

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

**„Doktori (PhD)-értekezés”**

**Dr. Gidai János**



**Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József**  
**Egyetemi tanár, intézeti igazgató dékán**

**Programvezető: Prof. Dr. Bódis József**

**Témavezetők:**  
**Dr. Kriszbaecher Ildikó**  
**Egyetemi docens, tudományos dékánhelyettes**  
**Dr. Ács Nándor**  
**Egyetemi docens, igazgató helyettes**  
**(Semmelweis Egyetem 11. sz. Szülészeti és  
Nőgyógyászati Klinika)**

**Pécsi Tudományegyetem,  
Egészségtudományi Kar  
Pécs, 2008.**

## **Bevezetés**

A congenitalis anomáliák (CA)-k köznevelési kiadásában három fő irányzat különíthető el:

### **1. Az állatkísérletek**

Sajnos a CA-k kiadásában az állatkísérletek csak modelként használhatók, közvetlen orvosi hasznuk ritkán adódik. A magyarázat sokrétű. Egyrészt az állatok és az ember (a génállományban ugyan meglepően kicsi az eltérés, mégis a genom szervezettsége és megnyilvánulása alapvetően eltér az embereknél. Míg az állatfajokban a Jinnich-hi betegségek általában a Mendel-szabályok szerinti monoklónus öröklődést mutatják, addig az emberi egészség elsőszámú közvetlensége: csaknem mindig a poligénis hajlam és az ezt provokáló környezeti hatások eredményei, ezáltal rájuk a Gialom szabályok érvényesek. Másrészt a magzat fejlődése során rendellenességet előidéző káros tényezők is alapvető eltérést mutatnak az ember és a különböző állatfajok között. Főleg ama utalati, hogy a humán magzatokban eddig legsúlyosabb CA-iragédió okozó talidomid (a gyógyszer ismert neve a Contergan), patkány kísérletekben nem bizonyult teratogénnek.

Ezzel szemben az orvoslásban már több mint 100 éve használt aciclovir (ésav (közismen néven az Aspirin) a vemhes rágesálek magzati elhár. gyakran okoz súlyos rendellenességeket az emberi magzatokban, pedig bizonyosan nem így sajnos állítható, hogy a CA-k végső „teszt” objektuma csak az ember lehet.

### **2. Klinikai megfigyelések**

Az orvosi hozzáállás a CA-k köznevelésének megismeréséhez az eset ismertetéseknek (ún. kazuistikáknak), a klinikai beteganyagok feldolgozásának és a kettős-vak ellenőrzött kutatásoknak (ún. randomizált kontrollált kutatásoknak – RCT), köszönhető. Az esztimensek azonban általában olyan kiragadott és érdekes összefüggésekre utalnak, amelyek egyediségük miatt ritkán általánosíthatók. A klinikai beteganyagok feldolgozásánál a két leggyakoribb gond a kiválasztásukból („selection bias”) adódik, hiszen kórházba már csak a legsúlyosabb esetek kerülnek, ráadásul általában nincs megfelelő kontrollcsoport. A klinikai kutatás legmagasabb szintjét jelentő RCT-re várandósokban, pedig általában nem kerülhet sor etikai okokból. Így elismerve, hogy a

C A-k kórokainak megismerésében a jó szemű és felkészült orvosoknak komoly szerepük volt, semmiképpen sem tagadhatók a klinikai megközelítésnek a korlátai.

### 3. 4-epidemiológiai kutatások

Az epidemiológia, vagyis a járványtan a tömegesre forduló járványok értékelésére kidolgozott módszeren volt, amelyet aztán a XX században kiterjesztettek a betegségek „incidentsztráizának” és okainak jobb megértése érdekében. Lényegében megfelelő (vagyis kellő esetszámú és a népeiséget reprezentáló) méréstában történi az adott betegségcsoport kutatása. Az epidemiológiai megközelítésnek három szintje van:

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

b) Az *analitikai* epidemiológia *nére* az azon betegségek) kórokaiknak a feltárására hivatott. Leggyakrabban a CA-s esetek és megfelelő kontrolljuk összehasonlítására törekszünk, de más megközelítések (un. kohort vagy reentr-linkage) is ismertek.

c) A *kausztrófa* epidemiológia a természet (pl. földmozgések) vagy az emberiség (pl. Hiroshimában és Nagasakiban ledobott nukleáris bombák, vagy a csernobili atomreaktor-halcssej) okozta különleges katasztrófák áldozatainak értékelésére szorított. Magunk ezt kiterjesztettük az emberek károsításának legkülönbözőbb formáira, az öngyilkossági kísérletekre, mivel ezek egyedülálló lehetőség kínálják, hogy a gyógyszeres vagy dózisainak következményeit felmérjük. Magam öt benzodiazepin-származékkal: A'prozolam, diazepam, medazepam, chlórdiazepoxid, nitrazepam) a természet által elkövetett öngyilkossági kísérleteknek a megzavarok feloldására gyakorlati tapasztalatok alapján, reflektárlénybe állítva a CA-kat.

## Csészefoglalás

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

Dr. Czeizel Endre és munkatársai 1980-ban létrehozták a Budapesti Öngyilkossági Kísérleti Elkövetői Emberek Regiszterét, amely a fővárosban és környékén (tehát 3 millió lakosság körében) elkövetett öngyilkossági kísérletek elkövetői felnőtt embereket tartalmazza 1960 és 1994 között. Magam évek óta anyagok terhesekre vonatkozó részében én hoztam létre a gyógyszer-teratogén és foetoxikus hatásának értékelésére vállalkoztam.

A megfigyelt terület magába foglalja Budapestet, a környező területet egy körülbíró hárommillió fős populációval. Az összes önmérgező személyt ekkor a régióbar felvenék a Budapesti Országos Korányi Intézet (mostaniakban megfigyelt kórház) helygyógyászati osztályának a toxikológiai részlegébe. A megfigyelésünk két célja: 1) azonosítani a terhes nőket az önmérgező nők között 2) a nagy adag gyógyszer hatásának káros gyermekeknek a magzati fejlődésén nyomon követni. A terhesség idejét a legutolsó menstruációs ciklus első napjától számítjuk a szülészetben, de értékelésben a fogantatási körvonal időszak kifejezését használjuk, ami az első 28 napos terhességi hónap hamarabb hetének az első napjától számít, azaz a terhesség feltehetően napjától.

*A vizsgálat első szakasza, visszamenőleges megállapítások az önmérgező terhes nőkről*

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

feljegyzések (a zárójelentés, kórlap ... stb.) alapján születnek. Ezeket az anyákat meghívták a gyermekekkel együtt egy orvosi és pszichológiai vizsgálatra 1981-ben. Azokat a családokat, akik nem működtek együtt a projekt orvosi látogató meg otthonukban, 1981-ben, és 1987-ben.

#### *A vizsgálat második szakasza: gravidák folyamatos ellenőrzése*

1981 és 1984 között egy pszichológus minden másnap meglátogatta a megfigyelt kórházat és tartotta a kapcsolatot minden 15 és 50 év közötti nővel, hogy egy személyes interjú során felismerje a terhes nőket az orvosi dokumentáció és a kimaradt mensináció ciklusok alapján. A Nőgyógyászati vizsgálatot megerősítették, hogy ezek a páciensek lényegesen terhesek voltak. Az adatok az öngyilkossági kísérletet elkövető terhes nőkről, személyes aktákban származnak és a pszichológus ezt követően, látogatta ezeket az anyákat az otthonukban, a terhességük kimenetelének további kiértékelése érdekében. Vizsgálta a mérgezésnek kitett gyermekeket és testvéreiket külsőleg és megfigyelés szabályzataival összehangolt szerzett személyes és orvosi adatokat ezektől a gyermekektől, az elérhető orvosi dokumentumok alapján (zárójelentés, gyermekorvos feljegyzései, stb...). Továbbá vizsgálták az 1 és 3 éves érintett gyermekek és testvéreik kognitív- és viselkedés-fejlődését.

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

Egy terhességi tesztet (a vér béta HCG hormon szintjére alapozva) végeztek el, olyan vértmintákat használva, amit a megfigyelt kórházba látogató női idején vettek annak érdekében, hogy mérjék azon gyógyszerek hatóanyag szintjét, amit a termékeny korú nők 1984 és 1994 között önmérgezésre használtak. Az előzőekben leírtak szerint, ezen terhes nők mindegyikének volt egy személyes aktája. Kesőbb két munkatársunk egyike látogatta ezeket a terhes nőket otthonukban azért, hogy tovább tanulmányozza terhességük kimenetelét, adókat szerezzen a mérgezésnek kitett gyermekekről és meghívja ezeket az anyákat és gyermekeiket (és a testvéreiket) az intézetünkbe egy orvosi és kognitív-viselkedéssel kapcsolatos kivizsgálásra a születés máni 8 és 12 hónapban. A projekt gyermekorvosa és pszichológusa otthonukban meglátogathat minden hiányzó gyermeket.

## Célkitűzéseink:

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

A különbözőn általam vizsgált öt benzodiazepin-származéknak van-e teratogen hatása a vizsgált édesanyák gyermekeinél?

A vizsgált benzodiazepin-származékoknak van-e fertőzési hatása a vizsgált terhes populáció újszülötteiben?

## Módszerek

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

- 1) Az önmérgező terhes nőknél szerzett információik vagy a megfelelő kórházban a projekt másodfokú és harmadfokú szakasza alatt vagy az otthoni látogatás alkalmával a projekt első szakaszában
- 2) A vér drog-szintjél a megfelelő kórházban mértek
- 3) A mérgezés klinikai súlyossága a tünetek az eszméletlenség időtartamán alapuló melyek az érintett gravidák körében rögzítettek

Minden érintett terhes nő megkérünk, hogy írjon alá egy hozzájárulást az a kapcsolatban, hogy önkéntesen részt vesz a megfigyelésben és egy engedélyt a további otthoni látogatásokra és gyermekeinek vizsgálatára. A statisztikai elemzések az SAS R. 02 statisztikai szoftvercsomagban állapították (SAS Institute, Cary, North Carolina). Az önmérgező terhes nők a mérgezésnek kitett gyermekek és a testvér kontroll számvetésűsírehető változói a Student t-teszt segítségével kerültek kiértékelésre, míg a kategorikus változók a chi-négyzet próbával elemezték. A születési rendellenességek, a mentális retardáció a mérgezésnek kitett gyermekek és testvér kontrolljaik tekintetében összehasonlításra került, mely során odds ratio számoltunk, 95 %-os megbízhatósági intervallummal egy feltétlenül külön multiplex logisztikai regressziós modell használatával. A mérgezésnek kitett gyermek hozzámenceli testvér kontroll pár kiértékelése a feltétlenül külön multiplex logisztikai regressziós modell használatával történt.

## Vizsgálati kritériumok

Főszórn a terhességek kimeretelési értékelték ki és öt csoportba osztályoztuk

- 1) Kormarhas-és középrűcs vetéles
- 2) Halva születés (kétszín magzati halál) a terhesség 28. hetétől a vizsgálat kezdetéig, ezt a megfigyelést használtuk az egész megfigyelés alatt.
- 3) Élve születés

4) Terhesség művi megszakítása (TÖP), az örmérgezett nők életi adata információi alapján elfogadva

5) Korai vetélés, egy pozitív terhesség teszten alapúva későbbi klinikai terhességi kimenetelűkkel a vizsgálat harmadik szakaszában „kémiai terhesség”.

Minden halva született magzati és éve született újszülött, kiadom összefoglalói (beleértve a születési súly, terhesség időtartama és születési rendellenességek) elérhetőek voltak az anya otthonában, vagy a másolatok beszerezhetőek voltak a kórházból, ahol a gyermek született. A mérgezésnek kitett gyermekek csoportját negy különböző szempont szerint elemeztük

### *1. Születési rendellenességek*

Majör és minor anomáliák, a gyermekorvosi status és a bonctegyzőkönyvek alapján.

### *2. Intruterin növekedési retardatum (IUGR) koraszülés*

Az élveszületen mérgezésnek kitett gyermekek születési súlyáról és a terhességi korból későbbi orvosi feljegyzéseket arra használták, hogy a születési súly összehasonlítsák a magyar fejlettségi normáitokkal. Úgy tűnik, hogy az IUGR jelzi a mérgezőanyagok a gyógyszernek fetotoxicus hatását. A koraszülés és az alacsony súlyjal (kevésbé, mint 2500 g) született újszülöttek arányai szintén kiemelték

### *3. Kognitív fejlődés*

A gyógyszer-expozíciónak kitett gyermekek kognitív fejlődését a Budapesti Fejlődési Teszt-re vizsgálják, mely méréseket a kognitív fejlődés becslésére használják a csecsemőkori. A gyermekeket négy csoportba osztályozták: 1) Átlagon felüli (111-120 Intelligencia hányados (IQ), átlag 115), 2) átlagos (90-110 IQ, átlag 100), 3) Átlag alatti (80-89 IQ, átlag 85), 4) nagyon alacsony (70-79 IQ, átlag 75). Az életkori megosztás (1-21 éves) nagyon széles skálán mozog és a kognitív tesztek is többféleek voltak, a vizsgálat első szakaszban. Azonban mivel a Budapesti Fejlődési Teszt eredményei a tanulmányt mindhárom szakaszban kiértékelésre kerültek egy átlagos képzet kaphatunk



#### 4. Viselkedési skála

A mérgezésnek kitett gyermekek viselkedési skáláján szinten felmernek egy viselkedési skála kérdőívvel, onhoni tesztel és rajzesztel. a vizsgálat második szakaszában és viselkedési skála kérdőívvel a tanulmány harmadik szakaszában is. Az érintett gyermekeket a viselkedési eltérés szintje alapján négy osztályba sorolják: 1) normál, 2) harciaságok, 3) megfontolt, 4) ellenséges. A vizsgálatoknál első szakaszában a viselkedési mutatót nem értékelték, csak az anyák beszámolója alapján derült ki, hogy három gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek súlyos viselkedési devianciákkal birt.

#### Kontrolis populáció

Az vizsgálati terhes populáció, a nő és következő mérgezésnek nem kitett gyermeke (1) testvéri visszajelzésként szolgál(ak). Több öngyilkossági kísérletet végrehajtott terhes nőnek ez az első terhessége volt, korábbi gyermekek nélkül. Bizonyos számú gravidának nem lett több gyermeke. Így a tanulmány területén foglalt egy mérgezésnek kitett gyermek hozzátartozó testvér kontroll pár analízis is. Ha egy gyógyszer-expozíciónak kitett gyermeknek több mint egy testvére volt egy testvér lett kiválasztva a mérgezésnek kitett gyermek – hozzátartozó testvér kontroll pár analízis számára, az azonos nem és következő születési év alapján. Ha egy érintett gyermeknek nem voltak testvérei, akkor egy másik magzati halálal (korai vetélés, vetélés vagy halva születés) vagy művi terhesség megszakítással gyermeknélküli váli önmérgező terhes nő korábbi, vagy későbbi gyermeke lett kiválasztva, mint kontroll a következő három szempont alapján: 1) azonos életkor (+/- 1 év); 2) az önmérgező terhes nő azonos szociális státusza (magas, közepes, alacsony), és 3) azonos nemű gyermek. Ezeket a testvér kontrollokat egyaránt an orvosi és kognitív – viselkedési vizsgálatoknak vették alá, mint a mérgezésnek kitett gyermekek, melyet ugyanaz a szakember végzett el.

Végül kiemeltük 28151 rendelkezés nélkül született újszülöt adatait. Ezen újszülötnek adatait a Magyar Születési Rendelkenések Felső-Kontrolis Monitorja 1980-1996. kiadványban találhatók, és a magyar születések 1. A % -ot reprezentálva referencia miniat nyújtanak

## **Eredmények**

### *Alprazolam*

Vizsgálatunkban Haminc gravida használt önmagában vagy kombinációban alprazolam készítményt, az öngyilkossági kísérlethez 15 páciens megszakította a terhességét. Két terhesség korai spontán vetéléssel végződött (ezen páciensek csak ún. kémiai terhességgel rendelkeztek), 10 páciens vállalta terhességét, 10 újszülötet vizsgáltunk.

A magyarországi újszülött minijához képest az átlag anyai életkor alacsonyabb volt, több volt közöttük az egyedülálló és alacsonyabb szociális státuszú, a dohányzó és a kócsolt fogyasztók is többet voltak. A 10 újszülött között kettő született CA-val. Az egyik egy leánygyermek, akiről multiplex CA jelen meg: gastroschisis, és öt minor anomália. Az édesanya erős dohányos, drog addikt és alkoholfogyasztó, aki 50 mg alprazolammal követően elöngyilkosságot, a 14 postconceptionális héten. A másik gyermek 10. közepes fokú pectus excavatummal született. Édesanyja 15 mg alprazolammal ven be a 6. postconceptionális héten. A csontváz fejlődésének kritikus periódusa a terhesség második felében van, ezért ez az elváltozás véletlenszerű asszociációknak tűnik. A 10 kontroll tesvérből egynek volt multiplex CA-ja: microcephalia, két minor anomália és strabismus (IQ 85). A gyermek bátyja nem birt súlyos CA-val, de négy minor anomáliát és strabismust diagnosztizáltak rá. Az édesanya ennek gyermekének 50 mg alprazolammal és nagy dózist amobarbitallal, glutetimiddel, prometazinnal követően elöngyilkossági kísérletet a terhesség 8. hetében. A súlyos CA-nélkül született hét gyermekből, hatnak minor anomáliája volt, a 11 kontroll tesvérből öt birt antiepileptikus variánsral. Az átlag születési súly magasabb volt az önmegsejtési elkövetett populációban.

Vizsgálatunk végső következtetésekenél elmondhatjuk, hogy a nagy dózisú alprazolam alkalmazása sem fetotoxicus sem neurotoxikus, sem teratogén hatással nem rendelkezik, és az érintett újszülötteknél a születési súly emelkedését tapasztalunk.

## **Medazepam**

Az 1980 és 1992 közötti időszakban 832 gravida követett el öngyilkosságot, ebből 32 használt Amagában vagy kombinációban medazepammal 12 páciensnél interuptiót hajtottak végre. 10 páciensnél koraterhes korban vetélték zajlott le. 10 gravida szülte meg gyermekét.

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

A medazepam dózisa 60 és 500 mg között mozgott (46-50 tabletta), tehát a klinikai használatnál 28-szor nagyobb dózis is előfordult az öngyilkossági kísérletnek követően. A 10 anya közül 8 követett el öngyilkossági kísérletet a terhesség 4. és 12. postconceptionumájis bete között, amely a major CA-ra vonatkozólag kritikus periódus. A 10 újszülöttnél egy főnél diagnosztizáltak enyhe CA-t, mindkét oldali inguinális herniát, amely sebészetileg megoldható volt. A beteg fő édesanyja, alkohol abúzus mellett követett el öngyilkosságot 100 mg medazepammal a 20. postconceptionális héten. A 13 kontroll testvér között egy mindkét oldali hydronephrosis szerepelt, amely a 25. héten koraszülés után magzati halálhoz vezetett. A minor anomáliákat a vizsgálat harmadik periódusában vetük figyelembe.

Öt gyermek születése esetén ebbe a szakaszba és mind az öt újszülöttnél legalább egy minor CA-t diagnosztizáltak, amelyek a következők voltak: egy lánygyermeknél nyaki, hal comb régióban elhelyezkedő, és jobb lábon levő haemangioma, egy újabb leánytól szintén haemangioma a hal lábán és a hátán, a harmadik esetben szintén leány újszülöttnél a hal karján ismételt a fent említett elváltozás volt megfigyelhető. Ez a CA a kontroll gyermekeknél nem szerepel.

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

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

Összességében megemlítendő, hogy a diazepam készítménnyel függikossági kísérletet elküvető páciensek, fiatal életkorúak egyáltalán létk. alacsony szociális körülmények között éltek voltak, legfőbbjük dohányzott és alkoholi fogyasztón rendszeresen.

A congenitális anomáliák előfordulását, kialakulását megfigyelve, elmondhatjuk, hogy a fejlődési rendellenességek zöme a magzati fejlődés ún. kritikus periódusán belül jön létre, ebből következik, hogy a létrejön egyetlen major CA (lágyéksér), amely terhesség 20. hetében történt a diazepam expozíció, nem kizárható a gyógyszerabúshoz. A nagy dózisú diazepam és a haemangiomák létrejötte közötti kapcsolat tovább vizsgálások elvégzését igényli.

### *Diazepam*

1044 önmérgezett terhes nő közül 336 (31,9%) kísérlet meg függikosságot diazepammal. Ebből a 229 terhes nőből 73 döntött úgy, hogy megszakítja a terhességét (erőbányan társadalmi okok miatt, nem nem tervezett, nem kívánt volt a terhesség), és mások a diazepam feltételezett teratogén hatása miatt. 40 terheség vetéléssel végződött 4 terhes nő ki let zárva, mert hamis elmet adtak meg, vagy elutasították a közreműködést. A maradék 112 terhes nő, aki élve született gyermekeket hozon világra, került kielemezésre. A 112 gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek közül ketten meghalt. Egy fiú a 29. terhességi héten csak 760 gramm súllyal született; és a másik halál egy halasi következménye volt. Négy gyermeket (3,6%) örökbe fogadtak.

Az öngyikossági kísérletet elküvető nők körében az átlagos anyai életkor alacsonyabb volt, ellkérve a nagy arányt a legfata'abb (19 év vagy kevesebb) korcsoportban. Azonban az átlagos születési sorrend hasonlóan mutatkozott, mind az önmérgező csoport, mind a magyar terhes nők referencia mintá a között. Az érintett gravidák csoportjában sokkal magasabb volt az egydélállé vagy alacsony szociális helyzetűel bíró nők aránya. Az önmérgező nők között 2,7-szeres volt a dohányzóék, és 9,4-szeres a rendszeresen, alkoholt fogyasztó nők aránya a magyar referencia populációhoz képest.

Bár a diazepam dózisa 75-800 mg között mozgott, az önmérgezéshez a leggyakrabban használt dózis 100 mg volt. A 112 terhes nő között 27 (23,0%) a fogantatási követő első három hónapban követelt el öngyikossági kísérletet; ez a legkritikusabb időszak a major congenitális anomáliák kialakulására. Közülük 12 terhes nő használt csak diazepamot.

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

A 9 iznált CA-val született újszülött közül csak egy rendellenesség tekintethő súlyosnak, a megfigyelt esecsemőkor pylorus stenosis. A többi 8 gyógyszer-expozíciónak kiten gyermeknél csak enyhe veleszületett rendellenességet mutattak ki, 2 születési légycékérvvel, 2 rejtett herével, 2 dorgaláhbál, 1 csipőbájsplasiával az Ónciani testis rápjár, és 1, pedig spontán záródó kamrai septum defectussal.

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

A 15 veleszületett rendellenességgel világra jött mérgezésnek kitett gyermek közül 9 anyja használt diazepamot más drogokkal az önmérgezéshez. A 10 gyermek esetében a diazepam TSD-vel és marhuánásával volt kombinálva. Ezért szükséges lenne megkülönböztetni ezen hatóanyagok hatásait, vagy vizsgálni a kölcsönhatásokat. Máseszer, a legtöbb veleszületett rendellenesség nem tekintethő a diazepam vagy más önmérgezéshez használt gyógyszer teratogén hatásának, mert az öngyilkosság kísérlet ideje nem felel az a kritikus időszak, amikor az önmérgezett anyák veleszületett rendellenességgel világra jött újszülötjeinél megfigyelt rendellenességek kialakulnak. A 27 terhes nő közül, azok, akik csak diazepammal vagy más gyógyszerrel a fogantatás követő első három hónapban kóvettek öngyilkossági kísérletet, 8 gyermekük nyíar veleszületett rendellenességgel voltak kialakulásának kritikus időszaka a terhesség első trimeszteré utána esik. A többiekrebban megfigyelt veleszületett rendellenességek, mint a velőcső záródási rendellenesség, az akkhasadék és a veleszületett keringési rendellenességek (kamrai septum defectusor kívül) nem fordultak elő.

Mivel 59, 8 érintett gyermek az anyjuk első terhessége volt, közülük csak övenháromnak voltak testvérei. Összesen 57 testvér volt; ebből 7 (8, 1 %) veleszületett rendellenességgel született. A 112 hozzárendelt testvér közül nyolcnak volt veleszületett rendellenesség. A CA-k gyakorisága diazepammal öngyilkossági kísérletet elkövetett anyák mérgezésnek kiten gyermekei között, nem volt jelentősen magasabb a vizsgált idec glam, mint a hozzájuk rendelt testvérek kontrollpárjában.

Lezárásként elmondható, hogy a terhesség alatti nagy dózisan önmérgezésre használt diazepam lehetséges teratogén hatásának vizsgálata nem mutatott magzati teratogén hatást, amikor az öngyilkosság a több vesztésűen rendellenességek kialakulásának kritikus időszakában történt.

### *Chlordiazepoxid*

Egy kivétellel mind a 88 chlordiazepoxiddal megkísérelt öngyilkosság a vizsgálat második és harmadik szakaszában történt. A 88 nő közül egy megtagadta az együttműködést, egy hamis lakcímet adott meg, 35 a terhesség megszűnését kérte (néhányan a nem tervezett és nem kívánt terhességgel kapcsolatban szociális helyzetük miatt, néhányan a gyógyszerek felírás szerinti magzati károsító hatásai miatt). 16 terhesség magzati halálal végződött (12 nagyon korai vetélés, 4 vetélés) és 75 nő élő gyermeknek adott életet.

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

Az öngyilkossági kísérletet elkövető terhes nők körében, többek voltak az alacsonyabb szociális státusszal rendelkezők illetve az egyedülálló nők. Többek voltak a dohányzók és 16, 1-szer a rendszeres alkoholfogyasztók száma a magyar terhes populációhoz képest.

A 75 chlordiazepoxiddal öngyilkosságot megkísérelt terhes nők közül 45 (47, 99%) további gyógyszereket használt az öngyilkosságra. Ezek általában más benzodiazepinek voltak, mint diazepam, nitrazepam vagy meprobam. A chlordiazepoxid dózisa 20-300mg között volt, napi 4-60 tabletta/nap felett meg, átlagosan 117±86mg (27, 1 tabletta). A 35 mérgezésnek kitért gyermek közül 12 (34, 3%) fiú, 23 lány született; a lánygyermek ilyen magas aránya eltér a várható nem aránytól, ami 18 fiú és 17 lány ( $\chi^2(1) = 1, 1; P = 0, 15$ ).

A 35 gyógyszer-expozíciónak kitért gyermek közül 6 (17, 1%) születési rendellenességgel. A 25 gravida közül 18 (51, 2%) a fogamzás máni 4 és 12 hét között kisérel meg öngyilkosságot, ami a kritikus időszak a legtöbb születési rendellenesség

kialakulásához. A 18. gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek közül négy (77, 2%) rendellenességgel született. Az egyik fiú szív- és érrendszeri rendellenességgel, mégpedig 2-es típusú pitvari septum defektsával és köldökseérvvel született: az anyja 100 mg chlórdiazepoxiddal kísérelte meg öngyilkosságát a fogamzás utáni hatodik héten. Egy, a 11. héten 100 mg chlórdiazepoxid- és 100 mg nitrazepammal öngyilkossági kísérletet elkövetett gravida leány újszülöttnél komplex légzőszervi rendellenességgel (hasadi epiglottitissal, tracheális és bal oldali bronchialis szűkülettel) és egy minor anomáliával (uvula bifida) diagnosztizáltak. Ennek a két congenitális anomáliának a kritikus időszaka átfedésben volt az önmérgezés idejével. A harmadik érintett újszülött, egy fiú, légzéskésérvvel született: az anyja a fogamzás utáni 17. héten kísérelte meg az öngyilkosságot chlórdiazepoxid- és nitrazepammal és belluóddal (butobarbitál, hyoscynamine, secóis coruti alkaloidáa). Ennek az anyján születési rendellenesség kialakulásának kritikus időszaka a terhesség tizedik hónapjában van. A negyedik gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek anyja 250 mg chlórdiazepoxid- és 250 mg nitrazepammal kísérelte meg az öngyilkosságot a fogamzás utáni 17. héten: in a pylorostomatális szűkület következtében kialakult enyhe hydronephrosist diagnosztizáltak. Ennek a gyermeknél nem volt szükséges sebészeti beavatkozásra, ennek következtében nehéz meghatározni, hogy ez az eset születési rendellenesség vagy minor rendellenesség kategóriáé-e.

Két további két gyermek akinek CA-t észlelték, olyan anyjától születtek, akik terhességük első harmada után keztek el öngyilkossági kísérletet. Ezen két újszülöttnél többszörös fejlődési rendellenességei voltak. Egy megközelítőleg 85-és 10-vel rendelkező fiúnál, négy kisebb rendellenesség mellett kétoldali droméféria diagnosztizáltak, ami teljesen helyreállíthatós, konzervatív kezelés során. Az anyja erős alkoholist és dohányos volt (20 cigarettanap) aki chlórdiazepoxid- (275 mg), diazepam- (50mg) meprobamittal (2000mg) és nitrazepammal (280mg) kísérelt meg öngyilkosságot a terhesség 16. hetében. Ennek a mérgezésnek kitett gyerekek két idősebb testvére volt.

Az egyik idősebb lányt akinek kb. 100- és 10- s volt és egy minor rendellenessége (míngol redője); a másik idősebb testvére kb. 85- és 10- s-vel és három minor anomáliával rendelkezik. Az anyja életkorára úgy ítélik, komolyan befolyásolhatja a congenitális anomáliák kialakulását. Egy másik fiúnak feletis a köbel szindrómára tipikus jellemzői voltak (EAS), ami, közepes macrocephaliát és kisebb rendellenességeket okozott kb. 75 és 10- s-vel. Az anyja egy erős alkoholist és dohányos volt, aki meprobamittal (4000mg) összekéven chlórdiazepoxid- (200mg) és folsavval (120mg), valamint nagy mennyiségű alkohollal kísérelt meg öngyilkosságot a terhesség 18. hetében. Ennek az anyjának volt

még egy idősebb fia, akinek szintén fejtájs a kohol szindrómája volt (kb. 75-80 IQ-va rendelkezett).

Egy, ha születési rendellenességből három (veleszületett agyvelőszérv, vesemedence lágyulás, FAS) nem hozható összefüggésbe a chlordiazepoxidtal. Huszonkét testvérből három (13, 6%) congenitális anomáliája születési Feknek a testvéreknek veleszületett agyvelőszérv, retentív vesise és az előbb említett fejtájs a kohol szindrómája volt. Egy másik nőtestvéremek percutaneous excavatumot diagnosztizáltak az anyja glutathimide-el kísérlet meg öngyilkosságát a terhesség 8. hetében. Ez az anya glutathimide-el (2000mg) chlordiazepoxidtal (80mg) és meprohambal (4000mg) kísérlet meg öngyilkosságát a terhesség 16. hetében és a mérgezésnek kitett lányának nem volt születési rendellenessége. A CA-k teljes arányát 17, 1%-nak menik a gyógyszer-expozíciónak kitett gyerekek csoportjában, ami 12, 6% volt a testvérek csoportjában. Az érintett újszülöttek, testvéreikkel való összehasonlításának kényszerítésben, 17, 1% és 11, 4%-ban találhatóak csak elérések.

Az születési rendellenesség arányának változása a megfigyelt csoportok között nem volt jelentős. A 35 érintett gyermeket összehasonlítva a testvéreikkel az átlagos születési súly majdnem szignifikáns csökkenést mutatott azoknál, akiknek az anyja önmérgezési követelt el (12 lányból). Ez az eltérés nyilvánvalóbb volt annak a 19 érintett gyermeknek a kiértékelésénél, akiknek az anyja csak chlordiazepoxidtal (7765 +720g) követelt el öngyilkossági kísérletet, az átlagos terhességi időtartam nem különbözött mérgezésnek kitett gyerekek és a testvéreik között.

Azon páciensek gyógyszer-expozíciónak kitett gyerekei, akik a terhességük alatt chlordiazepoxidtal kísérlet meg öngyilkosságát, intrauterin növekedési retardációja volt. Ezeket az eredményeket visszajáratolta a magas arányú alacsony születési súlyú újszülöttek aránya az érintett gyermekek között, összehasonlítva a testvéreikkel. A koraszülöttek aránya a megfigyelt esetekben hasonló volt.

Egyélműtől független kapcsolat volt az IICR tekintetében, a között a 19 mérgezésnek kitett gyerek között, akiknek az anyja csak chlordiazepoxidtal kísérlet meg öngyilkosságát. Az átlagos terhességi időtartam nem mutatott szignifikáns összefüggést a chlordiazepoxid adagjával, bár alacsonyabb volt 100-150mg használata után. Azonban az átlagos születési súly csökkenése szignifikánsan összefüggésben volt a chlordiazepoxid adagjának növekedésével (ANOVA teszt P=0, 02). A kognitív fejlettségi státusz 34 gyermeknél (kétötöt örökbe fogadtak, egy meghalt, egyet nem teszteltek a projekt első szakaszában) és 21 testvérenél mértek. A kognitív státusz megoszlása hasonló volt a



mergezésnek kitelt gyerekek és testvéreik között. Nagyon alacsony kognitív skórák (khi 75-85 IQ) egy érintett gyermeknél és egy testvérnél merült fel (mindkettőnél FAS-t diagnosztizáltak). Bár az átlagos IQ a gyógyszer-expozíciónak kitett gyerekeké magasabb volt, mint a testvéreiké, de az adaggal összefüggő kapcsolatait nem találtuk. Harmincegy mérgezésnek kitett gyerekhöz önméltóított elhelyezkedészevair

Lezárásként elmondhatjuk, hogy a terhesség alatti nagy dózisban önmérgezésre használt chlórdiazepoxid lehetséges teratogén hatásának kitartunk elvággen vizsgálata vonatult eredményekkel ján. A terhesség alatti szülési rendellenességek kialakulásának kritikus időszakáhar öngyilkosságra használt nagy dózisú chlórdiazepoxid teratogén hatására nem találunk egérmelán bizonyítékokat. Azonban tanulmányunk megmutatta, hogy az ilyen hatásnak kitelt esetben intrauterin növekedési elmaradás jelent meg, vagyis a chlórdiazepoxid fetotoxicus, TIGR-t okoz, ami a kis születési súllyal vitágra ján úszülöttek magas aránya bizonyít. Nem volt megfigyelhető a nagy dózisú chlórdiazepoxid esetében fejlődési neurotoxikus hatás, valójában a mérgezésnek kitett gyermekek élézési intelligenciaszintje magasabb volt, mint testvéreiké.

### *Nitrazepam*

Az 1044 gravidából, aki öngyilkossági kísérlet követően el 107 (10, 2 %) használt nitrazepam számmazékot önmagáhar vagy kombinációjában más gyógyszerekkel, 7 visszautasította az együttműködést, 47 páciens megszarkaranta terhességét, 16 páciensnél csak kémiai terhességi diagnosztizáltak. 3 spontán abortus következett be, 47 gravidán élő gyermeket szült a projekt 2. és 3. periódusában.

Az átlag életkori alacsonyabbnak merték az érintett csoportban, több primipara, és ugyanakkor több 3 vagy annál több gyermekkel rendelkező páciens követünk. Az egyedülálló és alacsony szociális státuszú asszony is nagyobb arányban fordult elő, az „öngyilkos” csoportban. Többesrörés arányban találkozhattunk a dohányzókkal és alkoholfogyasztókkal is. A 42 páciensből 22 más gyógyszer is használt az önmérgezéshez. Főleg benzodiazepin számmazékokkal, mint diazepam (11 páciens), 2 icthes asszony nitrazepam, diazepam kombinációt használt alkoholfogyasztás közben.

A 42 élve született gyermek közül 27 fiú és 15 lány született, 13 esetben diagnosztizáltak CA-t. A 42 asszonyból 24 kísérlet meg öngyilkosságot nitrazepammal önmagában vagy kombinációjában a 4. és 12. postconceptionális hét között, amely a CA-k szempontjából kritikus periódus. Ezek az újszülöttek CA-val születtek.

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

A többi 6 újszülöttnök 3 izolált, 3 multiplex CA-va: rendelkezett. A 3 izoláltból 2 légycsérve, egy bronchus stenosisra figyelhetünk meg. A 3 multiplex elváltozástól egy 75-ös 10-jú gyermek a FAS-típik jeleit mutatta, pes equinovarus mellett, édesanyja, aki alkoholistá volt és erős dohányos, a terhesség 75. hetéig vett be 200 mg nitrazepamot és 100 mg diazepamot (a gravida korábbi gyermekei is a FAS jeleit mutatták). A második multiplex malformációval bíró gyermek elváltozásai is a FAS-ra utának: enyhe microcephalia, pes equinovarus, édesanyja a terhesség 16. hetéig követett el öngyilkossági kísérletet 3 gyógyszer kombinációjával. A multiplex elváltozások közül a harmadik gyermeknél szintén pes equinovarus látható, 4 minor anomáliával együtt, édesanyja alkoholistá volt és 5 gyógyszer kombinációjával követett el az önmérgezést.

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

A gravidák, akik nitrazepammal kiegészítve elöngyilkossági kísérletet a korábbiakhoz hasonlóan nagyívűen fiatalok, alacsony szociális státuszúak, egyedül éltek, alkoholfogyasztók, és dohányosok voltak. Vizsgálatainkban a CA-k per centázékban voltak jelen az érintett populációban a kontroll testvérekkel szemben (30 vs 7%), sajnos azonban vizsgálataink bizonytalan pontja az édesanyák életvitelével, elsősorban az alkoholfogyasztással kapcsolatban.

A CA-k prevalenciája az alkoholfogyasztó anyák között akik nitrazepammal önmagában vagy más gyógyszerrel követnek el önmérgezést 45-50% volt, míg ugyanez az arány 25% volt az alkoholt nem fogyasztó anyák gyermekei között. Feltehetően az interakció a nagy dózisú nitrazepam – valamint a diazepam- és az alkohol között, a fennmaradó hatási tekinve. Ezt tovább erősíti, hogy a kontroll testvérek között csak egy szenvedett FAS-ban. Negyedszer meg kell említeni, hogy a megfigyelt 13 CA nem mutat jellemző eloszlást, hiszen a megszokott és súlyos CA-k (vitámok, fejlődés-zavarok) rendellenességek, ajak-és szájadékos hasadék) nem jelentek meg. Végtül a 9 izolált CA között

legalább 7 (de a másik 7 légszűrőszerv elterjedés is tulajdonképpen ide tartozik) mind a musculo-sceletalis rendszer elváltozásai voltak, és ebbe a körbe illeik be a 4 multiplex CA-val rendelkező gyermekben ismételt pes equinovarus és 3 gyermekben előforduló trinit anomália, a rectus diastasis is.

Vizsgálati eredményeink és Belenkaya és társai, valamint Yang P-T és társai (2008) által közölt publikációik további hipotézisekre sarkallnak. Egyrészt a nagy dózisi nitrazepam (egyedül vagy diazepammal kombinálva) felhalmozódhat a magzati sejtekben és a mesenchymális sejtek fejlődésének zavarát okozhatja. Más részről meg kell említeni a csont és izomszövet fejlődéséhez fontos szerepet játszó Wnt fehérjéket, amelyek működését egy speciális recycling rendszer az ún. *scrammer* komplex (RC) irányítja. Amennyiben az RC károsodik a Wnt-4 szállító transzport fehérje, az úgynevezett Wntless receptor instabilná válik és lebomlik, ez a későbbiekben a magzati fejlődését is károsíthatja. Ha hipotézisünk helyes, az ún. *kritikus periódus fontossága csökken*, hiszen az említett CA-k egy a magzati mesenchyma sejtek fehérjészintéziséreket általános zavarának következményei.

## Következtetések

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

2. Az ősi benzodiazepin származék közül az ispraznam, medazepam, chloridiazepoxid és diazepam vizsgálata után kijelenthető, hogy CA-k gyakorisága az öngyilkossági kísérletek elkövető anyák mérgezésnek kitett gyermekei között nem volt jelentősen magasabb a vizsgálat ideje alatt mint a hozzájuk rendelt testvérek kontrollcsoportjában. A nitrazepam hatását vizsgálva feltételezhető az a közhely, történelmi interakció a fenotiazin hatás tekintve illetve a musculo-sceletalis rendszer érintetisége, de ennek megerősítése további vizsgálatokat igényel. A terhes nők, akik öngyilkossági kísérletek követek el ugyanolyan jellegzetes karakterisztikai mutatók, vagyis legfőbbjük *hisztis* volt, egyedülálló, alacsony szociális státusszal. Mindemellett tragikus arányban cigarettázók és fogyasztók a közhely.

## Megbeszélés

Az öngyilkosság kísérletek jelentősen növekedtek a XX. században, a regisztrált esetek aránya elérte az évi 0,38%-ot Bosonban 1964 és 1992 között és a 0,23%-ot Budapesten az 1990-es években. Az önmérgezés aránya szintén drámai növekedést (90%-ot) mutatott az összes öngyilkossági kísérlet között. Az ehhez eredő „önmérgező-járó any” napyonb társadalmi egészségi problémát okozott. Jelen a fiatal nők körében. Szerencsére az önmérgezők idősebb száma jelentősen növekedett a hatékonyabb orvosi kezelések köszönhetően. Mindamellett az önmérgezés hosszú távú hatással, beleértve a gyógyszerrek potenciális teratogén és mutagén hatásait, orvosi és köznyelvi szempontokra adnak okot.

A vizsgált *teratológiai modell* crösszegei a következők: 1) Nyilvánvaló a hasonlóság az olyan állatkísérletekkel, ahol nagy dózisi tartományok he egyszerre a vemhesség egy meghatározott napján vagy egy relatíve rövid vemhesség során. 2) A terhes nő kórházba kerül, ezért minden adati orvosiilag rögzítésre kerül, ami felhasználható a gyógyszer potenciális emberekre gyakorta teratogén hatásának becslésére. 3) Ha nem történik szülési terhelés napyon nagy dózis bevétele után a kritikus időszakban, akkor ez azt feltételezi, hogy a gyógyszer emberekre nem teratogén. 4) Dózis-függő kapcsolatok érzékelhetők ki, ez fontos kritérium a kísérleti teratológiában, ami nem gyakran tartalmaznak klinikai körülmények között. 5) Nyilvánvaló, hogy egy gyógyszer napi adagjának bevétele száz terhes nőnél nem egyaráz, mert szélsőséges adag hatása egy terhes nőnél, a teratogén gyógyszerek jártasmen köszönhetően szerinti hatása miatt.

2.11. Az önmérgező modell kritériai szintén nyilvánvalók.

1. A gravidák száma, akik öngyilkosságot kíséreltek meg megzavarik embryonális fejlődésének kritikus időszakában, relatíve alacsony. Csak nemzetközi együttműködés keretében lehet elég terhes női lakóni, akik meghatározott gyógyszer használják, hogy megfelelő statisztikai elemzéshez jussunk.
2. A legelső terhesség megakad a terheség korai szakaszában megkísérelt öngyilkosság után, ez megakadályozza a szülési terhelésnek vizsgálni ezeket a magzatokról.
3. Az önmérgezéshez gyakran többféle gyógyszer használják, és nem könnyű szétválasztani ezek hatásait. Bár lehet, hogy megfelelő statisztikai módszerekkel, ez megvalósítható. Alacsony valószínűséggel elképzelhető, hogy az egyik gyógyszer hatástalanítja egy másik gyógyszer teratogén hatását, amíg számos példánk tudunk különböző gyógyszerek szimultánosan erősítik a teratogén hatást.
4. Számos gyógyszerrel tükán vagy soha nem használják önmérgezésre.

5. Hátár idején lenne megbeszélni a gyógyszer hatékonyságát, csak a bevitt mennyiséget ismerjük, és a gyógyszer hatása függ a bevittől és az orvosi ellátás közötti eltelő időtől, valamint a kezelés hatékonyságától is. Az önmérgező betegek klinikai tünetei segíthetnek megbeszélni a mérgezés súlyosságát.
6. Az öngyilkosságot megkísérelő terhes nők fiatalabbak és a társadalmilag ritkábban homogének, ezért nem képviselik a terhes nők heterogenitását.
7. Számos terhes nő, aki öngyilkosságot kísérel meg, már eleve gyógyszeres kezelés alatt áll, dohányzik, alkoholt fogyaszt és az önmérgezés maga is gyakran tüntet alkoholfogyasztással jár együtt. Ezeknek az életviteli faktoroknak az aránya az önmérgezett terhes nőknél sokkal magasabb mint a Magyarországi terhes nők populációjának egészénél. Hár ezek az információk anyai információkon alapulnak, ami nem megbízható (általánosságban elhagatható); a teresség alatti dohányzás és alkoholfogyasztás kérdésében.
8. Rendkívül nehéz megfelelő feltételeket találni ezeknek a nagyon specifikus veszélyeztetett terhes nőknek és a veszélyeztetett gyerekeknek, bár a tapasztalataink ezt mutatják, hogy a rákossági feltételei jók.
9. A vizsgálatokhoz három típusú közötti némi módszertani eltérés található, a folyamatosan levő eredmények és a pénzügyi lehetőségeinket tükröző ismereteink szerint hasonló projektek adatait nem publikálták, és nemzetközi használathoz szükséges lenne egy standardizált eljárás kidolgozása.
10. Ezeknek az önmérgezett nőknek a tanulmányozása felvet etikai (önkéntes részvétel) és politikai (p. szociális-gazdasági etikai) aggodalmakat, de ezek mellett az ilyen magasan veszélyeztetett lakosság felbecsülése orvos- és szociális segítséget biztosíthat a számukra. Például speciális szülés ellátást biztosíthatunk, az általunk ismert önmérgezett nőknek.

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

## Közvetlen nyilvánítás

A feladatot elkészítéséért nyújtott segítségért számos embernek tartozom köszönetem. Elsősorban Paőr Artúr professzor úrnak, Ács Nándor és Bárhidy Ferenc tanár úrnak, akik folyamatosan tanácsokkal segítettek munkámat. Kisszacher László dékán úr nyertesnek és Bódis László professzor úrnak, hogy megismerjem segítségével és figyelmével Czeizel Endre tanár úrnak és munkatársainak külön köszönetem tartozom, akik a vizsgálatok elvégzésében és kiértékelésében meghatározó segítséget nyújtottak, és dolgozóimnak minden támogatást Czeizel tanár úr közvetlen segítségével tudtam kihozni szeretném megköszönni feleségemnek, szüleimnek az a sok segítséget és támogatást, hirtelen reál élezesatot, amely nélkül ez a munka nem készíthető volna el.

## Értekezés közvetlen kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

1. No association found between use of very large doses of clonazepam by 112 pregnant women for a suicide attempt and congenital abnormalities in their offspring  
J Gida, N Ács, F Bárhidy, and AE Czeizel  
*Toxicology and Industrial Health Feb 2008, vol 24, pp 29 - 30*
2. A study of the teratogenic and fetotoxic effects of large doses of clonazepam used for self-poisoning by 55 pregnant women  
J Gida, N Ács, F Bárhidy, and AE Czeizel  
*Toxicology and Industrial Health Feb 2008, vol 24, pp 41 - 51.*
3. An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy  
J Gida, N Ács, F Bárhidy, and AE Czeizel  
*Toxicology and Industrial Health Feb 2008, vol 24, pp 53 - 66*
4. A study of the effects of large doses of meprobamate used for self-poisoning in 10 pregnant women on fetal development  
J Gida, N Ács, F Bárhidy and AE Czeizel  
*Toxicology and Industrial Health Feb 2008, vol 24, pp 61 - 65*
5. Self-poisoning during pregnancy as a model for teratogenic risk estimation of drugs  
AE Czeizel, J Gida, D Petik, G Tittmann, and P H Póh  
*Toxicology and Industrial Health Feb 2008, vol 24; pp 11 - 28*

Függetl. nem az értelemezés időmunkájában megjelent közlemények

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

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

In: Kurjak A, Chervenak FASedat

*Proceedings of the 7th World Congress of Perinatal Medicine, Zagreb, Croatia, September 21-24, 2005, Bologna, Medimond Mondini Editore, 2005* pp. 427-432

*Könyvfelvezet Kongresszusok kiadvány (Proceedings) Tudományos (KPA-Main 1072180)*

2. A trophoblast implantatio szerepe a terhesség kimenetelében

Valent S, Gidai J, Tóth P, Paulin F

*NŐGYÓGYÁSZATI ÉS SZÜLÉSZETI TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 4: 44- (2002,*

*Abstracts és más. folyóiratban Tudományos (KPA-Main 1072397)*

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

Valent S, Tóth P, Gidai J, Paulin F

*F FETAL DIAGN THER 17: 36- (2002) Abstracts és más. folyóiratban Tudományos (KPA-Main 10723A7)H- 1053*

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

Valent S, Tóth P, Gidai J, Paulin F

*J SOC GYNECOL INVEST 10: 404- (2003) Abstracts és más. folyóiratban Tudományos (KPA-Main 1072385) H- 2 291*

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

Valent S, Tóth P, Gidai J, Paulin F

*PLACENTA 24: A9- (2003) Abstracts és más. folyóiratban Tudományos (KPA-Main 1072386)*

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

AE Czeizel, István Dudás, János Gidai, Erzsébet Páto

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

\* Population-based case-control teratogenic study of hydroxyprogesterone treatment during pregnancy

AE Czeizel, János Gidai, István Dudás

*Congenit Anom* 2006; Vol 46, 194-8