasadék nélkül: ajak ± szájpadhasadék (használt rövidítés: CL±CP), és szájpadhasadék (használt rövidítés: CPO). Paul Fogh-Andersen és munkatársai elsőként igazolták a két megjelenési forma különböző genetikai eredetét, ezért a kórokok vizsgálata során nagyon fontos elkülöníteni őket. Az archasadékok kórerediti vizsgálatát nagyon fontosnak tartom, hiszen Magyarországon eddig csak a velőcső-záródási és a szem rendellenességek esetében történt teljes körű feldolgozás.

A világ első és egyik legnagyobb esetszámú fejlődési rendellenesség monitorja, a magyar Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete egyedülálló lehetőségnek bizonyult az archasadékok és a metodikai, statisztikai lehetőségek vizsgálatára.

II. KUTATÁSI CÉLOK

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

multifaktoriális kóreredete, vagyis kialakulásukban fontos szerepet kapnak a genetikai faktorok mellett a környezeti tényezők hatásai is.

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

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

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

III. VIZSGÁLATI ANYAG ÉS MÓDSZER

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartását (használt rövidítés: VRONY) 1962-ben alapították, majd 1970-ben kezdte meg működését a World Health

Organization irányelvei alapján. Ezt követően, 1980-ban létrehozták a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletét (használt rövidítés: FREKF), a Kóroki Monitort. A FREKF legfontosabb célja a rendellenességek okainak feltárása.

A FREKF fejlődési rendellenességgel sújtott eset csoportja a VRONY-ból kerül kiválasztásra. Az esetek lehetnek élve- vagy halvaszülöttek, illetve a magzati diagnosztika után a terhesség második, esetleg harmadik trimeszterében megszakításra kerülő magzatok. Kiválasztásukkor három szempont érvényesül: (1) Csak azok az esetek kerülnek be a VRONY-ból a FREKF-be, akiknek a születése, illetve terhesség megszakítása és a bejelentés között három hónapnál rövidebb idő telt el. Ez a rövid időintervallum a diagnózis és az adatkérés között növeli az adatgyűjtés pontosságát, és csökkenti az anya visszaemlékezése miatti torzítást. Így a VRONY-ból a bejelentett CA-s esetek 77%-a került be a FREKF-be a vizsgálati periódusban. (2) Nem vettek át a VRONY-ból 3 olyan CA-egységet, amely gyakori, és amelynek a kóreredete elég jól ismert, ráadásul nincs különösebb klinikai jelentősége. Ilyen az Ortolani-pozitivitásra alapozott csípőficam-hajlam, a congenitalis inguinalis sérv és a nagy hemangioma. (3) A génmutációk és kromoszóma-aberrációk (kivéve a Down-kórt) okozta multiplex CA-kat kihagyták a FREKF adatbázisából, mivel ezeknek a kóroka ismert, ráadásul kóreredetük a vizsgált CA-s eset fogamzás előtti időszakára vezethető vissza.

Minden FREKF-ben szereplő esethez általában két olyan kontrollt illesztettek a Központi Statisztikai Hivatal Népszámszámla Intézetének segítségével, akiknek nem volt CA-juk, azonos neműek voltak az esettel, ugyanazon a héten születtek, és a szülők ugyanabban a régióban laktak. 1986 és 1992 között minden CA-s esethez három kontrollt választottak, mivel a kontrollok számának növelése javítja az eredmények megbízhatóságát, a statisztikai vizsgálat erejét. 1992 után azonban már nem volt anyagi támogatás a harmadik kontroll alkalmazásához. 1997-ben megváltozott a FREKF adatgyűjtési rendszere, így disszertációmban csak az 1980-1996 közötti adatok kerültek feldolgozásra.

A FREKF adatbázisban az esetleges teratogén hatások feltárásához szükséges expozíciós adatok három forrásból származtak: retrospektív, az anyától származó információk, orvosi dokumentációk, illetve a nem-válaszolók családlátogatása során szerzett információk.

A FREKF 1980 és 1996 között végül 22843 CA esetet, 38151 kontrollt foglal magába. 1980 és 1996 között a CA-s esetek 96,3%-ában (84,4% válaszolt levélben, 11,9%-ot a védőnők személyesen látogattak meg) álltak rendelkezésre a szükséges adatok. A kontrollok 82,6%-a válaszolt levélben, védőnői látogatásra pedig csak 0,4%-ban került sor. Végül 1374 CL±CP eset, 601 CPO eset, 38151 egészséges kontroll és 20868 rendellenes kontroll adatait

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

A CA-k elemzések során figyelembe kell venni epidemiológiai alapelveket, és mindent meg kell tenni az ún. zavaró hatások korlátozása érdekében. Ezekre törekedtem a vizsgálat tervezésekor, illetve a statisztikai elemzések során. A kutatásaink kivitelezése előtt a következő problémákra próbáltam megfelelő megoldást találni: kritikus időszak kiválasztása, torzító hatások, ezek típusai és kezelésük az elemzések során, megfelelő referencia csoport kiválasztása, illesztett (conditional) vagy illesztés nélküli (unconditional) módszerek, többszörös összehasonlítás problémája, gén-környezeti interakciók, egyéb interakciók vizsgálata.

Az izolált CL±CP kritikus időszaka a 49. és a 64. gesztációs nap közé tehető, ha a terhességet az utolsó menstruáció első napjától számoljuk. Ez az időszak a 7,0 és 9,1 terhességi hetek közötti időt jelenti, így az izolált CL±CP vizsgálatánál a terhesség második és/vagy harmadik hónapjában jelentkező expozíciók elemzésére kell összpontosítani. A CPO kritikus időszaka a 70 - 99. gesztációs napok közötti periódus, vagyis a 10,0 - 14,1 terhességi hét. Ezért a különböző expozíciók vizsgálatát a CPO eseteknél a harmadik-negyedik terhességi hónapban kell végeznünk.

Elsőként a heveny és az idült anyai betegségek előfordulási gyakoriságát számoltam ki az eset és kontroll csoportokban, külön részletezve az archasadékok kritikus időszakában jelentkező betegségeket. A heveny és az idült anyai betegségek kritikus időszakbeli előfordulási gyakoriságának összehasonlítása többszörös logisztikus regressziós modellben történt az anyai életkorra, születési sorrendre, anyai foglalkozásra és családi állapotra korrigált esélyhányadosok (használt rövidítés: EH) és 95%-os megbízhatósági tartományai (használt rövidítés: MT) segítségével. Az anyai betegségek közül az influenza, a nátha, a depresszió/pánikbetegség, diabétesz mellitusz és az angina pectorisz esetében részletesebb elemzéseket végeztem. Egy további vizsgálatban elemeztem a terhesség alatti émelygés/hányás és a CA-k (többek között archasadékok) ok-okozati kapcsolatát.

A CL±CP, illetve a CPO kritikus időszakában, az anya által szedett gyógyszerek hatásának vizsgálata a gyakorisági táblák létrehozásával kezdődött. Ezt követően logisztikus regressziós modellekben becsültem a korrigálatlan, majd a korrigált EH-t és 95%-os MT-t. Öt gyógyszer kategóriát különböztettünk meg: lázcsillapítók, antibakteriális szerek és gyulladáscsökkentők, nyugtatók és gyógyszerek a terhességi komplikációkra, hormonok, valamint egyéb gyógyszerek. A kategóriákban külön-külön határoztam meg a végső

modellben szereplő, zavaró változókat. A CPO és a rendellenes kontrollok adatainak összevetése alkalmával kiterjesztettük az expozíció vizsgált idejét a 2.-4. terhességi hónapokra, hogy lefedjük a legtöbb CA kritikus idejét. Az erős összefüggést jelző gyógyszerek esetében részletesebb vizsgálatokat indítottunk. A phenytoin, fenobarbitál és diazepam esetében megismételtem az elemzéseket a „case-time-control” modell segítségével.

Végül az anyai jellemzőket (életkor, családi állapot, születési sorrend, foglalkozás) vizsgáltam meg az archasadékos gyermekek két csoportjában és a kontrollok körében. A következő lépésben az anyai foglalkozási kategóriák eloszlását értékeltem az eset, illetve kontroll csoportokban, és többszörös logisztikus modellben hasonlítottam össze a két archasadékos csoportban szereplő gyakoriságokat a kontrollok adataival. A foglalkozás elemzésénél az esélyhányadosok korrigálása az anyai életkorra, születési sorrendre, terhesség alatt szedett folsavra/multivitaminra és az apa foglalkozására történt. Megvizsgáltam a terhesség alatti nagy adag folsav (6 mg) szedését az esetek és a kontrollok körében a különböző foglalkozási csoportok szerint, majd heterogenitás vizsgálat segítségével összehasonlítottam az EH-kat.

IV. KUTATÁSI EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉSÜK

1. Anyai betegségek

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

A heveny anyai betegségek közül az influenza, a megfázás (csaknem mindig másodlagos szövődményekkel), az orofaciális herpesz (aminek a recidíváját csaknem mindig igazolhatóan lázas betegség váltotta ki) és általában hasmenéssel és lázzal járó heveny gyomor-, bélhurut mutattak szoros összefüggést a CL±CP kialakulásával mindkét referencia csoporttal történő összehasonlítás után. A hörghurut (EH és 95%-os MT: 2,3 ; 1,0-5,3) és a

húgyhólyaggyulladás (EH és 95%-os MT: 1,7 ; 1,1-2,5) szignifikánsan gyakrabban fordult elő a CL±CP csoportban, mint az egészséges kontrollok körében, azonban a rendellenes kontroll csoporttal összehasonlítva nem tapasztaltam nagyobb eltérést.

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

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

Egy további kutatásban megvizsgáltam a diabétesz mellitusz és általában a CA-k kapcsolatát. Eredményeink megerősítették, hogy a diabétesz mellitusz több CA-val (pl. szívrendellenességek, többszörös fejlődési rendellenességek) van szignifikáns kapcsolatban, így a rendellenes kontroll csoport nem lehet megfelelő referencia az archasadékok és a diabétesz mellitusz kapcsolatának vizsgálatakor.

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

A kritikus időszakban szedett lázcsillapítók hatásmódosító szerepéről tanúskodnak a megfázás elemzése során tapasztalt eredményeink is. Az archasadékok és a nátha között

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

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

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

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

Az idült anyai betegségek közül az epilepszia mutatott szoros összefüggést az archasadékok kialakulásával. Korábbi tanulmányok is kimutatták, hogy az epilepszia és elsősorban az antiepileptikumok fontos kóroki szerepet játszanak a CA-k kialakulásában, amint azt a később bemutatott eredményeink is alátámasztják. Azonban az antiepileptikumok

(pl. phenytoin) szedése a terhesség alatt elsősorban többszörös CA-t okozhat, amelynek alkotó rendellenessége lehet az archasadék is. Az epilepszia önmagában, kezelés nélkül is okozhat izolált archasadékot, azonban egy későbbi tanulmány csak az antiepileptikumok teratogén ártalmáról számol be.

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

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

Az émelygés, hányinger a leggyakoribb terhességi komplikáció. Eredményeink egy fordított összefüggést mutattak a terhesség alatti hányás, émelygés és archasadékok előfordulása között. Az irodalomban szereplő eredmények nem egységesek, vannak olyan tanulmányok, amelyek szintén kimutatták ezt az érdekes összefüggést, mások viszont nem. Ezért, ezen inverz kapcsolat megerősítése vagy elvetése további kutatásokat igényel.

2. Gyógyszerek

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

A CPO elemzésekor két olyan gyógyszert találtam, amelyek használata mindkét kontroll csoporttól szignifikáns eltérést jelzett: oxitettraciklin (egészséges kontrollal EH és 95%-os MT: 4,3 ; 1,5-12,0; rendellenes kontrollal EH és 95%-os MT: 2,6 ; 1,2-5,7) és karbamazepin (egészséges kontrollal EH és 95%-os MT: 13,7 ; 3,9-47,5; rendellenes kontrollal EH és 95%-os MT: 8,4 ; 2,4-29,8). Ezen kívül a paracetamol (EH és 95%-os MT: 3,7 ; 1,1-12,0), klórdiazepoxid (EH és 95%-os MT: 2,9; 1,1-7,9), prometazin (EH és 95%-os MT: 1,4 ; 1,0-1,9), allylestrenol (EH és 95%-os MT: 1,4 ; 1,0-1,8), és oxprenolol (EH és 95%-os MT: 3,6 ; 1,1-11,7) használata gyakoribb volt a CPO csoportban, mint az egészséges kontrollok körében.

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

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

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

A CPO és az oxitetraciklin kapcsolata nem meglepő, hiszen az oxitetraciklin szerepel a humán teratogének listáján.

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

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

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

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

A gyógyszerek elemzése során tapasztalt eredményeink megerősítették a két jól ismert antiepileptikum, a phenytoin és karbamazepin teratogén hatását. Eredményeink szerint a

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

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

3. Szociális helyzet

Eredményeink szerint az értelmiségiek és a hivatalnokok aránya szignifikánsan kisebb, míg a segéd munkások és háztartásbeliek aránya szignifikánsan nagyobb volt mindkét archasadékos csoportban az egészséges kontrollokkal összehasonlítva. Ezzel szemben a CL±CP és a CPO csoportok összevetése a rendellenes kontrollokkal nem mutatott szignifikáns eltérést.

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

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

4. Folsav

A következő lépésben a terhesség alatti nagy dózisú folsav (6 mg) szedését hasonlítottam össze a négy vizsgálati csoportban. A legmagasabb folsav gyakoriságot az

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

A folsav védő hatása igazolt és elfogadott a velőcső-záródási rendellenességek megelőzésében, ezzel szemben még mindig vitatott az archasadékok és egyéb CA-k kialakulásában játszott szerepe. Először Tolarova ismertette, hogy a nagy adag folsav más vitaminokkal kombinálva képes a CL±CP ismétlődését szignifikánsan csökkenteni. Egy hazai vizsgálat is kimutatta, hogy a nagy adag folsav szedése a terhesség első trimeszterében csökkentheti az archasadékok kialakulásának kockázatát, azonban ezek az eredmények nem terjedtek el a magyar köztudatban. Vizsgálataim eredményei szerint a folsavszedés aránya szignifikánsan alacsonyabb volt az archasadékos eseteknél, és ez a különbség elsősorban az értelmiségi édesanyák körében szembetűnő. Közegészségügyi információk és oktatási eszközök segítségével kellene felhívni a gyermeket tervező családok figyelmét a folsav bizonyos CA-k kockázatát csökkentő hatására, például az archasadékok kialakulásának megelőzésében játszott szerepére.

V. LEGFONTOSABB KONKLÚZIÓK

- A. A vizsgálatok során nagyon fontos a legalkalmasabb statisztikai módszerek kiválasztása, és az esetleges torzító hatások megfelelő kezelése a tervezés és az elemzések során.

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

K. Az értelmiségiek és a vezető beosztásúak aránya szignifikánsan kisebb, míg a betanított munkások és a háztartásbeliek aránya szignifikánsan nagyobb volt az archasadékos csoportokban.

VI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

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

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

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

VII. A TÉMÁBAN MEGJELENT TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. Ács N, Bánhidy F, **Puhó E**, Czeizel AE. Risk of orofacial cleft in children born to women with coronary artery disease: a population-based case-control study (Am J Obstet Gynecol, submitted)

2. Czeizel AE, **Puhó EH**, Acs N, Bánhidly F. Use of specified critical periods of different congenital abnormalities instead of the first trimester concept. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(3):139-46.
3. Kjaer D, **Horvath-Puhó E**, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, Olsen J. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG.* 2008;115(1):98-103.
4. **Puhó EH**, Szunyogh M, Métneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44(2):194-202.
5. Kjaer D, **Horvath-Puhó E**, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, Olsen J. Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(2):181-8.
6. Acs N, Bánhidly F, **Horváth-Puhó E**, Czeizel AE. Population-based case-control study of the common cold during pregnancy and congenital abnormalities. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(1):65-75.
7. Acs N, Bánhidly F, **Horvath-Puhó E**, Czeizel AE. Maternal panic disorder and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(4):253-61.
8. Czeizel AE, **Puhó E**, Acs N, Bánhidly F. Inverse association between severe nausea and vomiting in pregnancy and some congenital abnormalities. *Am J Med Genet A.* 2006;140(5):453-62.
9. **Puhó E**, Métneki J, Czeizel AE. Maternal employment status and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cent Eur J Publ Health* 2005;13(3):144-148.
10. Métneki J, **Puhó E**, Czeizel AE. Maternal diseases and isolated orofacial clefts in Hungary. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(9):617-23.
11. **Puhó EH**, Métneki J, Szunyogh M, Sándor J, Czeizel AE. Az archasadékok kialakulásában szerepet játszó környezeti tényezők vizsgálata, *Egészségtudomány: Közegészségügyi-járványügyi szaklap.* 2005;49(4):287-297.
12. Acs N, Bánhidly F, **Puhó E**, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(12):989-96.
13. Nørgård B, **Puhó E**, Czeizel AE, Skriver MV, Sørensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):922-3.

14. Nielsen GL, Nørgard B, **Puho E**, Rothman KJ, Sørensen HT, Czeizel AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabet Med.* 2005;22(6):693-6.

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

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

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

17. Métneki J, **Puhó E**, Szunyogh M, Sándor J: Az ajak- és szápadhasadékok genetikai, epidemiológiai vizsgálata
*Magyar Higiénikusok Társasága, XXXIV. Vándorgyűlés, Siófok, 2003. szeptember 30-
október 2.*