

Módszerek

Az adatok és az önmérgezéshez használt gyógyszerek hatásának a becslése három forrásból származott

- 1) Az önmérgező terhes nőktől szerzett információk vagy a megfigyelő kórházban a projekt második és harmadik szakasza alatt vagy az otthoni látogatás alkalmával a projekt első szakaszában.
- 2) A vér drogszintjét a megfigyelő kórházban mérték.
- 3) A mérgezés klinikai súlyossága a tüneteken, az eszméletlenség időtartamán alapult, melyek az érintett gravidák kórlapjaiban rögzítették.

Minden érintett terhes nőt megkértünk, hogy írjon alá egy hozzájárulást azzal kapcsolatban, hogy önkéntesen vett részt a megfigyelésben és egy engedélyt a további otthoni látogatásokra és gyermekeinek vizsgálatára. A statisztikai elemzések az SAS 8. 02 statisztikai szoftvercsomagon alapultak (SAS Institute, Cary, North Carolina). Az önmérgező terhes nők, a mérgezésnek kitett gyermekek és a testvér kontroll számszerűsíthető változói a Student *t*-teszt segítségével kerültek kiértékelésre, míg a kategorikus változókat a chi-négyzet próbával elemeztük. A születési rendellenességek, a mentális retardatio a mérgezésnek kitett gyermekek és testvér kontrolljaik tekintetében összehasonlításra került, mely során odds ratiót számoltunk, 95 %-os megbízhatósági intervallummal egy feltétel nélküli multiplex logisztikai regressziós modell használatával. A mérgezésnek kitett gyermek – hozzárendelt testvér kontroll pár kiértékelése a feltétel nélküli multiplex logisztikai regressziós modell használatával történt.

Vizsgálati kritériumok

Először a terhességek kimenetelét értékeltük ki és öt csoportba osztályoztuk.

- 1) Koraterhes-és középidős vetélés
- 2) Halva születés (késői magzati halál a terhesség 28. hetétől a vizsgálat kezdetekor: ezt a meghatározást használtuk az egész megfigyelés alatt)
- 3) Élve születés

4) Terhesség művi megszakítása (TOP), az önmérgezett nők által adott információ alapján elfogadva

5) Korai vetélés, egy pozitív terhességi teszten alapulva későbbi klinikai terhességi tünet nélkül a vizsgálat harmadik szakaszában-„kémiai terhesség”.

Minden halva született magzat és élve született újszülött, kiadott összefoglalói (beleértve a születési súly, terhesség időtartama és születési rendellenességek) elérhetőek voltak az anya otthonában, vagy a másolatok beszerezhetőek voltak a kórházból, ahol a gyermek született. A mérgezésnek kitett gyermekek csoportjait négy különböző szempont szerint elemeztük:

1. Születési rendellenességek

Major-és minor anomaliák, a gyermekorvosi status és a boncjegyzőkönyvek alapján.

2. Intrauterin növekedési retardatio (IUGR, koraszülés)

Az élveszületett, mérgezésnek kitett gyermekek születési súlyáról és a terhességi korról készült orvosi feljegyzéseket arra használták, hogy a születési súlyt összehasonlítsák a magyar fejlettségi normálértékkel. Úgy tűnt, hogy az IUGR jelzi legérzékenyebben a gyógyszerek fetotoxikus hatását. A koraszülés és az alacsony súllyal (kevesebb, mint 2500 g) született újszülöttek arányát szintén kiértékeltek.

3. Kognitív fejlődés

A gyógyszer-expozíciónak kitett gyermekek kognitív fejlődését a Budapest Fejlődési Teszt-tel vizsgálták, mely méréseket a kognitív fejlődés becslésére használtak a csecsemőkortól. A gyermekeket négy csoportba osztályozták: 1) Átlagon felüli (111-120 Intelligencia hányados {IQ}, átlag 115), 2) átlagos (90-110 IQ, átlag 100), 3) átlag alatti (80-89 IQ, átlag 85), 4) nagyon alacsony (70-79 IQ, átlag 75). Az életkori megoszlás (1-21 évesig) nagyon széles skálán mozgott és a kognitív tesztek is többfélék voltak, a vizsgálat első szakaszában. Azonban, mivel a Budapest Fejlődési Teszt eredményei a tanulmányt mindhárom szakaszában kiértékelésre kerültek egy általános képet, kaphattunk.

4. Viselkedési skála

A mérgezésnek kitett gyermekek viselkedési skáláját szintén felmérték egy viselkedési skála kérdőívvel, otthoni teszttel és rajzteszttel, a vizsgálat második szakaszában és viselkedési skála kérdőívvel a tanulmány harmadik szakaszában. 77 Az érintett gyermekeket a viselkedési eltérés szintje alapján négy osztályba sorolták: 1) normál, 2) barátságos, 3) megfontolt, 4) ellenséges. A vizsgálat sorozat első szakaszában a viselkedési mutatót nem mérték, csak az anyák beszámolója alapján derült ki, hogy három gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek súlyos viselkedési devianciákkal bírt.

Kontroll populáció

Az vizsgált terhes populáció, előző és következő mérgezésnek nem kitett gyermeke (i) testvéri visszajelzésként szolgált(ak). Több öngyilkossági kísérletet végrehajtó terhes nőnek ez az első terhessége volt, korábbi gyermekek nélkül. Bizonyos számú gravidának nem lett több gyermeke. Így a tanulmányi tervünk magában foglalt egy mérgezésnek kitett gyermek – hozzárendelt testvér kontroll pár analízist is. Ha egy gyógyszer-expozíciónak kitett gyermeknek több mint egy testvére volt egy testvér lett kiválasztva a mérgezésnek kitett gyermek – hozzárendelt testvér kontroll pár analízis számára, az azonos nem és következő születési év alapján. Ha egy érintett gyermeknek nem voltak testvérei, akkor egy másik, magzati halállal (korai vetélés, vetélés vagy halva születés) vagy művi terhesség megszakítással gyermektelenné vált önmérgező terhes nő korábbi, vagy későbbi gyermeke lett kiválasztva, mint kontroll a következő három szempont alapján: 1) azonos életkor (+/- 1 év); 2) az önmérgező terhes nő azonos szociális státusza (magas, közepes, alacsony), és 3) azonos nemű gyermek. Ezeket a testvér kontrollokat ugyanolyan orvosi és kognitív – viselkedési vizsgálatoknak vetették alá, mint a mérgezésnek kitett gyermeket, melyet ugyanaz a szakember végzett el.

Végül kiértékeljük 38 151 rendellenesség nélkül született újszülött adatait. Ezen újszülöttek adatai a Magyar Születési Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorja 1980-1996. kiadványban található, és a magyar születések 1, 8 %-át reprezentálva referencia mintát nyújtottak.

Eredmények

Alprazolam

Vizsgálatunkban harminc grávida használt önmagában vagy kombinációban alprazolam készítményt, az öngyilkossági kísérlethez. 13 páciens megszakította a terhességét, hét terhesség korai spontán vetéléssel végződött (ezen páciensek csak ú.n. kémiai terhességgel rendelkeztek). 10 páciens vállalta terhességét, 10 újszülöttet vizsgálhattunk.

A magyarországi újszülött mintához képest az átlag anyai életkor alacsonyabb volt, több volt közöttük az egyedülálló és alacsonyabb szociális státusú, a dohányzók és alkoholt fogyasztók is többen voltak. A 10 újszülött közül kettő született CA-val. Az egyik egy leánygyermek, akinél multiplex CA jelent meg: gastroschisis, és öt minor anomalia. Az édesanya erős dohányos, drog addikt és alkoholfogyasztó, aki 30 mg alprazolammal követett el öngyilkosságot, a 14. postconcepcionális héten. A másik gyermek fiú, közepes fokú pectus excavatummal született. Édesanyja 15 mg alprazolamot vett be a 6. postconcepcionális héten. A csontváz fejlődésének kritikus periódusa a terhesség második felében van, ezért ez az elváltozás véletlenszerű asszociációnak tűnik. A 12 kontroll testvérből egynek volt multiplex CA-ja: microcephalia, két minor anomalia és strabismus. (IQ 85). A gyermek bátyja nem bírt súlyos CA-val, de négy minor anomáliát és strabismust diagnosztizáltak nála. Az édesanyja ennek gyermeknek 50 mg alprazolammal és nagy dózisu amobarbitallal, glutetimiddel, prometazinnal követett el öngyilkossági kísérletet a terhesség 8. hetében. A súlyos CA-nélkül született hét gyermekből, hatnak minor anomáliája volt, a 11 kontroll testvérből öt birt anthropometriai variánssal. Az átlag születési súly magasabb volt az önmérgezést követett populációban.

Vizsgálatunk végső következtetéseként elmondhatjuk, hogy a nagy dózisu alprazolam alkalmazása sem fetotoxikus sem neurotoxikus, sem teratogén hatással nem rendelkezett, és az érintett újszülötteknél a születési súly emelkedését tapasztaltuk.

Medazepam

Az 1980 és 1992 közötti időszakban 832 grvida követett el öngyilkosságot, ebből 32 használt önmagában vagy kombinációban medazepamot. 12 páciensnél interruptiót hajtottak végre, 10 páciensnél koraterhes korban vetélés zajlott le, 10 grvida szülte meg gyermekét.

Az átlag anyai életkor az érintett populációban alacsonyabb volt. A dohányzók és az alkohol problémával küzdők is nagyobb arányban szerepelnek az öngyilkosságot elkövetett populációban.

A medazepam dózisa 60 és 500 mg között mozgott (6-50 tableta), tehát a klinikai használatnál 28-szor nagyobb dózis is előfordult az öngyilkossági kísérletek között. A 10 anya közül 8 követett el öngyilkossági kísérletet a terhesség 4. és 12. postconcepcionális hete között, amely a major CA-ra vonatkozólag kritikus periódus. A 10 újszülöttnél egy fiúnál diagnosztizáltak enyhe CA-t, mindkét oldali inguinalis herniát amely sebészileg megoldható volt. A beteg fiú édesanyja, alkohol abúzus mellett követett el öngyilkosságot 300 mg medazepammal a 20. postconcepcionális hétben. A 13 kontroll testvér között egy mindkét oldali hydronephrosis szerepel, amely a 25. héten koraszülés után magzati halálhoz vezetett. A minor anomáliákat a vizsgálat harmadik periódusában vettük figyelembe.

Öt gyermek születése esett ebbe a szakaszba és mind az öt újszülöttnél legalább egy minor CA-t diagnosztizáltak, amelyek a következők voltak: egy lánygyermeknél nyaki, bal comb régióban elhelyezkedő, és jobb lábon levő haemangioma, egy újabb leánynál szintén haemangioma a bal fülön és a háton, a harmadik esetben szintén leány újszülöttnél a bal karon ismételt a fent említett elváltozás volt megtalálható. Ez a CA a kontroll gyermekeknél nem szerepelt.

Az átlag születési súly hasonló volt mindkét csoportban, a terhességi korban sem volt eltérés. Az intrauterin retardatio veszélye nem merült fel medazepam használata következtében. A kognitív statust és viselkedési tesztet kilenc gyermeknél vizsgálták. Egy gyermeknél volt alacsonyabb a kognitív status, az IQ szint hasonló volt a kontrollokkal.

Viselkedési zavar szempontjából sem volt szignifikáns eltérés a két csoport között.

Összességében megemlítendő, hogy a medazepam készítménnyel öngyilkossági kísérletet elkövető páciensek, fiatal életkorúak, egyedülállóak, alacsony szociális körülmények között élők voltak, legtöbbjük dohányzott és alkoholt fogyasztott rendszeresen.

A congenitalis anomáliák előfordulását, kialakulását megfigyelve, elmondhatjuk, hogy a fejlődési rendellenességek zöme a magzati fejlődés ún. kritikus periódusán belül jön létre, ebből következik, hogy a létrejött egyetlen major CA (lágysérv), amely terhesség 20. hetében történt a medazepam expozíció, nem köthető a gyógyszerabúshoz. A nagy dózisú medazepam és a haemangioák létrejötte közötti kapcsolat további vizsgálatok elvégzését igényli.

Diazepam

1044 önmérgezett terhes nő közül 229 (21, 9 %) kísérelt meg öngyilkosságot diazepammal. Ebből a 229 terhes nőtől 73 döntött úgy, hogy megszakítja a terhességét (néhányan társadalmi okok miatt, mert nem tervezett, nem kívánt volt a terhesség), és mások a diazepam feltételezett teratogén hatása miatt. 40 terhesség vetéléssel végződött. 4 terhes nő ki lett zárva, mert hamis címet adtak meg, vagy elutasították a közreműködést. A maradék 112 terhes nő, aki élve született gyermeket hozott világra, került kielemezésre. A 112 gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek közül kettő meghalt. Egy fiú a 25. terhességi héten csak 760 gramm súllyal született; és a másik halál egy baleset következménye volt. Négy gyermeket (3, 6 %) örökbe fogadtak.

Az öngyilkossági kísérletet elkövető nők körében az átlagos anyai életkor alacsonyabb volt, tükrözve a nagy arányt a legfiatalabb (19 év vagy kevesebb) korcsoportban. Azonban az átlagos születési sorrend hasonlóan mutatkozott, mind az önmérgező csoport, mind a magyar terhes nők referencia mintája között. Az érintett gravidák csoportjában sokkal magasabb volt az egyedülálló vagy alacsony szociális helyzettel bíró nők aránya. Az önmérgező nők között 2, 2-szeres volt a dohányzók, és 9, 5-szeres a rendszeresen, alkoholt fogyasztó nők aránya a magyar referencia populációhoz képest.

Bár a diazepam dózisa 25-800 mg között mozgott, az önmérgezéshez a leggyakrabban használt dózis 100 mg volt. A 112 terhes nő közül 37 (33, 0 %) a fogantatást követő első három hónapban követett el öngyilkossági kísérletet; ez a legkritikusabb időszak a major congenitalis anomáliák kialakulására. Közülük 12 terhes nő használt csak diazepamot.

A 112 gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek közül, 15 született rendellenességekkel. Bár ez a 13, 4 % magas születési előfordulási gyakoriságnak tűnik, szükséges ezen rendellenességek további kiértékelése. A 15 érintett CA-val rendelkező gyermek közül 9 izolált, 6 viszont többszörös veleszületett rendellenességgel jött világra.

A 9 izolált CA-val született újszülött közül csak egy rendellenesség tekinthető súlyosnak, a megfigyelt csecsemőkori pylorus stenosis. A többi 8 gyógyszer-expozíciónak kitett gyermeknél csak enyhe veleszületett rendellenességet mutattak ki. 2 született lágyéksérvel, 2 rejtett herével, 2 dongalábbal, 1 csípődysplasiával az Ortolani teszt alapján, és 1, pedig spontán záródó kamrai septum defectussal.

A hat többszörös veleszületett rendellenességgel világra jött gyermek közül hárman a magzati alkohol szindrómával (FAS) kapcsolatos jellegzetes veleszületett rendellenességgel és alacsonyabb intelligencia szinttel, vagy enyhe értelmi fogyatékossággal születtek.

A 15 veleszületett rendellenességgel világra jött mérgezésnek kitett gyermek közül 9 anyja használt diazepamot más drogokkal az önmérgezéshez. A 10. gyermek esetében a diazepam LSD-vel és marihuánával volt kombinálva. Ezért szükséges lenne megkülönböztetni ezen hatóanyagok hatásait, vagy vizsgálni a kölcsönhatásukat. Másodszor, a legtöbb veleszületett rendellenesség nem tekinthető a diazepam vagy más önmérgezéshez használt gyógyszer teratogén hatásának, mert az öngyilkossági kísérlet ideje nem fedi azt a kritikus időszakot, amikor az önmérgezett anyák veleszületett rendellenességgel világra jött újszülöttjeinél, megfigyelt rendellenességek kialakulnak. A 37 terhes nő közül, azok, akik csak diazepammal vagy más gyógyszerekkel a fogantatást követő első három hónapban követtek el öngyilkossági kísérletet, öt gyermeknek olyan veleszületett rendellenességei voltak, melyek kialakulásának kritikus időszaka a terhesség első trimesztere utánra esik. A leggyakrabban megfigyelt veleszületett rendellenességek, mint a velőcső záródási rendellenesség, az ajakhasadék és a veleszületett keringési rendellenességek (kamrai septum defectuson kívül) nem fordultak elő.

Mivel 59, érintett gyermek az anyjuk első terhessége volt, közülük csak ötvenháromnak voltak testvérei. Összesen 87 testvér volt; ebből 7 (8, 1 %) veleszületett rendellenességekkel született. A 112 hozzárendelt testvér közül nyolcnak volt veleszületett rendellenessége. A CA-k gyakorisága diazepammal öngyilkossági kísérletet elkövetett anyák mérgezésnek kitett gyermekei között, nem volt jelentősen magasabb a vizsgálat ideje alatt, mint a hozzájuk rendelt testvérek kontrollpárjában.

Lezárásként elmondható, hogy a terhesség alatt nagy dózisban önmérgezésre használt diazepam lehetséges teratogén hatásának vizsgálata nem mutatott magzati teratogén hatást, amikor az öngyilkosság a főbb veleszületett rendellenességek kialakulásának kritikus időszakában történt.

Chlordiazepoxid

Egy kivétellel mind a 88 chlordiazepoxiddal megkísérelt öngyilkosság a vizsgálat második és harmadik szakaszában történt. A 88 nő közül egy megtagadta az együttműködést, egy hamis lacímot adott meg, 35 a terhesség megszakítását kérte (néhányan a nem tervezett és nem kívánt terhességükkel kapcsolatban szociális helyzetük miatt, néhányan a gyógyszerek feltételezett magzati károsító hatásai miatt). 16 terhesség magzati halállal végződött (12 nagyon korai vetélés, 4 vetélés) és 35 nő élő gyermeknek adott életet.

Az átlagos életkor az öngyilkosságot elkövetett anyák körében sokkal alacsonyabb volt, a legfiatalabb (19 éves és fiatalabb) korcsoportban, közel ötször annyian voltak az érintett populációban, mint a magyarországi anyák referenciacsoportjában. Az átlagos születési sorrend szintén alacsonyabb volt, az öngyilkossági kísérletet elkövetett csoportban, mint a magyar referencia populációban, mert több volt, az első terhesség.

Az öngyilkossági kísérletet elkövetett terhes nők körében, többen voltak az alacsonyabb szociális státusszal rendelkezők illetve az egyedülálló nők; illetve 2, 9-szer több volt a dohányzók és 16, 1-szer a rendszeres alkoholfogyasztók száma a magyar terhes populációhoz képest.

A 35 chlordiazepoxiddal öngyilkosságot megkísérelt terhes nők közül 15 (42, 9%) további gyógyszereket használt az öngyilkosságra. Ezek általában más benzodiazepinek voltak, mint diazepam, nitrazepam vagy meprobamate. A chlordiazepoxid dózisa 20-300mg között volt, (ami 4-60 tablettának felel meg), átlagosan 117 ± 86 mg (23, 1 tabletta). A 35 mérgezésnek kitett gyermek közül 12 (34, 3%) fiú, 23 lány született; a lánygyermek ilyen magas aránya eltér a várható nemi aránytól, ami 18 fiú és 17 lány ($\chi^2=2, 1$; $P=0, 15$).

A 35 gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek közül 6 (17, 1%) született rendellenességgel. A 35 grávida közül 18 (51, 3%) a fogamzás utáni 4. és 12. hét között kísérelt meg öngyilkosságot, ami a kritikus időszak a legtöbb születési rendellenesség

kialakulásához. A 18 gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek közül négy (22, 2%) rendellenességgel született. Az egyik fiú szív és érrendszeri rendellenességgel, mégpedig 2-es típusú pitvari septum defectussal és köldöksérvel született; az anya 100 mg chlórdiazepoxiddal kísérelt meg öngyilkosságot a fogamzás utáni hatodik héten. Egy, a 11. héten 100 mg chlórdiazepoxiddal és 100 mg nitrazepammal öngyilkossági kísérletet követett gravida leány újszülöttjénél, komplex légzőszervi rendellenességet (hasadt epiglottist, trachealis és bal oldali bronchialis szűkületet) és egy minor anomáliát (uvula bifida-t) diagnosztizáltak. Ennek a két congenitalis anomáliának a kritikus időszaka átfedésben volt az önmérgezés idejével. A harmadik érintett újszülött, egy fiú, lágyéksérvel született; az anya a fogamzás utáni 12. héten kísérelte meg az öngyilkosságot chlórdiazepoxiddal, nitrazepammal és belloiddal (butobarbital, hyoscyamine, secalis cornuti alkaloidja). Ennek az enyhe születési rendellenesség kialakulásának kritikus időszaka a terhesség utolsó hónapjában van. A negyedik gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek anyja 250 mg chlórdiazepoxiddal kísérelt meg az öngyilkosságot a fogamzás utáni 12. héten; itt a pyeloureteralis szűkület következtében kialakult enyhe hydronephrosist diagnosztizálták. Ennél a gyermeknél nem volt szükséges sebészi beavatkozásra, ennek következtében nehéz meghatározni, hogy ez az eset születési rendellenesség vagy minor rendellenesség kategóriájú-e.

Két további két gyermek, akinél CA-t észleltek, olyan anyától születtek, akik terhességük első harmada után követtek el öngyilkossági kísérletet. Ezen két újszülöttnél többszörös fejlődési rendellenességei voltak. Egy megközelítőleg 85-ös IQ-val rendelkező fiúnál, négy kisebb rendellenesség mellett kétoldali dongalábat diagnosztizáltak, ami teljesen helyreállt tartós, konzervatív kezelés során. Az anya erős alkoholist és dohányos volt (20 cigaretta/nap) aki chlórdiazepoxiddal (275 mg), diazepammal (50mg) meprobamattal (2000mg) és nitrazepammal (280mg) kísérelt meg öngyilkosságot a terhesség 16. hetében. Ennek a mérgezésnek kitett gyerekek két idősebb testvére volt.

Az egyik idősebb lánynak kb. 100-as IQ-ja volt és egy minor rendellenessége (mongol redője); a másik idősebb testvére kb. 85-ös IQ-val és három minor anomáliával rendelkezett. Az anya életmódja úgy tűnik, komolyan befolyásolhatja a congenitalis abnormitások kialakulását. Egy másik fiúnak fetális alkohol szindrómára tipikus jellemzői voltak (FAS), ami, közepes microcephaliát és kisebb rendellenességeket okozott kb. 75-ös IQ-val. Az anya egy erős alkoholist és dohányos volt, aki meprobamattal (4000mg) összekevert chlórdiazepoxiddal (300mg) és folsavval (120mg), valamint nagy mennyiségű alkohollal kísérelt meg öngyilkosságot a terhesség 18. hetében. Ennek az anyának volt

még egy idősebb fia, akinek szintén fetális alkohol szindrómája volt, (kb. 75-ös IQ-val rendelkezett).

Igy, hat születési rendellenességből három (veleszületett lágyéksér, vesemedence tágulás, FAS) nem hozható összefüggésbe a chlórdiazepoxiddal. Huszonkét testvérből három (13, 6%) congenitalis anomáliával született. Ezeknek a testvéreknek veleszületett lágyéksérve retentio testise és az előbb említett fetális alkohol szindrómája volt. Egy másik fiútestvérnek, pectus excavatumot diagnosztizáltak az anyja glutethimide-el kísérelt meg öngyilkosságot a terhesség 8. hetében. Ez az anya glutethimide-el (2000mg) chlórdiazepoxiddal (80mg) és meprobamattal (4000mg) kísérelt meg újabb öngyilkosságot a terhesség 16. hetében és a mérgezésnek kitett lányának nem volt születési rendellenessége. A CA-k teljes arányát 17, 1%-nak mértük a gyógyszer-expozíciónak kitett gyerekek csoportjában, ami 13, 6% volt a testvérek csoportjában. Az érintett újszülöttek, testvéreikkel való összehasonlításának kiértékelésben, 17, 1% és 11, 4%-ban találhatók csak eltérések.

Az születési rendellenesség arányának változása a megfigyelt csoportok között nem volt jelentős. A 35 érintett gyermeket összehasonlítva a testvérukkal az átlagos születési súly majdnem szignifikáns csökkenést mutatott azoknál, akiknek az anyja önmérgezést követett el (12. táblázat). Ez az eltérés nyilvánvalóbb volt annak a 19 érintett gyermeknek a kiértékelésénél, akinek az anyja csak chlórdiazepoxiddal (2769 ± 720 g) követett el öngyilkossági kísérletet, az átlagos terhességi időtartam nem különbözött mérgezésnek kitett gyerekek és a testvéreik között.

Azon páciensek gyógyszer-expozíciónak kitett gyerekei, akik a terhességük alatt chlórdiazepoxiddal kíséreltek meg öngyilkosságot, intrauterin növekedési retardációja volt. Ezeket az eredményeket visszaigazolta a magas arányú alacsony születési súlyú újszülöttek aránya az érintett gyermekek között, összehasonlítva a testvéreikkel. A koraszülöttek aránya a megfigyelt csoportokban hasonló volt.

Egyértelmű dózisfüggő kapcsolat volt az IUGR tekintetében, a között a 19 mérgezésnek kitett gyerek között, akiknek az anyja csak chlórdiazepoxiddal kísérelt meg öngyilkosságot. Az átlagos terhességi időtartam nem mutatott szignifikáns összefüggést a chlórdiazepoxid adagjával, bár alacsonyabb volt 100-150mg használata után. Azonban az átlagos születési súly csökkenése szignifikánsan összefüggésben volt a chlórdiazepoxid adagjának növekedésével (ANOVA teszt $P=0,02$). A kognitív, fejlődési státuszt 31 gyermeknél (kettőt örökbe fogadtak, egy meghalt, egyet nem teszteltek a projekt első szakaszában) és 21 testvérnél mérték. A kognitív státusz megoszlása hasonló volt a

mérgezésnek kitett gyerekek és testvéreik között. Nagyon alacsony kognitív státusz (kb. 75-ös IQ) egy érintett gyermeknél és egy testvérnél merült fel (mindkettőnél FAS-t diagnosztizáltak). Bár az átlagos IQ a gyógyszer-expozíciónak kitett gyerekeknél magasabb volt, mint a testvéreiknél, de az adaggal összefüggő kapcsolatot nem találtak. Harmincegy mérgezésnek kitett gyerekből ötnél jelentkezett enyhe viselkedészavar

Lezárásként elmondhatjuk, hogy a terhesség alatt nagy dózisban önmérgezésre használt chlórdiazepoxid lehetséges teratogén hatásának általunk elvégzett vizsgálata vitatott eredményekkel járt. A terhesség alatt a születési rendellenességek kialakulásának kritikus időszakában öngyilkosságra használt nagy dózisú chlórdiazepoxid teratogén hatására nem találtunk egyértelmű bizonyítékokat. Azonban tanulmányunk megmutatta, hogy az ilyen hatásnak kitett esetben intrauterin növekedési elmaradás jelent meg, vagyis a chlórdiazepoxid fetotoxikus, IUGR-t okoz, amit a kis születési súllyal világra jött újszülöttek magas aránya bizonyít. Nem volt megfigyelhető a nagy dózisú chlórdiazepoxid esetében fejlődési neurotoxikus hatás, valószínűleg a mérgezésnek kitett gyermekek átlagos intelligenciaszintje magasabb volt, mint testvéreiké.

Nitrazepam

Az 1044 gravidából, aki öngyilkossági kísérletet követett el 107 (10,3%) használt nitrazepam származékot önmagában vagy kombinációban más gyógyszerekkel. 2 visszaütött a együttműködést, 42 páciens megszakította terhességét, 16 páciensnél csak kémiai terhességet diagnosztizáltak, 3 spontán abortus következett be, 43 grávida élő gyermeket szült a projekt 2. és 3. periódusában.

Az átlag életkort alacsonyabbnak mértük az érintett csoportban, több primipara, és ugyanakkor több 3 vagy annál több gyermekkel rendelkező páciens követett. Az egyedülálló és alacsony szociális státuszú asszony is nagyobb arányban fordult elő, az „öngyilkos” csoportban. Többszörös arányban találkozhattunk a dohányzókkal és alkoholfogyasztókkal is. A 43 páciensből 22 más gyógyszert is használt az önmérgezéshez. Főleg benzodiazepin származékokat, mint diazepam (11 páciens), 2 terhes asszony nitrazepam, diazepam kombinációt használt alkoholfogyasztás közben.

A 43 élve született gyermek közül 23 fiú és 20 leány született, 13 esetben diagnosztizáltak CA-t. A 43 asszonyból 24 kísérlet meg öngyilkosságot nitrazepammal önmagában vagy kombinációban a 4. és 12. postconcepcionális hét között, amely a CA-k szempontjából kritikus periódus. Ezek az újszülöttek CA-val születtek:

Három újszülöttnél lágyéksérve volt, egynek torticollis diagnosztizáltak, egy gyermeknél pectus excavatum igazolódott, jöllehet ezen CA-k szempontjából a kritikus periódus a terhesség utolsó hónapjai. A 7. gyermek multiplex CA-val rendelkezett: pes equinovarus, 5 minor anomalia, édesanyja a terhesség 9. postconcepcionális hetében követett el önmérgezést 100 mg nitrazepammal.

A többi 6 újszülöttnél 3 izolált, 3 multiplex CA-val rendelkezett. A 3 izoláltból 2 lágyéksérvet, egy bronchus stenosiszt figyelhattunk meg. A 3 multiplex elváltozásból egy 75-ös IQ-jú gyermek a FAS tipikus jeleit mutatta, pes equinovarus mellett, édesanyja, aki alkoholist volt és erős dohányos, a terhesség 25. hetében vett be 200 mg nitrazepamot és 100 mg diazepamot (a grávida korábbi gyermekei is a FAS jeleit mutatták). A második multiplex malformatioval bíró gyermek elváltozásai is a FAS-ra utalnak: enyhe microcephalia, pes equinovarus, édesanyja a terhesség 16. hetében követett el öngyilkossági kísérletet 3 gyógyszer kombinációjával. A multiplex elváltozások közül a harmadik gyermeknél szintén pes equinovarus látható, 4 minor anomáliával együtt, édesanyja alkoholist volt és 3 gyógyszer kombinációjával követett el az önmérgezést.

Mindhárom multiplex esetben a malformatiók nagy része ugyanazt a mintát követte, mindhárom anya nitrazepamot használt legnagyobb dózisban, és mindhárom anya alkoholfogyasztó, és erős dohányos volt. A 29 kontroll testvér közül 3-nak volt CA-ja: ajak-és szájpad hasadék, kamrai septum defectus, és korábban említett FAS. A CA-k előfordulása 4,3-szer nagyobb a gyógyszer-expozíciónak kitett gyermekekben.

A grávidák, akik nitrazepammal követtek el öngyilkossági kísérletet a korábbiakhoz hasonlóan nagyrészt fiatalok, alacsony szociális státuszúak, egyedülállók, alkoholfogyasztók, és dohányosok voltak. Vizsgálatunkban a CA-k igen nagy százalékban voltak jelen az érintett populációban a kontroll testvérekkel szemben (30 vs 7%), sajnos azonban vizsgálatunk bizonytalan pontja az édesanyák életvitelével, elsősorban az alkoholfogyasztással kapcsolatos.

A CA-k prevalenciája az alkoholfogyasztó anyák között, akik nitrazepammal önmagában vagy más gyógyszerrel követtek el önmérgezést 45,5% volt, míg ugyanez az arány 25% volt az alkoholt nem fogyasztó anyák gyermekei között. Feltételezhető az interakció a nagy dózisú nitrazepam – valamint a diazepam- és az alkohol között, a fetotoxikus hatást tekintve. Ezt tovább erősíti, hogy a kontroll testvérek között csak egy szenvedett FAS-ban. Negyedszer meg kell említeni, hogy a megfigyelt 13 CA nem mutat jellemző eloszlást, hiszen a megszokott és súlyos CA-k (vitiumok, velőcső-záródási rendellenességek, ajak-és szájpadhasadék) nem jelentek meg. Végül a 9 izolált CA közül

legalább 7 (de a másik 2 légzőszervi eltérés is tulajdonképpen ide tartozik) mind a musculo-skeletalis rendszer elváltozásai voltak, és ebbe a képbe illik bele a 4 multiplex CA-val rendelkező gyermekben talált pes equinovarus és 3 gyermekben előforduló minor anomália, a rectus diastasis is.

Vizsgálati eredményeink és Belenkaya és társai, valamint Yang P-T és társai (2008) által közölt publikációk további hypothesisekre sarkallnak. Egyrészt a nagy dózisú nitrazepam (egyedül vagy diazepammal kombinálva) felhalmozódhat a magzati sejtekben és a mesenchymalis sejtek fejlődésének zavarát, okozhatja. Más részről meg kell említeni a csont és izomszövet fejlődésében fontos szerepet játszó Wnt fehérjét, amelyek működését egy speciális recycling rendszer az ún. retromer komplex (RC) irányítja. Amennyiben az RC károsodik a Wnt -4 szállító transzport fehérje, az úgynevezett Wntless receptor instabillá válik és lebomlik, ez a későbbiekben a magzat fejlődését is károsíthatja. Ha hypothesisünk helytálló, az ún. kritikus periodus fontossága csökken, hiszen az említett CA-k egy, a magzati mesenchyma sejtek fehérjeszintézisének általános zavarának következményei.

Következtetések

1. Az általunk vizsgált terhes populáció egyedülálló modellként szolgál egy adott gyógyszer teratogén hatásának felmérésére, amely az esetszám növelésével, esetleges megfigyelő rendszer kiépítésével a klinikai gyakorlatban is használható lenne.

2. Az öt benzodiazepin származék közül az alprazolam, medazepam, chlórdiazepoxid és diazepam vizsgálata után kijelenthető, hogy CA-k gyakorisága az öngyilkossági kísérletet elkövetett anyák mérgezésnek kitett gyermekei között, nem volt jelentősen magasabb a vizsgálat ideje alatt, mint a hozzájuk rendelt testvérek kontrollpárjában. A nitrazepam hatását vizsgálva feltételezhető az alkohollal történő interakció a fetotoxikus hatást tekintve illetve a musculo-skeletalis rendszer érintettsége, de ennek megerősítése további vizsgálatokat igényel. A terhes nők, akik öngyilkossági kísérletet, követtek el ugyanolyan jellegzetes karakterisztikát mutattak, vagyis legtöbbjük fiatal volt, egyedülálló, alacsony szociális státusszal. Mindemellett nagyobb arányban cigarettáztak és fogyasztottak alkoholt.

Megbeszélés

Az öngyilkossági kísérletek jelentősen növekedtek, a XX. században, a regisztrált esetek aránya elérte az évi 0,38%-ot Bostonban 1964 és 1992 között és a 0,23%-ot Budapesten az 1990-es években. Az önmérgezés aránya szintén drámai növekedést (90%-ot) mutatott, az összes öngyilkossági kísérlet között. Az ebből eredő „önmérgező-járvány” nagyobb társadalmi-egészségügyi problémát okozott, főleg a fiatal nők körében. Szerencsére az önmérgezést túlélők száma jelentősen növekedett a hatékonyabb orvosi kezelésnek köszönhetően. Mindemellett az önmérgezés hosszú távú hatásai, beleértve a gyógyszerek potenciális teratogén és mutagén hatásait, orvosilag komoly aggodalomra adnak okot.

A vizsgált teratológiai modell erősségei a következők: 1) Nyilvánvaló a hasonlóság az olyan állatkísérletekkel, ahol nagy dózist juttatnak be egyszerre a vemhesség egy meghatározott napján vagy egy relatív rövid vemhesség alatt. 2) A terhes nő kórházba kerül, ezáltal minden adat orvosilag rögzítésre kerül, ami felhasználható a gyógyszer potenciális emberekre gyakorolt teratogén hatásának becslésére. 3) Ha nem történik születési rendellenesség nagyon nagy dózis bevétele után a kritikus időszakban, akkor ez azt feltételezi, hogy a gyógyszer emberekre nem teratogén. 4) Dózis-függő kapcsolatok értékelhetők ki, ez fontos kritérium a kísérleti teratológiában, amit nem gyakran tanulmányoznak klinikai körülmények között. 5) Nyilvánvaló, hogy egy gyógyszer napi adagjának bevétele száz terhes nőnél nem ugyanaz, mint százszoros adag hatása egy terhes nőnél, a teratogén gyógyszerek jól ismert küszöbérték szerinti hatása miatt.

2.11 Az önmérgező modell korlátai szintén nyilvánvalók.

1. A gravidák száma, akik öngyilkosságot kíséreltek meg magzatuk embryonális fejlődésének kritikus időszakában, relatív alacsony. Csak nemzetközi együttműködés keretében lehet elég terhes nőt találni, akik meghatározott gyógyszert használtak, hogy megfelelő statisztikai elemzéshez jussunk.
2. A legtöbb terhesség megszakad a terhesség korai szakaszában megkísérelt öngyilkosság után, ez megakadályozza a születési rendellenességek vizsgálatát ezeknél a magzatoknál.
3. Az önmérgezéshez gyakran többféle gyógyszert használnak, és nem könnyű szétválasztani ezek hatásait, bár lehet, hogy megfelelő statisztikai módszerekkel ez megvalósítható. Alacsony valószínűséggel elképzelhető, hogy az egyik gyógyszer hatástalanítja egy másik gyógyszer teratogén hatását, amíg számos példáról tudunk, ahol különböző gyógyszerek szinergikusan erősítik a teratogén hatást.
4. Számos gyógyszert ritkán vagy soha nem használnak önmérgezésre.

5. Habár ideális lenne megbecsülni a gyógyszer hatékony dózist, csak a bevitt mennyiséget ismerjük, és a gyógyszer hatása függ a bevitel és az orvosi ellátás között eltelt időtől, valamint a kezelés hatékonyságától is. Az önmérgező betegek klinikai tünetei segíthetnek megbecsülni a mérgezés súlyosságát.
6. Az öngyilkosságot megkísérlő terhes nők fiatalabbak és a társadalmilag túlságosan homogének, ezért nem képviselik a terhes nők összességét.
7. Számos terhes nő, aki öngyilkosságot kísérel meg, már eleve gyógyszeres kezelés alatt áll, dohányzik, alkoholt fogyaszt, és az önmérgezés maga is gyakran túlzott alkoholfogyasztással jár együtt. Ezeknek az életviteli faktoroknak az aránya, az önmérgezett terhes nőknél sokkal magasabb, mint a Magyarországi terhes nők populációjának egészénél, bár ezek az információk anyai információkon alapulnak, ami nem megbízható (általánosságban elbagatellizált) a terhesség alatti dohányzás és alkoholfogyasztás kérdésében.
8. Rendkívül nehéz megfelelő felügyeletet találni ezeknek a nagyon specifikusan veszélyeztetett terhes nőknek és a veszélyeztetett gyerekeknek, bár a tapasztalataink azt mutatják, hogy a rokonsági felügyelet jó.
9. A vizsgálatsorozat három fázisa között némi módszertani eltérés található, a folyamatban levő eredmények és a pénzügyi lehetőségeinket tükrözve. Ismereteink szerint hasonló projektek adatait nem publikálták, és nemzetközi használathoz szükséges lenne egy standardizált eljárás kidolgozása.
10. Ezeknek az önmérgezett nőknek a tanulmányozása felvet etikai (önkéntes részvétel) és politikai (pl. szociális-gazdasági, etnikai) aggodalmakat, de ezek mellett az ilyen magasan veszélyeztetett lakosság felbecslése orvosi és szociális segítséget biztosíthat a számukra. Például speciális szülés előtti ellátást biztosíthatunk, az általunk ismert önmérgezett nőknek.

Az önmérgezést tekinthetjük folyamatosan, és gyakran előforduló eseménynek az ember által okozott katasztrófa epidemiológiában. Az általam bemutatott teratológiai modell korlátainak kiküszöbölésére alkalmas lenne egy, az önmérgezett terhes nőket megfigyelő rendszer kiépítése, amely speciális centrumokba irányítaná az érintett populációt, ezáltal az esetszám megnövekedne valamint a gyógyszeres szintek, klinikai tünetek súlyossága megállapíthatnánk egy-egy gyógyszer teratogén dózis-határtéknek azonosítását.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat elkészítéséért nyújtott segítségért számos embernek tartozom köszönettel.

Elsősorban Pajor Attila professzor úrnak, Ács Nándor és Bánhidó Ferenc tanár úrnak, akik folyamatos tanácsaikkal segítettek munkámat. Kriszbacher Ildikó dékányhelyettesnek és Bódis József professzor úrnak, hogy megtisztelt segítségével és figyelmével. Czeizel Endre tanár úrnak és munkacsoportjának külön köszönettel tartozom, akik a vizsgálatok elvégzésében és kiértékelésében meghatározó segítséget nyújtottak, és dolgozatomban minden tollvonás Czeizel tanár úr önzetlen segítségét tükrözi.

Külön szeretném megköszönni feleségemnek, szüleimnek azt a sok segítséget és támogatást, biztatást és áldozatot, amely nélkül ez a munka nem készülhetett volna el.

Értekezéshez közvetlenül kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

1. No association found between use of very large doses of diazepam by 112 pregnant women for a suicide attempt and congenital abnormalities in their offspring

J. Gidai, N. Ács, F. Bánhidó, and A. E. Czeizel

Toxicology and Industrial Health, Feb 2008; vol. 24: pp. 29 - 39.

2. A study of the teratogenic and fetotoxic effects of large doses of chlordiazepoxide used for self-poisoning by 35 pregnant women

J. Gidai, N. Ács, F. Bánhidó, and A. E. Czeizel

Toxicology and Industrial Health, Feb 2008; vol. 24: pp. 41 - 51.

3. An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy

J. Gidai, N. Ács, F. Bánhidó, and A. E. Czeizel

Toxicology and Industrial Health, Feb 2008; vol. 24: pp. 53 - 60

4. A study of the effects of large doses of medazepam used for self-poisoning in 10 pregnant women on fetal development

J. Gidai, N. Ács, F. Bánhidó, and A. E. Czeizel

Toxicology and Industrial Health, Feb 2008; vol. 24: pp. 61 - 68.

5. Self-poisoning during pregnancy as a model for teratogenic risk estimation of drugs

A. E. Czeizel, J. Gidai, D. Petik, G. Timmermann, and E. H. Puhó

Toxicology and Industrial Health, Feb 2008; vol. 24: pp. 11 - 28.

Egyéb, nem az értekezés témakörében megjelent közlemények

1. Predictive value of the uterine arteries' blood perfusion for preeclampsia

Valent Sándor, Tóth Péter, Sára Levente, Gidai János, Paulin Ferenc

In: Kurjak A, Chervenak FA \$edstr

Proceedings of the 7th World Congress of Perinatal Medicine: Zagreb, Croatia, September

21-24, 2005, Bologna: Medimond Monduzzi Editore, 2005. pp. 427-432

Könyvfejezet/Kongresszusi kiadvány (Proceedings)/Tudományos [KPA-Main/1072380]

2. A trophoblast implantatio szerepe a terhesség kimenetelében

Valent S, Gidai J, Tóth P, Paulin F

NŐGYÓGYÁSZATI ÉS SZÜLÉSZETI TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 4: 55- (2002)

Absztrakt, és más, folyóiratban//Tudományos [KPA-Main/1072397]

3. Implantation of the trophoblast and its role in the pregnancy outcome

Valent S, Tóth P, Gidai J, Paulin

F FETAL DIAGN THER 17: 36- (2002) Absztrakt, és más, folyóiratban//Tudományos [KPA-

Main/1072387] IF: 1.053

4. Doppler measurement of the uterine arteries and endocrine investigation of the maternal serum – first trimester markers of the pregnancy outcome

Valent S, Tóth P, Gidai J, Paulin

J SOC GYNECOL INVEST 10: 404- (2003) Absztrakt, és más, folyóiratban//Tudományos [KPA-

Main/1072385] IF: 2.291

5. Predictive value of the Doppler measurement of the uterine arteries on the adverse pregnancy outcome

Valent S, Tóth P, Gidai J, Paulin

PLACENTA 24: A9- (2003) Absztrakt, és más, folyóiratban//Tudományos [KPA-

Main/1072386]

6. No effect of human chorionic gonadotropin treatment due to threatened abortion in early pregnancy for birth outcomes

AE Czeizel, Istvan Dudás, János Gidai, Erszébet Puho

Centr. Eur. Journal Med. 2008. vol 3. No.1. 71-76

7. Population-based case-control teratogenic study of hydroxyprogesterone treatment during pregnancy

AE Czeizel, János Gidai, István Dudás

Congenit Anom. 2006. Vol.46. 194-8

**Nagy dózisú benzodiazepin-származékkal
elkövetett öngyilkossági kísérlet hatása a terhesség
kimenetelére, egy egyedülálló teratológiai modell
elemzése**

„Doktori (PhD)-értekezés”

Dr. Gidai János



Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József
Egyetemi tanár, intézet igazgató dékán
Programvezető: Prof. Dr. Bódis József
Témavezetők: Dr. Kriszbacher Ildikó
Egyetemi docens, tudományos dékánhelyettes
Dr. Ács Nándor
Egyetemi docens, igazgató helyettes
(Semmelweis Egyetem II. sz. Szülészeti és
Nőgyógyászati Klinika)

Pécsi Tudományegyetem,
Egészségtudományi Kar
Pécs, 2008.

Bevezetés

A congenitalis anomáliák (CA)-k kórerediti kutatásában három fő irányzat különíthető el:

1. Az állatkísérletek.

Sajnos a CA-k kutatásában az állatkísérletek csak modellként hasznosíthatók, közvetlen orvosi hasznuk ritkán adódik. A magyarázat sokrétű. Egyrészt az állatok és az emberi faj génállományában ugyan meglepően kicsi az eltérés, mégis a genom szervezettsége és megnyilvánulása alapvetően eltér az emberekből. Míg az állatfajokban a fontosabb betegségek általában a Mendel-szabályok szerinti monolokuszos öröklődést mutatják, addig az emberi egészség elsőszámú közellenségei csaknem mindig a poligénes hajlam és azt ezt provokáló környezeti hatások eredői, ezért rájuk a Galton szabályok érvényesek. Másrészt a magzat fejlődése során rendellenességet előidéző külső tényezők is alapvető eltérést mutatnak az ember és a különböző állatfajok között. Elég arra utalni, hogy a humán magzatokban eddig legsúlyosabb CA-tragédiát okozó talidomid (a gyógyszer ismert neve a Contergan) patkány kísérletekben nem bizonyult teratogénnek.

Ezzel szemben az orvoslásban már több mint 100 éve használt acetilszalicilsav (közismert nevén az Aspirin) a vemhes rágcsálók magzatjaiban, gyakran okoz súlyos rendellenességeket, az emberi magzatokban, pedig bizonyosan nem. Így sajnos állítható, hogy a CA-k végső „teszt” objektuma csak az ember lehet.

2. Klinikai megfigyelések

Az orvosi hozzájárulás a CA-k kórereditének megismerésében az eset ismertetéseknek (ú.n. kazuistikáknak), a klinikai beteganyagok feldolgozásának és a kettős-vak ellenőrzött kutatásoknak (ú.n. randomizált kontrollált kutatásoknak = RCT) köszönhető. Az esetismertetések azonban általában olyan kiragadott és érdekes összefüggésekre utalnak, amelyek egyediségük miatt ritkán általánosíthatók. A klinikai beteganyagok feldolgozásakor a két legnagyobb gond a kiválasztottságukból („selection bias”) adódik, hiszen kórházba már csak a legsúlyosabb esetek kerülnek, ráadásul általában nincs megfelelő kontrolljuk. A klinikai kutatás legmagasabb szintjét jelentő RCT-re várandósokban, pedig általában nem kerülhet sor etikai okokból. Így elismerve, hogy a

CA-k kórokaiknak megismerésében a jó szemű és felkészült orvosoknak komoly szerepük volt, semmiképpen sem tagadhatók e klinikai megközelítésnek a korlátai.

3. Az epidemiológia kutatások

Az epidemiológia, vagyis a járványtan a tömegméretű járványok értékelésére kidolgozott módszertan volt, amelyet azután a XX. században kiterjesztettek a betegségek „természetrájának” és okainak jobb megértése érdekében. Lényegében megfelelő (vagyis kellő esetszámú és a népességet reprezentáló) mintában történik az adott betegcsoport kutatása. Az epidemiológiai megközelítésnek három szintje van:

a/ A leíró (deskriptív) epidemiológiai lényegében az adott betegség(ek) előfordulásának (incidenciájának és prevalenciájának), térbeli és időbeli alakulásának, valamint demográfiai (nem, életkor, stb.) jellemzőinek a meghatározására törekszik.

b/ Az analitikai epidemiológia már az adott betegség(ek) kórokaiknak a feltárására hivatott. Leggyakrabban a CA-s esetek és megfelelő kontrolljaik összehasonlítására törekszünk, de más megközelítések (un. kohort vagy record-linkage) is ismertek.

c/ A katasztrófa epidemiológia a természet (pl. földrengések) vagy az emberiség (pl. Hiroshimában és Nagasakiban ledobott nukleáris bombák, vagy a csernobili atomreaktor-baleset) okozta különleges katasztrófák áldozatainak értékelésére szorítkozott. Magunk ezt kiterjesztettük az emberek ónartásának legsúlyosabb formájára, az öngyilkossági kísérletekre, mivel ezek egyedülálló lehetőséget kínálnak, hogy a gyógyszerek nagy dózisainak következményeit felmérjük. Magam öt benzodiazepin-származékkalt (Alprazolam, diazepam, medazepam, chlórdiazepoxid, nitraxepam) a terhesség alatt elkövetett öngyilkossági kísérleteknek a magzatok fejlődésére gyakorolt hatását vizsgáltam, reflektorfénybe állítva a CA-kat.

Összefoglalás

Az epidemiológiai módszerek hasznosítására két különböző megközelítés kínál lehetőséget. A egyiket a szakirodalomban *ad hoc epidemiológiai kutatásoknak* nevezik, amikor is valamilyen hipotézis igazolására vagy elvetésére szerveznek ilyen jellegű tudományos vizsgálatot. A másikat azok a *közegészségügyi rendszerek* képezik, amikor is nyilvántartásokat (ún. regisztereket), felügyeletet (ún. surveillance-eket) és monitorokat hoznak létre valamely népesség folyamatos epidemiológiai értékelésére.

Dr. Czeizel Endre és munkatársai 1980-ban létrehozták a Budapesti Öngyilkossági Kísérletet Elkövető Emberek Regisztert, amely a fővárosban és környékén (tehát 3 milliós lakosság körében) elkövetett öngyilkossági kísérletet elkövető felnőtt embereket tartalmazza 1960 és 1994 között. Magam ennek az anyagnak terhesekre vonatkozó részében öt benzodiazepin gyógyszer teratogén és fetotoxikus hatásának értékelésére vállalkoztam.

A megfigyelt terület magába foglalja Budapestet, a környező területet egy körülbelül hárommillió fős populációval. Az összes önmérgező személyt ebben a régióban felvették a budapesti Országos Korányi Intézet (továbbiakban megfigyelő kórház) belgyógyászati osztályának a toxikológiai részlegébe. A megfigyelésünk két célja: 1) azonosítani a terhes nőket az önmérgező nők között 2) a nagy adag gyógyszerek hatásának kitett gyermekeknek a magzati fejlődését nyomon követni. A terhesség idejét a legutolsó menstruációs ciklus első napjától számítjuk a szüléskor, de értekezésemben a fogantatást követő időszak kifejezést használjuk, ami az első 28 napos terhességi hónap harmadik hetének az első napjától számít, azaz a terhesség feltételezett napjától.

A vizsgálat első szakasza: visszamenőleges megállapítások az önmérgező terhes nőkről

A megfigyelő kórház 1960 és 1979 közötti női pácienseinek felvételi lapját és orvosi dokumentációját részletesen kielemezték. Amennyiben egy önmérgező terhes nő azonosításra került, készült egy személyes akta, amiben a személyes, az életviteli, az orvosi adatai a megfigyelt terhesség alatt rögzítésre kerültek. Ezeket a terhes nőket később otthon is meglátogatták, hogy megvizsgálják terhességük kimenetelét. A megfigyelt terhességből született gyógyszer-expozíciónak kitett gyermekekről szóló adatok, az orvosi

feljegyzések (a zárójelentés, kórlap... stb.) alapján születtek. Ezeket az anyákat meghívták a gyermekekkel együtt egy orvosi és pszichológiai vizsgálatra 1981-ben. Azokat a családokat, akik nem működtek együtt, a projekt orvosa látogatta meg otthonukban, 1981-ben, és 1983-ban.

A vizsgálat második szakasza: gravidák folyamatos ellenőrzése

1980 és 1984 között egy pszichológus minden másnap meglátogatta a megfigyelő kórházat és tartotta a kapcsolatot minden 15 és 50 év közötti nővel, hogy egy személyes interjú során felismerje a terhes nőket, az orvosi dokumentáció és a kimaradt menstruációs ciklusok alapján. ^{28, 77} Nőgyógyászati vizsgálattal megerősítették, hogy ezek a páciensek tényleg terhesek voltak. Az adatok az öngyilkossági kísérletet elkövető terhes nőkről, személyes aktákból származtak és a pszichológus ezt követően, látogatta ezeket az anyákat az otthonukban, a terhességük kimenetelének további kiértékelése érdekében. Vizsgálta a mérgezésnek kitett gyermekeket és testvéreiket külsőleg és a megfigyelés szabályzatával összhangban szerzett személyes és orvosi adatokat ezekről a gyermekekről, az elérhető orvosi dokumentumok alapján (zárójelentés, gyermekorvos feljegyzései, stb....). Továbbá vizsgálták az 1 és 3 éves érintett gyermekek és testvéreik kognitív- és viselkedés-fejlődését.

A vizsgálat harmadik szakasza: terhes nők folyamatos ellenőrzése, egy minden 15 és 50 év közötti páciensre kiterjedő alapos vizsgálattal

Egy terhességi tesztet (a vér béta HCG hormon szintjére alapozva) végeztek el, olyan vérmintákat használva, amit a megfigyelő kórházba történő felvétel idején vettek annak érdekében, hogy mérjék azon gyógyszerek hatóanyag szintjét, amit a termékeny korú nők 1985 és 1994 között önmérgezésre használtak. ³⁶ Az előzőekben leírtak szerint, ezen terhes nők mindegyikének volt egy személyes aktája. Később két munkatársunk egyike látogatta ezeket a terhes nőket otthonukban azért, hogy tovább tanulmányozza terhességük kimenetelét, adatokat szerezzen a mérgezésnek kitett gyermekekről és meghívja ezeket az anyákat és gyermekeiket (és a testvéreket) az intézetünkbe egy orvosi és kognitív-viselkedéssel kapcsolatos kivizsgálásra a születés utáni 8 és 12 hónapban. A projekt gyermekorvosa és pszichológusa otthonukban meglátogatott minden hiányzó gyermeket.

Célkitűzéseink:

Az önmérgezett terhes-populáció, mint klinikai gyakorlatban felhasználható humán teratológiai modell bemutatása.

A különböző, általam vizsgált öt benzodiazepin- származéknak van-e teratogén hatása, a vizsgált édesanyák gyermekeinél?

A vizsgált bentodiazepin-származékoknak van-e fetotoxikus hatása a vizsgált terhes populáció újszülötteiben?