

**Az anyai életkor és szülési sorrend hatása a fejlődési rendellenességek
kialakulásának kockázatára**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Csermely Gyula István

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2015

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Témavezető: Dr. Veszprémi Béla

Az anyai életkor és szülési sorrend hatása a fejlődési rendellenességek
kialakulásának kockázatára

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Csermely Gyula István

Pécs, 2015

Tartalomjegyzék

Bevezetés	7
Rövidítésjegyzék.....	9
I. A fejlődési rendellenességek fogalma és népegészségügyi jelentőségük	10
I. 1. Gyakoriságuk	10
I. 2. Súlyosság.....	11
I. 3. Kórokok.....	11
I. 4. Klinikai manifesztáció	12
I. 5. Közegészségügyi jelentőségük.....	12
II. A kóreredetet vizsgáló módszerek	14
II. 1. Állatkísérletek.....	14
II. 2. Klinikai vizsgálatok.....	14
II. 3. Epidemiológia.....	15
III. A vizsgálatok célkitűzései	17
IV. Vizsgálati anyag és módszer.....	19
IV. 1. A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása	19
A VRONY feladatai és célkitűzései (Czeizel, 1997).....	20
IV. 2. A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete	21
IV. 3. Az adatok elemzésének főbb elvei	25
Referencia csoport kiválasztása	26
V. Eredmények és megbeszélésük.....	27
V. 1. Down-kór, mint referencia CA.....	27
V. 2. Az anyai életkor és az izolált CA-k asszociációja.....	29
Eredmények	29
Megbeszélés.....	31

V. 3.	A szülési sorrend hatása az izolált CA-k kockázatára.....	39
	Eredmények	39
	Megbeszélés.....	47
V. 4.	Az anyai életkor hatása az izolált CA esetek nemi arányára.....	48
	Eredmények	49
	Megbeszélés.....	50
VI.	Összegzés – a legfontosabb tudományos és orvosi eredmények.....	59
VII.	Saját közlemények	60
VIII.	Hivatkozások.....	61

Bevezetés

Szülész-nőgyógyászként az elmúlt években a magzati ultrahang diagnosztikára specializálódtam. Az előre haladott anya életkor és bizonyos betegségek (epilepszia és cukorbetegség) a magzatokban magasabb többszörös (ún. multiplex) fejlődési rendellenesség kockázattal járnak. Szükség lenne azonban a fejlődési rendellenességek mintegy 90%-át kitevő izolált fejlődési rendellenességek esetében érvényesülő anyai életkor és szülési sorrend bizonyos fejlődési rendellenesség kockázatát esetleg növelő hatásának szisztematikus vizsgálatára, mivel az esetleges asszociációk lehetőséget teremtenének a célzott ultrahangvizsgálatok révén e rendellenességek detektálásának nagyobb hatékonyságára.

A magyarországi Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartás (VRONY) és a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelet (FREKF) adatbázisa erre lehetőséget kínál.

Az életkort és szülési sorrendet a rendellenes magzatok/újszülöttek arányában regisztrálják a VRONY-ban. A FREKF adatbázisa alkalmas ezeknek az adatoknak ellenőrzésére és – ha szükséges – korrekciójára. A FREKF-ben minden egyes rendellenes esethez 2 nem-rendellenes, ún. illesztett kontrollt választanak ki a nem, a születési év, hónap, hét és hely alapján a KSH Központi Népeség Nyilvántartásának adatbázisából. Tudomásom szerint ez az első olyan népességre alapozott epidemiológiai vizsgálat, amely az összes fejlődési rendellenes eset anyai életkor és szülési sorrend elemzését illesztett kontrollokhoz hasonlítva végzi.

Klinikus orvos vagyok, ezért Ph.D. téziseim kidolgozásához segítségre volt szükségem. Czeizel professzor javaslatára a FREKF közkinccsnek nyilvánított anyagából az 1980 és 1996 közötti években regisztrált eseteket értékeltem, ezekben az években még ő volt a FREKF vezetője és nemzetközi kutatásokban is többszörösen validálásra kerültek. Dr. Czeizel Endre munkatársa, Varga Erika bocsátotta rendelkezésemre a szükséges adatokat. Ezt követően felkerestem Dr. Veszprémi Bélát, a Pécsi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának egyetemi docensét, kértem, segítsen a téma kidolgozásában és vállalja el vezetésemet. Eleget tett felkérésemnek, így hozzáfoghattam a kutatáshoz.

Első lépésben a Czeizel professzor által ajánlott genetikai és epidemiológiai szakkönyveket tanulmányoztam, hogy beleássam magam a fejlődési rendellenesség témába. Az így szerzett tudásomat röviden összefoglalom értekezésem I. és II. fejezetében. Második lépésként megfogalmaztam a kutatás célkitűzéseit (III. fejezet) és tájékoztattam a FREKF módszertanában és anyagában, az így szerzett ismereteimet a IV. fejezetben prezentálom. Harmadik lépésben fogtam hozzá a FREKF rendelkezéseimre bocsátott anyagának értékeléséhez, és ezt foglalom össze az V. fejezetben. Az adatok epidemiológiai elemzésekor igénybe vettem Czeizel professzor tanácsait, majd felkértem a témában jártas matematikusokat az adatok szükséges korszerű matematikai elemzésére. A kapott eredmények interpretálását megbeszéltem Veszprémi doktossal. Ezt követően írtam meg azokat a tudományos közleményeket, amiknek ellenőrzésére megint csak Veszprémi doktort és Czeizel professzort kértem meg. A témához kötődő közleményeket nemzetközi szaklapoknak küldtem el, lektoraik kritikái és javaslatai tovább segítettek eredményeim interpretálásának finomítását. Csak ezt követően vállalkozom e kutatásaim magyar nyelvű publikálására, mivel az impakt faktossal rendelkező nemzetközi folyóiratok követelményrendszere szerint nincs mód az adatok párhuzamos közzétételére.

A Ph.D. értekezésben lényegében e megjelent közlemények magyar nyelvű bemutatására vállalkozom. A közleményekben én voltam az első szerző, de mivel segítők hozzájárulását nem hagyhattam figyelme kívül, őket szerzőtársnak felkértem. A kutatások eredményeinek közzétételékor ezért többes szám első személyt használok, míg a Ph.D. anyagának ismertetését egyes számban, magam írtam.

Végül az VI. fejezetben e kutatások legfontosabb tudományos és orvosi hasznú eredményeit foglalom össze mint Ph.D. téziseimet.

Rövidítésjegyzék

CA – congenitalis abnormitas (fejlődési rendellenesség)

FREKF – Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelet

RCT – Randomized Controlled Trial

VRONY – Velezületett Rendellenességek Országos Nyilvántartás

I. A fejlődési rendellenességek fogalma és népegészségügyi jelentőségük

A veleszületett rendellenességek a magzati életben – genetikai és/vagy külső környezeti tényezők hatására – kialakuló alaki (morfológiai), biokémiai vagy működési (funkcionális) zavarok, amelyeket praenatalisan, születéskor vagy születés után észlelünk. A veleszületett rendellenességek megnevezése a WHO szerint congenitalis anomalia, az USA-ban – és ennek nyomán számos országban – birth defects. A congenitalis anomáliákon belül az alaki (strukturális vagy morfológiai) rendellenesség neve congenitalis abnormitas (CA), ami a magyar nyelvben a fejlődési rendellenességnek felel meg. A CA-k tehát nem foglalják magukba az olyan funkcionális anomáliákat, mint értelmi, látási, hallási fogyatékoság és magzati betegségeket, mint pl. magzati varicella betegség, connatalis toxoplazmozis vagy a magzat idiopátiás intrauterin növekedés visszamaradása.

A CA-k csoportosítása számos rendező elv alapján történhet.

I. 1. Gyakoriságuk

A CA-k gyakorisága függ az alkalmazott módszertől és az életkortól. Magyarországon az 1 éves korig észlelt CA-gyakoriságot 65,3 ezreléknek találták (Czeizel et al., 1993). A CA-k gyakoriságuk alapján 4 kategóriába sorolhatók:

- A gyakori CA-k 1 ezrelékes vagy ennél nagyobb előfordulásúak. E csoportba 10 CA sorolható: ajakhasadék szájpadhasadékkal, vagy anélkül, idegcső-záródási rendellenességek, ventricularis septum defectus (kamrai szívövény hiány), rejtett-heréjűség, hypospadiasis (húgycsőhasadék), veleszületett csípőficam, veleszületett gyomorkimenet szűkület, dongaláb, lágyéksérv és Down-kór.
- A 0,1-0,99‰ között előforduló CA-k a közepesen gyakoriak csoportjába sorolhatóak, ez a csoport mintegy 25 CA-t foglal magában.
- A ritka CA-k közé a 0,01-0,099‰ közötti gyakoriságúak tartoznak.

- A nagyon ritka CA-k előfordulása ritkább 0,01%-nál.

A CA-k az újabb nemzetközi konszenzus alapján a ritka betegségek közé tartoznak és az Európai Unióban ellátásuk színvonalának emelése érdekében külön kutatási programokat dolgozta ki a ritka betegségekre.

I. 2. Súlyosság

A legsúlyosabb kategóriát az élettel össze nem egyeztethető, letális CA-k alkotják (előfordulásuk: 6,1%). A súlyos CA-k az életet veszélyeztetik, és feltétlenül orvosi beavatkozást igényelnek (előfordulásuk: 19,3%). Az angol szakirodalomban a letális és súlyos CA-kat együttesen „major” CA-knak nevezik, gyakoriságuk Magyarországon 25,4%. Az enyhe CA-k csaknem teljes mértékben gyógyíthatók, de itt is szükséges az orvosi beavatkozás, mivel annak hiányában maradandó fogyatékoság maradhat vissza (előfordulásuk: 39,9%).

A minor anomáliák olyan szokatlan morfológiai megnyilvánulások, amelyeknek nincs komolyabb egészségi következményük, inkább normál variánsnak vagy extrém variációnak tekinthetők. Éppen ezért nem soroljuk ezeket a CA-k közé. Mégis, az önmagukban ártalmatlan minor anomáliák gyakorisága magasabb olyan embereknél, akiknek CA-juk van. Többszörös előfordulásuk önmagukban is fejlődési zavarra utalhat, ezért az ilyen újszülötteknél gondos vizsgálatra van szüksége az esetleges belső CA-k feltárása érdekében, és ebben az ultrahangvizsgálatnak kiemelt a fontossága.

I. 3. Kórokok

A CA-k kórokok szerint csoportosítva genetikai, külső, multifaktoriális és ismeretlen okokra vezethetők vissza.

Ha létrejöttüknek genetikai oka van, akkor kromoszóma-aberrációkra (pl. Down-kór) vagy génmutációkra (ilyen a Holt-Oram vagy Meckel-Gruber szindróma) vezethetők vissza. Ilyenkor a fejlődés eleve kóros irányú, ebben az esetben malformációról beszélünk.

Amikor a CA-kat külső (teratogen) okok idézik elő, akkor az elsődlegesen normálisan fejlődő szerv másodlagosan szenved torzulást, ekkor diszrupció a nevük. Ha a normálisan fejlődött testrész mechanikai (maternális) hatásra szenved elváltozást, a CA-kat a deformáció névvel illetjük.

Multifaktoriális eredetű CA-k esetében a genetikai és környezeti ártalmak együttesen érvényesülnek (interakció), és közösen alakítják ki az adott CA-t. A gyakori CA-k többsége ilyen eredetű, a kivétel a Down-kór.

Jelenleg a CA-k 15-20%-ánál még nem ismerjük a kórokokat.

I. 4. Klinikai manifesztáció

Klinikai megjelenés szerint a CA-k két fő kategóriára oszthatók: izolált és multiplex CA-kra (Czeizel et al., 1988).

Az izolált CA-kban egyetlen szerv vagy szervrendszer zavara alakul ki. Az izolált CA-kon belül elkülönítjük az egyes (szingl), szekvens (amikor az elsődleges CA-hoz másodlagos CA-k csatlakoznak, pl. spina bifidához hydrocephalus) és komplex (pl. a szíven belüli többszörös CA-k, mint a Fallot tetradban) CA-kat.

Multiplex CA-kban kettő vagy több, egymástól független szerv CA-ja alakul ki egyazon személynél. Hátterükben kromoszóma-aberráció, teratogen-ártalom, monogénes öröklődés vagy ismeretlen kóreredit áll. Szindrómának nevezzük azt az állapotot, amikor két vagy több CA szinte kötelező jelleggel jár együtt, de okuk nem ismert. Amennyiben ismert a tünetegyüttes oka, akkor a magyar szakirodalomban „kór”-ról beszélünk (pl. Down-kór).

I. 5. Közegészségügyi jelentőségük

A CA-k közegészségügyi jelentősége az érintettek számán és állapotuk súlyosságán mérhető le. A CA-k a csecsemőhalálozás második legfontosabb okát képezik, a perinatalis mortalitás mintegy 25%-áért, míg az érett újszülöttek halálozásának feléért felelősek. Így a CA-k már a legfőbb halálokok tízes listájába is bekerültek. A rendellenes

magzatot viselő anyák terhességei gyakrabban végződnek vetéléssel, koraszüléssel, halvaszüléssel.

A CA-k olyan defekt állapotot jelentenek, amelyeknél teljes gyógyulás csak ritkán valósítható meg, így az optimális megoldás a megelőzés, a prevenció lenne. A CA-k megelőzése három jól körülhatárolható területre bontható:

- Az elsődleges (primér) prevenció magában foglalja az ártalom létrejöttének megakadályozására, vagyis az ismert kórokok kizárására irányuló tevékenységet.
- A másodlagos (szekundér) prevenció olyan születést követő, vagy a terhesség alatti beavatkozást jelent, amely korigálja a CA-t. Ilyen például az ultrahang vizsgálat során felismert spina bifida méhen belüli fedése, vagy a kiszűrt fenilketonuriások speciális diétája, a csipőficam-hajlamos csecsemők ortopéd kezelése (ruginadrág, majd Pavlik-kengyel), a rejtett-heréjűséggel született fiúk kezelése humán koriogonadotropinnal. Az első trimeszteri kiterjesztett ultrahangszűrés lehetővé teszi a súlyos CA-k több mint felének korai felismerését. Az ekkor, illetve terhesség 20-24. (második trimeszteri szűrés) hete alatt felismert súlyosan rendellenes magzatok terhességmegszakítását is másodlagos prevenciónak tartották. Az újabb nemzetközi ajánlások szerint azonban ez nem prevenció, hanem a rendellenes magzatok születésének a megakadályozása (teratanázia).
- A harmadlagos (tercier) prevenció a már kialakult CA progressziójának, és az esetleges szövődmények kialakulásának megelőzését segíti elő.

II. A kóreredetet vizsgáló módszerek

A CA-k kóreredete több kutatási irányzat segítségével vizsgálható (Czeizel, 2009)

II. 1. Állatkísérletek

A legcélszerűbbnek az állatkísérletek bizonyulnának, azonban ezek elsősorban csak modellként alkalmazhatók, közvetlen orvosi hasznuk ritka. Ennek fő oka a species specifitás vagyis a fajok különbözősége. Emiatt a magzat fejlődése során a CA-kat előidéző külső tényezők alapvető eltérést mutatnak az ember és a különböző állatfajok között. Az emberi magzatoknál CA-kat okozó thalidomid (Contergan) például patkánykísérletekben nem bizonyult teratogénnek. Ezzel szemben az orvoslásban már több mint 100 éve használt acetylsalicylsav (Aspirin) vemhes rágcsálók magzataiban gyakran okoz súlyos CA-kat, emberi magzatoknál azonban ez a hatás nem bizonyított.

II. 2. Klinikai vizsgálatok

Az első orvosi hozzájárulások a CA-k kóreredetének megismeréséhez a klinikai megfigyeléseknek voltak köszönhetőek, itt ezeknek három csoportját emelem ki:

- a) **Esetismertetések (case report):** általában olyan kiragadott új és érdekes összefüggésekre utalnak, amelyek egyediségük miatt ritkán általánosíthatók. Felhívják viszont a figyelmet a hasonló összefüggések megfigyelésére, így megerősítésére vagy kizárására.
- b) **Esetsorozatok (case series):** Bizonyos betegségekben szenvedő esetek együttes értékelése – megfelelő kontroll csoporttal összevetve – alkalmas a kórokok feltárására. Ilyenkor a legnagyobb gond a kiválasztási torzításból adódik, hiszen kórházba már csak a legsúlyosabb esetek kerülnek, akikhez nehéz megfelelő kontrollokat találni.
- c) **Intervenciós vizsgálatok:** (Ezek közül a tudományosan legértékesebb az ún. kettős-vak vizsgálati modell, amit az angol szakirodalomban Randomized Controlled Trialnak (RCT) neveznek.) amikor a CA-k feltételezett okát

tudatosan alkalmazzák egy meghatározott mintában, gondosan elemezve az okozatot. Ilyen jellegű vizsgálatnak a CA-k kutatásában értelemszerűen nincs helyük. Egy hatóanyag esetleges CA kialakulást megelőző hatását természetesen az RCT-vel vizsgálhatjuk a legalaposabban.

II. 3. Epidemiológia

A CA-k kórerediti vizsgálatában legfontosabb szerepet játszó kutatási irányzat az epidemiológia (Rothman, 2002). Az epidemiológia a betegségek előfordulásával és az előfordulásukat befolyásoló tényezők vizsgálatával foglalkozó tudomány, amely a kutató orvos és a statisztikus szoros együttműködését igényli. Az epidemiológiai vizsgálati módszerek három nagy csoportját különböztethetjük meg: leíró (deskriptív), elemző (analitikus) és különleges eseményeket értékelő (katasztrófa) módszerek.

A **leíró vizsgálatok** konkrét hipotézis nélküli elemzések, amelyek a betegségek előfordulásának (incidenciájának és prevalenciájának), térbeli és időbeli alakulásának, valamint demográfiai jellemzőinek (pl. életkor, nem) meghatározására törekszenek. A magyar Veszélytett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) ide sorolható.

Az **analitikus módszerek** ezzel szemben egy vagy több hipotézis vizsgálatára szolgálnak, és elsősorban azt elemzik, hogy bizonyos ártalmas hatások befolyásolják-e a vizsgált betegség, pl. témánk szempontjából a CA-k kialakulásának kockázatát, vagy sem. Ezek lehetnek ún. ad hoc epidemiológiai kutatások vagy ún. surveillance-k (amit felügyeletnek fordítanak le magyarra) anyagának értékelései. A magyar Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF) ez utóbbit példázza.

Az elemző epidemiológiai módszerek közül a leggyakoribb az eset-kontroll vizsgálat. Ezt alkalmaztuk a mi kutatásainkban is. Az esetcsoportba a vizsgált CA-ban szenvedő alanyokat vontuk be, akiket olyan kontrollcsoporttal hasonlítottuk össze, akik CA-tól mentes személyek voltak és főbb jellegzetességeikben (nem, születési idő és hely) megfeleltek („illeszkedtek”) az esetekhez és reprezentálták azt a populációt, ahonnan az esetek származtak. E két csoportban meghatározzák a CA-k kórereditében szóba jövő

ártalmas hatások (ún. expozíciók) gyakoriságát, és ebből következően az expozíció és a vizsgált CA között fennálló kapcsolat (ún. asszociáció) erősségét („kockázatát”).

Az elmúlt században elsősorban ad hoc eset-kontroll vizsgálatokat alkalmaztak a teratogén faktorok feltárására. A világon először hazánkban hoztak létre a CA-k kutatását szolgáló teljes népességre alapozott eset-kontroll adatbázist, az ún. Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletet (FREKF-t).

A katasztrófa epidemiológia olyan különleges események (pl. terhesség alatti gyógyszeres öngyilkossági kísérletek) értékelésére vállalkozik, amelyek szintén a kísérletes vizsgálatokhoz hasonló előnyökkel járnak (Czeizel et al., 2008).

III. A vizsgálatok célkitűzései

Ph.D. témám az anyai életkor és a szülési sorrend hatásának vizsgálata az izolált CA-k kialakulására, a születéskor észlelt gyakoriságuk elemzése alapján. Az anyai életkor, pontosabban az előrehaladott életkor összefüggése (asszociációja) a numerikus kromoszóma-aberrációk, elsősorban a Down-kór magasabb kockázatával jól ismert. A CA-k mintegy 90%-áért felelős izolált CA-k ilyen jellegű vizsgálatára csak ritkán került sor. Ráadásul tudomásom szerint az egyes CA esetek és illetett kontrolljuknak szisztematikus elemzésére eddig még nem vállalkoztak teljes népességre alapozott vizsgálat mintában. E kutatásnak három elméleti és gyakorlati haszna lenne:

1. Milyen mértékben kell az anyai életkort és a szülési sorrendet, mint ún. torzító tényezőt (confoundert) a CA-k kórerediti kutatásában figyelembe venni az egyes asszociációk standardizált esélyhányadosának kiszámításakor.
2. Jelenleg folyamatosan tolódik az idősebb korcsoport felé a nők terhességvállalása, ezért az életkornak az izolált CA-kkal való kapcsolata fontos kérdés. Emellett jelenleg a családonként gyermekszám Magyarországon 1,3, ami az egykék és ez által az első szülések meghatározó gyakoriságát mutatja. Emiatt ennek és a sokadik szüléseknek az izolált CA-k kockázatára gyakorolt hatását is ismernünk kell.
3. Az ultrahangvizsgálat során a szokásos általános értékelés mellett hasznos tudni olyan kockázati tényezőket (pl. életkorcsoportot), amely célzott vizsgálatot tesz szükségessé.

Mindezek érdekében a magyarországi Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF) adatbázisában öt kutatási feladatot fogalmaztunk meg.

- I. A Down-kór jól ismert anyai életkor és szülési sorrend függésének ellenőrzése a FREKF anyagában, amolyan referencia vizsgálatként.
- II. 24 izolált CA anyai életkor eloszlásának a vizsgálata, különös tekintettel a fiatal és 35 feletti korcsoportokra. Ezt követően a fontosabb CA-csoportok

(idegcső-záródási rendellenességek, cardiovascularis malformációk és a hasfal rendellenességek) alcsoportjainak elemzése.

- III. 24 izolált CA szülési sorrend szerinti eloszlásának a vizsgálata, különös tekintettel az első és 4 vagy magasabb szülési sorrendekre. Ezt követően a fontosabb CA-csoportok (idegcső-záródási rendellenességek, cardiovascularis malformációk és a hasfal rendellenességek) alcsoportjainak elemzése.
- IV. Az egyes CA-val sújtottak nemi aránya csaknem mindig eltér a születéskori nemi (51% fiú, 49% leány) aránytól, kérdés, hogy az anyai életkor és szülési sorrend erre hatást gyakorol-e.
- V. Végül kiegészítésként a CA-szindrómaként vagy kromoszóma-aberrációként nem azonosított multiplex CA-k anyai életkor és szülési sorrend eloszlásának vizsgálata.

IV. Vizsgálati anyag és módszer

IV. 1. A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) 1970-ben kezdte meg működését. Felállításának előzménye az volt, hogy az 1960-as évek elején az NSZK-ban a várandósok által szedett Contergan (thalidomid) nevű gyógyszer miatt mintegy 6700 végtaghiányos (phocomeliás, azaz főkakezű) gyermek született. A szakemberek arra a következtetésre jutottak, hogy ha lett volna egy országos CA nyilvántartási rendszer, akkor az esethalmozódás feltárása, valamint az okok azonosítása korábban megtörténhetett volna, ezáltal a végtaghiányos CA-k jó része megelőzhető lett volna. Így Dr. Sárkány Jenő, a Heim Pál Gyermekkórház főigazgatójának javaslatára a magyar Egészségügyi Minisztérium 1962-ben – a világon először – rendeletben kötelezte az orvosokat a születéskor, illetve a csecsemők egy éves koráig felismert CA-k bejelentésére. A VRONY vezetésével Dr. Czeizel Endrét bízták meg, aki nagy hangsúlyt helyezett a nemzetközi elvárások, elsősorban a WHO irányelvek teljesítésére (Czeizel, 1997). Ekkor dolgozták fel visszamenőleg az 1962 óta bejelentett CA eseteket is.

A CA-s esetek bejelentése több forrásból történt, és történik ma is:

- 1) szülészeti intézmények, ahol a CA-val sújtott gyermekek születnek,
- 2) gyermekgyógyászati intézmények, ahol a CA-val sújtott gyermekeket kezelik,
- 3) kórbonctani intézmények – a CA-val sújtott csecsemő-halottak és halvaszületések esetén a patológusok jelentenek, és a boncjegyzőkönyv részletes másolatát megküldik a VRONY részére,
- 4) 1984-től a magzati diagnosztikai központokban is bejelentik a felismert magzati rendellenességeket,
- 5) más egészségügyi intézetekben (pl. gyermek-kardiológiai, szemészeti, orr-fül-gégészeti, ortopéd stb.), rendelőintézetekben és területen dolgozó orvosok, akik munkájuk során találkoznak CA-s esetekkel.

A VRONY feladatai és célkitűzései (Czeizel, 1997)

- 1) Az egyes bejelentett CA-k előfordulási gyakoriságának meghatározása. Az esetleges idő-, és térbeli halmozódások korai felismerése, az okok feltárására irányuló vizsgálatok indítása, illetve a megelőzhető okok kiküszöbölésére irányuló intézkedések kezdeményezése. Ezeknek az eszközöknek a segítségével 1975-ben észlelték a végtaghiányos CA-k gyakoriságának megduplázódását (Czeizel és Pazonyi, 1976; Czeizel et al., 1983). Ugyancsak felismerték a hypospadiasisos esetek folyamatos, de szignifikáns emelkedését az 1970-es években (Czeizel et al., 1986). Ezt a jelenséget a férfiak reprodukciós képességében világszerte észlelt hanyatlás egyik jelének tulajdonították (Czeizel és Tóth, 1990). A VRONY segítségével sikerült feltárni, hogy Rinyaszentkirályon 1989-1990-ben a Down-kór előfordulási gyakorisága 227-szerese volt a vártnak, és e világszerte feltűnést keltő esemény végül is egy Down-kórt okozó vegyület (triklorfon) aneugén (kromoszóma triszómiát okozó) hatásának felismeréséhez vezetett (Czeizel et al., 1993).
- 2) Éves jelentés keretében tájékoztatják a hazai szakembereket és bejelentő intézményeket a CA-k hazai gyakoriságának alakulásáról.
- 3) Az orvosi ellátás támogatása a várható CA-s esetek becslése alapján. A VRONY segítségével például becsülhető volt a cardiovascularis CA esetek gyakorisága (1% körüli érték), melynek ismeretében növelték Magyarországon a szívműtéti kapacitást.
- 4) A különböző CA-egységek népegészségügyi jelentőségének megállapítása. Erre – a WHO megbízásából – először a magyar adatok alapján került sor az összes CA-egységben, nemzetközi együttműködés keretében (Czeizel és Sankaranarayanan, 1984). Így a WHO és más nemzetközi szervezetek a magyar értékek alapján becsülték a mintegy 50 CA-egység okozta életvesztés és károsodott életév-mennyiséget.

- 5) Az új genetikai ártalmak (mutációk) alakulásának mérése („monitorozása”). (Czeizel, 1989; Czeizel et al., 1991a; 1991b).
- 6) A VRONY adatbázis tudományos kutatásra történő hasznosítása. A VRONY mint közkinccs alapadatokat szolgáltat a tudományos kutatómunka számára, és kölcsönösen együttműködik a civil beteg-szervezetekkel.

1980 és 1996 között a szülők kérésére tíz CA-csoportban számukra ún. szülői értekezleteket tartottak, mindezek sokat segítettek a CA-k diagnózisának megerősítésében, illetve pontosításában.

IV. 2. A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete

A VRONY alkalmasnak bizonyult az 1969-ben megfogalmazott célkitűzések teljesítésére. Az esethalmozódások értékelésekor azonban kiderült, hogy a regisztrálás mellett szükséges a kórokok feltárása is, hiszen ezek nélkül nincs mód a „járvány” szanálásra, vagyis az ezt okozó ártalmak megelőzésére. Éppen ezért a különböző CA-egységek idő-, és térbeli halmozódásakor mindig külön, ún. ad hoc epidemiológiai vizsgálatot kellett szervezni. Másrészt a CA esetek kórokai csak akkor értékelhetők hatékonyan, ha hozzájuk illesztett egészséges újszülöttek édesanyjának családi előzményeivel és terhesség alatti eseményeivel hasonlítjuk össze az érintett édesanyák hasonló adatait.

Dr. Czeizel Endre az Egészségügyi Minisztérium támogatásával az 1979. évi próbavizsgálatok után 1980. január 1-jével létrehozta a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletét (FREKF), szokásos pontatlan nevén a Kóroki Monitort (Czeizel et al., 2001). A FREKF legfontosabb célja a rendellenességek okainak feltárása. Az expozíciók közül elsősorban az idült és a terhesség alatti heveny anyai betegségeket, a terhességi szövődményeket, az anya terhesség alatti gyógyszereszedését, és a szülők szociális státuszára vonatkozó információkat foglalja magában.

A FREKF segítségével ellenőrizhetők a VRONY-nak bejelentett CA-diagnózisok. Egyrészt a szülőket tájékoztatják a bejelentett CA-ról, és kérik annak megerősítését, másrészt a bejelentés után eltelt hónapokban további orvosi vizsgálatok történnek,

amelyek jelentős mértékben pontosíthatják a CA diagnózist (pl. a cardiovascularis CA-k esetében), és ezek időleges megküldését is kéri az édesanyától. Így a FREKF kiválóan alkalmas a VRONY minőségkontrolljára, és az adatok megbízhatóságának javítására is.

A FREKF CA-val sújtott eset csoportja a VRONY-ból kerül kiválasztásra. Az esetek lehetnek élve-, vagy halvaszülöttek, illetve a magzati diagnosztika utáni terhességmegszakításból származó magzatok. Kiválasztásukkor három szempont érvényesül:

- 1) Csak azok az esetek kerülnek be a VRONY-ból a FREKF-be, akiknek a születése, illetve terhesség megszakítása és a bejelentés között három hónapnál rövidebb idő telt el. A diagnózis és az adatkérés közötti rövid időintervallum javítja az adatgyűjtés pontosságát, és csökkenti az anya visszaemlékezése miatti torzítást. Így a vizsgálati periódusban a VRONY-ból a bejelentett CA-s esetek 77%-a került be a FREKF-be.
- 2) Nem vettek át a VRONY-ból 3 olyan CA-egységet, amely gyakori, de nincs különösebb klinikai jelentősége. Ilyen az Ortolani-pozitivitásra alapozott csípőficam-hajlam, a congenitalis inguinalis sérv és a nagy haemangioma.
- 3) A génmutációk és kromoszóma-aberrációk (kivéve a Down-kórt) okozta multiplex CA-kat kihagyták a FREKF adatbázisából, mivel ezeknek a kóroka ismert, ráadásul kórereditük a vizsgált CA-s eset fogamzás előtti időszakára vezethető vissza.

Amint említettem, a VRONY-ból átkerült a FREKF-be a Down-kór is, annak ellenére, hogy ez a CA nem állhat kapcsolatban a fogamzást követően a magzatot érő ártalmas hatásokkal. A Down-kórral sújtottak csoportja azonban megfelelő referenciacsoport lehet, ugyanis e CA miatt az édesanyáknál ugyanolyan emlékezési hatékonysággal lehet számolni, mint a CA-s esetekben, így becsülhető a nem CA-s kontrollok édesanyjának emlékezettorzítása (ún. recall bias) (Rockenbauer et al. 2001).

Minden a FREKF-ben szereplő esethez két olyan kontrollt illesztettek a Központi Statisztikai Hivatal Népszámláló Intézetének segítségével, akiknek nem volt

CA-juk, azonos neműek voltak az esettel, ugyanazon évben, hónapban, héten születtek, és a szülők ugyanabban a régióban laktak.

Minden édesanyának postán küldtek egy a FREKF lényegét és fontosságát ismertető levelet, mellékelve a nyomtatott kérdőívet, az önkéntes együttműködésüket igazoló nyomtatványt, a gyakoribb anyai betegségeket és gyógyszereket tartalmazó listát (kérve, hogy ezeket olvassák el a kérdőív kitöltése előtt), valamint az adott CA-val kapcsolatos ismertetőket. Az ismertető tartalmazta az édesanya gyermekénél előforduló CA feltételezett kórereditét, a szükséges kezeléseket és rehabilitációs eljárásokat, valamint a megelőzés lehetőségeit a következő terhesség esetében.

A FREKF adatai három forrásból származtak:

- 1) **Orvosi dokumentáció.** Egyrészt az anyai életkor és a szülési sorrend ismert volt a VRONY-ban az orvosok által történt bejelentéseknek köszönhetően. A FREKF keretében azonban az esetek és a kontrollok szüleit megkérték a terhességgel, a szüléssel és az újszülöttel kapcsolatos valamennyi orvosi dokumentáció (várandósgondozási könyv, szülési zárójelentés stb.) vagy másolatának a megküldésére, az eredeti dokumentumokat 4 héten belül visszaküldték. Mindez lehetőséget teremtett a VRONY-ban nyilvántartott anyai életkor és szülési sorrend ellenőrzésére, és ha szükséges, korrigálására.
- 2) **Az anyától származó információk.** Az édesanyákat egy szerkesztett, nyomtatott kérdőív kitöltésére kérték fel, amely többek között az anyai demográfiai jellemzőket (életkor, szülési és terhesség sorrend, családi állapot, foglalkozás), a családi előzményeket, a terhességi komplikációkat, az anyai betegségeket, az anya által szedett gyógyszereket és vitaminokat (pl. folsav) tartalmazta, figyelembe véve a terhesség hónapjait. Minden édesanyát megkérték, hogy emlékezete felfrissítése érdekében a kérdőív kitöltése előtt olvassa el a mellékelt gyógyszer és betegség listát.

Az édesanyák terhességének vége és az „információs csomag” visszaküldése között az eset csoportban $3,9 \pm 2,2$, a kontroll csoportban $5,2 \pm 2,9$, míg a Down-kóros csoportban $3,5 \pm 1,2$ hónap telt el.

- 3) **A nem-válaszolók családlátogatása során szerzett információk.** A CA-val született gyermekek esetében a levélben nem válaszoló, de ismert lakcímmel rendelkező édesanyákat védőnők keresték fel és segítettek a kérdőív kitöltésében. Ezen túl ellenőrizték a várandósgondozási könyv, a szülési zárójelentés és az egyéb orvosi dokumentáció adatait, és a szükséges információt rögzítették. A nem válaszoló kontrollok szüleinek csak 0,4%-át keresték fel a védőnők, ugyanis az Etikai Bizottság nem járult hozzá minden nem-válaszoló kontroll édesanya meglátogatásához, mivel a Bizottság megítélése szerint ez zavarta volna a nem CA-s gyermekek családját. Így két validációs vizsgálat keretében közülük csak 200 (Czeizel et al, 2003), illetve 600 (Czeizel és Varga, 2004) kontroll édesanyát látogattak meg, és szerezték be a szükséges adatokat.

Az anyai életkor és szülési sorrend tehát háromszor került értékelésre:

- (1) VRONY-nak történt orvosi bejelentés alapján,
- (2) a FREKF-ben a szülési zárójelentés és anyai információk révén, végül
- (3) a nem válaszoló családokat a védőnők lakásukon meglátogatták és szükséges adatokat ellenőrizték, illetve kiegészítették.

Az eltérések az anyai életkorban minimálisak voltak, ezeket is inkább csak elírások okozták. A szülési sorrend eltérés is 5% alatt volt. Ph.D. munkámban értékelt két anyai demográfiai változó validitásához tehát kétség nem férhet.

1997-ben megváltozott a FREKF adatgyűjtési rendszere, ezért értekezésemben csak az 1980-1996 közötti adatokat elemeztem. 1997-től a VRONY-ból kiválasztott eseteket a védőnők látogatják meg, majd némileg módosított és bővített kérdőív alapján személyes interjú során veszik fel az adatokat. Az interjú során a várandósgondozási könyvet és a többi orvosi dokumentáció adatait is értékelik. Ezt követően a védőnő választja ki a két, majd később három – nem, születési idő és lakhely szerint – illesztett kontrollt, akiknél nem diagnosztizáltak CA-t. Ezeknek az adatoknak a teljes feldolgozása, és a szükséges adatellenőrzések vizsgálata még folyamatban van.

A FREKF 1980 és 1996 között 22843 CA esetet, 38151 populációs kontrollt és 834 Down-kóros esetet mint malformációs kontrollt tartalmaz. 1980 és 1996 között a CA esetek 96,3%-ánál (84,4% válaszolt levélben, 11,9%-ot a védőnők személyesen látogattak meg) álltak rendelkezésre a szükséges adatok. A kontrollok 82,6%-a válaszolt levélben, védőnői látogatásra pedig csak 0,4%-ban került sor (Czeizel és Vargha, 2003, Czeizel et al., 2004). A Down-kóros kontrollok 95,0%-ánál sikerült a szükséges adatokat beszerezni, mégpedig 84,0%-ot válaszáadás és 11,0%-ot családlátogatás révén. Az esetek és Down-kóros kontrollok édesanyja 98,4%-ban járult hozzá gyermeke nevének és címének nyilvántartásához. Az erre engedélyt nem adó édesanyák gyermekeinek nevét és címét törölték a nyilvántartásokból. A kontrollok nevét és címét nem tartják nyilván.

IV. 3. Az adatok elemzésének főbb elvei

A FREKF-ben eleve 24 izolált CA és egy szindrómaként nem azonosított multiplex CA csoportot különítenek el a klinikai fontosságuk és az esetszám alapján. Míg van azonban a csoportokon belül az alcsoportok elemzésére is. A CA-k validitása jó. Egyrészt orvosok jelentették be a CA-kat, amit a VRONY munkatársai ellenőriztek. Másrészt az említett szülői értekezletek a CA-s esetek egyharmadában a CA-k személyes vizsgálatára is lehetőséget kínáltak. Végül harmadrészt, a FREKF anyagában a nyilvántartott CA-s eseteknek a születést követő 3,5 hónappal későbbi orvosi dokumentációja is rendelkezésre áll.

Az anyai életkor elemzésekor a szokásos éves csoportokat (19 vagy kevesebb, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40 vagy több) vettük figyelembe.

A szülési sorrend értékelésekor az egyes eseményeket bekövetkeztük sorrendjében értékeltük, csak az egyre ritkább magasabb sorrendek összevonását láttuk szükségesnek. Ugyanakkor azonban ez utóbbi csoportban is elkülöníthetőek a szülési sorrendek.

E két anyai változó értékelésekor is figyelembe kell venni az epidemiológiai alapelveket, és mindent meg kell tenni az ún. zavaró hatások korlátozása érdekében (Rothman, 2002; Czeizel 2009). Erre törekedtünk a vizsgálat tervezésekor, illetve a statisztikai elemzések során is, ami lényegében e két változó nyilvánvaló kapcsolatát jelentett. Az anyai életkor hatás elemzésekor, tehát mint zavaró faktorra a szülési sorrendre, míg a szülési sorrend

értékelésekor, az anyai életkorra voltunk tekintettel a korrigált esélyhányados kiszámításakor.

Referencia csoport kiválasztása

A modern epidemiológiai vizsgálatok nélkülözhetetlen döntése a megfelelő referencia csoport megválasztása (Lief et al. 1999). A CA-k vizsgálata során több lehetőség közül választhatunk. Az egyik lehetőség az „egészséges” – nem CA-val született – minta kiválasztása (egészséges kontrollok), mely reprezentálja azt a populációt, amelyből eseteink származnak. Egy másik lehetőség a Down-kórral sújtott rendellenes csoport alkalmazása, mint referencia. Elemzéseink során kihasználtuk mind a két lehetőséget.

Az adatok feldolgozása során, mint utaltam rá, nagyon fontos az esetleges zavaró hatások kiszűrése, amely a többszörös regressziós modellek használatával érhető el. A nyers becslések nem adnak pontos értékeket, hiszen sok más változó befolyásolhatja a vizsgált asszociációt, ezért szükséges a korrekció. Ezáltal a nyers (crude) kockázat helyett egy korrigált/standardizált (adjusted) értéket kaphatunk, amely már kiszűri a zavaró tényezők hatásait. Ezt tettük az anyai életkor és szülési sorrend vizsgálatokor.

A matematikai statisztikai elemzéskor a megfelelő módszer megválasztása attól függ, hogy illesztett (conditional) vagy illesztés nélküli (unconditional) kontrollokkal dolgozunk. Az illesztés során az esetekhez oly módon választjuk a kontrollokat, hogy azok bizonyos – előre, átgondoltan definiált – változók alapján egyezzenek az esetek adataival (például ugyanaz az életkor, nem stb.). Az illesztés során figyelniük kell arra, hogy az illesztési változók nem lehetnek vizsgálni kívánt kockázati tényezők. E kutatásban az esetek anyai életkorát vagy szülési sorrendjét illesztett kontroll adataival vetettük össze.

Az adatok statisztikai elemzése elsősorban a SAS 9.1 (SAS Institute, Cary North Carolina, USA) programcsomag segítségével történt. Az eredményeket $p < 0,01$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

V. Eredmények és megbeszélésük

V. 1. Down-kór, mint referencia CA

Éppen 100 éve, 1914-ben tette közzé könyvét Pearson, amelyben közölte, hogy az elsőszülöttekben gyakoribbak a testi és értelmi fogyatékoságok. Ez a megállapítása ösztönözte Penrose-t, hogy 1939-ben a CA-k előfordulását elemezze szülési sorrend és anyai életkor szerint. Ennek kapcsán figyelte meg a Down-kór nagyobb kockázatát az előre haladottabb életkorú anyákban. Sőt, még látványosan azt is megsejtette, hogy „Mongolizmus és néhány más malformáció eredete kromoszóma-aberráció lehet.”

Az I. táblázatban a FREKF anyagában szereplő 824 Down-kóros eset és 1432 illesztett kontroll anyjának életkorcsoportok szerint eloszlása szerepel. Jelentős eltérés volt átlagos életkorukban (29,1 vs. 25,7 év) és szülési sorrendjükben (2,3 vs. 1,8). Az életkorcsoportok összehasonlításakor a 25-29 évesek csoportját tekintettük referenciának.

Érdekes módon a legfiatalabb korcsoportban a Down-kór kockázata a szignifikancia határán volt. A 30-34 évesekben már 1,5-szörös volt a kockázat, ami azután a 35-39 és 40 éven felüliekben 3,1-szeresére és 11,6-szorosára emelkedett. Mindezek az értékek megfelelnek a szakirodalomban közölteknek, igazolva, hogy FREKF anyaga alkalmas az anyai életkor elemzésére a többi CA esetében is.

Anyai életkorcsoportok		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-		Összes		Életkor		Szülési sorrend	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
Vizsgálati csoport OR	Eset	64	7,7	196	23,5	214	26	142	17	125	15	93	11,2	834	100	29,1	7,4	2,3	1,5
	MC	114	8	541	37,8	485	34	201	14	76	5,3	16	1,1	1,43	100	25,7	5,1	1,8	1
	Nyers	1,3	0,9-1,8	0,8	0,6-1,0	R	R	1,6	1,2-2,2	3,3	2,4-4,7	13,6	7,2-25,5			t=12,9		t=9,5	
OR	Korrigált	1,4	1,0-2,1	0,8	0,7-1,1	R	R	1,5	1,1-2,1	3	2,2-4,4	12	6,0-22,5			p <0,001		p <0,001	

1. táblázat - Az anyai életkorcsoportok eloszlása Down-kóros esetek és az ő illesztett kontrolljaik (MC) arányában (Kiemelt fekete számok szignifikáns asszociációt, míg a kurzív számok határeset asszociációt jeleznek)

Szülési sorrend		1		2		3		4-5		6 és több		Összes		Anyai életkor		Szülési sorrend	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
Vizsgálati csoport OR	Eset	295	35	289	34,7	132	15,8	79	9,5	39	4,7	834	100	29,1	7,4	2,3	1,5
	MC	675	47	522	36,4	175	12,2	49	3,4	12	0,8	1,43	100	25,7	5,1	1,8	1
	Nyers	R	R	1,3	1,1-1,6	1,7	1,3-2,2	4	2,5-5,7	7	3,5-13,2			t=12,9		t=9,5	
OR	Korrigált	R	R	1,1	0,9-1,5	1	0,7-1,4	2	1,2-3,2	2	0,7-3,6			p <0,001		p <0,001	

2. táblázat - A szülési sorrend eloszlása a Down-kóros esetek és az ő illesztett kontrolljaik (MC) arányában (Kiemelt fekete számok szignifikáns asszociációt jeleznek)

A 2. táblázatban a Down-kóros esetek és illesztett kontrolljaik szülési sorrendjét értékeltem. Nem volt nyilvánvaló trend a szülési sorrend szerint számított Down-kór kockázatban. Érdekes módon azonban a korrigált esélyhányados (OR), tehát az anyai életkort figyelembe vevő kockázat a 4-5 szülési sorrendűekben megduplázódott. Annak eldöntése, hogy ez a véletlen rovására írható vagy kauzális asszociáció további vizsgálatok feladata.

V. 2. Az anyai életkor és az izolált CA-k asszociációja

Az anyai életkor szerepe a számbeli kromoszóma-aberrációk, elsősorban a Down-kór eredetében tényként épült be az orvosi tudatba. A többi CA esetében azonban ritkán vizsgálták az anyai életkort (Hollier et al., 2000; Reefhuis és Honenin, 2004; Louane et al., 2009; Gill et al., 2012), és elsősorban a 35 feletti terhesekre fordítottak nagyobb figyelmet.

Az én feladatom az összes izolált CA esetében az esetek és az illesztett kontrollok anyai korcsoportjainak összehasonlítása volt a FREKF népességre alapozott anyagában.

Eredmények

A FREKF 1980 és 1996 évek közötti anyagában 22.843 CA-s eset szerepel, közöttük 21.494 (94,1%) izolált CA. A szokásosnál magasabb részesedésük a FREKF-be bekerülő CA-s esetek kritériumrendszerével kapcsolatos, mivel a prekoncepcionális eredetű kromoszóma-aberrációk és génmutációk okozta szindrómák eleve kizáródtak. A 21.494 izolált CA-s eset közül 21056 (98,0%) volt élve szülött, míg 335 (1,5%) és 103 (0,5%) a halva szülöttek, illetve a méhen belül rendellenes magzatok közül került ki. Az utóbbiak édesanyjai terhességüket megszakították.

Magyarországon a vizsgált időszakban 2.146.574 születést regisztráltak, így a FREKF illesztett kontroll csoportjának 38.151 újszülöttje a teljes populáció 1,8 %-át jelenti. Kutatásom során azonban csak az izolált CA-s esetek 34.311 illesztett kontrollját értékeltem.

Az 3. táblázatban mutatom be a 24 izolált CA eseteinek és illesztett kontrolljainak anyai életkor eloszlását.

Első lépésben a CA-s esetek és illesztett kontrolljaik átlagos anyai életkorát értékeltem. Ez csupán 4 CA-csoportban tért el egymástól szignifikánsan: a cardiovascularis CA-s (25,7 vs. 25,4 év) és szájjpad-hasadékos (26,2 vs. 25,4 év) esetek anyja idősebb, míg poly/syndactyliás esetek (24,8 vs. 25,5 év) és a hasfali CA-s esetek (24,1 vs. 25,7 év) anyja fiatalabb volt.

Második lépésben az átlagos szülési sorrendet értékeltük, mivel a szülési sorrend mint zavaró tényező (confounder) befolyásolhatja az anya életkor hatást, ezért a 1. táblázatban szereplő esélyhányadosok (OR 95% CI) a szülési sorrend figyelembe vételével korrigált értékek. Érdekes módon a 24 CA csoport közül 13-ban az esetek és illesztett kontrollok átlagos szülési sorrendje eltért.

Harmadik lépésben az esetek és illesztett kontrolljaik anyai életkorcsoportjainak eltérést vizsgáltuk meg a 24 CA csoportban. 5 CA-csoportban találtam szignifikáns különbséget: idegcső-záródási rendellenességek, primér microcephalia, ajak szájjpad-hasadék, poly/syndactylia és hasfali CA-k. (Ilyenkor az OR felső fiducia értéke nem érte el az 1,00 értéket.) Emellett további 6 CA-csoportban: cardiovascularis CA-k, rejtett-heréjűség, hypospadiasis, renailis a/dysgenesis, dongaláb és az izom-csontrendszer CA-i, az eltérés határesetnek bizonyult. (Az OR felső fiducia értéke éppen 1,00 volt.)

Negyedik lépésben a 35 év és e feletti életkorú anyákat hasonlítottuk össze CA-s esetek és illesztett kontrolljaik között a 24 CA-csoportban. Egyedül a dongalábás esetek anyja volt valamivel idősebb (6,4% vs. 4,4%), de az OR felső értéke csak 1,00 volt, vagyis az eltérés határesetnek számított.

Ötödik lépésben a legfiatalabb korosztályt, a 19 év és ez alattiakat értékeltem. Ők eleve ritkán fordultak elő, részesedésük az összes eset között 10,9%, míg az összes illesztett kontroll között 8,6 % volt. Ilyenkor az ő részesedésüket az egyes CA-csoportokban az összes többi életkorcsoporthoz hasonlítottuk, és ha ez utóbbi kisebb volt, mint a vizsgált legfiatalabb életkorcsoportban, akkor ezt az OR értéke tükrözte és szignifikáns különbségkor a felső fiducia érték nem érte el az 1,00. Három CA-csoportban volt

szignifikánsan magasabb a legfiatalabb korcsoport részesedése: cardiovascularis CA-k (9,6% vs. 8,7%), rejtett-heréjűség (10,7% vs. 8,2%) és dongaláb (12,7% vs. 9,1%). Az összes CA-s eset és összes illesztett kontroll összehasonlítása is a fiatal életkorcsoport magasabb kockázatára utal. Ha az OR reciprok értékét mutatom be, akkor ez a fiatal anyai életkor kockázatát jobban érzékelteti: cardiovascularis CA-k (1,30; 1,18-1,43), rejtett-heréjűség ((1,17; 1,06-1,30) és dongaláb (1,16; 1,12-1,21)). Mindezeket az orvosi gyakorlati nyelvre lefordítva e fiatal korcsoportban a cardiovascularis CA-k 30%-os, a rejtett-heréjűség 17%-os és a dongaláb 16%-os kockázatonövekedésével kell számolni. Ez az érték az összes CA-ra vonatkoztatva 1%.

Végül említést érdemel a dongalábasok anyjának életkorcsoportjainak ún. U-alakú magasabb kockázata, mivel ez mind a legfiatalabb, mind a 35 év és afeletti korcsoportjában. Hasonló tendencia az összes eset-összes illesztett kontroll csoportban is látható.

A 4. táblázatban 3 CA-csoport alcsoportjait külön is értékeltem. Az idegcső-záródási rendellenességeken belül az anencephaliát és spina bifida apertát/cysticát (az occipitalis encephalocèle a kis esetszám miatt értékelhetetlen volt), a cardiovascularis CA-kon belül ventricularis septum defectust, az atrialis septum defectus secundumot, a nyitott ductus arteriosust, valamint összevontan a conotruncalis, bal és jobb oldali obstruktív defectusokat, végül a hasfali CA-k két alcsoportját: az exomphalost és gastroschisist.

Az átlagos anyai életkor csak az atrialis septum defectus secundumban (26,1 vs. 25,4 év) tért el. Az átlagos szülési sorrend viszont minden értékelt cardiovascularis CA-egységben/csoportban.

Az összes anyai életkor csoport elemzésekor az anencephalia mutatott eltérést az esetek és illesztett kontrolljaik között a 19 év alatti és 20-24 éves korosztály magasabb részesedése alapján. A 35 év és e feletti anyák egyik vizsgált CA-egységben/csoportban sem jelentettek nagyobb kockázatot. Ezzel szemben a bal szívfél obstruktív defectusai, de különösen a gastroschisis kockázata számottevően magasabb a legfiatalabb korosztályban.

Megbeszélés

A magyar népességre alapozott 24 izolált CA-s eset és illesztett kontrolljaik vizsgálata két fontos eredményt hozott.

Az izolált CA-k esetében az előre haladott anyai életkor nem jelent fokozott kockázatot. Néhány izolált CA a legfiatalabb (19 év és alatti) korosztályban számottevően magasabb kockázatú és ezt a klinikai gyakorlatban, elsősorban az ultrahangvizsgálatok során figyelembe kell venni.

Tudomásom szerint Hay és Barbano voltak az elsők, akik 1973-ben 16 CA-csoportot értékelték az USA 29 államában és két legnagyobb városában, és nagyobb kockázatot találtak a Down-kór mellett a cardiovascularis CA-kra az előrehaladottabb korú terhesekben. Ez utóbbit a mi anyagunk nem erősítette meg, sőt éppen a fiatal életkor kockázatnövelő hatását igazolta.

Bairds 1991-ban a British Columbiában értékelte 43 CA anyai életkor eloszlását, és a nyitott ductus arteriosus, valamint pylorus stenosis esetek anyjánál csökkenő életkor talált. A magyar adatok ezt sem erősítették meg.

Croen és Shaw 1995-ban Californiában 29 CA-t vizsgált, és míg az idegrendszeri CA-k (specifikus megnevezésük nélkül) és a hasfali CA-k magasabb kockázatát találták a fiatal terhesek újszülöttjei között. A mi anyagunk alkalmas volt e CA-csoportok bontására és az anencephalia valamivel, a gastroschisis számottevően magasabb kockázatát igazolta e korcsoportban.

Hollier et al (2000) Texasban az előre haladott anyai életkor cardiovascularis CA-k, dongaláb és diaphragma CA-k kockázat növelő hatását találta, míg a gastroschisis és polydactylia gyakoribb volt a fiatal terhesek gyermekeiben. A tizenéves terhesek gastroschisis kockázatát növelő hatását a mi anyagunk is szembetűnően igazolta.

Reifus és Honenin (2004) az USA legfontosabb CA-regiszterének atlantai anyagában 58 CA-t értékelt. A tizenéves terhesek gyermekei között ők is gyakoribbnak találták a gastroschisist, anencephaliát és tricuspid atresiát, míg a nyelőcső atresiát/stenosiszt az idősebb terhesekben

Gill et al (2012) az USA-ban az ismeretlen kóreredetű CA-kat elemezte az anyai életkor szempontjából, ők is gyakoribbnak találták a gastroschisist a 20 év alatti terhesek gyermekeiben, míg a nyelőcső atresiát/stenizist, súlyos cardiovascularis CA-kat és hypospadiasist a 40 éven felüliekben.

Az EUROCAT országokban is értékelték az anyai életkor és CA-k kockázatának kapcsolatát, és meglehetősen eltérő eredményeket kaptak (Loane et al., 2009). Ebben a több európai ország CA-nyilvántartását magában foglaló vizsgálatban, valamint az itt korábban említett közleményekben talált meglehetősen eltérő adatoknak sok oka lehet: nem különítették el az izolált és multiplex CA-kat, a legtöbb anyagban még nem szerepeltek a méhen felül felismert magzati rendellenességek, de talán a legfontosabb, hogy az ún. zavaró faktorokat (pl. a szülési sorrendet) nem vették figyelembe. Még a rasszikus származás is lényeges lehet. A gastroschisis nagyobb kockázata a fiatal terhesek magzatjaiban és újszülöttjeiben egyértelműnek tűnik, viszont De Vienne et al (2009) közlése szerint az USA-ban ez csak a fiatal nem „hispan” terhesek gyermekeiben gyakoribb, szemben a hispan gravidákkal.

Anyai életkorcsoportok																				Szülési sorrend	
CA egységek/csoportok		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-		Összes		35 vagy több		Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	(t=)	(p=)	(t=)	(p=)		
Idegcső-záródási rendellenességek	Eset	144	12	443	37	391	33	168	14	43	4	13	1	1,202	100	56	4,7	25,2	5,1	1,76	1,17
	MC	151	8,4	673	38	622	35	256	14	73	4	16	1	1,791	100	89	5	25,5	4,9	1,71	0,88
	OR	0,96	0.78-1.18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,98	0.96-0.99	1,01	0.87-1.17	1,78	0,076	1,33	0,184
Microcephalia, elsődleges (primér)	Eset	17	15,3	40	36	33	30	14	13	6	5	1	1	111	100	7	6,3	25,2	5,3	2,3	1,6
	MC	16	9,2	65	37	59	34	24	14	9	5	1	1	174	100	10	5,7	25,6	4,7	1,8	1,1
	OR	0,67	0.32-1.37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,92	0.87-0.98	1,04	0.56-1.95	0,8	0,43	2,96	0
Hydrocephalia, congenitalis	Eset	36	11,5	106	34	95	30	45	14	30	10	2	1	314	100	32	10,2	25,9	5,6	1,9	1,1
	MC	36	7,7	165	35	169	36	70	15	25	5	5	1	470	100	30	6,4	25,9	5	1,8	0,9
	OR	1,01	0.65-1.58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,98	0.95-1.01	0,9	0.71-1.15	0,04	0,97	2,1	0,04
Szem CA-k	Eset	6	6	38	38	33	33	17	17	4	4	2	2	100	100	6	6	26,2	5,4	2,2	1,7
	MC	11	7,6	61	42	52	36	13	9	7	5	1	1	145	100	8	5,5	25	4,9	1,7	0,8
	OR	1,08	0.54-2.17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,02	0.96-1.08	1,28	0.68-2.42	1,81	0,07	2,91	0
Fül CA-k	Eset	37	10,5	145	41	113	32	40	11	13	4	6	2	354	100	19	5,4	25,2	5,2	1,9	1
	MC	50	9,8	212	42	174	34	58	11	13	3	4	1	511	100	17	3,3	24,9	4,6	1,7	0,9
	OR	0,81	0.54-1.21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99	0.96-1.02	1,1	0.84-1.45	0,78	0,44	2,55	0,01
Cardiovascularis CA-k	Eset	428	9,6	1,626	36	1,451	32	652	15	264	6	59	1	4,48	100	323	7,2	25,7	5,3	1,9	1,2
	MC	587	8,7	2,692	40	2,255	33	898	13	282	4	68	1	6,782	100	350	5,2	25,4	4,9	1,8	1
	OR	0,8	0.75-0.94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99	0.99-1.00	0,97	0.91-1.04	3,4	0	9,62	0
Ajak ± szájpad hasadék	Eset	130	9,5	516	38	421	31	203	15	87	6	18	1	1,375	100	105	7,6	25,7	5,3	1,9	1,1
	MC	196	8,9	789	36	757	34	350	16	97	4	20	1	2,209	100	117	5,3	25,6	4,9	1,7	0,9
	OR	0,99	0.79-1.23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,98	0.97-0.99	1,05	0.93-1.19	0,44	0,66	5,9	0
Szájpad-hasadék (hátsó)	Eset	51	8,5	206	34	197	33	97	16	42	7	8	1	601	100	50	8,3	26,2	5,4	1,9	1,1
	MC	93	9,7	363	38	329	34	127	13	44	5	7	1	963	100	51	5,3	25,4	4,9	1,8	1
	OR	0,96	0.70-1.31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,02	1.00-1.05	1,07	0.89-1.29	2,92	0	2,65	0,01

Anyai életkorcsoportok																				Szülési sorrend	
CA egységek/csoportok		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-		Összes		35 vagy több		Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	(t=)	(p=)	(t=)	(p=)
Nyelőcső atresia/stenosis	Eset	24	11,1	75	35	68	31	31	14	15	7	4	2	217	100	19	8,8	25,8	5,7	1,7	1,1
	MC	37	10,6	123	35	119	34	42	12	22	6	5	1	348	100	27	7,8	25,7	5,2	1,8	1
	OR	0,78	0.48-1.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,02	0.99-1.06	1,27	0.96-1.67	0,34	0,73	1,52
Pylorus stenosis, congenitalis hypertrophiás	Eset	17	7,1	90	37	69	29	47	20	15	6	3	1	241	100	18	7,5	26,1	5,1	1,8	1
	MC	22	6,2	139	39	120	34	61	17	10	3	5	1	357	100	15	4,2	25,8	4,7	1,7	1
	OR	1,43	0.68-3.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,01	0.97-1.05	0,83	0.57-1.20	0,9	0,37	1,08
Intestinalis atresia/stenosis	Eset	22	13,9	48	30	50	32	26	17	9	6	3	2	158	100	12	7,6	25,7	5,7	2	1,6
	MC	23	8,7	102	39	84	32	44	17	8	3	2	1	263	100	10	3,8	25,3	4,8	1,7	1
	OR	0,66	0.35-1.26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99	0.95-1.04	1,11	0.71-1.75	0,86	0,4	2,57
Rectalis/analís atresia/stenosis	Eset	31	13,4	90	39	68	29	31	13	11	5	0	0	231	100	11	4,8	25	5,2	1,9	1,2
	MC	31	8,6	148	41	125	35	40	11	16	4	1	0	361	100	17	4,7	25	4,5	1,6	0,8
	OR	0,94	0.57-1.53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,97	0.93-1.01	1,45	0.85-2.49	0,05	0,96	3,58
Rejtett-heréjűség	Eset	220	10,7	709	35	682	33	321	16	92	5	28	1	2,052	100	120	5,8	25,6	5,3	1,9	1,2
	MC	266	8,2	1,299	40	1,087	33	436	13	135	4	29	1	3,252	100	164	5	25,4	4,9	1,7	0,9
	OR	0,7	0.58-0.83	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99	0.98-1.00	1,05	0.95-1.15	1,51	0,13	5,87
Hypospadiás	Eset	347	11,4	1,181	39	926	31	403	13	149	5	32	1	3,038	100	181	6	25,2	5,2	1,8	1,1
	MC	437	8,8	1,19	38	1,683	34	686	14	227	5	38	1	4,981	100	265	5,3	25,4	4,9	1,7	0,9
	OR	0,88	0.77-1.01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99	0.98-1.00	1,06	0.98-1.16	1,63	0,1	1,54
Nemi-szervek más CA-i	Eset	14	11	52	41	37	29	20	16	4	3	0	0	127	100	4	3,1	25	4,9	1,8	1
	MC	12	5,9	80	39	80	39	25	12	6	3	1	1	204	100	7	3,4	25,5	4,4	1,8	0,9
	OR	0,5	0.18-1.38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,97	0.92-1.03	1,24	0.61-2.51	0,9	0,37	0,06

Anyai életkorcsoportok																				Szülési sorrend	
CA egységek/csoportok		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-		Összes		35 vagy több		Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	(t=)	(p=)	(t=)	(p=)		
Renalis a/dysgenesis	Eset	20	15,9	44	35	40	32	15	12	7	6	0	0	126	100	7	5,6	25,1	5,1	1,8	0,9
	MC	17	8,4	79	39	65	32	25	12	14	7	2	1	202	100	16	7,9	25,8	5,2	1,7	0,9
	OR	1,15	0.47-2.86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,95	0.91-1.00	0,8	0.41-1.58	1,33	0,18	0,65
Húgyutak obstruktív CA-i	Eset	38	11,1	121	35	113	33	45	13	20	6	6	2	343	100	26	7,6	25,7	5,3	1,9	1,1
	MC	47	8,7	199	37	194	36	74	14	17	3	8	2	539	100	25	4,6	25,6	5	1,7	1
	OR	1,25	0.85-1.85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,98	0.95-1.01	0,85	0.67-1.07	0,3	0,76	3,25
Dongaláb	Eset	307	12,7	900	37	732	30	332	14	120	5	34	1	2,425	100	154	6,4	25,2	5,4	1,8	1,1
	MC	368	9,1	1,568	39	1,365	34	583	14	157	4	23	1	4,064	100	180	4,4	25,4	4,8	1,7	0,9
	OR	0,8	0.72-0.96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99	0.87-1.00	1,1	1.00-1.21	1,14	0,26	1,52
Poly/syndactylia	Eset	206	11,8	648	37	537	31	253	15	86	5	14	1	1,744	100	100	5,7	25,3	5,2	1,9	1,1
	MC	234	8	1,154	39	964	33	423	15	130	4	21	1	2,926	100	151	5,2	25,5	4,9	1,7	0,9
	OR	0,87	0.74-1.03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,97	0.96-0.98	1,05	0.93-1.18	1,48	0,14	5,16
Végtag hiányos CA-k	Eset	60	10,9	203	37	167	31	87	16	28	5	3	1	548	100	31	5,7	24,5	5,2	1,8	1
	MC	76	7,8	360	37	342	35	138	14	46	5	8	1	970	100	54	5,6	25,7	4,9	1,8	1
	OR	0,86	0.61-1.21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,98	0.96-1.01	0,98	0.80-1.20	1,14	0,25	0,21
Izom-csontrendszer CA-i	Eset	57	9,7	245	42	193	33	69	12	20	3	1	0	585	100	21	3,6	24,9	4,6	1,7	1
	MC	77	8,3	364	39	311	33	128	14	46	5	4	0	930	100	50	5,4	25,5	4,8	1,7	0,9
	OR	1,21	0.80-1.82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,97	0.95-1.00	0,97	0.72-1.32	2,45	0,01	1,26
Diaphragma CA-i	Eset	33	13,5	86	35	80	33	31	13	13	5	1	0	244	100	14	5,7	25,2	5,1	1,9	1,1
	MC	37	8,4	172	39	154	35	59	13	16	4	2	1	440	100	18	4,1	25,3	4,6	1,8	1
	OR	0,81	0.52-1.27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,98	0.94-1.02	1,01	0.66-1.55	0,34	0,74	0,9

Anyai életkorcsoportok																				Szülési sorrend	
CA egységek/csoportok		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-		Összes		35 vagy több		Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	(t=)	(p=)	(t=)	(p=)
Hasfal CA-i	Eset	40	15,7	107	42	72	28	28	11	8	3	0	0	255	100	8	3,1	24,1	4,8	1,7	1,2
	MC	45	10	151	34	152	34	72	16	26	6	4	1	450	100	30	6,7	25,7	5,2	1,7	0,8
	OR	0,85	0.57-1.26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,93	0.89-0.96	1,05	0.69-1.62	4,03	0	0,66	0,51
Más izolált CA-k	Eset	63	10,1	221	36	195	31	101	16	35	6	8	1	623	100	43	6,9	25,7	5,4	1,9	1,2
	MC	88	9	377	39	319	33	138	14	48	5	9	1	979	100	57	5,8	25,5	5	1,7	0,9
	OR	1,26	0.95-1.68	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99	0.97-1.01	1,09	0.92-1.29	1,06	0,29	3,63	0
Összes izolált CA	Eset	2348	10,9	7,94	37	6,763	32	3,08	14	1,12	5	246	1	21,494	100	1,367	6,4	25,5	5,3	1,9	1,1
	MC	2957	8,6	13,25	39	11,58	34	4,77	14	1,47	4	284	1	34,311	100	1,758	5,1	25,4	4,9	1,8	0,9
	OR	0,9	0.84-0.93	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99	0.98-0.99	1,03	1.00-1.07	0,21	0,83	13,71	0

3. táblázat – Az anyai életkorcsoportok eloszlása az egyes izolált CA-s esetekben és illesztett kontrollokban (MC), az életkor és szülési sorrend átlaguk, valamint az anyai életkor összefüggése az adott CA kockázatával (OR), különösen a 19 év alatti és 35 év feletti korcsoportokban (Kiemelt fekete számok szignifikáns asszociációt, míg a kurzív számok határeset asszociációt jeleznek)

Anyai életkorcsoportok																				Szülési sorrend	
CA egységek		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-		Összes		35 vagy több		Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	(t=)	(p=)	(t=)	(p=)
Anencephalia	Eset	40	14	116	40,6	92	32,2	31	10,8	4	1,4	3	1	286	100	7	2,4	24,4	4,7	1,7	1,16
	MC	38	9	158	37,4	150	35,5	60	14,2	12	2,8	5	1,2	423	100	17	4	25,5	4,8	1,7	0,82
	OR	1,15	0.79-1.66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,06	1.02-1.10	0,83	0.52-1.31	2,57	0,01	0,29
Spina bifida aperta/cystica	Eset	86	11,8	260	35,7	233	32	111	15,2	30	4,1	9	1,2	729	100	39	5,3	25,3	5,2	1,8	1,14
	MC	99	9	400	36,6	380	34,7	163	14,9	43	3,9	9	0,8	1,094	100	52	4,8	25,5	4,9	1,7	0,9
	OR	1,06	0.82-1.38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,01	0.99-1.03	1,01	0.85-1.20	0,64	0,52	0,81
Ventricularis septum defectus	Eset	155	9,3	621	37,4	555	33,4	221	13,3	82	4,9	27	1,6	1,661	100	109	6	25,6	5,2	1,9	1,16
	MC	202	8	1,011	39,9	842	33,2	346	13,5	108	4,3	28	1,1	2,534	100	136	5,4	25,5	4,9	1,8	0,91
	OR	1,18	0.97-1.43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,01	1.00-1.03	1,01	0.91-1.13	0,7	0,49	4,71
Atrialis septum defectus secundum	Eset	56	11,8	145	30,7	143	30,2	81	17,1	41	8,7	7	1,5	473	100	48	10	26,1	5,8	2,1	1,32
	MC	58	8,4	265	38,7	245	35,8	84	12,3	24	3,5	9	1,3	685	100	33	4,8	25,4	4,9	1,8	1,1
	OR	1,41	0.99-2.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.97-1.02	1,12	0.95-1.32	2,14	0,03	3,85
Nyitott ductus arteriosus	Eset	14	7,7	73	40,3	50	27,6	31	17,1	11	6,1	2	1,1	181	100	13	7,2	25,7	5,2	2	1,38
	MC	24	8,4	116	40,7	82	28,8	46	16,1	15	5,3	2	0,7	285	100	17	6	25,5	5,2	1,7	1,01
	OR	1,54	0.88-2.69	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,03	0.98-1.07	1,04	0.66-1.63	0,38	0,71	2,95
Conotruncalis defectusok*	Eset	48	8	220	36,8	207	34,6	88	14,7	30	5	5	0,8	598	100	35	5,9	25,7	5	1,9	1,11
	MC	71	7,9	373	41,4	301	33,4	116	12,9	34	3,8	7	0,8	802	100	41	4,5	25,2	4,8	1,7	0,87
	OR	1,29	0.93-1.80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99	0.97-1.02	0,93	0.75-1.16	1,78	0,08	2,98
Bal szívfél obstructiv defectusai**	Eset	34	10,8	109	34,7	102	32,5	39	12,4	26	8,3	4	1,3	314	100	30	9,6	25,9	5,6	1,9	1,05
	MC	39	8	215	44,1	159	32,6	48	9,8	22	4,5	5	1	488	100	27	5,5	25	4,9	1,7	0,92
	OR	1,51	1.03-2.22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99	0.96-1.02	1,06	0.85-1.32	2,19	0,03	3,09
Jobb szívfél obstructiv defectusai***	Eset	23	11,5	65	32,5	63	31,5	32	16	14	7	3	1,5	200	100	17	8,5	25,9	5,6	2	1,22
	MC	32	10,5	114	37,5	94	30,9	44	14,5	15	4,9	5	1,6	304	100	20	6,6	25,6	5,1	1,7	0,94
	OR	1,05	0.65-1.69	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,02	0.98-1.06	0,86	0.63-1.18	0,8	0,44	2,82
Exomphalos	Eset	17	9,9	69	40,4	59	34,5	20	11,7	6	3,5	0	0	171	100	6	3,5	24,9	4,6	1,7	1,25
	MC	25	8,7	89	30,8	116	40,1	46	15,9	12	4,2	1	0,3	289	100	13	4,5	25,6	4,7	1,8	0,82
	OR	0,68	0.37-1.23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,04	0.99-1.09	0,72	0.33-1.55	-1,72	0,09	4,12
Gastroschisis	Eset	23	27,4	38	45,2	13	15,5	8	9,5	2	2,4	0	0	84	100	2	2,4	22,5	4,7	1,6	1,01
	MC	20	12,4	62	38,5	36	22,4	26	16,1	14	8,7	3	1,9	161	100	17	10,6	25,7	5,9	1,7	0,8
	OR	2,32	1.13-4.77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,17	1.09-1.25	0,96	0.49-1.87	-4,36	0	6,42

4. táblázat – Az anyai életkorcsoportok eloszlása az egyes izolált CA alcsoportokban és illesztett kontrollokban (MC), az életkor és szülési sorrend átlaguk, valamint az anyai életkor összefüggése az adott CA kockázatával (OR), különösen a 19 év alatti és 35 év feletti korcsoportokban (Kiemelt fekete számok szignifikáns asszociációt, míg a kurzív számok határeset asszociációt jeleznek)

* truncus communis + d-típusú nagy arteriák transzpozíciója +Fallot tetrád + kettős kimenetelű jobb kamra ** valvaris aorta stenosis +hypoplasiás bal szív + coarctatio aorta + más aorta CA-k

*** valvaris pulmonáris stenosis +tricuspidális atresia/stenosis + Ebstein anomalia + pulmonáris atresia/stenosis

V. 3. A szülési sorrend hatása az izolált CA-k kockázatára

A különböző kóroki tényezők (ún. expozíciók) szerepének tisztázásakor a különböző CA-k eredetében mindig szükséges ez esetleg ezt az asszociációt befolyásoló ún. zavaró tényezőket is vizsgálni. Ezek között az anyai életkor, szülési sorrend és szociális helyzet a legfontosabb, mivel Magyarországon rasszikus hatásokkal nem kell számolni. A korábbi fejezetben az izolált CA-k esetleges asszociációját vizsgáltam az egyes izolált CA-k kockázatával. Most a szülési sorrend értékelésére vállalkozom. Korábban ilyen kutatások eredményét ritkán közölték, akkor is inkább gesztációs időre és születési súlyra, illetve a koraszületés és kis súlyú újszülöttek gyakoriságára voltak tekintettel (Altus, 1972). Újabban azonban egyes CA-k vizsgálatok az anyai szülési sorrend hatását is fontosnak találták. Például másodszülöttekben (OR 95% CI: 0,68; 0,56-0,83) és harmadszülöttekben (OR 95% CI: 0,64; 0,49-0,83) nyelőcső-elzáródás 30%-kal ritkább volt, mint az elsőszülöttekben (Oddsberg et al., 2008). Az autista gyermekek előfordulásának alakulásakor is igazolták a szülési sorrend.

A szülési sorrend tehát nemcsak mint zavaró demográfiai faktor, hanem esetleg a kórereditben is szerepet játszó tényező lehet. S ennek fontosságát az adja meg, hogy az elmúlt évtizedekben a születéskorlátozás olyan mértékben eluralkodott a fejlett gazdaságú országokban, de Magyarországon is, hogy az egykék aránya drasztikusan megnőtt és ez által az elsőszülöttség orvosi jelentősége felértékelődött.

Tudomásom szerint a különböző izolált CA-s esetek anyja szülési sorrendjének értékelésére illesztett kontrollokkal összevetve teljes újszülött népességre alapozott vizsgálatban még nem vállalkoztak. A FREKF anyaga erre is lehetőséget kínált, ezért éltem e lehetőséggel.

Eredmények

A FREKF 1980 és 1996 évek közötti anyagában 22.843 CA-s eset szerepel, közöttük 21.494 (94,1%) izolált CA. A szokásosnál magasabb részesedésük a FREKF-be bekerülő CA-s esetek kritériumrendszerével kapcsolatos, mivel a prekoncepcionális eredetű kromoszóma-aberrációk és génmutációk okozta szindrómák eleve kizáródtak. A 21.494

izolált CA-s eset közül 21.056 (98,0%) volt élve-szülött, míg 335 (1,5%) és 103 (0,5%) a halva-szülöttek, illetve a méhen belül rendellenes magzatok közül került ki. Az utóbbiak édesanyjai terhességüket megszakították.

Magyarországon a vizsgált időszakban 2.146.574 születést regisztráltak, így a FREKF illesztett kontroll csoportjának 38.151 újszülöttje a teljes populáció 1,8 %-át jelenti. Kutatásom során azonban csak az izolált CA-s esetek 34.323 illesztett kontrollját értékeltem.

A szülési sorrend értékelésekor – szemben a születési sorrenddel – a többes születések nem jelentenek technikai problémát, mivel az ikrek közül véletlenszerűen csak az egyiket vettük figyelembe. Így a szülési és születési sorrend száma egybe esik. Az esetek között hármasszületés nem fordult elő, az illesztett kontrollok között is csak egy ilyen volt, és születési adatainak robusztus eltérése miatt kihagytuk anyagunkból.

Az esetek és illesztett kontrollok aránya 1,0:1,6 volt, noha minden esethez 2 kontrollt választottunk. Az illesztett kontrollok lemorzsolódása két okra vezethető vissza. Egyrészt közöttük valamivel alacsonyabb volt a válaszadók aránya. Másrészt a nem-válaszoló kontroll anyákat a védőnők nem látogathatták meg otthonukban.

Az illesztett kontrollok között az elsőszülöttek száma 16.409 volt, vagyis arányuk 47,8%-nak bizonyult. A másod- (37,5%) és harmadszülöttek (10,7%) arányát már jóval alacsonyabbnak találtuk. Összesen számuk és arányuk 32.948 és 96,0% volt. Ezért a ritkább további szülési sorrendeket összevonva (4,5 és 6 vagy több) adom meg. Az 1, 2, 3, 4-5 és 6 vagy több szülési sorrendű esetekre 1,6, 1,8, 1,4, 1,0 és 0,7 illesztett kontroll esett.

A 5. táblázatban a 24 izolált CA-s esetek adatait illesztett kontrolljaikkal egyetemben szülési sorrendjük szerint mutatom be.

Első lépésben átlagos szülési sorrendjükre térek ki. A 24 CA-s csoport közül 13-ban az esetek és illesztett kontrolljaik arányának átlagos szülési sorrendje szignifikánsan eltért egymástól. Mindig az esetek arányának értéke volt magasabb. A legjelentősebb (0,5)

eltérés a primér microcephaliás és szem CA-s esetekben volt megfigyelhető. Az első- és másodszülött esetek aránya 1,0%-kal és 3,6%-kal volt kisebb az illesztett kontrollokénál. Ezzel szemben a harmadikként szülöttekben (1,5%) és a későbbi szülési sorrendűeknél (4 vagy több: 3,1%) már az esetek voltak többségben.

Második lépésben az egyes CA-egységek/csoportok átlagos anyai életkorát elemeztem, mivel ezeket vettük figyelembe a korrigált esélyhányados (OR 95%) kiszámításakor. Ez csak 4 CA-ban (cardiovascularis CA-k, hátsó szájpád-hasadék, az izom és csontrendszer CA-i és hasfali CA-k) tért el szignifikánsan illesztett kontrolljaik értékénél.

Harmadik lépésben a CA-s esetek és illesztett kontrolljaik szülési rendjének eloszlását értékeltük. A 24 izolált CA-csoport közül 15-ben (62,5%-ban) a szülési sorrendek eloszlása szignifikáns különbséget mutatott. A következő két lépésében ennek okait kerestem.

Mielőtt azonban ezeket az értékeket elemzem, ki kell térnem a statisztikai számítás módszertanára. Ilyenkor e két életkorcsoportban az esetek és az illesztett kontrollok értékeit hasonlítottuk össze. Általában a referenciacsoportot a kontrollok szokták képezni, Susánszky Éva viszont e számításakor – az előzetes elemzések alapján – jobbnak tartotta referenciacsoportként az eseteket tekinteni, így ha az adott izolált CA-egységben/csoportban az esetek aránya volt nagyobb, akkor a korrigált esélyhányados (OR 95% CI) kisebbnek bizonyult 1,00-nél. Szignifikáns különbségkor a felső fiducia-érték sem éri el az 1,00-t.

Negyedik lépésben tehát az elsőszülötteket értékeltem. Három CA-csoportban az esetekben arányuk szignifikánsan magasabb volt, ezek: idegcső-záródási rendellenességek, nyelőcső atresia/stenosis és dongaláb. Ezzel szemben 4 CA-csoportban: fül CA-kban, cardiovascularis CA-kban, ajak ± szájpádhasadékokban és húgyutak obstruktív CA-iban az elsőszülöttek aránya szignifikánsan alacsonyabb volt. Mindezek miatt az összes izolált CA csoportban az elsőszülöttek aránya alacsonyabb volt az esetek között, mint az illesztett kontrollok csoportjában.

Ötödik lépésben a magasabb számú szülési sorrendeket (4 vagy több) értékeltem A 24 vizsgált CA-csoport közül 14-ben az esetek anyjában ez magasabb volt, mint az illesztett kontrollok anyjában. Így természetese az összes CA csoportban is a magas szülési sorrendűek aránya magasabb volt az esetek között, mint illesztett kontrolljaik körében.

Négy CA esetében a kockázat szignifikáns növekedést mutatott a szülési sorrenddel arányosan. Náluk arányuk alacsonyabb volt az elsőszülöttekben és magasabb a 4 vagy több szülési sorrendűekben: fül CA-k (42,9% vs. 52,1% és 6,8 vs. 5,5%), cardiovascularis CA-k (42,7% vs. 47,4% és 8,3 vs. 4,2%), ajak ± szájpadahasadék (42,3% vs. 47,4% és 7,1% vs. 3,6%) és a húgyutak obstruktív CA-i (43,7% vs. 46,0% és 10,2% vs. 4,5%). Nem szignifikáns, de hasonló trend fordult elő a primér microcephaliában (38,4% vs. 46,0% és 15,3% vs. 4,6%), szem CA-kban (33,0% vs. 48,3% és 11,0% vs. 4,1%) és intestinalis atresiában/stenosisban (42,4 vs. 50,8% és 10,1 vs. 4,5%)

Két CA-csoport: idegcső-záródási rendellenességek és dongaláb ún. U-alakú eloszlást mutatott, az esetek között mind az elsőszülöttek, mind a magas szülési sorrendűek magasabb arányt mutattak, mint illesztett kontrolljaik.

Végül érdekesnek tűnt a fontosabb CA-csoportban az alcsoportokat szülési sorrendjét is vizsgálat tárgyává tenni. Az idegcső-záródási rendellenesség két fő csoportja: az anencephalia és a spina bifida aperta/cystika közül az utóbbi mind az elsőszülöttekben, mind a sokadik szülöttekben gyakrabban fordult elő. A cardiovascularis CA-k 6 legfontosabb egységét és csoportját vizsgálva, 4-ben a sokadik terhességekben magasabb kockázatot találtunk. Ennek megfelelően az átlagos szülési sorrendjük is magasabb volt. Végül a két hasfali CA közül az exomphalos mind az első szülöttekben, mind a sokadik szülöttekben fordult elő szignifikánsan gyakrabban, ezzel szemben a gastroschisis csak a sokadik szülöttekben volt gyakoribb.

CA egység/csoport		1		2		3		4-5		6 és több		Összes		4 és több		Szülési sorrend		Anyai életkor	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	Átlag (t=)	S.D. (p=)	Átlag (t=)	S.D. (p=)
Idegcső-záródási rendellenességek	Eset	641	53,3	363	30,2	124	10,3	54	4,5	20	1,7	1,202	100	74	6,2	1,8	1,2	25,2	5,1
	MC	858	48,4	677	38,2	170	9,6	60	3,4	8	0,5	1,773	100	68	3,8	1,7	0,9	25,5	4,9
	OR	0,83	0.71-0.98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,9	0.83-0.98	0,52	0.37-0.74	1,33	0,18	1,78
Microcephalia, primér	Eset	44	38,6	31	27,9	19	17,1	11	9,9	6	5,4	111	100	17	15,3	2,3	1,6	25,2	5,3
	MC	80	46	68	39,1	18	10,3	4	2,3	4	2,3	174	100	8	4,6	1,8	1,1	25,6	4,7
	OR	1,54	0.89-2.64	-	-	-	-	-	-	-	-	0,64	0.51-0.82	0,18	0.07-0.47	2,96	0	0,8	0,43
Hydrocephalia, congenitalis	Eset	136	43,3	108	34,4	42	13,4	25	8	3	1	314	100	28	8,9	1,9	1,1	25,9	5,6
	MC	209	44,8	177	38	59	12,7	20	4,3	1	0,2	466	100	21	4,5	1,8	0,9	25,9	5
	OR	1,1	0.80-1.51	-	-	-	-	-	-	-	-	0,82	0.69-0.97	0,47	0.26-0.86	2,1	0,04	0,04	0,97
Szem CA-k	Eset	38	33	39	39	12	12	6	6	5	5	100	100	11	11	2,2	1,7	26,2	5,4
	MC	70	48,3	51	35,2	18	12,4	6	4,1	0	0	145	100	6	4,1	1,7	0,8	25	4,9
	OR	1,35	0.78-2.36	-	-	-	-	-	-	-	-	0,75	0.58-0.97	0,43	0.14-1.29	2,91	0	1,81	0,07
Fül CA.k	Eset	152	42,9	130	36,7	48	13,6	18	5,1	6	1,7	354	100	24	6,8	1,9	1	25,2	5,2
	MC	266	52,1	169	33,1	48	9,4	23	4,5	5	1	511	100	28	5,5	1,7	0,9	24,9	4,6
	OR	1,48	1.09-2.00	-	-	-	-	-	-	-	-	0,82	0.70-0.96	0,84	0.46-1.52	2,55	0,01	0,78	0,44
Cardiovascularis CA-k	Eset	1912	42,7	1603	35,8	595	13,3	280	6,3	90	2	4,48	100	370	8,3	1,9	1,2	25,7	5,3
	MC	3226	47,4	2541	37,4	746	11	223	3,3	64	0,9	6,8	100	287	4,2	1,8	1	25,4	4,9
	OR	1,19	1.09-1.29	-	-	-	-	-	-	-	-	0,83	0.80-0.86	0,5	0.42-0.59	9,62	0	3,4	0
Ajak ± szájpad hasadék	Eset	581	42,3	494	35,9	202	14,7	72	5,2	26	1,9	1,375	100	98	7,1	1,9	1,1	25,7	5,3
	MC	1051	47,4	829	37,4	255	11,5	69	3,1	11	0,5	2,215	100	80	3,6	1,7	0,9	25,6	4,9
	OR	1,27	1.09-1.48	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78	0.72-0.84	0,47	0.34-0.65	5,9	0	0,44	0,66
Szájpad-hasadék, hátsó	Eset	251	41,8	230	38,3	81	13,5	27	4,5	12	2	601	100	39	6,5	1,9	1,1	26,2	5,4
	MC	450	46,6	372	38,5	102	10,6	35	3,6	6	0,6	965	100	41	4,2	1,8	1	25,4	4,9
	OR	1,09	0.87-1.37	-	-	-	-	-	-	-	-	0,92	0.82-1.03	0,74	0.46-1.18	2,65	0,01	2,92	0
Nyelőcső atresia/stenosis	Eset	122	56,2	66	30,4	16	7,4	9	4,1	4	1,8	217	100	13	6	1,7	1,1	25,8	5,7
	MC	160	46	127	36,5	42	12,1	15	4,3	4	1,1	348	100	19	5,5	1,8	1	25,7	5,2
	OR	0,6	0.41-0.87	-	-	-	-	-	-	-	-	1,2	0.99-1.46	0,93	0.44-1.99	1,52	0,13	0,34	0,73
Pylorus stenosis, congenitalis hypertrophiás	Eset	113	46,9	89	36,9	28	11,6	6	2,5	5	2,1	241	100	11	4,6	1,8	1	26,1	5,1
	MC	179	50	130	36,3	36	10,1	10	2,8	3	0,8	355	100	13	3,6	1,7	1	25,8	4,7
	OR	1,08	0.76-1.53	-	-	-	-	-	-	-	-	0,93	0.78-1.12	0,86	0.37-2.00	1,08	0,28	0,9	0,37

CA egység/csoport		1		2		3		4-5		6 és több		Összes		4 és több		Szülési sorrend		Anyai életkor	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	Átlag (t=)	S.D. (p=)	Átlag (t=)	S.D. (p=)
Intestinalis atresia/stenosis	Eset	67	42,4	62	39,2	13	8,2	11	7	5	3,2	158	100	16	10,1	2	1,6	25,7	5,7
	MC	134	50,8	89	33,7	29	11	10	3,8	2	0,8	264	100	12	4,5	1,7	1	25,3	4,8
	OR	1,37	0.88-2.14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,79	0.65-0.96	0,44	0.20-0.98	2,57	0,01	0,86
Rectalis/analís atresia/stenosis	Eset	108	46,8	70	30,3	30	13	19	8,2	4	1,7	231	100	23	10	1,9	1,2	25	5,2
	MC	185	51,2	130	36	39	10,8	7	1,9	0	0	361	100	7	1,9	1,6	0,8	25	4,5
	OR	1,23	0.86-1.76	-	-	-	-	-	-	-	-	0,68	0.56-0.83	0,16	0.07-0.39	3,58	0	0,05	0,96
Rejtett-heréjűség	Eset	938	45,7	670	32,7	293	14,3	109	5,3	42	2	2,052	100	151	7,4	1,9	1,2	25,6	5,3
	MC	1547	47,5	1245	38,2	341	10,5	100	3,1	22	0,7	3,255	100	122	3,7	1,7	0,9	25,4	4,9
	OR	1,05	0.92-1.18	-	-	-	-	-	-	-	-	0,83	0.78-0.89	0,49	0.38-0.63	5,87	0	1,51	0,13
Hypospadiasis	Eset	1533	50,5	1014	33,4	308	10,1	142	4,7	41	1,3	3,038	100	183	6	1,8	1,1	25,2	5,2
	MC	2415	48,4	1849	37	511	10,2	175	3,5	42	0,8	4,992	100	217	4,3	1,7	0,9	25,4	4,9
	OR	0,94	0.85-1.04	-	-	-	-	-	-	-	-	0,93	0.89-0.98	0,65	0.53-0.80	1,54	0,12	1,63	0,1
Nemi-szervek más CA-i	Eset	68	53,5	31	24,4	18	14,2	9	7,1	1	0,8	127	100	10	7,9	1,8	1	25	4,9
	MC	88	43,1	84	41,2	21	10,3	11	5,4	0	0	204	100	11	5,4	1,8	0,9	25,5	4,4
	OR	0,67	0.41-1.09	-	-	-	-	-	-	-	-	0,95	0.74-1.24	0,58	0.23-1.45	0,06	0,95	0,9	0,37
Renális a/dysgenesis	Eset	51	40,5	56	44,4	12	9,5	7	5,6	0	0	126	100	7	5,6	1,8	0,9	25,1	5,1
	MC	91	45,7	82	41,2	16	8	9	4,5	1	0,5	199	100	10	5	1,7	0,9	25,8	5,2
	OR	1,57	0.95-2.58	-	-	-	-	-	-	-	-	0,81	0.61-1.08	0,67	0.23-1.95	0,65	0,51	1,33	0,18
Húgyutak obstructív CA-i	Eset	150	43,7	115	33,5	43	12,5	32	9,3	3	0,9	343	100	35	10,2	1,9	1,1	25,7	5,3
	MC	280	52	176	32,7	58	10,8	18	3,3	6	1,1	538	100	24	4,5	1,7	1	25,6	5
	OR	1,46	1.09-1.97	-	-	-	-	-	-	-	-	0,77	0.66-0.89	0,39	0.22-0.68	3,25	0	0,3	0,76
Dongaláb	Eset	1249	51,5	749	30,9	279	11,5	113	4,7	35	1,4	2,425	100	148	6,1	1,8	1,1	25,2	5,4
	MC	1926	47,3	1562	38,4	429	10,5	124	3	31	0,8	4,072	100	155	3,8	1,7	0,9	25,4	4,8
	OR	0,84	0.75-0.94	-	-	-	-	-	-	-	-	0,94	0.89-0.99	0,57	0.44-0.72	1,52	0,13	1,14	0,26
Poly/syndactylia	Eset	775	44,4	637	36,5	205	11,8	104	6	23	1,3	1,744	100	127	7,3	1,9	1,1	25,3	5,2
	MC	1406	48	1114	38	294	10	101	3,4	14	0,5	2,929	100	115	3,9	1,7	0,9	25,5	4,9
	OR	1,24	1.09-1.42	-	-	-	-	-	-	-	-	0,79	0.74-0.85	0,46	0.35-0.61	5,16	0	1,48	0,14
Végtag hiányos CA-k	Eset	266	48,5	174	31,8	78	14,2	26	4,7	4	0,7	548	100	30	5,5	1,8	1	24,5	5,2
	MC	442	45,7	372	38,4	108	11,2	36	3,7	10	1	968	100	46	4,8	1,8	1	25,7	4,9
	OR	0,92	0.73-1.16	-	-	-	-	-	-	-	-	0,95	0.84-1.07	0,79	0.48-1.29	0,21	0,83	1,14	0,25

CA egység/csoport		1		2		3		4-5		6 és több		Összes		4 és több		Szülési sorrend		Anyai életkor	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
																(t=)	(p=)	(t=)	(p=)
Izom-csontrendszer CA-k	Eset	310	53	204	34,9	48	8,2	19	3,2	4	0,7	585	100	23	3,9	1,7	1	24,9	4,6
	MC	458	49,1	328	35,2	116	12,4	26	2,8	4	0,4	932	100	30	3,2	1,7	0,9	25,5	4,8
	OR	0,95	0.76-1.20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.88-1.15	0,67	0.38-1.19	1,26	0,23	2,45
Diaphragma CA-k	Eset	112	45,9	82	33,6	37	15,2	8	3,3	5	2	244	100	13	5,3	1,9	1,1	25,2	5,1
	MC	201	45,6	175	38,7	44	10	15	3,4	6	1,4	441	100	21	4,8	1,8	1	25,3	4,6
	OR	1,02	0.71-1.47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,89	0.74-1.06	0,84	0.40-1.78	0,9	0,37	0,34
Hasfal CA-k	Eset	151	59,2	73	28,6	15	5,9	11	4,3	5	2	255	100	16	6,3	1,7	1,2	24,1	4,8
	MC	199	45,6	175	40,1	52	11,9	9	2,1	1	0,2	436	100	10	2,3	1,7	0,8	25,7	5,2
	OR	0,74	0.52-1.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,87	0.72-1.05	0,22	0.10-0.51	0,66	0,51	4,03
Más izolált CA-k	Eset	294	47,2	199	31,9	77	12,4	44	7,1	9	1,4	623	100	53	8,5	1,9	1,2	25,7	5,4
	MC	488	49,9	341	34,9	119	12,2	24	2,5	5	0,5	977	100	29	3	1,7	0,9	25,5	5
	OR	1,07	0.86-1.34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,81	0.72-0.91	0,32	0.20-0.52	3,63	0	1,06
Összes izolált CA	Eset	10062	46,8	7289	33,9	2623	12,2	1162	5,4	358	1,7	21,49	100	1520	7,1	1,9	1,1	25,5	5,3
	MC	16409	47,8	12868	37,5	3671	10,7	1130	3,3	250	0,7	34,32	100	1380	4	1,8	0,9	25,4	4,9
	OR	1,05	1.01-1.09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,86	0.85-0.88	0,52	0.49-0.57	13,71	0	0,21

5. táblázat – A szülési sorrend eloszlása a különböző CA-s esetek és illesztett kontrolljaik (MC) arányában. (OR = odds ratio/esély hányados, 95% CI)
(Kiemelt fekete számok szignifikáns asszociációt, míg a kurzív számok határeset asszociációt jeleznek)

CA alcsoport		1		2		3		4-5		6 vagy több		Total		4 vagy több		Szülési sorrend		Anyai életkor	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
																(t=)	(p=)	(t=)	(P=)
Anencephalia	Eset	153	53,5	93	32,5	24	8,4	12	24,4	4,7	1,4	286	100	16	5,6	1,7	1,2	24,4	4,7
	MC	197	47,6	160	38,6	40	9,7	17	25,4	4,8	0	414	100	17	4,1	1,7	0,8	25,4	4,8
	OR	0,91	0.65-1.27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,87	0.73-1.03	0,53	0.26-1.10	0,29	0,77	2,57
Spina bifida aperta/cystica	Eset	392	53,8	214	29,4	77	10,6	34	25,3	5,2	1,6	729	100	46	6,3	1,8	1,1	25,3	5,2
	MC	527	48,4	411	37,8	109	10	35	25,5	4,9	0,6	1088	100	41	3,8	1,7	0,9	25,5	4,9
	OR	0,78	0.64-0.97	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,93	0.84-1.04	0,52	0.33-0.83	0,81	0,42	0,64
Ventricularis septum defectus	Eset	734	44,2	596	35,9	212	12,8	89	25,6	5,2	1,8	1661	100	119	7,2	1,9	1,2	25,6	5,2
	MC	1184	46,6	975	38,3	293	11,5	75	25,5	4,9	0,6	2543	100	91	3,6	1,8	0,9	25,5	4,9
	OR	1,1	0.96-1.26	-	-	-	-	-	-	-	-	0,84	0.78-0.90	0,47	0.35-0.63	4,71	0	0,7	0,49
Atrialis septum defectus secundum	Eset	186	39,3	163	34,5	71	15	41	26,1	5,8	2,5	473	100	53	11,2	2,1	2	26,1	5,8
	MC	318	46,8	253	37,2	73	10,7	25	25,4	4,9	1,6	680	100	36	5,3	1,8	1	25,4	4,9
	OR	1,26	0.97-1.65	-	-	-	-	-	-	-	-	0,83	0.74-0.93	0,49	0.31-0.78	3,85	0	2,14	0,03
Nyitott ductus arteriosus	Eset	77	42,5	61	33,7	25	13,8	13	25,7	5,2	2,8	181	100	18	9,9	2	1,4	25,7	5,2
	MC	145	50,7	102	35,7	29	10,1	6	25,6	5,1	1,4	286	100	10	3,5	1,7	1	25,6	5,1
	OR	1,47	0.96-2.24	-	-	-	-	-	-	-	-	0,75	0.62-0.91	0,3	0.13-0.70	2,95	0	0,38	0,71
Conotruncalis szív defectusok*	Eset	261	43,6	236	39,5	65	10,5	24	25,7	5	2	598	100	36	6	1,9	1,1	25,7	5
	MC	443	49,1	332	36,8	95	10,5	28	25	4,8	0,6	903	100	33	3,7	1,7	0,9	25	4,8
	OR	1,19	0.95-1.49	-	-	-	-	-	-	-	-	0,86	0.77-0.97	0,65	0.39-1.07	2,98	0	1,78	0,08
Bal oldali obstructív szív defectusok**	Eset	123	40,7	109	36,1	48	15,9	19	25,9	5,4	1	302	100	22	7,3	1,9	1	25,9	5,4
	MC	231	49,3	165	35,2	50	10,7	19	25,6	4,9	0,9	469	100	23	4,9	1,7	0,9	25	4,9
	OR	1,29	0.93-1.77	-	-	-	-	-	-	-	-	0,83	0.70-0.97	0,67	0.36-1.23	3,09	0	2,19	0,03
Jobb oldali obstructív szív defectusok***	Eset	88	44	63	31,5	23	11,5	24	24,4	5,6	1	200	100	26	13	2	1,2	25,9	5,6
	MC	152	49,8	103	33,8	36	11,8	11	25,4	5,1	1	305	100	14	4,6	1,7	0,9	25,6	5,1
	OR	1,25	0.84-1.84	-	-	-	-	-	-	-	-	0,76	0.62-0.92	0,3	0.14-0.62	2,82	0	0,8	0,44
Exomphalos	Eset	98	57,3	53	31	8	4,7	8	24,9	4,6	2,3	171	100	12	7	1,7	1,3	24,9	4,6
	MC	124	43,4	119	41,6	36	12,6	6	25,7	4,8	0,3	286	100	7	2,4	1,8	0,8	25,7	4,8
	OR	0,6	0.39-0.93	-	-	-	-	-	-	-	-	0,95	0.77-1.18	0,24	0.09-0.66	4,12	0,68	-1,72	0,09
Gastroschisis	Eset	53	63,1	20	23,8	7	8,3	3	22,5	4,7	1,2	84	100	4	4,8	1,6	1	22,5	4,7
	MC	75	50	56	37,3	16	10,7	3	25,7	5,9	0	150	100	3	2	1,7	0,8	25,7	5,9
	OR	1,13	0.59-2.16	-	-	-	-	-	-	-	-	0,68	0.46-1.00	0,19	0.04-0.92	6,42	0,52	-4,36	0

6. táblázat – A szülési sorrend eloszlása három izolált CA alcsoportjaiban (eset) és illesztett kontrollokban (MC), szülési sorrend és életkor átlaguk, valamint a szülési sorrend összefüggése az adott CA kockázatával (OR), különösen az első és 4 vagy több szülési sorrendben (Kiemelt fekete számok szignifikáns asszociációt, míg a kurzív számok határeset asszociációt jeleznek)

*truncus communis + d-típusú nagy artériák transzpozíciója + Fallot tetrád + kettős kimenetű jobb kamra **valvaris aorta stenosis + bal szívfél hypoplasia + coarctatio aortae + aorta más CA-i

***valvaris pulmonáris stenosis + tricuspid atresia/stenosis + Ebstein anomalia + pulmonaris arteria atresia/stenosis

Megbeszélés

E vizsgálat célja a szülési sorrend hatásának vizsgálata volt a különböző izolált CA-k kockázatára. Tudomásom szerint ez a kutatás volt az első, amely összes izolált CA-t egy népességre alapozott vizsgálatban az illesztett kontrollokkal összevetve értékelte.

Az anyai életkor és szülési sorrend nyilvánvalóan egymással szoros kapcsolatot mutató változók, noha a szülési sorrendnek a CA-k incidenciájára gyakorolt független hatását Hay és Barbano már 1972-ben igazolta. Mégis idáig az anyai életkor fontosságára nagy súlyt helyeztek, elég a számbeli kromoszóma-aberrációk anyai életkor függésére utalni, ezzel szemben a szülési sorrend fontossága háttérébe szorult.

Vizsgálatunk megerősítette a nyelőcső atresia/stenosis számottevően magasabb kockázatát az elsőszülettekben. Korábban az idegcső-záródási rendellenességek szülési sorrend függőségében ellentétes publikációk láttak napvilágot (Vieira, 2004). Ennek magyarázata az anencephalia, de különösen a spina bifida aperta/cystica esetében a szülési sorrend U-alakú asszociációja lehetett, amely különösen a spina bifida aperta/cystica esetekben volt kifejezett. Hasonló tendencia érvényesült a két hasfali CA előfordulásában is, noha az csak az exomphalos esetében érte el a szignifikáns szintet.

Korábban Rothman és munkatársai (1976) a cardiovascularis CA-k vizsgálatokor a magasabb szülési sorrendűekben gyakoribbnak találták a pulmonáris artéria stenosisát és a nagy erek transzpozícióját, míg a nyitott ductus arteriosusos esetek magasabb előfordulást mutattak az elsőszülettekben. Vizsgálatunk hasonló eredménnyel járt a nagy artériák transzpozíciója esetében (e CA a conotruncalis szív defectusok al csoportját képezi) és a pulmonáris artéria stenosisos esetekben (ez a CA a jobb oldali obstruktív szív defectusok között található). Ezzel szemben a mi anyagunkban a nyitott ductus arteriosusos esetek ritkábban fordultak elő az elsőszülettekben, összhangban Jörgensen és Jörgensen (1973) vizsgálatával.

Vizsgálatunk szerint a dongaláb gyakoribb az elsőszülettekben, ami érthető is, mivel e polygén hajlamon alapuló gyakori CA-ban az első születésre jellemző anyai feltételek ezt provokálhatják (Czeizel et al., 1981).

Számos CA mutatott asszociációt a magasabb szülési sorrenddel. Magyarországon elsősorban a szegényebb családok vállalkoznak az átlagosnál több gyermekre, így főleg ez állhat ennek az asszociációnak a hátterében

Összefoglalásképpen megállapítható, hogy a szülési sorrend nemcsak az ilyen jellegű epidemiológiai vizsgálatok szokásos „torzító” tényezője, hanem klinikai jelentőséggel is bír. Így pl. elsőszülöttekben a nyelőcső atresia/stenosis és exomphalos fokozott kockázatára az ultrahang-vizsgálatok során érdemes figyelemmel lenni. Emellett a magasabb szülési sorrendű terhésekben a cardiovascularis CA-k gyakoribb előfordulására az echocardiográfia indikációjának felállításakor helyes gondolni.

V. 4. Az anyai életkor hatása az izolált CA esetek nemi arányára

A nemi arány kifejezésére több módszert ismert. Az egyik hogy 100 lányra hány fiú esik. A vizsgált időszakban Magyarországon 100 lányra 106 fiú esett. A másik módszer a fiú /fiú + lány hányados kiszámítását jelenti, ez Magyarországon a vizsgált időszakban 0,513 volt. Ezt szokás szexrációnak nevezni, amit a későbbiekben SR-nek rövidíték. Végül egyszerűen csak megadható a fiúk százalékos részesedése, ami esetünkben 51,3% volt.

E kutatásra két tény indított. Egyrészt szinte mindegyik CA nemi aránya eltér az újszülöttek esetében talált nemi aránytól. Másrészt az anyai életkor is befolyást gyakorol a különböző CA-k gyakoriságára, kérdés hogy ebben a nemnek van-e szerepe. Vannak ugyanis eleve valamelyik nemre korlátozódó CA-k, elég fiúkban a rejtett-heréjúségre és a hypospadiasisra vagy lányoknál a vaginalis atresiára és kétszarvú méhre utalni. Ezen túl ismertek a nemhez, vagyis X nemi-kromoszóma mutációkhoz kötött betegségek, amik csak fiúkban fordulnak elő. Erre klasszikus példa a hemofília A és B, vagy Duchenne-féle izombetegség, de bizonyos CA-k, így a hátsó szájpád-hasadékban is ismertek ilyen alcsoportok. Éppen az X nemi-kromoszómához kötött mutáns gének dominánsan öröklődő formája magyarázza meg, hogy bizonyos rendellenességek csak lányokban fordulnak elő. Ilyen az oro-faciális-digitalis szindróma vagy incontinentia pigmenti, esetükben a beteg XY-os fiúk a fogamzás után elhalnak, tehát csak az XX-es lányok születnek meg ilyen rendellenességgel. Végül a gyakori multifaktoriális kórereditű izolált CA-ban a poligénes hajlam ún. küszöbe eltér a két nemből, megmagyarázva e CA-s esetek eltérő nemi arányát.

A nem tehát eleve befolyásolhatja bizonyos CA-k kialakulását, illetve a fogantatás utáni, méhen belüli szelekciót. A jelenleg elfogadott becslés szerint a fogamzáskor 100 lányra 120 fiú esik, de a fiú magzatok fokozott méhen belüli kiválogatódása miatt ez az arány a születéskor már csak 100:106. Érdekes kérdés, hogy ezt az anyai életkor befolyásolhatja-e. Ilyen jellegű közlést az izolált CA-kra vonatkozóan nem találtam a szakirodalomban.

Eredmények

Természetesen megint a FREKF 1980 és 1996 évek közötti anyagát értékeltük az izolált CA-s esetekben. A 21.494 összes eset közül 14.167 volt fiú, és 7.327 leány, tehát a nemi arány 0,66-nak adódott.

Mint a 7. táblázat adataiból kiderül, és ahogy erre utaltam, szinte mindegyik izolált CA nemi aránya eltér a várt 0,51 értéktől. Egyedül a cardiovascularis CA-k és az izomsontrendszer CA-inak heterogén csoportjainak összesége jelent ez alól kivételt. A legnyilvánvalóbb fiú többlet – a két csak fiúkban előforduló CA-tól eltekintve – a congenitalis hypertrophiás pylorus stenosisban (0,52), renalis a/dysgenesisban (0,69), analis/rectális atresiában/stenosisban (0,65), ajak ± szájpád-hasadékban (0,64), húgyutak obstruktív CA-iban (0,63) és poly/syndactyliában (0,62) fordult elő. A legnagyobb leány túlsúly viszont az idegcső-záródási CA-kban (0,41) és hátsó szájpád-hasadékban (0,41), a nemi-szervek más CA-iban (0,42) és a primér microcephaliában (0,43) volt megfigyelhető.

Az összes izolált CA-ban a fiúk és lányok átlagos anyai életkora 25,5 és 25,4 év volt, ami nem jelentett szignifikáns különbséget. Hasonló volt a helyzet az egyes izolált CA egységekben/csoportokban is, egy kivétellel. A húgyutak obstruktív CA-iban a fiúk anyjának átlagos életkora 26,0 év, míg a lányoké 24,1 év volt.

A vizsgálat lényege a fiúk és leányok arányának összehasonlítása volt anyai életkor csoportok szerint a különböző izolált CA-kban. Csupán két CA egység /csoport mutatott nemi eltérést az anyai életkor csoportokban.

Az egyik az ajak ± szájpád-hasadék volt. A jól ismert fiútöbblet megerősítést nyert. A fiúk átlagos anyai életkora 25,5 év volt, míg a lányok csoportjában 26,1. A különbség nem volt messze a szignifikáns szinttől. A fiúk anyjának fiatalabb életkora a 19 év és

alattiak közel szignifikáns ($p=0,057$), és a 20-24 éves csoport szignifikáns ($0,69$; $p=0,28$) fiútöbbletével magyarázható meg. A 35 éven felüli terhesekben a nemi arányuk ($0,59$) csökken, sőt a 40 éven felüli terhesek gyermekeiben már lánytúlsúly ($0,44$) mutatkozik.

A másik szignifikáns különbséget az izom-csontváz rendszer CA-i mutatták, noha az egész csoport nemi aránya ($0,51$) éppen megfelelt az újszülöttek nemi arányának. A fiúk anyjának átlagos életkora $25,3$ év volt, ami a szignifikancia határán magasabb volt a lányok anyjának átlagos életkoránál ($24,5$ év) ($p=0,51$). Ez a 25-29 éves anyák (108 vs. 85 ; szex ráció: $0,56$; $p=0,194$) és főleg a 35-39 éves anyák szignifikáns fiú többletére ($0,75$; $p=0,034$) volt visszavezethető. Egyrészt azonban ez utóbbi már csak 15 fiút és 5 lányt jelentett, másrészt ez a fiú többlet nem volt észlelhető a 40 év és magasabb korú terhesekben. Ráadásul ez a CA-csoport nagyon heterogén CA-kat tartalmaz (torticollis 315, pectus excavatum 153, csigolyák és bordák CA-i 74, koponya CA-i 37, pectus carinatum 6). Az említett két anyai életkorcsoportban észlelt fiútöbbletet nem lehetett valamelyik említett CA alcsoportra visszavezetni.

Végül vizsgáltuk a legfiatalabb és 35 vagy magasabb életkorú terhesek izolált CA-iban a nemi arányt. A 19 év és fiatalabb anyákban a nemi arány egyik CA egységben/csoportban sem mutatott eltérést. Az előrehaladottabb korú terhesek között csupán az egyéb izolált CA csoportban volt szignifikáns fiútöbblet. Ezt követően részletesen megvizsgáltuk az ebbe a csoportba kerülő CA-kat, de nem találtunk olyat, ami ezt a fiú többletet megmagyarázta volna.

Megbeszélés

Mielőtt rátérnék eredményeink megbeszélésére, röviden összefoglalom a nem kialakulásától, valamint a szülői életkor és az újszülöttek neme közötti kapcsolatról beszámoló eddig ismert közléseket.

A magzatok elsődleges nemi aránya a fogamzáskor a megtermékenyítésben részt vevő hímivarsejt nemi-kromoszómájától függ. Ha ez Y, fiú, ha X, lány lesz, mivel ez találkozik a mindig X nemi-kromoszómát tartalmazó petesejttel. Ezt az elsődleges nemi arányt azonban állítólag a hüvely vegyhatása befolyásolhatja, mivel a kevésbé savas hüvelyi pH az Y kromoszómát tartalmazó hímivarsejt méhbe jutásának kedvez (Jaffe et al., 1987; Czeizel et al., 2011).

A születés kori másodlagos nemi arányt viszont a drasztikus méhen belüli magzati kiválogatódás befolyásolhatja. A fiú magzatok sérülékenyebbek, különösen a korai terhességben, megmagyarázva az elvetélt magzatok közötti nagyobb fiú túlsúlyt (Vatten és Skjaerven, 2004). Czeizel és mtsai (1984) korábbi vizsgálata szerint Magyarországon a fiatal és idősebb terhesek spontán vetéléseiben nagyobb volt a fiú arány, mint a 20 és 35 éves terhesekben, tehát ez is U-alakú asszociációt mutatott. Más vizsgálatban is megerősítették a fiatal anyán fokozott spontán abortusz kockázatát (de Vienne et al., 2009).

Rátérve a másik témára, emlékeztettek arra, hogy több korábbi vizsgálat szerint emelkedik a szexráció, vagyis a fiúk aránya az anyai életkor emelkedésével (Takahashi, 1954, Hytten és Leitch, 1971). Ezt azonban más vizsgálatokban nem erősítették meg (Lowe és McKeown, 1950; Mathews és Hamilton, 2005; Matsuo et al., 2009). Egy újabb népességre alapozott vizsgálatban sem találtak összefüggést az anyai életkor és az újszülöttek neme között.

Komoly szakirodalma van a háborúk után talált magasabb fiúaránynak az újszülöttek között (Hytten és Leitch, 1971). A hívők ezt a Jóisten akaratára vezették vissza, amivel a háborúban elesett férfiakat akarta pótolni. A természettudósok azonban ezt inkább a háború utáni társadalmi felszabadultságra és a fiatal férfiak nagyobb gyermekvállalási kedvére vezették vissza. Korábban úgy vélték, hogy a fiatal apák gyermekei között állítólag magasabb a fiúk aránya (James, 2009). Ezzel szemben az újabb vizsgálatok szerint a nagy társadalmi megrázkódtatások, mint háború, földrengés, tömeges mérgezés vagy gazdasági katasztrófa után inkább csökkent a fiúk aránya az újszülöttek között (Fukuda et al., 1998; Graffelman és Hoekstra, 2000; Catalano, 2003; James, 2009). A terhesek mind nagyon fiatal, mind magasabb életkora stresszfaktor lehet, és ezzel magyarázták gyermekeikben a leánytúlsúlyt (Catalano, 2005).

Mint a bevezetőben utaltam rá, a CA-k többségének nemi aránya eltér az újszülöttekre jellemző fiú-leány aránytól. Emellett az előrehaladott anyai életkor növeli a számbeli kromoszóma-aberrációk kockázatát, míg a fiatal életkor emeli néhány izolált CA (pl. gastroschisis) előfordulását. Ez volt e fejezetben belül a két alfejezet témája, éppen ezért tartottam érdemesnek a különböző izolált CA-kban az anyai életkor hatásának a rendellenes esetek nemére gyakorolt hatását megvizsgálni.

Ez a kutatás azonban nem hozott sok eredményt. Egyedül az ajak \pm szájpád-hasadékos esetekben sikerült igazolnom az amúgy is magasabb fiúarány (0,64) további szignifikáns növekedését a 25-29 éves terhesekben (0,69), miközben a 35 éven felüli terhesek újszülöttjeiben a fiúk aránya számottevően csökkent (0,56).

CA egységek/csoportok		Anyai életkorcsoportok																		
		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-		Fisher exact	Összes		35 és vagy több		Átlag	S.D.
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	p	N	%	N	%	(t=)	(p=)
Idegcső-záródási CA-k N=1,202	M	55	11	173	35,8	157	32,1	76	15,7	21	4,3	5	1	0,607	487	100	26	5,3	25,5	5,2
	F	89	12,6	270	37,6	234	32,8	92	12,8	22	3,1	8	1,1		711	100	30	4,2	24,9	5
	SR/p	0,38	.543	0,39	0,485	0,4	.752	0,45	0,229	0,49	.276	0,38	.871		0,41		0,46	0,381	(1.88)	(.060)
Microcephaliaprimér N=111	M	8	16,7	17	35,4	15	31,3	7	14,6	1	2,1	0	0	0,792	48	100	1	2,1	24,7	4,7
	F	9	14,3	23	36,5	18	28,6	7	11,1	5	7,9	1	1,6		63	100	6	9,5	25,5	5,8
	SR/p	0,47	.751	0,43	.920	0,45	.800	0,5	.610	0,17	.189	0	N/A		0,43		0,14	0,122	(0.77)	(.445)
Hydrocephalia, congenitalis N=314	M	25	13,2	65	34,4	58	30,7	23	12,2	16	8,5	2	1,1	0,498	189	100	18	9,5	25,6	5,7
	F	11	8,8	41	32,8	37	29,6	22	17,6	14	11,2	0	0		125	100	14	11,2	26,3	5,5
	SR/p	0,69	.257	0,61	.969	0,61	.864	0,51	.213	0,53	.443	1	N/A		0,6		0,56	0,649	(0.93)	(.351)
Szem CA-k N=100	M	3	5,1	22	37,3	21	35,6	11	18,6	2	3,4	0	0	0,638	59	100	2	3,4	26	5
	F	3	7,3	16	39	12	29,3	6	14,6	2	4,9	2	4,9		41	100	4	9,8	26,4	6
	SR/p	0,5	.654	0,58	.890	0,64	.588	0,65	.632	0,5	.714	0	N/A		0,59		0,33	0,201	(0.36)	(.718)
Fül CA-k N=354	M	17	8,9	86	45	56	29,3	21	11	9	4,7	2	1	0,332	191	100	11	5,8	25,2	5
	F	20	12,3	59	36,2	57	35	19	11,7	4	2,5	4	2,5		163	100	8	4,9	25,1	5,3
	SR/p	0,46	0,328	0,59	0,196	0,5	0,348	0,53	0,854	0,69	0,269	0,33	0,311		0,54		0,58	0,73	(0.18)	(.857)
Cardiovascularis CA-k N=4,480	M	209	9,1	831	36,2	763	33,2	318	13,9	137	6	37	1,6	0,236	2295	100	174	7,6	25,8	5,4
	F	219	10	795	36,4	688	31,5	334	15,3	127	5,8	22	1		2185	100	149	6,8	25,6	5,3
	SR/p	0,49	0,321	0,51	0,922	0,53	0,301	0,49	0,21	0,52	0,829	0,63	0,078		0,51		0,54	0,342	(1.00)	(.317)
Ajak ± szájpád-hasadék N=1,375	M	73	8,3	355	40,2	268	30,4	127	14,4	51	5,8	8	0,9	0,023	882	100	59	6,7	25,5	5,1
	F	57	11,6	161	32,7	153	31	76	15,4	36	7,3	10	2		493	100	46	9,3	26,1	5,7
	SR/p	0,56	0,057	0,69	0,028	0,64	0,835	0,63	0,638	0,59	0,283	0,44	0,081		0,64		0,56	0,089	(1.77)	(.077)
Szájpád-hasadék, hátsó N=601	M	26	10,4	89	35,7	78	31,3	37	14,9	16	6,4	3	1,2	0,684	249	100	19	7,6	25,8	5,5
	F	25	7,1	117	33,2	119	33,8	60	17	26	7,4	5	1,4		352	100	31	8,8	26,4	5,4
	SR/p	0,51	0,166	0,43	0,605	0,4	0,601	0,38	0,511	0,38	0,661	0,38	0,821		0,41		0,38	0,622	(1.46)	(.144)
Nyelőcső atresia/stenosis N=217	M	13	10,9	43	36,1	35	29,4	16	13,4	9	7,6	3	2,5	0,936	119	100	12	10,1	25,8	5,9
	F	11	11,2	32	32,7	33	33,7	15	15,3	6	6,1	1	1		98	100	7	7,1	25,9	5,4
	SR/p	0,54	0,947	0,57	0,664	0,51	0,577	0,52	0,718	0,6	0,688	0,75	0,418		0,55		0,63	0,466	(0.07)	(.941)
Pylorus stenosis, congenitalis hypertrophiás N=241	M	15	7,3	77	37,4	61	29,6	39	18,9	13	6,3	1	0,5	0,297	206	100	14	6,8	26	5
	F	2	5,7	13	37,1	8	22,9	8	22,9	2	5,7	2	5,7		35	100	4	11,4	26,7	5,8
	SR/p	0,88	0,747	0,86	0,983	0,88	0,49	0,83	0,627	0,87	0,89	0,33	0,01		0,85		0,78	0,354	(0.67)	(.505)
Intestinalis atresia/stenosis N= 158	M	11	13,9	29	36,7	23	29,1	12	15,2	3	3,8	1	1,3	0,579	79	100	4	5,1	25,1	5,4
	F	11	13,9	19	24,1	27	34,2	14	17,7	6	7,6	2	2,5		79	100	8	10,1	26,3	6
	SR/p	0,5	1	0,6	0,149	0,46	0,572	0,46	0,695	0,33	0,317	0,33	0,564		0,5		0,33	0,248	(1.31)	(.194)

CA egységek/csoportok		Anyai életkorcsoportok																			
		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-		Fisher exact	Összes		35 és vagy több		Átlag	S.D.	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	p	N	%	N	%	(t=)	(p=)	
Rectalis/analís atresia/stenosis N=231	M	19	12,7	57	38	46	30,7	22	14,7	6	4	0	0	0,819	150	100	6	4	25	5,1	
	F	12	14,8	33	40,7	22	27,2	9	11,1	5	6,2	0	0		81	100	5	6,2	25	5,4	
	SR/p	0,61	0,671	0,63	0,75	0,68	0,639	0,71	0,481	0,55	0,47	N/A	N/A		0,65		0,55	0,47	(0.11)	(.914)	
Rejtett-heréjűség N=2,052	M	220	10,7	709	34,6	682	33,2	321	15,6	92	4,5	28	1,4		2052	100	120	5,8	25,6	5,3	
	F	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-		0	-	0	-	-	-	-
	SR/p	1.00	-	1.00	-	1.00	-	1.00	-	1.00	-	1.00	-		1.00	-	1.00	-	---	---	---
Hypospadiasis N= 3,038	M	347	11,4	1181	38,9	926	30,5	403	13,3	149	4,9	32	1,1		3038	100	181	6	25,2	5,2	
	F	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-		0	-	0	-	-	-	-
	SR/p	1.00	-	1.00	-	1.00	-	1.00	-	1.00	-	1.00	-		1.00	-	1.00	-	---	---	---
Nemi-szervek más CA-i N=127	M	8	15,1	21	39,6	13	24,5	9	17	2	3,8	0	0	0,673	53	100	2	3,8	25,1	5,4	
	F	6	8,1	31	41,9	24	32,4	11	14,9	2	2,7	0	0		74	100	2	2,7	25	4,5	
	SR/p	0,57	0,242	0,4	0,844	0,35	0,416	0,45	0,767	0,5	0,737	0	N/A		0,42		0,5	0,737	(0.10)	(.920)	
Renális a/dysgenesis N=126	M	17	19,5	28	32,2	27	31	8	9,2	7	8	0	0	0,072	87	100	7	8	25	5,4	
	F	3	7,7	16	41	13	33,3	7	17,9	0	0	0	0		39	100	0	0	25,1	4,3	
	SR/p	0,85	0,123	0,64	0,27	0,68	0,896	0,53	0,188	1	N/A	0	N/A		0,69		1	N/A	(0.01)	(.896)	
Húgyutak obstructív CA-i N=343	M	24	11,2	67	31,2	74	34,4	31	14,4	16	7,4	3	1,4	0,258	215	100	19	8,8	26	5,4	
	F	14	10,9	54	42,2	39	30,5	14	10,9	4	3,1	3	2,3		128	100	7	5,5	25,1	5,1	
	SR/p	0,63	0,783	0,55	0,096	0,65	0,538	0,69	0,389	0,8	0,109	0,5	0,84		0,63		0,73	0,133	(2.06)	(.041)	
Dongaláb N=2,425	M	194	13,3	522	35,9	434	29,8	204	14	79	5,4	23	1,6	0,338	1456	100	102	7	25,3	5,5	
	F	113	11,7	378	39	298	30,8	128	13,2	41	4,2	11	1,1		969	100	52	5,4	25,1	5,1	
	SR/p	0,63	0,26	0,58	0,211	0,59	0,678	0,61	0,601	0,66	0,195	0,68	0,365		0,6		0,66	0,117	(1.24)	(.214)	
Poly/syndac-tylia N=1,744	M	135	12,5	399	37	338	31,4	147	13,6	49	4,5	9	0,8	0,566	1077	100	58	5,4	25,2	5,2	
	F	71	10,6	249	37,3	199	29,8	106	15,9	37	5,5	5	0,7		667	100	42	6,3	25,5	5,3	
	SR/p	0,66	0,264	0,62	0,925	0,63	0,571	0,58	0,232	0,57	0,362	0,64	0,845		0,62		0,58	0,44	(1.17)	(.243)	
Végtag hiányos CA-k N=548	M	32	10,3	121	38,9	96	30,9	47	15,1	15	4,8	0	0	0,425	311	100	15	4,8	25,3	5	
	F	28	11,8	82	34,6	71	30	40	16,9	13	5,5	3	1,3		237	100	16	6,8	25,5	5,4	
	SR/p	0,53	0,593	0,6	0,412	0,57	0,848	0,54	0,607	0,54	0,734	0	N/A		0,57		0,48	0,884	(0.64)	(.524)	
Izom/csontrendszer CA-i N= 585	M	23	7,7	123	41	108	36	31	10,3	15	5	0	0	0,037	300	100	15	5	25,3	4,7	
	F	34	11,9	122	42,8	85	29,8	38	13,3	5	1,8	1	0,4		285	100	6	2,1	24,5	4,5	
	SR/p	0,4	0,1	0,5	0,736	0,56	0,194	0,45	0,291	0,75	0,034	0	N/A		0,51		0,71	0,065	(1.96)	(.051)	
Diaphragma CA-k N=244	M	19	14	50	36,8	38	27,9	21	15,4	7	5,1	1	0,7	0,399	136	100	8	5,9	25,2	5,4	
	F	14	13	36	33,3	42	38,9	10	9,3	6	5,6	0	0		108	100	6	5,6	25,1	4,8	
	SR/p	0,58	0,832	0,58	0,654	0,48	0,138	0,68	0,178	0,54	0,891	1	N/A		0,56		0,57	0,916	(0.13)	(.900)	

CA egységek/csoportok		Anyai életkorcsoportok																		
		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-		Fisher exact	Összes		35 és vagy több		Átlag	S.D.
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	p	N	%	N	%	(t=)	(p=)
Hasfali CA-k N= 255	M	20	14,5	56	40,6	43	31,2	15	10,9	4	2,9	0	0	0,919	138	100	4	2,9	24,3	4,7
	F	20	17,1	71	43,6	29	24,8	13	11,1	4	3,4	0	0		117	100	4	3,4	23,7	4,9
	SR/p	0,5	0,837	0,44	0,712	0,6	0,473	0,54	0,662	0,5	0,815	N/A	N/A		0,54		0,5	0,815	(0,56)	(,573)
Egyéb izolált CA-k N=623	M	34	9,8	125	35,9	107	30,7	51	14,7	24	6,9	7	2	0,271	348	100	31	8,9	25,9	5,6
	F	29	10,5	96	34,9	88	32	50	18,2	11	4	1	0,4		275	100	12	4,4	25,5	5
	SR/p	0,54	0,763	0,57	0,94	0,55	0,781	0,5	0,376	0,69	0,13	0,88	0,071		0,56		0,72	0,032	(1,22)	(,221)
Összes izolált CA N=21,494	M	1546	10,9	5248	37	4467	31,5	1998	14,1	743	5,2	165	1,2	0,894	14167	100	908	6,4	25,5	5,3
	F	802	10,9	2692	36,7	2296	31,3	1078	14,7	378	5,2	81	1,1		7327	100	459	6,3	25,4	5,2
	SR/p	0,66	0,95	0,66	0,767	0,66	0,956	0,65	0,295	0,66	0,8	0,67	0,703		0,66		0,66	0,7	(1,32)	(,187)

7. táblázat – Az esetek neme (fiú = male: M; és leány = female: F) az egyes izolált CA egységekben/csoportokban, valamint nemi arányuk (sex rációjuk: SR) és ennek eltérése az egyes életkor csoportokban (p) (Feketén kiemelt számok szignifikáns asszociációt jeleznek)

Komponens CA-k száma	UMCA		Élve születés			Halva születés		Electiv abortusz	
	No.	%	No.	%	(%)	No.	%	No.	%
2	831	61,6	786	61,1	(94,6)	40	4,8	5	0,6
3	252	18,7	243	18,9	(96,4)	9	3,6	0	0
4	121	9	117	9,1	(96,7)	3	2,5	1	0,8
5	69	5,1	65	5,0	(94,2)	4	5,8	0	0
6	48	3,6	47	3,7	(97,9)	1	2,1	0	0
7	15	1,1	15	1,2	(100,0)	0	0	0	0
8	8	0,6	8	0,6	(100,0)	0	0	0	0
9	5	0,4	5	0,4	(100,0)	0	0	0	0
Összesen	1.349	100	1.286	100,0	(95,3)	57	4,2	6	0,4

8. táblázat – A nem-azonosított ("unclassified) multiplex CA (UMCA) eseteken belül a komponens CA-k számszerű eloszlása és a terhességek kimenetele

Anyai életkorcsoportok		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40-		Összes		Anyai életkor		Szülési sorrend	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
Vizsgálati csoportok OR	Eset	158	11,7	499	37	391	29	200	14,8	79	5,9	22	1,6	1,349	100	25,6	5,5	1,9	1,1
	MC	206	8,6	931	38,7	819	34	323	13,4	106	4,4	22	0,9	2,407	100	25,5	4,9	1,8	1
	Nyers	1,6	1.2-2.0	1,1	0.9-1.3	R	R	1,3	1.1-1.6	1,7	1.2-2.3	1,9	1.0-3.5			t=0.57		t=2.8	
OR	Korrigált	1,5	1.2-2.0	1,1	0.9-1.3	R	R	<i>1,2</i>	<i>1.0-1.5</i>	<i>1,4</i>	<i>1.0-2.0</i>	1,4	0.7-2.7			p=0.52		p=0.005	

9. táblázat – Az anyai életkorcsoportok eloszlása az UMCA esetekben és illesztett kontrolljaikban (MC-ban)
(Kiemelt fekete számok szignifikáns asszociációt, míg a kurzív számok határeset asszociációt jeleznek)

Komponens CA-k száma		Anyai életkorcsoportok														Szülési sorrend					
		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40 -		Összes		Eltérés		Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	X ²	p	(t)	(p)	(t)	(p)
2	Eset	93	11,2	317	38,1	231	27,8	122	14,7	55	6,6	13	1,6	831	100	23,96	<0,001	25,6	5,5	1,9	1,2
	MC	126	8,6	562	38,5	509	34,9	192	13,2	60	4,1	10	0,7	1,4591	100			25,4	4,8	1,7	1,1
	MHT															0,81	0,367	0,99	0,32	2,63	0,009
3	Eset	33	13,1	92	36,5	71	28,2	37	14,7	12	4,8	7	2,8	252	100	8,58	0,127	25,6	5,8	1,9	1,2
	MC	39	8,6	184	40,6	143	31,6	60	13,2	23	5,1	4	0,9	453	100			25,6	5	1,7	0,9
	MHT															0,05	0,822	0,02	0,98	1,72	0,085
4	Eset	13	10,7	43	35,5	36	29,8	21	17,4	7	5,8	1	0,8	121	100	3,34	0,647	25,7	5,1	1,8	1
	MC	14	6,5	87	40,1	69	31,8	31	14,3	12	5,5	4	1,8	217	100			25,8	5,3	1,9	1,1
	MHT															0,08	0,775	-0,04	0,97	-0,74	0,457
5	Eset	6	8,7	21	30,4	27	39,1	11	15,9	3	4,3	1	1,4	69	100	0,7	0,983	25,8	5,1	1,7	1
	MC	13	10,5	41	33,1	43	34,7	18	14,5	7	5,5	2	1,6	124	100			25,9	5,4	1,8	1
	MHT															0,11	0,741	-0,07	0,9	-0,82	0,415
6	Eset	10	20,8	14	29,2	16	33,3	6	12,5	2	4,2	0	0	48	100	5,39	0,37	24,5	5,5	1,8	1
	MC	9	9,8	39	42,4	25	27,2	14	15,2	4	4,3	1	1,1	92	100			25,3	5,2	1,6	0,8
	MHT															0,64	0,425	-0,87	0,4	0,85	0,398
7	Eset	0	0	7	46,7	6	40	2	13,3	0	0	0	0	15	100	1,22	0,542	25,3	2,7	1,6	0,5
	MC	0	0	8	29,6	14	51,9	5	18,5	0	0	0	0	27	100			26,6	3,5	1,7	0,7
	MHT															0,95	0,329	-1,23	0,22	-0,77	0,444

Komponens CA-k száma		Anyai életkorcsoportok																Szülési sorrend			
		-19		20-24		25-29		30-34		35-39		40 -		Összes		Eltérés		Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	X ²	p	(t)	(p)	(t)	(p)
8	Eset	2	25	3	37,5	3	37,5	0	0	0	0	0	0	8	100	1,42	0,84	22,8	3,2	2	1,1
	MC	4	28,6	4	28,67	4	28,6	1	7,1	0	0	1	7,1	14	100			24,9	6,6	1,7	1
	MHT															0,32	0,572	-0,87	0,4	0,62	0,546
9	Eset	1	20	2	40	1	20	1	20	0	0	0	0	5	100	3,49	0,322	24,4	5,4	1,8	1,1
	MC	1	10	3	30	6	60	0	0	0	0	0	0	10	100			25,3	3,2	1,5	0,7
	MHT															0,05	0,827	-0,41	0,69	0,56	0,599
Összes	Eset	158	11,7	499	37	391	29	200	14,8	79	5,9	22	1,6	1,349	100	25,1	<0,001	25,6	5,5	1,9	1,1
	MC	206	8,6	931	38,7	819	34	323	13,4	106	4,4	22	0,9	2,407	100			25,5	4,9	1,8	1
	MHT																	0,57	0,52	2,8	0,005

10. táblázat – Az anyai életkorcsoportok eloszlása az UMCA esetekben a komponens CA-k száma alapján és illesztett kontrolljaikban (MC-ban)
(Kiemelt fekete számok szignifikáns asszociációt, míg a kurzív számok határeset asszociációt jeleznek)
X² = chi négyzet test; t = T test; MHT = Mantel-Haenszel test

Szülési sorrend		1		2		3		4-5		6 és több		Összes		Anyai életkor		Szülési sorrend	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
Vizsgálati csoportok OR	Eset	646	47,9	432	32	162	12	87	6,5	22	1,6	1,349	100	25,6	5,5	1,9	1,2
	MC	1,13	47	907	37,7	272	11,3	77	3,2	21	0,9	2,407	100	25,5	4,9	1,8	1
	Nyers	R	R	0,8	0,7-0,9	1	0,8-1,3	1,9	1,4-2,7	1,7	0,9-3,1			t=0,52		t=0,8	
OR	Korrigált	R	R	0,9	0,7-1,0	1	0,8-1,4	1,8	1,3-2,6	1,6	0,8-3,0			p=0,52		p=0,005	

11. táblázat – A szülési sorrend eloszlása az UMCA esetekben és illesztett kontrolljaikban (MR)

Komponens CA-k száma		1		2		3		4-5		6 és több		Összes		Eltérés		Szülési sorrend		Anyai életkor	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	X ²	P	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.
2	Eset	398	47,9	254	30,6	103	12,4	60	7,2	16	1,9	831	100	32,03	<0,001	1,9	1,2	25,6	5,5
	MC	685	46,9	550	37,7	163	11,2	47	3,2	14	1	1,459	100			1,7	1,1	25,4	4,8
	MHT													8,17	0,004	2,63	0,009	0,99	0,32
3	Eset	114	45,2	92	36,5	27	10,7	15	6	4	1,6	252	100	6,32	0,176	1,9	1,2	25,6	5,8
	MC	216	47,7	169	37,3	53	11,7	12	2,6	3	0,7	453	100			1,7	0,9	25,6	5
	MHT													2,63	0,105	1,72	0,085	0,02	0,98
4	Eset	58	47,9	40	33,1	16	13,2	6	5	1	0,8	121	100	1,01	0,908	1,8	1	25,7	5,1
	MC	95	43,8	80	36,9	26	12	14	6,5	2	0,9	217	100			1,9	1,1	25,8	5,3
	MHT													0,34	0,557	-0,74	0,457	-0,04	0,97
5	Eset	40	58	19	27,5	7	10,1	2	2,9	1	1,4	69	100	3,17	0,531	1,7	1	25,8	5,1
	MC	57	46	46	37,1	17	13,7	3	2,4	1	0,8	124	100			1,8	1	25,9	5,4
	MHT													0,86	0,356	-0,82	0,415	-0,07	0,95
6	Eset	24	50	15	31,3	6	12,5	3	6,3	0	0	48	100	4,24	0,374	1,8	1	24,5	5,5
	MC	48	52,2	34	37	8	8,7	1	1,1	1	1,1	92	100			1,6	0,8	25,3	5,2
	MHT													0,78	0,376	0,85	0,398	-0,87	0,4
7	Eset	6	40	9	60	0	0	0	0	0	0	15	100	1,81	0,405	1,6	0,5	25,3	2,7
	MC	10	37	14	51,9	3	11,1	0	0	0	0,9	27	100			1,7	0,7	26,6	3,5
	MHT													0,52	0,47	-0,77	0,444	-1,23	0,22
8	Eset	3	37,5	3	21,4	1	12,5	1	12,5	0	0	8	100	1,05	0,79	2	1,1	22,8	3,2
	MC	8	57,1	3	21,4	2	14,3	1	7,1	0	0	14	100			1,7	1	24,9	6,6
	MHT													0,41	0,522	0,62	0,546	-0,87	0,4
9	Eset	3	60	0	0	2	40	0	0	0	0	5	100	3	0,223	1,8	1,1	24,4	5,4
	MC	6	60	3	30	1	10	0	0	0	0	10	100			1,5	0,7	25,3	3,2
	MHT													0,44	0,508	0,56	0,599	-0,41	0,69
Összes	Eset	646	47,9	432	32	162	12	87	6,4	22	1,6	1,349	100	33,6	<0,001	1,9	1,2	25,6	5,5
	MC	1,13	46,9	907	37,7	272	11,3	77	3,2	21	0,9	2,407	100			1,8	1	25,5	4,9
																t=0,57	p=0,52	t=2,8	P=0,005

12. táblázat – A szülési sorrend eloszlása az UMCA esetekben a komponens CA-k száma alapján és illesztett kontrolljaikban (MC-ban)

X² = chi négyzet test; t = T test; MHT = Mantel-Haenszel test

VI. Összegzés – a legfontosabb tudományos és orvosi eredmények

A magyar népességre alapozott 24 izolált CA-s eset és illesztett kontrolljaik vizsgálata két fontos eredményt hozott: az izolált CA-k esetében az előre haladott anyai életkor nem jelent fokozott kockázatot. Néhány izolált CA a legfiatalabb (19 év és fiatalabb) korosztályban számottevően magasabb kockázatú és ezt a klinikai gyakorlatban, elsősorban az ultrahangvizsgálatok során figyelembe kell venni.

A vizsgálat megerősítette a nyelőcső atresia/stenosis számottevően magasabb kockázatát az elsőszülöttekben. Korábban az idegcső-záródási rendellenességek szülési sorrend függőségében ellentétes publikációk láttak napvilágot. Ennek magyarázata az anencephalia, de különösen a spina bifida aperta/cystica esetében a szülési sorrend U-alakú asszociációja lehetett, amely különösen a spina bifida aperta/cystica esetekben volt kifejezett. Hasonló tendencia érvényesült a két hasfali CA előfordulásában is, noha az csak az exomphalos esetében érte el a szignifikáns szintet.

Az anyai életkor hatásának vizsgálata az izolált CA esetek nemi arányára nem hozott sok eredményt. Egyedül az ajak \pm szájpád-hasadékos esetekben sikerült igazolnom az amúgy is magasabb fiúarányt (0,64) további szignifikáns növekedését a 25-29 éves terhesekben (0,69), miközben a 35 éven felüli terhesek újszülöttjeiben a fiúk aránya számottevően csökkent (0,56).

VII. Saját közlemények

Gyula Csermely, Éva Susánszky, Andrew E. Czeizel: Association of young and advanced age of pregnant women with the risk of isolated congenital abnormalities in Hungary – A population-based case-matched control study (The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2014) IF: 1,208

DOI: 10.3109/14767058.2014.918946

Gyula Csermely, Éva Susánszky, Andrew E. Czeizel, Béla Veszprémi: Possible association of first and high birth order of pregnant women with the risk of isolated congenital abnormalities in Hungary – A population-based case-matched control study (European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2014) IF: 1,627

[http:// doi.org/10.1016//ejogrb.2014.060.35](http://doi.org/10.1016//ejogrb.2014.060.35)

Gyula Csermely, Andrew E. Czeizel, Béla Veszprémi: Distribution of maternal age and birth order groups in cases with unclassified multiple congenital abnormalities according to the number of component congenital abnormalities. - A population-based case-matched control study (Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol. Major revision was requested, no final decision) IF: 2,211

Gyula Csermely, Robert Urban, Andrew E. Czeizel, Béla Veszprémi: Sex ratio of isolated congenital abnormalities in the function of maternal age. - A population-based case-matched control study (Congenital Abnormalities. Submitted) IF: 0,783

Csermely Gyula, Elekes Tibor, Molnár László, Hozsdora Andrea, Gullai Nóra, Keszthelyi Gábor: Az első trimeszteri kiterjesztett szűrés jelentősége és metodikája (Magyar Nőorvosok Lapja, 2015)

VIII. Hivatkozások

- **Altus WD.** Birth order and its sequelae. In: Bronfenbrenner U, editor. *Influences On Human Development*. Hinsdale, Illinois: Dryden Press Inc. 1972; 600–11.
- **Baird PA, Sadovnick AS, Yee IM.** Maternal age and birth defects: a population-based study. *Lancet* 1991; 337: 527-30.
- **Catalano RA.** Sex ratios in the two Germanies: a test of the economic stress hypothesis. *Hum Reprod* 2003;18:1972–1975.
- **Catalano R, Bruckner T, Anderson E, Gould JB.** Fetal death sex ratios: a test of the economic stress hypothesis. *Int J Epidemiol* 2005; 34:944–948.
- **Croen LA, Shaw GM.** Young maternal age and congenital malformations: a population-based study. *Am J Publ Health* 1995; 85: 710-3.
- **Czeizel AE.** The activities of Hungarian Centre for Congenital Anomaly Control. *WHO Stat J* 1988; 41: 219-223.
- **Czeizel AE.** First 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology*. 1997;55:299-305.
- **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, Pazonyi I.** Increase of upper-limb-reduction deformities in Hungary. *Lancet* 1976; i: 701.
- **Czeizel AE.** Population surveillance of sentinel anomalies. *Mutat Res* 1989; 212: 3-9.
- **Czeizel AE.** Hungarian Surveillance of Germinal Mutations: Lack of detectable increase in indicator conditions caused by germinal mutations following the Chernobyl accident. *Hum Genet* 1989; 82: 259-366.

- **Czeizel AE**, Tusnády G. Aetiological Studies in Common Isolated Congenital Abnormalities in Hungary. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1982.
- **Czeizel AE, Sankararanarayan K.** The load of genetic and partially genetic disorders in man. I. Congenital anomalies. Estimates of detriment in terms of years of life lost and years of impaired life. *Mutat Res* 1984; 128: 73-103.
- **Czeizel AE, Tóth J.** Correlation between the birth prevalence of isolated hypospadias and parental subfertility. *Teratology* 1990; 41: 167-172.
- **Czeizel AE, Vargha P.** Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation and twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 790-794
- **Czeizel AE, Bellyei Á, Kráncz J, Mocsai L, Tusnády G.** Confirmation of the multifactorial threshold model for congenital structural talipes equinovarus. *Med Genet* 1981 ; 18 : 99-100.
- **Czeizel AE, Bognár Z, Rockenbauer M:** Some epidemiological data on spontaneous abortion in Hungary, 1971-80. *J Epidemiol Community Health* 1984; 38: 143-148.
- **Czeizel AE, Keller S, Bod M.** An aetiological evaluation of increased occurrence of congenital limb reduction abnormalities in Hungary, 1975-1978. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 442-449.
- **Czeizel AE, Tóth J, Czvenits E.** Increased birth prevalence of isolated hypospadias in Hungary. *Acta Paediatr Hung* 1986; 27: 329-337.
- **Czeizel AE, Telegdi L, Tusnády G.** Multiple Congenital Abnormalities. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1988.
- **Czeizel AE, Elek Cs, Susánszky É.** The evaluation of germinal mutagenic impact of Chernobyl radiological contamination in Hungary. *Mutagenesis* 1991a; 31: 299-304.
- **Czeizel AE, Elek Cs, Susánszky É.** The evaluation of the germinal mutagenic impact of Chernobyl radiological contamination in Hungary. *Mutagenesis* 1991b; 6: 285-288.

- **Czeizel AE, Intódy Zs, Modell B.** What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *Brit Med J* 1993; 306: 499-503.
- **Czeizel AE, Elek Cs, Gundy S, Métneki J, Nemes E, Reis A, Sperling K, Timár L, Tusnády G, Virágh Z.** Environmental trichlorfon and cluster of congenital abnormalities. *Lancet* 1993; 341: 539-542.
- **Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel C, Varga E.** Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities, 1980-1996. *Teratology*. 2001;63:176-85.
- **Czeizel AE, Petik D, Vargha P:** Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacoepid Drug Safety* 2003; 12:409-416.
- **Czeizel AE, Petik D, Puho E.** Smoking and alcohol drinking during pregnancy. The reliability of retrospective maternal self-reported information. *Cent Eur J Publ Health* 2004; 12: 179-183.
- **Czeizel AE, Métneki J, Béres J.** 50 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Congenit Anom* 2014; 52: 22-26.
- **de Vienne CM, Crevenil Ch, Dreyfus M.** Does young maternal age increase the risk of adverse obstetric, fetal and neonatal outcomes: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147: 151-6.
- **Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Moller H.** Decline in sex ratio at birth after Kobe earthquake. *Hum Reprod* 1998;13:2321–2322.
- **Gill SK, Broussard C, Devine O, Green ST, Rasmussen SA, Reefhuis J,** the National Birth Defects Prevention Study, Association between maternal age and birth defects of unknown etiology – United States, 1997-2007. *Birth Defects Res (Part A) Clin Mol Teratol*, 2012; 94: 1010-8.
- **Graffelman J, Hoekstra RF.** A statistical analysis of the effect of warfare on the human secondary sex ratio. *Hum Biol* 2000;72:433–445.
- **Hay S, Barbano H.** Independent effects of maternal age and birth order in the incidence of selected congenital malformations. *Teratology* 1972; 6: 271-9.

- **Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, MCintire DD, Cunningham FG.** Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 701-6.
- **Hytten FE, Leitch I.** *The Physiology of Human Pregnancy*. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications Ltd., 1971.
- **Jacobsen R, Moller H, Mouritsen A.** Natural variation in the human sex ratio. *Hum Reprod* 1999; 14:3120–3125.
- **James WH.** The categories of evidence relating to the hypothesis that mammalian sex ratios at birth are causally related to the hormone concentrations of both parents around the time of conception. *J Biosoc Sci* 2011; 43:167–184.
- **James J.** The variations of human sex ratio at birth during and after wars, and their potential explanations. *J Theor Biol* 2009;257:116–123.
- **Jones KL. Smith's** Recognizable Patterns of Human Malformation. 4th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, etc. 1988.
- **Jørgensen G, Jørgensen W.** Parental mean ages and birth order in different types of congenital heart defects. *Humangenetik* 1973; 18: 33-8.
- **Khodr ZG, Lupo PJ, Canfield MA, Chan W, Cai Y, Mitchell LE.** Hispanic ethnicity and acculturation, maternal age and the risk of gastroschisis in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res (Part A) Clin Mol Teratol* 2013;
- **Loane M, Dolk H, Morris JK, a EUROCAT Working Group.** Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *Epidemiology* 2009; 116: 1111-9.
- **Lowe CR, McKeown T.** The sex ratio of human births related to maternal age. *Br J Soc Med* 1950; 4:75–85.
- **Maconochie N, Roman E.** Sex ratios: are there natural variations within the human population? *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104:1050–1053.
- **Mathews TJ, Hamilton BE.** Trend analysis of the sex ratio at birth in the United States. *Natl Vital Stat Rep* 2005; 53:1–17.

- **Matsuo K, Ushioda N, Udoff LC.** Parental aging synergistically decreases offspring sex ratio. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35:164–168.
- **Oddsberg J, Jia C, Nilsson E, Ye W, Lagergren J.** Influence of maternal parity, age, and ethnicity on risk of esophageal atresia in the infants in a population - based study. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1660-6.
- **Pearson K.** *On the Handicapping of the First-born.* Dulau and Co., London, 1914.
- **Penroes LS.** Maternal age, order of birth and developmental abnormalities. *J Ment Sci* 1939; 85(359): 1141-50.
- **Puho HE, Czeizel AE, Ács N, Bánhidly F.** 2008. Birth outcomes of cases with unclassified multiple congenital abnormalities and pregnancy complications in their mothers depending on the number of component defects. Population-based case-control study. *Congenit Anom* 48: 126-136.
- **Reefhuis J, Honein MA.** .Maternal age and non-chromosomal birth defects: Atlanta – 1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk. *Birth Defects Res (Part A) Clin Molecular Teratol* 2004; 70: 572-9.
- **Reichenberg A, Smith C, Schmeidler J, Silverman JM.** Birth order effects on autism symptom domains. *Psychiatry Res* 2007; 150: 199–204.
- **Rockenbauer M, Olsen J, Czeizel AE, Pedersen L, Sorensen HT, EuroMAP Group.** Recall bias in a case-control study on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology* 2001; 12: 401-406.
- **Rothman KJ, Fyler DC.** Sex, birth order, and maternal age characteristics of infants with congenital heart defects. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 527-34.
- **Rueness J, Vatten L, Eskild A.** The human sex ratio: effects of maternal age. *Human Reprod* 2012; 27: 283-287
- **Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH.** Maternal age and gestational-age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagnosis and Therapy.* 1995; 10: 356-67.

- **Takahashi E.** The effects of the age of the mother on the sex ratio at birth in Japan. *Ann N Y Acad Sci* 1954;57:531–550.
- **Vatten LJ, Skjaerven R.** Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early Hum Dev* 2004;76:47–54.
- **Vieira AR.** Birth order and neural tube defects: a reappraisal. *J Neurol Sci* 2004; 217: 65-72.

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT
EREDETISÉGÉRŐL**

Alulírott

név: Dr. Csermely Gyula István
születési név: Dr. Csermely Gyula István
anyja neve: Dr. Farkas Márta
születési hely, idő: Budapest, 1959.05.02


Az anyai életkor és szülési sorrend hatása a fejlődési rendellenességek kialakulásának kockázatára című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z) Pécsi Tudományegyetem ETK Egészségtudományi Doktori Iskola PR-5 Programjához/témacsoportjához

Témavezető(k) neve: Dr. Veszprémi Béla

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljeseek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Dátum: Pécs, 2015. november 25.


.....
doktorjelölt aláírása