



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

1. Bevezetés

Szülész-nőgyógyászként az elmúlt években a magzati ultrahang diagnosztikára specializálódtam. Az előrehaladott anyai életkor és bizonyos betegségek (epilepszia és cukorbetegség) fennállása növeli a magzatokban részben a kromoszóma rendellenességek és a többszörös (ún. multiplex) fejlődési rendellenességek kockázatát. Szükség lenne azonban a fejlődési rendellenességek mintegy 90%-át kitevő izolált fejlődési rendellenességek szisztematikus vizsgálatára. Van-e összefüggés a szülési sorrend valamint az anyai életkor és az izolált fejlődési rendellenességek gyakorisága között? Ezen asszociációk ismerete lehetőséget teremthetne a célzott ultrahang vizsgálatok alkalmazásával a diagnosztika hatékonyságának növelésére.

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 Népeesség Nyilvántartásának adatbázisából. Tudomásom szerint ez az első olyan népeességre alapozott epidemiológiai vizsgálat, amely az összes fejlődési rendellenesség anyai életkor és szülési sorrend elemzését illesztett kontrollokhoz hasonlítva végzi.

Témaválasztásomban segítségemre volt Czeizel professzor. Az Ő 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 az adatok nemzetközi kutatásokban is többszörösen validálásra kerültek. Dr. Czeizel Endre munkatársa, Varga Erika bocsátotta rendelkezésemre a szükséges adatokat. Témavezetőm dr. Veszprémi Béla a Pécsi Tudományegyetem docense volt.

2. Célkitűzések

Témám az anyai életkor és a szülési sorrend hatásának vizsgálata az izolált fejlődési rendellenességek (congenitalis abnormalitas, CA) 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 fejlődési rendellenességek mintegy 90%-áért felelős izolált CA-k ilyen jellegű vizsgálatára csak ritkán került sor. Tudomásom szerint az egyes fejlődési rendellenességek és illesztett kontrolljuknak szisztematikus elemzésére eddig még nem vállalkoztak teljes népességre alapozott vizsgálati 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 fejlődési rendellenességek kórerediti kutatásában figyelembe venni az egyes asszociációk standardizált esélyhányadosának kiszámításakor.
2. A nők egyre később vállalnak terhességet, ezért az életkornak az izolált fejlődési rendellenességekkel való kapcsolata fontos kérdés. Emellett jelenleg a családonkénti gyermekszám Magyarországon 1,3, ami az egykék és ezáltal az első szülések meghatározó gyakoriságát mutatja. Emiatt ennek és a szülési sorrendnek az izolált fejlődési rendellenességek kockázatára gyakorolt hatását is érdemes vizsgálni.
3. Nemi arány vizsgálata izolált CA-k esetén
4. Az ultrahangvizsgálat során a szokásos általános értékelés mellett hasznos tudni olyan kockázati tényezőket (pl. életkorcsoportot), amely célzott vizsgálatot tesz szükségessé

3. Anyag és módszer

A vizsgálat során a VRONY és a FREKF adatbázisát dolgoztuk fel, illesztett kontrollvizsgálatot végeztünk. Referenciaként a Down-szindrómás esetek életkorcsoport szerinti eloszlását is használtuk.

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. A matematikai elemzéseket Susánszky Éva és Urbán Róbert végezte.

4. Vizsgálati eredmények és megbeszélésük

4.1 Down-kór, mint referencia CA

A FREKF anyagában 834 Down-kóros eset és 1 432 illesztett kontroll anyjának életkor-csoportok szerint eloszlása szerepel. Jelentős eltérés volt átlagos életkorukban (29,1 vs. 25,7 év) és szülési sorrendjükben (2,3 vs. 1,8). Az életkor-csoportok összehasonlításakor a 25-29 évesek csoportját tekintettük referenciának.

A 30-34 évesekben már másfélszeres 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 közlteknek, igazolva, hogy a FREKF anyaga alkalmas az anyai életkor elemzésére a többi fejlődési rendellenesség esetében is.

4.2 Az anyai életkor és az izolált fejlődési rendellenességek asszociációja

A FREKF 1980 és 1996 évek közötti anyagában 22 843 CA-s eset között 21 494 (94,1%) volt izolált CA. Közülük 21 056 (98,0%) volt élveszülött, míg 335 (1,5%) és 103 (0,5%) a halvaszülöttek, illetve a méhen belül rendellenes magzatok közül került ki. Ezekben az esetekben terhességmegszakítás történt.

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 izolált fejlődési rendellenességi esetek és illesztett kontrolljaik átlagos anyai életkora csupán 4 fejlődési rendellenességi csoportban tért el egymástól szignifikánsan. A cardiovascularis (25,7 vs. 25,4 év) és szájpád-hasadékos (26,2 vs. 25,4 év) eseteknél az anyai életkor magasabb, míg poly/syndactyliás esetek (24,8 vs. 25,5 év) és a hasfali esetek (24,1 vs. 25,7 év) esetén az anyai életkor alacsonyabb volt.

A 35 év feletti életkorú anyák aránya a 24 izolált fejlődési rendellenességi csoport és illesztett kontrolljaik összehasonlításakor egyedül a dongalábnál mutatott eltérést. Ezeknél a rendellenességeknél az idősebb terhesek aránya valamivel magasabb volt (6,4% vs. 4,4%), de az OR felső értéke csak 1,00 volt, vagyis az eltérés határesetnek számított.

A legfiatalabb korosztályt a 19 év és ez alattiak jelentették, ők eleve ritkán fordultak elő, részesedésük az összes eset között 10,9%, míg az összes illesztett kontroll között 8,6% volt. Három fejlődési rendellenességi 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%). Mindezeket az orvosi gyakorlati nyelvre lefordítva, a fiatal korcsoportban a cardiovascularis fejlődési rendellenesség 30%-os, a rejtett-heréjűség 17%-os és a dongaláb 16%-os kockázatnövekedésével kell számolni.

Végül három fejlődési rendellenesség csoport alcsoportjait külön is értékeltem. Az idegcső-záródási rendellenességeken belül az anencephaliát és spina bifida apertát/cysticát, 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 fejlődési rendellenesség 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 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 miatt. A 35 év 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 volt a legfiatalabb korosztályban.

A magyar népességre alapozott 24 izolált fejlődési rendellenességi csoportba tartozó esetek és illesztett kontrolljaik vizsgálata tehát két fontos eredményt hozott: az izolált CA-k esetében az előre haladott anyai életkor nem jelent fokozott kockázatot, míg néhány izolált fejlődési rendellenesség a legfiatalabb (19 év és alatti) korosztályban számottevően magasabb kockázatú és ezt a klinikai gyakorlatban, elsősorban az ultrahang-vizsgálatok során figyelembe kell venni.

4.3 A szülési sorrend hatása az izolált fejlődési rendellenességek kockázatára

A szülési sorrend nemcsak mint zavaró demográfiai faktor fontos, hanem esetleg bizonyos fejlődési zavarok kórereditében is szerepet játszhat. 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 egybeesik.

Az illesztett kontrollok között az elsőszülöttek száma 16 409 volt, vagyis arányuk 47,8%-nak bizonyult. A másod- (37,5%) és harmad- (10,7%) szülöttek arányát már jóval alacsonyabbnak találtuk. E három szülési sorrend száma és aránya összesen 32 948 és 96,0% volt. Ezért a ritka további szülési sorrendeket (négy, öt, hat vagy több) összevonva adom meg.

Az izolált fejlődési rendellenességi csoport közül 13-ban az esetek és illesztett kontrolljaik anyjának átlagos szülési sorrendje szignifikánsan eltért egymástól. Mindig a fejlődési rendellenességgel születettek anyjának értéke volt magasabb.

Az első- és másodszülött CA-s 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 a kóros esetek voltak többségben.

A 24 izolált CA-csoport közül 15-ben (62,5%-ban) a szülési sorrendek eloszlása szignifikáns eltérést mutatott az illesztett kontrolloktól. A következő két lépésében ennek okait kerestem.

Az elsőszülöttek aránya 3 fejlődési rendellenességi csoportban volt szignifikánsan magasabb, ezek: idegcső-záródási rendellenességek, nyelőcső atresia/stenosis és dongaláb. Ezzel szemben 4 fejlődési rendellenességi csoportban: fül fejlődési rendellenességekben, cardiovascularis fejlődési rendellenességekben, ajak ± szájpadhasadékokban és húgyutak obstruktív fejlődési rendellenességeiben az elsőszülöttek aránya szignifikánsan alacsonyabb volt. Mindezek miatt az összes izolált fejlődési rendellenesség csoportban az elsőszülöttek aránya alacsonyabb volt az izolált CA csoportban, mint az illesztett kontrollok csoportjában.

A magasabb számú szülési sorrendek (4 vagy több) értékelése szerint a 24 vizsgált fejlődési rendellenességi csoport közül 14-ben az izolált CA csoportban ez magasabb volt, mint az illesztett kontrollok arányában. Így természetesen az összes fejlődési rendellenességi csoportban is a magasabb szülési sorrendűek aránya nagyobb volt az izolált CA csoportban, mint illesztett kontrolljaik körében.

Négy fejlődési rendellenességi csoportban a kockázat szignifikáns növekedést mutatott a szülési sorrenddel arányosan. A fül fejlődési rendellenességi, cardiovascularis fejlődési rendellenességi, ajak ± szájpadhasadék és a húgyutak obstruktív fejlődési rendellenességi csoportjaiban alacsonyabb volt az elsőszülöttek és magasabb a 4 vagy több szülési sorrendűek aránya. Nem szignifikáns, de hasonló trend fordult elő a primér microcephaliában, szem CA-kban és intestinalis atresiában/stenosisban.

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

Végül érdemesnek tűnt a fontosabb fejlődési rendellenességi csoportokban az alcsoportok szülési sorrendjét is vizsgálat tárgyává tenni. Az idegcső-záródási rendellenesség két fő csoportja: az anencephalia és a spina bifida aperta/cystica közül az utóbbi mind az elsőszülöttekben, mind a sokadik szülöttekben gyakrabban fordult elő. A cardiovascularis fejlődési rendellenességek 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 az első szülöttekben és a sokadik szülöttekben fordult elő szignifikánsan gyakrabban, ezzel szemben a gastroschisis előfordulása csak a sokadik szülöttekben volt magasabb.

Az anyai életkor és szülési sorrend nyilvánvalóan egymással szoros kapcsolatot mutató változók, noha a szülési sorrendnek a CA-k incidenciájára gyakorolt független hatását már korábban igazolták. Vizsgálatunk megerősítette a nyelőcső atresia/stenosis számottevően magasabb kockázatát az elsőszülöttekben. Korábban az idegcsőzáródási rendellenességek szülési sorrend függőségéről ellentétes publikációk láttak napvilágot. Ennek az lehet a magyarázata, hogy az anencephalia, de különösen a spina bifida aperta/cystica esetében a szülési sorrend U-alakú asszociációt mutat, ami 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. Vizsgálatunk szerint a dongaláb is gyakoribb az elsőszülöttekben. Ezekon túl számos CA mutatott összefüggést a magasabb szülési sorrenddel, aminek a magyarázata az lehet, hogy Magyarországon elsősorban a rossz szociális helyzetű családok vállalkoznak az átlagosnál több gyermekre.

Összefoglalásképpen megállapítható, hogy a szülési sorrend nemcsak az epidemiológiai vizsgálatok szokásos „torzító” tényezője miatt fontos, 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 fejlődési rendellenességek gyakoribb előfordulása miatt indokolt lehet az magzati echocardiographia elvégzése.

4.4 Az anyai életkor hatása az izolált fejlődési rendellenességek esetek nemi arányára

Ebben a kutatásban két tény motivált. Egyrészt szinte mindegyik fejlődési rendellenesség 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.

A FREKF 1980 és 1996 évek közötti anyagában 21 494 összes izolált CA-s eset közül 14 167 volt fiú, és 7 327 leány, tehát a nemi arány 0,66-nak adódott.

Szinte mindegyik izolált fejlődési rendellenesség nemi aránya eltér a várt 0,51 értéktől. Egyedül a cardiovascularis CA-k és az izom-csontrendszer CA-k heterogén csoportjainak összesége jelent ez alól kivételt. A legnyilvánvalóbb fiú többlet - a két csak fiúkban előforduló CA-tól eltekintve - a congenitalis hypertrophiás pylorus stenosisban (0,85), 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 fejlődési rendellenességben 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 lányok anyjáié 24,1 év volt.

A vizsgálat lényege a fiúk és lányok 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 fiú többlet 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. Ez a fiús CA-k anyjának fiatalabb életkorával, vagyis a 19 év és alattiak közel szignifikáns ($p=0,057$), és a 20-24 éves csoport szignifikáns ($0,69$; $p=0,028$) fiú többletével magyarázható meg. A 35 éven felüli terhesekben a nemi arányuk ($0,59$) csökken, sőt a 40 éven felüli terhesek gyermekeiben már lány túlsúlyt ($0,44$) mutatkozik.

A másik szignifikáns különbséget az izom-csontváz rendszer fejlődési rendellenességei 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 életkor csoportban észlelt fiú többletet nem lehetett valamelyik említett CA alcsoportra visszavezetni.

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

Ez a kutatás tehát egyedül az ajak \pm szájpád-hasadékos esetek amúgyis is magasabb fiú arányán ($0,64$) belül további szignifikáns növekedést a 25-29 éves terhesekben ($0,69$) mutatott, miközben a 35 éven felüli terhesek újszülöttjeiben a fiúk aránya számottevően csökkent ($0,56$).

5. Összegzés – legfontosabb megállapítások

A magyar népességre alapozott 24 izolált fejlődési rendellenességi eset és illesztett kontrolljaik vizsgálata két fontos eredményt hozott: az izolált fejlődési rendellenességek esetében az előre haladott anyai életkor nem jelent fokozott kockázatot. Néhány fejlődési rendellenesség 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 elsősülöttekben. Négy fejlődési rendellenességi csoportban a kockázat szignifikáns növekedést mutatott a szülési sorrenddel arányosan. A fül fejlődési rendellenességek, cardiovascularis fejlődési rendellenességek, ajak ± szájpadahasadék és a húgyutak obstruktív fejlődési rendellenességei között alacsonyabb volt az elsősülöttek és magasabb a 4 vagy több szülési sorrendűek aránya. Korábban az idegcső-záródási rendellenességek és a szülési sorrend összefüggésének vonatkozásában ellentmondó 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 fejlődési rendellenesség előfordulásában is, noha az csak az exomphalos esetében érte el a szignifikáns szintet.

Az anyai életkor hatásának vizsgálata az izolált fejlődési rendellenességi esetek nemi arányára nem hozott sok eredményt. Egyedül az ajak ± szájpadahasadékos 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).

6. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni a segítséget Dr. Veszprémi Béla docens úrnak, aki türelemmel, barátsággal és nagy szakmai hozzáértéssel állt munkámhoz. Nagyon köszönöm Czeizel professzor úrnak az adatbázishoz való hozzájutás lehetőségét, a nagyon hasznos instrukciókat, amik lehetővé tették a dolgozat elkészítését. Köszönöm a statisztikai feldolgozást végző kutatók, Susánszky Éva és Urbán Róbert türelmét, amivel számomra segítettek megérteni az egyes alkalmazott tesztek lényegét. Köszönöm a Rózsakert Medical Center munkatársainak az együttműködését, amely nélkül a munkám nem jöhetett volna létre.

7. 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

JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 28:(4) pp. 436-442. (2015)

IF: 1,208

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 GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 179: pp. 181-186. (2014)

IF: 1,627

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 RESEARCH PART A-CLINICAL AND MOLECULAR TERATOLOGY 103:(2) pp. 67-75. (2015)

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 ANOMALIES 55:(2) pp. 85-91. (2015)

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)