

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József
Programvezető: Prof.Dr. Bódis József
Témavezető: Prof.Dr. Ács Nándor**

**A férfi nemi-szerv két gyakori congenitalis
abnormalitásának(hypospadiasis és rejtettheréjűség)
kóreredeti vizsgálata**

Doktori Ph.D. értekezés

Dr. Mavrogenis Stelios

Pécs, 2016

Bevezetés	4
1. A fejlődési rendellenességek fogalma, népegészségügyi jelentőségük	6
1.1 Gyakoriságuk	6
1.2 Súlyosság	6
1.3 Kórokok	7
1.4 Klinikai manifesztáció	7
1.5 Közegészségügyi jelentőségük	8
2. A kórerediti vizsgálatok módszerei	8
2.1 Állatkísérletek	8
2.2 Klinikai vizsgálatok	9
2.2.1 Esetismertetések (case report)	9
2.2.2 Esetsorozatok (case series)	9
2.3 Epidemiológia	9
3. A vizsgálatok célkitűzései	11
4. Vizsgálati anyag és módszer	11
4.1 A Veszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása	11
4.1.1 A VRONY feladatai és célkitűzései	12
4.2. A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete	13
4.3 Az elemzett expozíciók bemutatása	17
4.4 Az adatok elemzésének főbb elvei	17
5. Hypospadiasis	21
5.1 Hypospadiasis születéskori gyakorisága	23
5.1.1 IHS esetek születési adatai	31
5.2 Az IHS esetek anyjainak demográfiai-társadalmi jellemzői	34
5.3 Terhességi komplikációk	36
5.4 Az anyai betegségek	39
5.4.1 Eredmények	39
5.4.2 Értékelés	41
5.5 Gyógyszerek	42
5.5.1 Értékelés	46
5.6 A nagy dózisú folsav védőhatása az IHS kialakulására	47
5.6.1 Eredmények	48
5.6.2 Értékelés	50
5.7 Az IHS előfordulása 4 fivérben	52

5.7.1	Az esetek ismertetése	53
5.7.2	Értékelés	55
6.	Rejtettheréjűség	56
6.1	Az IUT gyakorisága Magyarországon	58
6.1.2	A valódi rejtettheréjűségben szenvedő fiúk születési adatai	63
6.1.3	Vizsgálati anyag és módszer	64
6.1.4	Eredmények	64
6.1.5	Értékelés	67
6.2.	Az anyák demográfiai-társadalmi adatai	68
6.3.	Az anyai faktorok (betegségek és gyógyszerek) szerepe az ITUT kórereditében	73
6.3.1.	Vizsgálati anyag és módszer	73
6.3.2.	Eredmények	73
6.3.3	Értékelés	81
6.4.	Hypoplasiás herék egy férfiban, akinek 46, XX male szindrómája van SRY pozitivitással	83
6.4.1.	Esetismertetés	84
6.4.2	Értékelés	86
7.	Összefoglalás	87
7.1.	Hypospadiasis	87
7.2.	Rejtettheréjűség	91
	Köszönetnyilvánítás	95
	Saját közlemények, előadások:	96
	Az értékezést alapjául szolgáló közlemények	96
	Az értékezést alapjául szolgáló könyvfejezet	97
	Az értékezést alapjául szolgáló előadások:	97
	Az értékezésben használt rövidítések jegyzéke	98
	Irodalomjegyzék	99
	Doktori értekezés nyilatkozat a dolgozat eredetiségéről	112

Bevezetés

Urológusklinikusorvosként régóta készültem a Ph.D tudományos fokozat megszerzésére, de az egyébként számos szempontból nagyon értékes beteganyagunkat nem éreztem tudományos értékelésre alkalmasnak a progresszív ellátásból adódó szelekció miatt. Egy engem felkereső család fiaiban a hypospadiasis meglepő halmozódást mutatott úgy, hogy ennek az egészséges házaspárnak mind a négy fiae rendellenességben szenvedett. Genetikai értékelhetőségük érdekében (mivel a házaspár további terhességet tervezett) felkerestem Dr. Czeizel Endre orvos-genetikus professzort, és kértem, hogy fogadja a családot genetikai tanácsadójában. Ez megtörtént és a kapcsolatfelvétel során ő vetette fel, hogy értékeljem a magyarországi Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelet (FREKF) anyagában szereplő hypospadiasisban és rejtettheréjűségben szenvedő eseteket.

Dr. Czeizel Endre professzormunkacsoportja ugyanis az 1970-es években alapos genetikai epidemiológiai vizsgálatokat végzett e két rendellenesség kóreredetének tisztázása érdekében, de később e két gyakori és nemzetközileg sokat vizsgált rendellenességet a szakemberek Magyarországon még nem értékelték teljesen. Czeizel professzor különösen fontosnak tartotta a hypospadiasis és rejtettheréjűség kóreredetében a vitatott kérdéseket továbbvizsgálni. Ennek érdekében felajánlotta, hogy rendelkezésemre bocsátja a FREKF anyagából, az ő vezetése mellett 1980 és 1996 közötti években összegyűjtött afejtirendellenességekadatait. Örömmel fogadtam ajánlatát és felkeresem Dr. Ács Nándor Professzort, a Semmelweis Egyetem II. Női és Szülészeti Klinikájának Igazgatóját, hogy legyen segítségemre e téma kidolgozásában, különösen a szülészeti események értékelésében. Együttműködését és támogatását elnyerve az ő vezetésével hozzáfogtam a munkához.

Első lépésként a Czeizel professzor által ajánlott genetikai és epidemiológiai szakkönyveket tanulmányoztam át, hogy beleássam magam a fejlődési rendellenesség témába. Itt szerzett tudásomat röviden értekezésem I. és II. fejezetében foglalom össze.

Második lépésként megfogalmaztam a kutatás célkitűzéseit, melyeket a III. fejezetbe foglaltam. Tájékoztattam továbbá a FREKF módszertanában és anyagában, mely ismereteimet a IV. fejezetben prezentálom.

A FREKF közkincsnek számító anyagának gondozója, Vargha Erika rendelkezésemre bocsátotta e két congenitalis abnormitás munkámhoz szükséges adatait. Ezen orvosi adatok feldolgozását elvégeztem Ács és Czeizel professzor segítségével, majd felkértem a témában jártas matematikusokat a korszerű matematikaelemzésre. Ezt követően írtam meg azokat a tudományos közleményeket, amelyek ellenőrzésére Ács és Czeizel professzor urakat kértem meg, akik hasznos tanácsaikkal segítették a végleges cikkek elkészítését. Ezeket a cikkeket a témákhoz kötődő nemzetközi szaklapoknak küldtem el, melynek eredményeként további segítséget kaptam lektoraik kritikáin és javaslatain keresztül. Kutatásaim magyar nyelvű publikálására csak ezt követően vállalkozhattam, mivel az impakt faktorral rendelkező nemzetközi folyóiratok követelményrendszere szerint nincs mód az adatok párhuzamos közlésére. E Ph.D értekezésben lényegében a korábban megjelent közleményeink magyar nyelvű bemutatására vállalkozom. A közleményekben én voltam az első szerző, de mivel segítőim hozzájárulását nem hagyhattam figyelme kívül, őket szerzőtársnak felkértem. A kutatásaink eredményeinek közlésekor fentiekre tekintettel többes szám első személyt használtam, míg e Ph.D anyagának megírása a saját munkám, így azt saját nevemben prezentálom.

A hypospadiasisos esetekkel kapcsolatos kutatásainkat a PhD értekezés V. fejezetében foglalom össze.

A Ph.D értekezés VI. fejezete a rejtettheréjűség kutatásával kapcsolatos kutatásaink legfontosabb eredményeit tartalmazza.

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

1. A fejlődési rendellenességek fogalma, népegészségügyi jelentőségük

A fejlődési rendellenességek, más néven congenitalis anomáliák 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 congenitalis anomáliákon belül az alaki (strukturális vagy morfológiai) rendellenesség neve congenitalis abnormitas (CA), aminem foglalja magába az olyan funkcionális anomáliákat, mint értelmi, látási, hallási fogyatékoság. A CA-k csoportba sorolása számos rendező elv alapján történhet.

1.1 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). E 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, kamrai szívsvény hiány, rejtettheréjűség, 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 magába.

A ritka CA-k közé a 0,01-0,099‰ közötti gyakoriságúak tartoznak.

A nagyon ritka CA-k előfordulása ritkább 0,01‰-nél.

A PhD dolgozatomban értékelt két CA a gyakori CA-k közé tartozik.

1.2 Súlyosság

A legsúlyosabb kategóriát az élettel össze nem egyeztethető, letális CA-k alkotják (előfordulásuk: 6,1/1000). A súlyos CA-k az életet veszélyeztetik, és feltétlenül orvosi beavatkozást igényelnek (előfordulásuk: 19,3/1000). Az enyhe CA-k csaknem teljes mértékben gyógyíthatók, de itt is szükséges az orvosi beavatkozás,

mivel annak hiányában maradandó fogyatékoság maradhat hátra (előfordulásuk: 39,9/1000).

A minor anomáliák olyan szokatlan morfológiai megnyilvánulások, amelyeknek nincs komolyabb egészségügyi következményük, inkább normál variánsnak, vagy extrém variációnak tekinthetők. Éppen ezért nem soroljuk ezeket a CA-k közé. Ezeknek az önmagukban ártalmatlan „kis jeleknek” a gyakorisága azonban magasabb olyan embereknél, akiknek CA-juk van. Többszörös előfordulásuk önmagukban is fejlődési zavarra utalhat, ezért az ilyen újszülötteknél gondos vizsgálat szükséges az esetleges egyéb rendellenességek feltárása érdekében.

A hypospadiasis és a rejtettheréjűség az enyhe CA-k közé tartozik, noha a hypospadiasis súlyossági foka számottevően befolyásolja a férfi későbbi életminőségét.

1.3 Kórokok

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

Ha létrejöttüknek genetikai oka van, a fejlődés elsődlegesen kóros irányú, ebben az esetben malformációról beszélünk. Amikor a CA-kat külső (teratogen) okok idézik elő, a primeren normálisan fejlődő szerv másodlagosan destrukciót szenved, ekkor diszrupció a nevük. Ha a normálisan fejlődött testrész (maternális) mechanikai hatásra szenved elváltozást, e 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. Mind a hypospadiasis, mind a rejtettheréjűség multifaktoriális kóreredetű.

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

1.4 Klinikai manifesztáció

Klinikai megjelenés szerint a CA-k két fő csoportra oszthatók: izolált és multiplex esetekre (Czeizel et al., 1988). Izolált rendellenességeknél egyetlen szerv vagy szervrendszer zavara alakul ki. Az izolált CA-kon belül elkülönítjük az egyes (szingl), szekvens (amikor a primér CA-hoz másodlagos CA-k csatlakoznak, pl. spina bifidához hydrocephalus) és komplex (pl. a szíven belüli többszörös CA-k, mint a Fallot tetralogiában) CA-kat. Multiplex rendellenességeknél kettő, vagy több,

egymástól független szerv CA-ja alakul ki egyazon személynél. Hátterükben kromoszóma-rendellenesség, 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, akkor a magyar szakirodalomban „kór”-ról beszélünk (pl. Down-kór).

1.5 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, 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.

CA-k olyan defekt állapotot jelentenek, amelyeknél teljes gyógyulás csak ritkán valósítható meg, így az optimális megoldás a megelőzés, a primer prevenció. A CA-k megelőzése három jól körülhatárolható területre bontható. Az elsődleges (primér) prevenció magába foglalja az ártalom létrejöttének megakadályozására irányuló tevékenységeket. A másodlagos (szekundér) prevenció olyan születést követő beavatkozást jelent, amely korigálja a CA-t (ilyen például a rejtettheréjűséggel született fiúk kezelése humán koriogonadotropinnal). Korábban a terhesség 20-22. hét előtt felismert súlyos CA-smagzatok terhesség megszakítását 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.

2. A kórerediti vizsgálatok módszerei

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

2.1 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 CA-kat előidéző külső tényezők alapvető eltérést mutatnak az ember és a különböző állatfajok között. Az emberi magzatoknál CA-kat okozó thalidomid (Contergan) például patkány kísérletekben 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.

2.2 Klinikai vizsgálatok

Az első orvosi hozzájárulások a CA-k kórereditének megismeréséhez klinikai megfigyeléseknek köszönhető, itt ezeknek két csoportját emelem ki:

- 2.2.1 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.
- 2.2.2 Esetsorozatok (case series): Bizonyos betegségekben szenvedő esetekegyüttes értékelése alkalmas megfelelő kontroll csoporttal összevetve a kórokok feltárására. Ilyenkor a legnagyobb gond a kiválasztási torzításból adódik, hiszen kórházba már csak a legsúlyosabb esetek kerülnek, akikhez nehéz megfelelő kontrollokat találni.

2.3 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

törekcsenek. A magyar Veleszületett 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. a témánkszemponjtából fontos CA-k kialakulásának kockázatát, vagy sem. Ezek lehetnek un. ad hoc epidemiológiai kutatások vagy un. surveillance (amit felügyeletnek fordítanak le magyarra) rendszerek anyagának értékelései.

Az elemző epidemiológiai módszerek közül az *eset-kontroll vizsgálat* a leggyakrabban hasznosított. Ezt alkalmaztuk a mi kutatásainkban is. Az eset csoportba vizsgált CA-ban szenvedő alanyokat vontuk be, akiket olyan kontroll csoporttal 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 meghatároztuk a CA-k kórereditében szóba jövő ártalmas hatások (un. expozíciók) gyakoriságát, és ebből következően az expozíció és a vizsgált CA között fennálló kapcsolat erősségét („kockázatát”).

Előnyei:

- a) olcsó, gyors és könnyű kivitelezés,
- b) a leghatékonyabb módszer, mellyel alacsony előfordulási gyakoriságú betegségek (pl. CA-k) vizsgálhatók,
- c) több expozíció mérhető,

Hátrányai:

- a) a vizsgálati személyek visszaemlékezésének torzító hatása (recall bias),
- b) kontrollcsoport kiválasztásának nehézségei (selection bias),
- c) a kockázat indirekt módon becsülhető,
- d) általában csak egy kimeneteli változót elemezhet.

Az elmúlt században elsősorban az eset-kontroll vizsgálatokat alkalmazták a teratogén faktorok feltárására. A világon először hazánkban hoztak létre a CA-k kutatását szolgáló teljes népességre alapozott eset-kontroll adatbázist, az un. Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletet (FREKF-t). Nagyságával csupán két hasonló adatbázis vetekszik, az amerikai Slone Epidemiológiai Központ

adattára, amely 1976 és 1998 közötti adatokat tartalmaz, illetve a spanyol ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) adatai, amely 1976 és 2005 között közel 37000 CA esetet tartalmazott.

A katasztrófa epidemiológiai módszer olyan különleges események (pl. terhességalatti gyógyszeres öngyilkossági kísérletek) értékelésére vállalkozik, amelyek szinte a kísérletes vizsgálatokhoz hasonló előnyökkel járnak (Czeizel et ál., 2008).

3. A vizsgálatok célkitűzései

PhD témám a fiúk két leggyakoribb CA-jának, a hypospadiasisnak és a rejtettheréjűségnek vizsgálata volt a magyarországi Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF) adatbázisában, még pedig három előzetesen megfogalmazottcélkitűzéssel:

- a) E CA-k változatos megnyilvánulása alapján klinikailag fontos a hypospadiasisos és a rejtettheréjű esetek definiálása.
- b) A hypospadiasisban és a rejtettheréjűségben szenvedő esetekmagyarországi születéskori gyakoriságának újra elemzése, mivel a korábbi közlemények szerint ezek emelkedő tendenciát mutattak.
- c) E két CA kóreredetének kutatása annak érdekében, hogy a várandósság alatti anyaibetegségek és az ezzel kapcsolatos gyógyszerkezelések játszanak-e szerepet kialakulásukban, hiszen megelőzésük csak kóreredetük ismeretében remélhető.
- d) Igyekeztem a magyar orvosi szaknyelvet használni, ezért a cryptorchismusnak nevezett CA-trejtettheréjűségnek nevezem, illetve az angol megnevezés (undescended testis) alapján az UT rövidítést is használom. A hypospadiasis magyar megnevezését: húgycső-hasadék ritkán használják, ezért inkább az orvosi nomenklatúrát használom és HS-nek rövidítem.

4. Vizsgálati anyag és módszer

4.1 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 = fókakezű) 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.

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

- a) Szülészeti intézmények, ahol a CA-val sújtott gyermekek születnek
- b) Gyermekgyógyászati intézmények, ahol a CA-val sújtott gyermekeket kezelik
- c) Kórbonctani intézmények. A CA-val sújtott csecsemő-halottak éshalvaszületések esetén a patológusok jelentenek, és a boncjegyzőkönyv részletes másolatát megküldik a VRONY részére
- d) 1984-től a magzati diagnosztikai központokban felismert magzatirendellenességeket is bejelentik.

4.1.1 A VRONY feladatai és célkitűzései (Czeizel, 1997):

- a. Az egyes bejelentett CA-k előfordulási gyakoriságának meghatározása.
- b. Az esetleges idő-, és térbeli halmozódások korai felismerése, az okokfeltárására 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. Ezt a jelenséget a férfiak reprodukciós képességében világszerte észlelt hanyatlás egyik jelének tulajdonították (Czeizel et al., 1986). 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 triszomiát okozó) hatásának felismeréséhez vezetett (Czeizel et al. 1993).

- c. Éves jelentés keretében tájékoztatják a hazai szakembereket és bejelentőintézményeket a CA-k hazai gyakoriságának alakulásáról.
- d. Az orvosi ellátás támogatása a várható CA-s esetek becslése alapján. AVRONY segítségével például becsülhető volt a cardiovascularis CA esetek gyakorisága (1% körüli érték), melynek ismeretében növelték Magyarországon a szív-műtési kapacitást.
- e. 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 életév-veszteséget és károsodott életév-mennyiséget.
- f. Az új genetikai ártalmak alakulásának mérése („monitorozása”).
- g. A VRONY adatbázis tudományos kutatásra történő hasznosítása. A VRONY, mint közkinccs, alapadatokat szolgáltat a tudományos kutatómunka számára, és kölcsönösen együttműködik a civil beteg-szervezetekkel.
- h. 1980 és 1996 között a szülők kérésére tíz CA-csoportban ún. szülői értekezleteket tartottak, s e 10 csoport között szerepeltek a férfi nemiszervi CA-k is. Ezeken a szülői értekezleteken a VRONY munkatársai tájékoztatták a szülőket gyermekük CA-jának feltételezett okairól, valamint a következő terhesség estére az ismétlődés kockázatáról, majd meghívott szakemberek megvizsgálták a gyermekeket s, ha szükséges volt, további vizsgálatokat, illetve kezeléseket ajánlottak. Mindez sokat segített a CA-k diagnózisának megerősítésében, illetve pontosításában (pl. egy- vagy kétoldali).

4.2. A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete

A VRONY alkalmasnak bizonyult az 1969-ben megfogalmazott célkitűzések teljesítésére. Az esethalmozódásokértékelésekor 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 ezen eredmények időleges megküldését is kérik 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. Ez 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 és amelynek a kóreredete elég jól ismert, ráadásul nincs különösebb klinikai jelentősége. Ilyen az Ortolani-pozitivitásra alapozott csípőficam-hajlam, a congenitalis inguinalis sérv és a nagy 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 kóreredetük 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 referencia csoport 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 Népeségnyilvántartó Intézetének segítségével, akiknek nem volt CA-juk, azonos neműek voltak az esettel, ugyanazon a héten születtek, és a szülők ugyanabban a régióban laktak. 1986. és 1992. között minden CA esethez három kontrollt választottak, mivel a kontrollok számának növelése javítja az eredmények megbízhatóságát, a statisztikai vizsgálat erejét. 1992 után azonban már nem volt anyagi támogatás a harmadik kontroll alkalmazásához.

Minden édesanyának postán küldtek egy, a kutatás lényegét és fontosságát leíró 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 adatbázisában az esetleges teratogén hatások feltárásához szükséges expozíciós adatok három forrásból származtak:

- a. Prospektív adatok, orvosi dokumentáció. Az esetek és a kontrollok szüleit megkérték a terhességgel, a szüléssel és az újszülöttel kapcsolatos valamennyi orvosi eredeti dokumentáció (várandósgondozási könyv, zárójelentések stb.) vagy másolatának a megküldésére. Az eredeti dokumentumokat 4 héten belül visszaküldték.
- b. Retrospektív, anyától származó információk. Az édesanyákat egyszeresített, nyomtatott kérdőív kitöltésére kérték fel, amely többek között az anyai jellemzőket (életkor, 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 emlékezzete

felfrissítése érdekében a kérdőív kitöltése előtt olvassa el a mellékelt gyógyszer és betegség listát.

- c. 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.

A nem válaszolók családlátogatása során szerzett információk. A CA-valszületett 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 információkat 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.

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, így jövőbeli célunk ezeknek az adatoknak az elemzése lesz.

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 válaszadás és

11,0%-ot családlátogatás révén. Az esetek és a Down-kóros kontrollok édesanyjai 98,4%-ban járultak hozzá gyermekük 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. A FREKF 1997. és 2002. között újabb 7079 CA eset és 14448 kontroll adatait foglalja magába.

4.3 Az elemzett expozíciók bemutatása

Céljaink között az alábbi expozíciók vizsgálata szerepelt:

- a. a két vizsgált CA kritikus időszakában jelentkező heveny anyai betegségek elemzése,
- b. az idült anyai betegségek vizsgálata,
- c. a két vizsgált CA kritikus időszakában szedett/adott anyai gyógyszerek teratogenitásának elemzése,
- d. terhességi vitaminok (elsősorban folsav) hatása a különböző CA-k kialakulására,
- e. a szülők szociális helyzetére utaló változók feldolgozása: anyai életkor, családi állapot, foglalkozás.

4.4 Az adatok elemzésének főbb elvei

A CA-k elemzése során 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. Elemzéseink kivitelezése előtt a következő problémákra próbáltunk megfelelő megoldást találni:

- a) Kritikus időszak kiválasztása: Nagyon fontos a vizsgálat megkezdése előttfigyelembe venni, hogy a különböző CA-k más és más időszakban alakulnak ki (Czeizel, 2008), így elsősorban az ebben a „kritikus” időszakban jelentkező expozíciók vizsgálatára kell koncentrálnunk.
- b) Az un. torzító hatások típusainak elemzése és kezelése (Rockenbauer et al.2001).

A torzítások a becsült paraméterek szisztematikus hibái, amelyek akövetkezőképpen osztályozhatók: mintaválasztási torzítás (selection bias) (Lief és mtsai., 1999), információtorzítás (information bias) és zavaró hatás (confounding).

A mintaválasztási torzítást a vizsgálati alanyok kiválasztása és eltérő részvételi aránya okozhatja. A vizsgált expozíció és a CA közötti kapcsolat különbözhet a résztvevők és a vizsgálatból kimaradtak között, és ez az eredmények torzítottságához vezethet. Kutatásainkban a részvételi arány különbözik az esetek és a kontrollok között, hiszen míg a nem válaszoló CA esetek szüleit területi védőnők meglátogatták, addig ez az adatrögzítés csupán 800 kontroll család esetében valósulhatott meg. Az egyik hazai validitási vizsgálat azonban kimutatta, hogy a leggyakrabban használt gyógyszerek tekintetében nem volt nagy különbség a válaszoló és nem válaszoló kontrollok között (Czeizel et al. 2003).

Amennyiben az expozíció vagy a kimenetel besorolása téves, akkor ez az eredmények szisztematikus alul-, vagy felülbecsléséhez vezethet, amely expozíció torzítást eredményez. A téves besorolás kétféle lehet: differenciáló és nem-differenciáló hibás osztályozás. Nem-differenciáló hibás besorolásról beszélünk, amikor a hibás besorolás valószínűsége azonos mértékben érinti az eseteket minden vizsgálati csoportban. A differenciáló információtorzítás eltérően érinti az eset és kontroll csoportokat. A CA-k retrospektív eset-kontroll kutatásainak egy tipikus differenciáló információtorzítása a visszaemlékezési torzítás (recall bias) (Rockenbauer et al. 2001), amely abból adódik, hogy az esetek szülei megpróbálják emlékezetüket minél jobban felfrissíteni, hiszen magyarázatot szeretnének találni a történetekre. A kontrollok esetében azonban nem erős a motiváció a pontos visszaemlékezésre. Több lehetőség közül választhatunk a visszaemlékezési torzítás kivédésére. Használhatunk csak prospektív adatokat, vagy alkalmazhatunk egy rendellenes kontroll csoportot. A FREKF-ben a prospektív adatok és/vagy rendellenes kontroll csoport alkalmazásával minimalizálták az emlékezettorzítást.

A zavaró tényező módosíthatja az expozíció és a kimenetel közötti összefüggés nagyságát a valódi értékhez képest. Definíció szerint az expozíciótól mentesek körében a zavaró tényezőösszefüggésben lehet a kimenetellel (okként és nem a kimenetel hatásaként), másrészt a célpopulációban nem lehet a vizsgált expozíciónak hatása, illetve következménye. A harmadik követelmény, hogy nem lehet közbülső tényező, vagyis ilyen nem szerepelhet az expozíció és a kimenetel közötti ok-okozati összefüggés láncolatban. A zavaró hatás kiszűrése megtörténhet már a tervezési fázisban is, például a kontrollok illesztésével, korlátozással vagy randomizációval. Az elemzések során az ismert zavaró tényezők hatásának

kiszűrésére rétegzett elemzést, vagy többszörös (un. multivariate) regressziós modelleket használhatunk, amelyek korrigált becslést eredményeznek.

Referencia csoport kiválasztása: A modern epidemiológiai vizsgálatok nélkülözhetetlen döntése a megfelelő referencia csoport megválasztása (Lieff et al. 1999). A CA-k ok-okozati összefüggéseinek vizsgálata során több lehetőség közül választhatunk. Az egyik lehetőség egy „egészséges” - nem CA-val született - minta kiválasztása (egészséges kontrollok), mely reprezentálja azt a populációt, amelyből eseteink származnak. Ennek a referencia csoportnak a legnagyobb nehézsége a visszaemlékezésből származó torzítás. Egy másik lehetőség a Down-kórral sújtott rendellenes csoport alkalmazása, mint referencia. Itt az emlékezésből származó torzítás nem különbözik az eset és a kontroll csoportokban, és a Down-kórnak bizonyított a genetikai eredete. Amennyiben kutatásaink egy konkrét rendellenesség vizsgálatára összpontosítanak, akkor szintén csökkenthető a visszaemlékezési torzítás egy olyan kontroll csoport megválasztásával, amelyik az összes – a vizsgált rendellenességen kívüli – egyéb CA-kat tartalmazza. Elemzéseink során kihasználtuk ez utóbbi lehetőséget, és egy rendellenes kontroll csoportot is alkalmaztunk, amely tartalmazta az összes egyéb rendellenes esetet.

Nyers, illetve korrigált esélyhányadosok: Az adatok feldolgozása során nagyon fontos az esetleges zavaró hatások kiszűrése, amelynek egyik lehetősége a többszörös regressziós modellek használata. A nyers becslések nem adnak pontos értékeket, hiszen sok más változó befolyásolhatja a vizsgált expozíció – kimenetel kapcsolatát, ezért szükséges a korrekció. A különböző CA-k kórokainak kutatásában használt logisztikus regressziós modell biztosítja ezt a lehetőséget. Ezáltal a nyers (crude) kockázat helyett egy korrigált/standardizált (adjusted) értéket kaphatunk, amely már kiszűri a zavaró tényezők hatásait. Vizsgált expozícióink elemzése során mindig korrigált esélyhányadost becsültünk, figyelembe véve, hogy az adott esetben mely változók lehetnek zavaró tényezők.

Illesztett (conditional) vagy illesztés nélküli (unconditional) kontrollok: 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, azonban azoknak a vizsgált kimenetel kockázati tényezőinek kell lenniük. Az illesztés célja a zavaró tényezők kezelése, ugyanis e módszer során az illesztési változók

szerinti rétegekben külön-külön történik a kockázatok becslése, így kiszűrhetjük a zavaró hatásokat. Az illesztést mindenképpen célszerű megtartani a modellben, mivel így ez nem eredményez torzított becslést. Amennyiben azonban a kimeneteli változónk ritka, és az exponáltak száma is kicsi, akkor elképzelhető, hogy az illesztett modell nem alkalmazható. Helyette a nem illesztett modellt célszerű választani, figyelembe véve az illesztési változók zavaró hatását, ahogy a FREKF-ben is történt.

Többszörös összehasonlítás problémája (multiple comparison): A többszörösösszehasonlítás problémájának fontosságában megoszlik a kutatók véleménye (Elwood et al. 1992). Amennyiben az elemzések alkalmával egyszerre több kimenetelt, vagy több expozíciót vizsgálunk, akkor célszerű figyelembe venni a többszörös összehasonlításokból származó torzításokat. Ha 0,05 szintű p értéket fogadjuk el a szignifikancia alsó határának, akkor 20 expozíció közül egynek a CA kialakulásával kapcsolatos 0,05 értéke lehet a véletlen következménye. Az eredmények ilyen torzításának kiküszöbölésére több lehetőség kínálkozik. Az egyik legegyszerűbb és sokszor alkalmazott módszer a Bonferroni-korrekció (Rothman, 2002), melynek során a p -értéket csökkentjük oly módon, hogy a használt $p=0,05$ határt áthelyezzük $p=0,05/n$ -re (ahol n a vizsgált összehasonlítások számát jelöli).

Gén-környezeti interakciók, egyéb interakciók vizsgálata: A CA-k elemzése az elmúlt évtizedekben kiterjedt a gének vizsgálatára is, így a kórokok vizsgálata során nagyon fontos figyelembe venni a gén-környezeti interakciók hatásait. Vizsgálataink során azonban csak a szülők és a testvérek adatai álltak rendelkezésünkre a vizsgált CA-k tekintetében, és a viszonylag alacsony ismétlődési kockázat miatt ezek az adatok nem tették lehetővé a genetikai faktorok hatásának figyelembe vételét.

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

Elsőként a heveny és az idült anyai betegségek előfordulási gyakoriságát számoltuk ki az eset és kontroll csoportokban, külön részletezve az adott CA kritikus időszakában jelentkező heveny betegségeket. A heveny és az idült anyai betegségek előfordulási gyakoriságának összehasonlítása a CA és a kontroll csoportokban többszörös logisztikus regressziós modellben történt az anyai életkorra, születési sorrendre, anyai foglalkozásra és családi állapotra korrigált esélyhányadosok (használt rövidítés: OR) és 95%-os megbízhatósági tartományai (használt rövidítés: CI) segítségével. Kiszámoltuk az anyai életkorra, születési

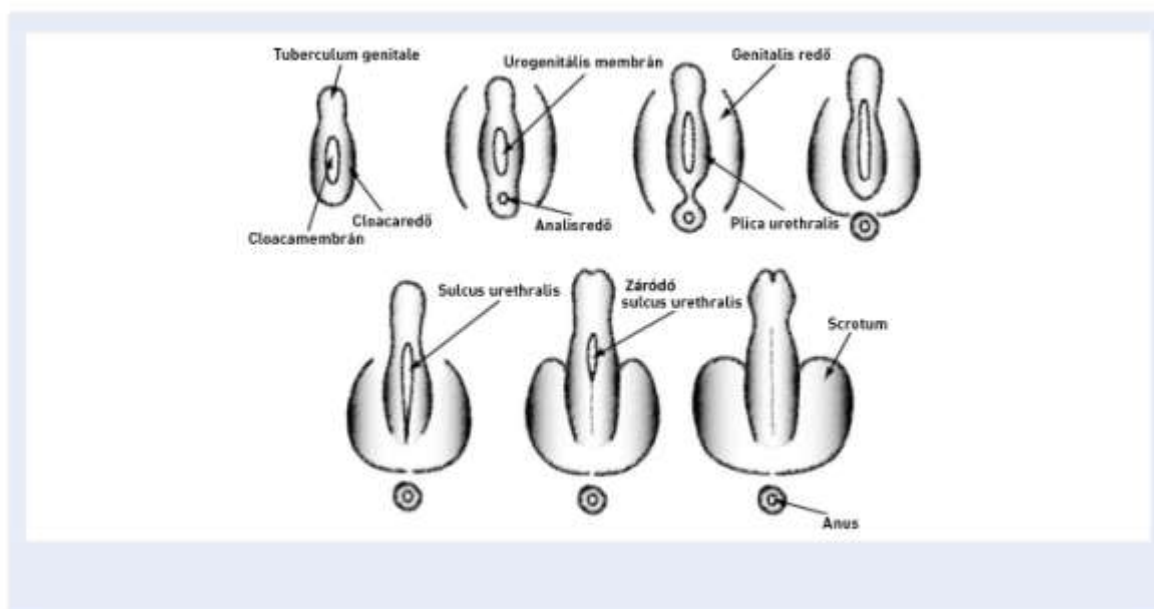
sorrendre, anya foglalkozására, némelykor a folsav / multivitamin szedésére korrigált OR-t és 95%-os CI-t.

Az anya által a vizsgált CA-k kritikus időszakában szedett gyógyszerek hatásának vizsgálata a gyakorisági táblák létrehozásával kezdődött. Ezt követően logisztikus regressziós modellekben becsültük a nyers, majd a korrigált OR-t és 95%-os CI-t.

Vizsgálataink során azokat az anyai megbetegedéseket értékeltük, amelyek statisztikai elemzések elvégzéséhez elegendő számban álltak rendelkezésre az adatbázisban. Az eredményeket $p < 0,01$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

5. Hypospadiasis

A terhesség 3. hónapjának végén és a 4. hónapjának elején alakul ki a húgycső végleges formája. A hímvessző alsó felszínén elhelyezkedő húgycső-lemez közepén, hosszanti vályú-szerű bemélyedés alakul ki, majd ennek a gáttól a makk irányába történő záródása hozza létre a húgycsövet (1. ábra). Ha ezt a folyamatot a vezérlő genetikai program meghibásodása vagy a hibátlan genetikai program megvalósulását külső tényező megzavarja, a záródási folyamat nem fejeződik be és ennek következtében húgycső-hasadék alakul ki.



1. ábra. A húgycső záródásának folyamata

A hypospadiasises esetek értékelésekor az első feladat az izolált és multiplex megnyilvánulású esetek elkülönítése, mivel alapvetően eltérő a kóreredetük és klinikai súlyosságuk (Czeizel 1993).

Az izolált hypospadiasis esetén csak a hímvessző, illetve ezen a rendellenes húgycső jelenti a CA-t. Valójában a hypospadiasis egy komplex CA, mivel a rendellenes lokalizációjú húgycső-nyílás penis hypoplasiával, hasadt fitymával (preputiummal) és fitymafékkal (frenulum preputii-val) társul.

A multiplex hypospadiasis azt jelenti, hogy a hypospadiasishoz más nem-genitális eredetű CA-k társulnak (Czeizel et al., 1988). Ennek elméletileg két csoportja lehet:

a) CA-szindróma, amit mutáns gén (pl. Smith-Lemli Opitz szindróma) vagy kromoszóma aberráció (pl. 4. kromoszóma rövid karjának deléciója), esetleg teratogén ártalom (az antiepileptikum valproát okozhat).

b) Random kombináció, amikor a hypospadiasishoz más CA (pl. ajakhasadék) társul, anélkül hogy ez valamelyik CA-szindróma része lehetne.

Kérdés, hogy a Czeizel (1980) által leírt GAM-complex (hypospadiasis, rejtett heréjűség és inguinális hernia) az izolált vagy multiplex kategóriába sorolható-e be. PhD témám keretében a GAM-komplexes eseteket nem értékeltem.

Amíg tehát a CA-szindrómák genetikai vagy teratogén ártalmak következményei, addig az izolált esetek kóreredete a multifaktoriális modellnek felel meg, vagyis a genetikai hajlamért felelős poligén-rendszert ártalmas külső hatások provokálhatják, vagy éppen védő-hatások elnyomhatják. A lényeg az, hogy alapvetően eltérő eredetű CA-kategóriákról van szó.

A hypospadiasis súlyosságát a hímvessző alsó felszínére kerülő húgycső-nyílás lokalizációja határozza meg (2. ábra).

A hypospadiasis osztályozásakor három fő csoportot különítenek el és ezen belül alcsoportok, típusok ismertek:

A. Enyhe súlyosságú, un. elülső (anterior) csoport

glanduláris

(sub)coronális

B. Közepes súlyosságú, középső lokalizációjú vagy penis csoport

distalis

középtengelyű (midshaft)

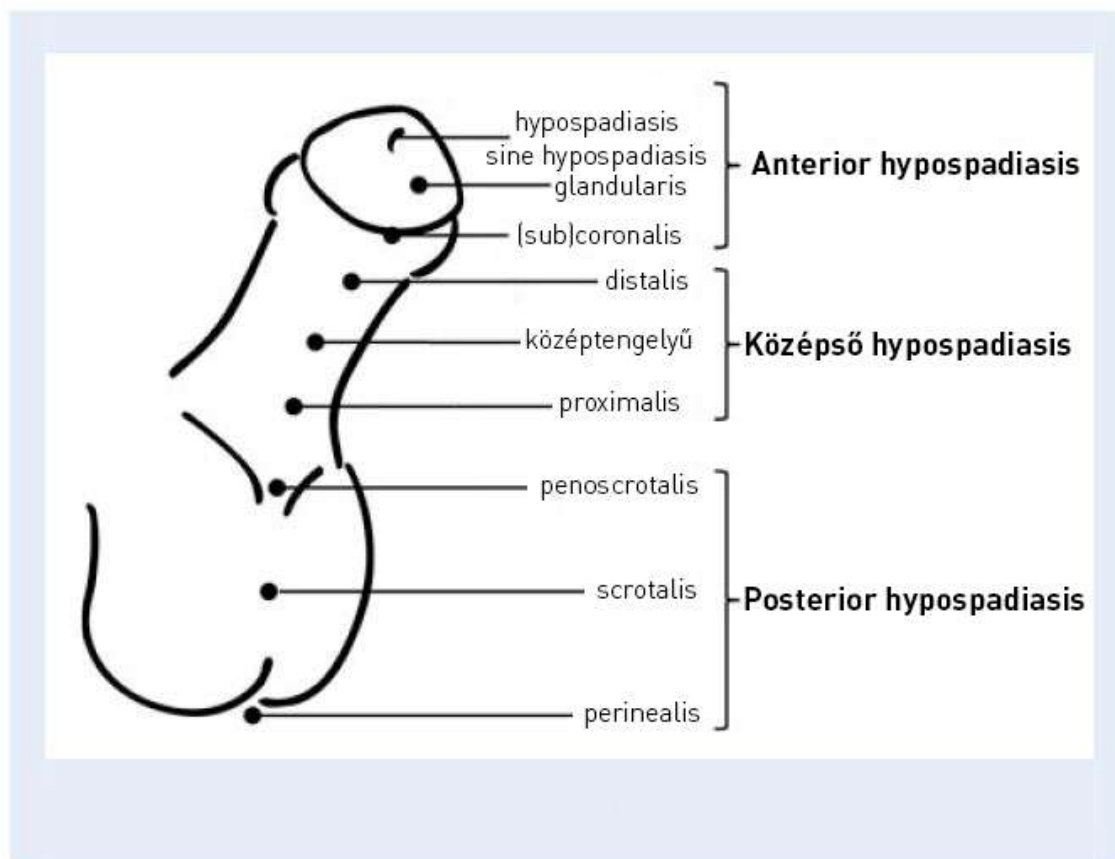
proximális

C. Súlyos, un. hátsó (posterior) csoport

penoscrotalis

scrotalis

perineális



2. ábra. A hypospadiasis különböző súlyosság fokozatai a húgycső-nyílás lokalizációja alapján.

5.1 A hypospadiasis születéskori gyakorisága

A hypospadiasis születéskori gyakorisága a különböző országokban történetvizsgálatokban igen jelentős eltérést mutatott a 0,4/1000 és 4,3/1000 végletek között (Toppari et al., 2001; Van Zanden et al., 2012). Ez a csaknem 11-szeres eltérés elsősorban az esetek definíciójával kapcsolatos, mivel a vizsgálatok egyrészt – nagyon helytelenül – együtt értékelték az izolált és multiplex hypospadiasisos eseteket. Más vizsgálatokban kizárták a minor anomáliának számító glanduláris eseteket, mivel semmiféle orvosi kezelést nem igényelnek. A coronalis típus besorolása is kérdéses, mivel ugyan a vizeletsugár és merevedés zavarát okozhatja, de sebészi kezelésére nem szorul. Természetesen a vizsgálati módszer is fontos, pl.

hogy a hypospadiásos esetek sebészi korrekciójára vállalkozó kórházak, vagy általános gyermekkorházak anyagát értékelték, hiszen ezekbe csak a közepes és súlyos esetek kerülnek be. Ezzel szemben a születést követően a szülészeti intézményekben az újszülöttek gondos vizsgálatakor az enyhébb eseteket is felismerik. Végül a népességre alapozott CA-nyilvántartások értékét az orvosok diagnosztikai felkészültsége és bejelentési fegyelme határozza meg, a központi értékelés szakszerűségén túl.

Közleményünkben beszámoltunk (Mavrogenis és Czeizel, 2013) arról, hogy az 1970-es évektől számos országban észlelték a hypospadiásos fiúk születéskori gyakoriságának emelkedését (Kallen és Winberg, 1982; Matlai és Beral, 1985, Czeizel, 1985; Czeizel et al., 1986; Paulozzi et al., 1997; Sun et al., 2009, Lund et al., 2009), míg más országokban ezt nem találták (Aho et al., 2000; Ahmend et al., 2004; Abdullah et al., 2007 Fisch et al., 2009, Carmichael et al., 2003; Kurahashi et al., 2004; Porter et al., 2005).

Itt csak a korábbi magyarországi fejleményekretérek ki részletesebben. Az Angliában tapasztalt jelenséget a nemiszervi CA-k gyakoriságának emelkedését (Matlai és Beral, 1985) Czeizel (1985) a VRONY adatai alapján megerősítette Magyarországon is. Később ezt a több évet magába foglaló célzott értékelés is alátámasztotta (Czeizel et al., 1986) és az elemzések alapján ezt a szülők csökkent fertilitásával hozták kapcsolatba (Czeizel és Tusnády, 1984, Czeizel és Tóth, 1990).

A VRONY adatait a későbbiekben nem értékelték, erre vállalkoztam az izolált hypospadiásos (IHS) esetekben a rendelkezésemre bocsátott adatok alapján. Ismereteim szerint 50 évet felölelő népességre alapozott országos gyakorisági értékeket még sohasem közöltek. Az I. táblázatban az 1962 és 2011 közötti évek élveszületéseinek és összes CA-val sújtott újszülöttek/csecsemők számát és ennek alapján születéskori gyakoriságuk alakulását mutatom be.

I. táblázat. Az élveszületések (ÉSz) és a nyilvántartott fejlődési rendelleneséggel (CA-val) sújtott esetek száma és születéskori gyakorisága (SzGy) 1000 élveszületésreszámítva, valamint az izolált hypospadias (IHS) esetek száma a VRONY-ban és születéskori gyakorisága (SzGy) ugyancsak 1000 élveszületésre számítva 1962 és 2011 között.

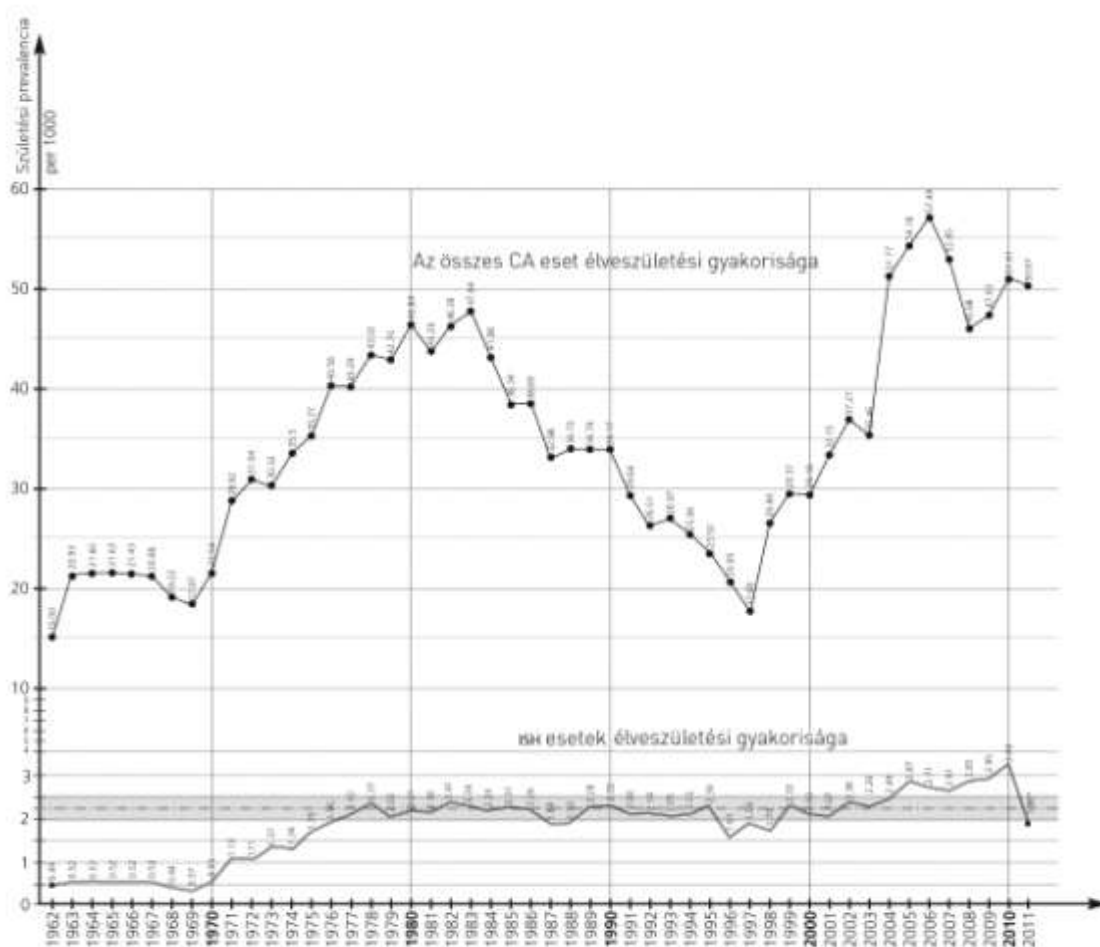
Év	ÉSz száma	CA-s esetek száma	CA SzGy	IHS-s esetek száma	IHS SzGy	Év	ÉSz Száma	CA-s esetek száma	CA SzGy	IHS-s esetek száma	IHS SzGy	Év	ÉSz száma	CA-s esetek száma	CA SzGy	IHS-s esetek száma	IHS SzGy
1962	130,053	1,951	15.00	64	0.49	1972	154,688	4,802	31.04	173	1.11	1982	133,559	6,197	46.39	322	2.41
1963	132,335	2,770	20.93	69	0.52	1973	157,623	4,780	30.32	217	1.37	1983	127,258	6,089	47.84	298	2.34
1964	133,690	2,888	21.60	72	0.53	1974	187,957	6,301	33.52	252	1.34	1984	129,359	5,428	41.96	290	2.24
1965	134,525	2,911	21.63	70	0.52	1975	195,847	6,909	35.27	334	1.70	1985	130,200	4,999	38.39	301	2.31
1966	140,004	3,001	21.43	73	0.52	1976	186,916	7,582	40.56	365	1.95	1986	128,204	4,961	38.69	290	2.26
1967	150,465	3,112	20.68	80	0.53	1977	179,152	7,219	40.29	377	2.10	1987	125,840	4,151	32.98	239	1.89
1968	155,966	2,999	19.22	69	0.44	1978	169,152	7,277	43.02	402	2.37	1988	124,348	4,319	34.73	285	1.92
1969	155,848	2,801	17.97	58	0.37	1979	161,677	6,905	42.70	329	2.03	1989	123,304	4,287	34.76	282	2.28
1970	153,339	3,711	24.20	85	0.55	1980	149,673	7,011	46.84	331	2.21	1990	125,679	4,295	34.17	292	2.32
1971	152,159	4,843	31.82	172	1.13	1981	142,890	6,186	43.29	310	2.16	1991	127,724	3,786	29.64	268	2.09

Évs	ÉSz száma	CA-s esetek száma	CA SzGy	IHS-s esetek száma	IHS SzGy	Év	ÉSz Száma	CA-s esetek száma	CA SzGy	IHS-s esetek száma	IHS SzGy
1992	121,724	3,227	26.51	261	2.14	2002	97,327	3,628	37.27	232	2.38
1993	117,033	3,157	26.97	241	2.05	2003	95,177	3,375	35.46	216	2.26
1994	115,598	2,897	25.06	247	2.13	2004	95,613	4,950	51.77	239	2.49
1995	112,054	2,634	23.50	258	2.30	2005	98,002	5,310	54.18	282	2.87
1996	105,272	2,206	20.95	170	1.61	2006	100,360	5,770	57.49	272	2.71
1997	100,830	1,783	17.68	195	1.93	2007	98,098	5,185	52.85	257	2.61
1998	97,857	2,627	26.84	171	1.74	2008	99,580	4,579	45.98	284	2.85
1999	95,116	2,794	29.37	222	2.33	2009	96,961	4,561	47.03	287	2.95
2000	98,135	2,864	29.18	207	2.10	2010	90,722	4,683	51.61	311	3.42
2001	97,597	3,236	33.15	203	2.07	2011	88,441	4,482	50.67	174*	1.96*

*előzetes számok

Az I. táblázat tartalmazza továbbá az IHS esetek számát és élveszületési gyakoriságát 1000 élveszületésre számítva. IHS csak fiúkban fordul elő, ezért lehetett volna a gyakoriságokat csak fiú-születésekre megadni, amit ki is számoltunk. Mégis ezek közlésétől eltekintek, mivel a nemzetközi publikációk csaknem mindig összes születéssel számolnak, ráadásul a születéskori 51:49 %-os fiú-leány arány miatt a csak fiú-születésre számított gyakoriságok természetesen megduplázódnak, de tendenciájuk megegyezik az összes élveszületéssel.

A magyarországi VRONY-ban regisztrált összes CA-s és IHS esetek gyakoriságának alakulását az 1962 és 2011 közötti 50 évben a 3. ábrán is bemutatom. A bejelentésre került glanduláris IHS-s eseteket minor anomáliáknak tekintették, ezért az eredeti koncepció szerint az IHS-gyakoriság értékelésénél nem vették volna figyelembe. Az esetek többségében azonban az IHS típusát nem adták meg, így nem volt mód e koncepció érvényesítésére.



3. ábra. Az összes CA eset és az IHS esetek gyakoriságának alakulása a VRONY anyagában 1962 és 2011 között.

Az I. táblázat adatai jól érzékeltetik az élveszületések számának jelentőscsökkenését az 1975. évi maximumról (195847) a 2011 évi minimumig (88441).

Az összes CA éves gyakoriságát érdemes 4 időszakra elkülöníteni:

1. 1962 és 1969 között már kötelező volt bejelenteni a CA-s eseteket, de ezek akkor értékelésre nem kerültek a Heim Pál Gyermekkórházban és lényegében csak néhány gyermekgyógyászati intézmény jelentett adatokat.

2. 1970-től Czeizel doktor irányította a VRONY-t az Országos Közegészségügyi Intézetben (OKI-ban), és nagy súly helyeztek az értékelésről a nemzetközi ajánlásokra. Ezen túl erőfeszítéseket tettek a bejelentési kötelezettség ellenőrzésére. Ismertek voltak a bejelentésre kötelezett szülészeti és gyermekgyógyászati intézményekben évente szülönők és betegek számai, és mintegy 3 %-os CA-gyakorisággal számolva becsülni lehetett a várt bejelentései arányokat. Ahol ez ettől jelentősen elmaradt, ott az intézmény vezetőjén keresztül az orvosokat figyelmeztették a fegyelmi vétségükre. Ennek megfelelően az éves összes CA-gyakoriság jelentősen emelkedett az 1984. évi maximumig: 47,84/1000 értékig. A CA-knak ez a születéskori gyakorisági értéke – a WHO szakértőinek véleménye szerint – világrekordnak számított.

E nemzetközi csúcserték elérésében segített a VRONY éves jelentéseinek megküldése az illetékes egészségügyi intézményeknek, akik a területi egységekre lebontott CA-gyakoriságokat maguk is értékelhették. Ezen túl a VRONY adatbázisa közkincsnek számított, ezért többen ebből írták meg a kandidátusi értekezésüket. Az egy akadémiai doktori értekezés Tringh Van Baó, vietnámi orvos nevéhez fűződött.

3. 1984 után az összes CA-gyakorisága jelentősen csökkent az 1997. évi minimumig: 17,68/1000, aminek magyarázatát csak becsülni lehetett. Czeizel doktort 1984-ben nevezték ki a WHO Együttműködési Központ igazgatójának és attól kezdve aktivitásának középpontjában az Optimális Családtervezési Modell, majd Szolgáltatás megszervezése és irányítása állt. Munkatársai már nem olyan intenzitással ellenőrizték az éves adatokat, mint korábban és a csökkenés ellenére nem tették meg a szükséges lépéseket. Különösen, amikor Czeizel doktort 1996-ban kinevezték a Nemzeti Egészségvédelmi Intézet főigazgatójának. Ráadásul a rendszerváltás előtti és utáni években gyengült az addig centralizált magyar

egészségügy, emiatt- beleértve a magánintézmények engedélyezését - a CA bejelentési fegyelem drasztikusan csökkent.

4. 1998-tól a VRONY munkatársai új alapokra helyezték a CA bejelentéseket, mivel felismerték, hogy az alacsony bejelentési hajlandóságnak két fő oka van. Az egyik, hogy az illetékes orvosok nem, illetve nem megfelelően ismerik a bejelentésre vonatkozó hivatalos rendeletet, majd törvényt. A másik, hogy a bejelentő szakemberekkel meglazult az együttműködés. Mindezek miatt a helyi Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (ÁNTSZ) szakembereivel együttműködve területi értekezletet szerveztek, ahol az érintett orvosokat a teendőkről tájékoztatták. Sőt, a bejelentési fegyelem további javítása érdekében 2004-ben létrehozták a VRONY területi képviseleti rendszert, elsősorban az ÁNTSZ epidemiológusaira támaszkodva, akik segítettek a bejelentésért felelős orvosokkal való rendszeres kapcsolattartást. Mindezeknek köszönhetően a regisztrált összes CA-gyakoriság háromszorosára növekedett, az új maximumot 2006-ban elérve, ami 57,49/1000 értéket jelentett.

Az IHS esetek gyakoriságának alakulása követte az összes CA-s eset előfordulását, bár jóval kisebb kilengésekkel:

1. Itt is az induló 1962-1969 periódus hozta a kezdeti alulregisztrált értékeket (0,49/1000), már csak azért is, mivel akkor a gyermekintézmények közül döntően csak a Heim Pál Gyermekkórház jelentett adatokat.
2. 1970-től az IHS gyakoriság jelentősen emelkedett az 1982. évi maximumig (2,41/1000), és korábban ezt tették közzé publikációkban.
3. Ezt követően az IHS gyakoriság nem mutatta az összes CA előfordulásában talált drasztikus csökkenést, noha 1987-1988-ban, valamint 1996 és 1998. közötti időszakban gyakoriságuk csökkent.
4. 2005 után az IHS-s esetek gyakorisága jelentősen emelkedett, és csak a 2011. évi - még nem összes esetet magába foglaló előzetes – érték mutatott csökkenést. A maximumot a 2010. évi 3,42/1000 érték jelentette.

Az IHS-e esetek születés kori gyakorisága eszerint az 1970-es, 1980-as, 1990-es, 2000-es évtizedekben 1,59, 2,24, 2,07, 2,53 volt 1000 születésre számítva, míg az átlag 2,04/1000. Amennyiben ezeket az értékeket csak fiú születésekre számítjuk, akkor 4,00/1000 értéket kapunk, ami az említett évtizedek 3,12, 4,39, 4,05 és 4,96 ezrelékes értékének az átlaga.

Mindezek az adatok szemléletesen igazolják, hogy a CA-k gyakorisága milyen mértékben függ a kórismézési és/vagy bejelentési fegyelemtől. A VRONY-ban az IHS esetében ez kevésbé érvényesült, mégis ahhoz, hogy az emelkedési trend valóságát vagy éppen artefaktum jellegét igazolhassuk, tudnunk kellene az IHS „valódi” gyakoriságát.

1973. január 1-je és június 31-e között Budapest 2, Debrecen, Eger, Győr, Nyíregyháza és Szeged 1-1 vezető szülészeti intézményében született 10203 (5211 volt fiú és 4867 lány) újszülött fizikális vizsgálatát végezte el a szülész-szakorvos életük első napján, amit a neonatológus is ellenőrzött hazabocsátásuk előtt (Pazonyi et al., 1975). 44 újszülöttnél kórisméztek IHS-t, ez 4,31 esetet jelentett 1000 élveszülötre, a 95 %-os konfidencia intervallum 2,51 - 8,82/1000 között volt.

Éppen ezért az I. táblázatban referencia értéként ezt a 4,31/1000 értékvonalat húztuk be, a megadott konfidencia intervallummal együtt. Ilyen megközelítésben az 1970 után észlelt IHS gyakoriságemelkedés csak a teljesebb bejelentéseknek és nem valódi incidencia növekedésnek tűnik. Ezzel szemben 2005 és 2010 közötti gyakoriságok szignifikánsan meghaladták a referencia értéket, tehát valódi esethalmozódásnak látszottak.

Az IHS gyakorisági érték azonban függhet attól is, hogy a minor anomáliának számító glanduláris vagy orvosi kezelést nem igénylő coronális eseteket milyen mértékben veszik figyelembe. Sajnos az IHS esetek súlyossági csoportjait, és ezen belül a típusokat általában nem jelezték a VRONY-nak küldött bejelentési nyomtatványon. Így ezeket csak 1980 és 1996 között lehetett részlegesen értékelni. Egyfelől 1980 és 1996 között a VRONY keretén belül a – szülők kérésére - 10 CA-csoportban szülői értekezletet szerveztek, ahová az előző évben bejelentett gyermekeket szüleikkel együtt meghívták. Az egyik ilyen nemiszervi CA csoportba tartozott az IHS is. Itt a meghívott szakértők megvizsgálták a gyermekeket is. Másfelől 1980-tól működött a FREKF és ennek kapcsán a születést követően a gyermek 3-4 hónapos korában a szülők megküldték CA-s gyermekük akkor rendelkezésre álló orvosi dokumentációját. Mindezeknek köszönhetően a regisztrált 3038 IHS eset közül 1580-ban (52,0%) az IHS típust meg tudták határozni (II. táblázat). Ha ezt ahhoz a genetikai epidemiológiai vizsgálathoz hasonlítjuk (Czeizel et al., 1979; Czeizel és Tusnády 1984), amikor az IHS kórereditét kutatták 294 esetben, akkor megállapíthatjuk, hogy ebben csupán a minor anomáliának számító

glanduláris típus ritkább és a penis típus gyakoribb részesedése tér el (Czeizel et al., 1979).

II. táblázat Az értékelhető IHS esetek típus szerinti eloszlása

IHS típusa	1980-1996		Epidemiológiai minta	
	No.	%	No.	%
Glandularis	372	23,5	32	10,9
Coronalis	658	41,6	117	39,8
Penis (összevonva)	490	31,01	34	45,6
Penoscrotalis	41	2,6	8	2,7
Scrotalis	11	0,7	2	0,7
Perineoscrotalis	8	0,5	1	0,3
Összesen	1580	100,02	94	100,0

1997 és 2004 között a VRONY-ban 1685 IHS-s esetet regisztráltak és közülük 605-ben (35,9%) volt ismert az IHS típusa, és ezen belül 242-nek (40,0%) volt coronalis típusú IHS-e. 2005 és 2010 között a VRONY-ban 1693 IHS eset került regisztrálásra, 533 (31,5%) volt specifikálva és közülük 288 (54,0%) coronalis típusúként szerepelt.

Mindezek alapján feltételezhető, hogy 2005 és 2010 között sem tekinthető az IHS gyakoriságnövekedés valódinak, vagyis kóroki okokra visszavezethetőnek, hanem csupán a nagyobb figyelem miatt az enyhe CA-nak számító coronális IHS-s eseteket (és feltehetően glanduláris minor anomáliákat) is nagyobb arányban jelentették be.

Magyarországon az 1980-as évek óta nem értékelték a VRONY-ban regisztrált IHS-e eseteket. Az elmúlt 50 év adatai egyedülálló lehetőséget kínálnak az IHS gyakoriság országos, vagyis népességszintű elemzésére. Ennek alapján összefoglalóan azt állíthatom, hogy a korábban Magyarországon észlelt IHS gyakoriságnövekedés a bejelentési teljességgel és nem újabb kórokok érvényesülésével lehetett kapcsolatban. A 2005 és 2010 között regisztrált szignifikáns incidencia emelkedés pedig a minor anomáliának számító glanduláris és az orvosi kezelést nem igénylő coronális esetek fokozott bejelentésére vezethető vissza. Mindezeket a feltételezéseket azonban a VRONY újabb adatai alapján ellenőrizni szükséges.

5.1.1 Az IHS esetek születési adatai

Az IHS esetek születési adatait a FREKF 1980 és 1996 évek közötti anyagából értékeltem, mivel egyrészt ezeknek az eseteknek egy részét lehetett a VRONY szülői értekezletén személyesen megvizsgálni, másrészt az FREKF anyagában már rendelkezésre álltak a születést követő 3-4. hónapig történt orvosi vizsgálatok dokumentációi is. Mindezeknek köszönhetően az IHS diagnózis validitása javult. Ezen túlra születési adatokat is kettős kontroll alapján értékelhettem (VRONY Bejelentési Lap és az anya szülészeti zárójelentése).

A FREKF 1980 és 1996 évek közötti 22843 CA eset közül 3038 volt az IHS eset. Így a VRONY ezen időszakában regisztrált IHS esetek kétharmada került értékelésre. Az IHS esetek típusok szerinti eloszlása a II. táblázatban látható. Ennek a 3038 esetnek a 24814 fiú kontrollja között 4981 illesztett kontrollja volt. A születési adatok nem mutattak eltérést az összes és illesztett kontrollok között, ezért a III. táblázatban az eseteket az összes kontrollhoz hasonlítom.

A 3038 IHS eset között az 50 (1,1%) ikerszületés szignifikánsan magasabb, mint a kontrollokban. Az IHS esetek átlagos gesztációs ideje 0,2 héttel volt rövidebb a kontrollokénál és ez a koraszületési gyakoriság 1,2-szeres növekedésével társult. Az IHS esetek átlagos születési súlya 196 grammal volt kisebb a kontrollokénál, és emiatt a kis súlyúak (low birth weight = LBW) aránya 2,6-szor magasabbnak bizonyult. Kiszámoltuk az időre született kis súlyú (SGA) esetek arányát is. A 396 LBW eset közül 222 született a 36. gesztációs hét után, tehát arányuk: 56,1 % szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollok 36,5 %-os értéke (452/1239) (OR 95% CI: 0,45, 0,36-0,57). Mindezek alapján nyilvánvaló az IHS esetek intrauterin növekedési visszamaradása.

III. táblázat. Az IHS esetek és az összes (populációs) fiú kontroll születési adatai

Élveszülések Kimenetele	IHS esetek (N=3,038)		Összes fiú kontroll (N=24,814)		Összehasonlítás	
	Átlag	S.D.	Átlag	S.D.	t=	p=
Kvantitatív: mért						
Gesztációs idő (hét)*	39.2	2.2	39.4	2.0	5.14	p<0.0001
Születési súly (gr)**	3,127	604	3,323	514	19.44	p<0.0001
Kategorikus: számított	No.	%	No.	%	OR	95% CI
Ikrek	50	1.6	263	1.1	1.56	1.15-2.12
Koraszülések*	304	10.0	2,073	8.4	1.22	1.07-1.38
Túl hordottak*	35	1.3	458	1.8	0.73	0.51-1.09
Kis súlyúak**	396	13.0	1,239	5.0	2.85	2.53-3.22
Nagy súlyúak**	15	0.5	188	0.8	0.65	0.38-1.10

*A korrigált OR számításakor az anyai életkort, születési sorrendet és anyai foglalkozást vettük figyelembe

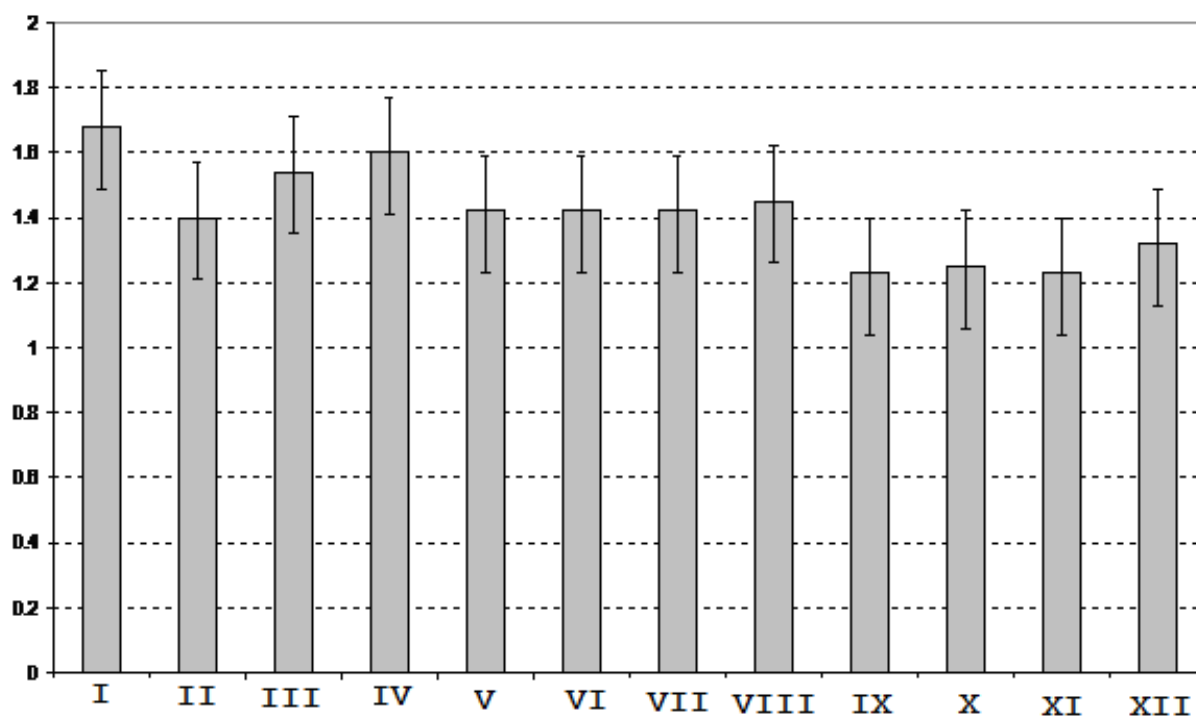
** A korrigált OR számításakor az anyai életkort, születési sorrendet, anyai foglalkozást, valamint a gesztációs időt vettük figyelembe

Ezek a születési adatok megerősítik a korábbi magyar vizsgálatok (Czeizel et al, 1979, Czeizel és Tusnády 1984) eredményét, miszerint az IHS gyakoribb ikrekben, koraszülöttekben, de főleg LBW újszülöttekben, aminek hátterében a magzatok méhen belüli növekedés visszamaradása állhat. Erre elsőként Chen és Woolley hívta fel a figyelmet 1971-ben, majd a későbbi vizsgálatok is hasonló eredményt hoztak (Angerpointer 1984, Kallen et al. 1986, Akre et al. 1999, Fisch et al., Hussein et al. 2002, Carminchael et al. 2012).Tényként fogadható tehát el, hogy az IHS kialakulása együtt jár a magzat intrauterin fejlődésének visszamaradásával. A kérdés ez, hogy az IHS ennek következménye-e vagy e két jelenségnek közös oka lehet.

Értékeljük az IHS esetek születésének szezonálisát is, vagyis összehasonlítottuk havi gyakoriságukat a vizsgált időszakban (IV. táblázat). Havi gyakoriságuk magasabb volt január és április között, noha e tendenciából kilógott február, míg előfordulásuk ritkább volt szeptember és december hónapok között. Ezek a szezonális különbségek szignifikánsnak bizonyultak (4. ábra).

IV. táblázat. Az élveszületésének és IHS esetek születéseinek száma havonként és százalékos eloszlásuk Magyarországon és a FREKF anyagában 1980 és 1996 között.

Hónap	Élveszületések		IHS esetek születése	
	No.	%	No.	per 1000
I: Január	181,101	8,5	306	1,68
II: Február	167,757	7,8	236	1,40
III: Március	183,738	8,6	284	1,54
IV: Április	172,816	8,1	278	1,60
V: Május	179,771	8,4	256	1,42
VI: Június	181,682	8,5	258	1,42
VII: Július	192,823	9,0	275	1,42
VIII: Augusztus	186,592	8,7	272	1,45
IX: Szeptember	181,644	8,5	225	1,23
X: Október	173,315	8,1	217	1,25
XI: November	166,005	7,8	205	1,23
XII: December	170,907	8,0	226	1,32
Összesen	2138,151	100,0	3038	1,42



4. ábra. Az IHS esetek születésének havi gyakorisága a FREKF anyagában, 1980-1996

A korábbi magyar vizsgálat már igazolta az HIS esetek születésének szezonálisát (Czeizel et al. 1979, Czeizel és Tunády 1984), ezzel megerősítve az USA-ban Wehrung and Hay (1971) és Dél-Walesben Roberts and Llyod (1973). A

magzat szexuális differenciálódása hormonális kontroll mellett történik. A szezonális eltérések (az adott hónapban lévő napsütéses órák száma) igazoltan hatással vannak a petefészekben termelődő női szexuális hormonokra a pineális mirigy révén (Kaupilla et al. 1987). Az agyalapi-mirigyben termelődő gonadotrophinok mennyisége is függ a napfényes időszak hosszától és ez hatással lehet bizonyos CA-val születettek szezonális eloszlására (Wehrung és Hay, 1970). Magyarországon a legrövidebb napfényes nap december 21-e körül van, míg az IHS esetek születésének alacsonyabb aránya január és április között fordult elő. Más vizsgálatokban azonban az IHS esetek születésének szezonálisitását nem észlelték (Skriver et al. 2004; Jin et al. 2010).

5.2 Az IHS esetek anyjainak demográfiai-társadalmi jellemzői

A születési adatokat az anya demográfiai- társadalmi állapota is befolyásolja, éppen ezért ezeket figyelembe vettük a korrigált matematikai analízisnél. Az anyák demográfiai-társadalmi adatait a V. táblázatban mutatom be.

V. táblázat. Az IHS esetek és a fiú kontrollok édesanyjának adatai

Mutatók	IHS esetek édesanyja (N=3,038)		Fiú kontrollok édesanyja (N=24,814)		Összehasonlítás	
Demográfiai	No.	%	No.	%		
Anyai életkor, év						
- 19	347	11,4	2141	8,6		
20 – 29	2107	69,4	17991	72,5	$\chi^2= 27,5$	$p<0.001$
30 -	584	19,2	4682	18,9		
Átlag, S.D.	25,2	5,2	25,4	4,9	$t= 2,11$	$p=0.035$
Születési sorrend						
1	1533	50,5	11880	47,9		
2	1014	33,4	9,318	37,6	$\chi^2= 21,1$	$p<0.001$
3 vagy több	491	16,2	3616	14,6		
Átlag, S.D.	1,7	1,1	1,8	0,9	$t= 5,63$	$p<0.001$
Terhességi sorrend						
1	1389	45,7	10,645	42,9		
2	948	31,2	8,806	35,5	$\chi^2= 21,8$	$p<0.001$
3 vagy több	701	23,1	5,363	21,6		
Átlag, S.D.	2.0	1,3	1.9	1.1	$t= 4,63$	$p<0.001$
Társadalmi						
Nem házas	168	5,5	944	3,8	$\chi^2= 21,0$	$p<0.001$
Foglalkozás						
Értelmiségi	266	8,8	2902	11,7		
Adminisztratív	699	23,0	6736	27,1		
Szakmunkás	892	29,4	7701	31,0	$\chi^2= 141,5$	$p<0.001$
Betanítottmunkás	543	17,9	3943	15,9		
Alkalmi munkás	223	7,3	1455	5,9		
Háztartásbeli	305	10,0	1515	6,1		
Egyéb	110	3,6	562	2,3		

Az V. táblázat alapján látható, hogy az esetek anyáinak átlagos életkora alacsony volt, elsősorban a legfiatalabbkorosztály magasabb aránya miatt. Ezzel összhangban az első ízben szülő nők aránya is magasabb volt az IHS esetek

édesanyjaiban, mint a kontrollok édesanyjában. A terhességi (születések + magzati halálozások: spontán vetélések) sorrend aránya nem tért el a születési sorrendtől, ebből következően a korábbi terhességekben nem volt gyakoribb a spontán vetélések gyakorisága.

Az IHS esetek édesanyjai között gyakoribb volt a nem házasságban élő, mint a kontrollok édesanyjai, és a foglalkozási eloszlásuk alacsonyabb társadalmi helyzetükre utal. Míg közöttük az értelmiségiek és adminisztratív dolgozók aránya alacsonyabb volt (31,8% vs. 38,8%), addig a betanított és alkalmi munkások, valamint a háztartásbeliek aránya jóval magasabb (35,3% vs. 27,9%) volt.

Mindezek az adatok összhangban vannak a korábbi magyar vizsgálatok (Czeizel et al. 1979, Czeizel és Tusnády 1984) és később közölt vizsgálatok (Angerpointer 1984, Kallen et al. 1986, Akre et al. 1999, Fisch et al., Hussein et al. 2002, Carminchael et al. 2012) adataival, miszerint az IHS esetek édesanyja fiatalabb és emiatt is köztük gyakoribb az első szülő nő. A magyarázat az első terhességben magasabb ösztadiol-szint lehet (Bernstein et al. 1986). Az IHS esetek anyái kedvezőtlenebb társadalmi helyzetét a korábbi vizsgálatok nem hangsúlyozták, ezzel szemben a V. táblázat adatai ezt igazolják.

5.3 Terhességi komplikációk

A terhességi komplikációkat csak a várandósgondozási könyvbe orvosilag bejegyzett adatok alapján értékeltük, mivel az anyák kérdőíven közölt retrospektív információi túl szubjektívnek, ezért megbízhatatlannak tűntek.

A VI. táblázatban közölt adatok a várandósgondozási könyvek adatait jelentik.

VI. táblázat. Az orvosilag dokumentált terhességi komplikációk incidenciája az IHS esetek, illesztett és populációs kontrollok anyjában

Terhességi komplikációk	IHS esetek anyja (N=3038)		Illesztett kontrollok anyja (N=4981)		Összehasonlítás OR, 95% CI	Populációs kontrollok anyja (N=24,814)		Összehasonlítás OR, 95% CI
	No.	%	No.	%		No.	%	
Fenyegető vetélés	478	15.7	840	16.9	0.92 0.81-1.04	4290	17.3	0.88, 0.79-1.09
Émelygés, hányinger, hányás; súlyos	223	7.3	430	8.6	0.84 0.71-0.99	2328	9.4	0.77, 0.66-0.88
Gesztációs hypertonia	89	2.9	152	3.1	0.96 0.74-1.25	720	2.9	1.01, 0.81-1.26
Preeclampsia/eclampsia	176	5.8	153	3.1	1.94 1.55-2.42	770	3.1	1.92, 1.62-2.27
Terhességgel kapcsolatos vese betegség	47	1.5	76	1.5	1.01 0.70-1.46	310	1.2	1.24, 0.91-1.69
Oedema extreme súlynövekedéssel	60	2.0	121	2.4	0.81 0.59-1.11	595	2.4	0.82, 0.63-1.07
Gesztációs diabétesz	35	1.2	34	0.7	1.70 1.06-2.72	148	0.6	1.94, 1.34-2.81
Terhesség alatti anemia	482	15.9	805	16.2	0.98 0.86-1.11	4070	16.4	0.94, 0.76-1.19
Placenta previa, korai lepényleválás	35	1.2	86	1.7	0.66 0.45-1.09	391	1.6	0.73, 0.51-1.03
Polyhydramnion	8	0.3	20	0.4	0.65 0.29-1.49	126	0.5	0.52, 0.25-1.06
Oligohydramnion	2	0.1	2	0.0	1.64 0.23-11.65	9	0.0	1.82, 0.39-8.41
Fenyegető vetélés **	355	11.7	691	13.9	0.84 0.72-1.04	3520	14.2	0.88, 0.78-1.09
Túlhordás	24	0.8	62	1.2	0.63 0.39-1.01	320	1.3	0.66, 0.40-1.09
Egyebek	22	0.7	26	0.5	1.41, 0.76-3.32	120	0.5	1.50, 0.96-2.37

*anyai életkorra és szülési sorrendre korrigálva**cervicalis incompentens eseteket is ide sorolva

A pre-eclampsia/eclampsia és gesztációs diabétesz gyakrabban fordult elő az IHS esetek anyjaiban, mint az illesztett és populációs kontrollok anyjaiban. A pre-eclampsia diagnózis megbízható volt anyagunkban, mivel mind a vérnyomást, mint a proteinuriát a várandósok minden egyes jelentkezésekor a várandósgondozóban mérték, és a magas-vérnyomás és proteinuria együttese lábszárödémával vagy anélkül a 20 gesztációs hét után fordult elő. A pre-eclampsia jelentőségét a kis súlyú újszülöttek kórereditében jól mutatja, hogy arányuk sokkal magasabb volt (23.3%; 41/176), mint a nem pre-eclampsziás terhesekben (12.7%; 363/2862). A 176 pre-eclampsziás/eclampsziás anya közül 6-nál e szövődmény végül eclampsziába torkollott. A gesztációs diabétesz diagnosztikai deficienciája szerint ez magába foglalta a glukóz intolerancia bármely fokát (átlagos vércukor szint meghaladta 6,1 mmol/lit küszöböt) és először a vizsgált terhesség alatt kórismézték.

A súlyos és ezért kezelésre szoruló émelygés, hányinger, hányás incidenciája viszont ritkább volt az IHS esetek anyjában, mint a kontrollok anyjában.

A pre-eclampsia gyakoribb előfordulását az IHS esetek anyjaiban már korábban észlelték (Carmichael et al. 2012). A mi vizsgálatunk ezt megerősítette és egyben igazolta a pre-eclampsia szerepét az IHS esetek méhen belüli növekedésének a visszamaradásában is. A gesztációs diabétesz esetleges kapcsolatát az IHS kórereditében is felvetették (Berstein et al. 1986; Aberg et al. 2001), de egy másik vizsgálat ezt nem erősítette meg (Porter et al. 2005). Ezzel szemben a mostani vizsgálatunk megint csak utal erre az asszociációra.

A súlyos, kezelésre szoruló émelygés, hányinger és hányás előfordulása koraterhességben ritkább volt az IHS esetek édesanyjaiban, mint a kontroll csoportokban. Ezt a terhességi komplikációt a hCG korai megjelenése okozza, hiánya pedig a lepény működési elégtelenségére utalhat, és így érthetővé válik ilyenkor bizonyos CA-k magasabb kockázata (Czeizel et al. 2006). Az émelygés, hányinger és hányás intenzív jelentkezése tehát CA védő hatással rendelkezik, de csökkenti a koraszületések kockázatát is (6,5% vs. 9,5%, OR 95% CI: 0,76, 0,65-0,89) (Czeizel és Puhó 2004).

5.4 Az anyai betegségek

Az anyai betegségeket is 3038 IHS eset, 4981 illesztett kontroll és 24814 populációs fiú kontroll édesanyjaiban értékeltük. A két kontroll csoportban a születési adatok és anyai betegségek nem mutattak lényeges eltérést, ezért itt csak a populációs kontrollok adatait mutatom be. Ugyanakkor szükségesnek tűnt az emlékeztetőtorzítás csökkentése érdekében egy malformációs fiú kontroll csoport bevonása is a vizsgálatba, akiknek más izolált CA-javolt. Ebbe a vizsgálati csoportba 11096 eset került.

5.4.1 Eredmények

A heveny betegségek közül az influenza, nátha, a légző, emésztő és húgyúti rendszer, valamint a nemi-szervek betegségeit értékeltük mind a kérdőíven közölt retrospektív anyai információk, mind a várandósgondozási könyv vagy másutt orvosi dokumentáció alapján. Egyetlen betegség sem mutatott asszociációt az IHS magasabb kockázatával.

Az idült betegségeket végül csak a várandósgondozási könyv vagy kórházi zárójelentés diagnózisa révén értékeltük (VII. táblázat), mivel közülük sok (pl. székrekedés) az anyai információ alapján nagyon szubjektívnek bizonyult. Két betegség mutatott asszociációt az IHS magasabb kockázatával az esetek és a populációs kontrollok összehasonlítása alapján.

A 3038 IHS eset közül 13-nak volt epilepsziás az anyja. Közülük 3 nem kapott antiepileptikus gyógyszereket a vizsgált terhesség alatt, 7 monoterápiában (valproát 4, phenytoin 2, diazepam 1) részesült, míg 3 terhesnél politerápiát (valproát + diazepam 2, phenytoin + diazepam 1) alkalmaztak. Ha a 6 valproáttal kezelt beteg kivonjuk a 13 epilepsziás nő közül, akkor a korábban talált összefüggés a gyógyszerek káros következményeit tekintve megszűnt. Ha a 13 IHS esetet, akiknek anyja epilepsziás volt, a malformációs kontrollokhoz hasonlítottuk, nem kaptunk szignifikáns asszociációt.

VII. táblázat. Az orvosilag dokumentált idült betegségek gyakorisága (prevalenciája) a vizsgált terhesség alatt az IHS esetek, populációs és malformációs kontrollok édesanyjaiban. (Azok a betegségek kerültek értékelésre, amelyek legalább 5 IHS eset édesanyjában előfordultak)

Idült betegség	Esetek anyja (N=3,038)		Populációs kontrollok anyja (N=24,814) Összehasonlítás				Malformációs kontrollok anyja (N=11,096) Összehasonlítás					
	No.	%	No.	%	OR	95% CI*	No.	%	OR	95% CI*		
Diabetes mellitus	16	0.5	139	0.6	0.94	0.56	1.58	74	0.7	0.79	0.46	1.36
Pajzsmirigy betegségek	10	0.3	101	0.4	0.81	0.42	1.55	42	0.4	0.87	0.44	1.73
Epilepszia	13	0.4	54	0.2	1.97	1.07	3.61	43	0.4	1.10	0.59	2.06
Pánik betegség	16	0.5	130	0.5	1.03	0.77	1.66	121	1.1	0.84	0.56	1.28
Migrén	148	4.9	1,331	5.4	0.90	0.76	1.08	501	4.5	1.08	0.90	1.31
Paroxysmalis tachycardia	10	0.3	105	0.4	0.78	0.41	1.49	50	0.5	0.73	0.37	1.44
Hipertonia, idült/essenciális	134	4.4	1,068	4.3	1.03	0.85	1.23	504	4.5	0.97	0.80	1.18
Hipotonia, essenciális	60	2.0	596	2.4	0.87	0.46	1.33	268	2.4	0.81	0.61	1.08
Visszerek alsó végtagon	36	1.2	346	1.4	0.85	0.60	1.20	155	1.4	0.85	0.59	1.22
Phlebitis/thrombophlebitis	43	1.4	347	1.4	0.97	0.42	1.78	162	1.5	0.97	0.69	1.36
Aranyér	111	3.7	1,031	4.2	0.87	0.72	1.07	401	3.6	1.01	0.82	1.25
Allergiás rhinitis (szénanátha)	21	0.7	219	0.9	0.78	0.50	1.23	65	0.6	1.18	0.72	1.94
Asthma bronchiale	11	0.4	113	0.5	0.79	0.43	1.48	41	0.4	0.98	0.50	1.91
Dyspepsia	6	0.2	77	0.3	0.64	0.28	1.46	47	0.4	0.47	0.20	1.09
Colitis ulcerosa/Crohn betegség	7	0.2	56	0.2	1.02	0.46	2.24	32	0.3	0.80	0.35	1.81
Székrekedés (súlyos, kezelt)	61	2.0	538	2.2	0.92	0.71	1.21	221	0.8	0.97	0.68	1.31
Cholecystitis és/vagy cholelithiasis	17	0.6	160	0.6	0.87	0.53	1.43	67	1.6	0.94	0.48	1.56
Nephrolithiasis	12	0.4	89	0.4	1.10	0.60	2.02	28	0.3	1.57	0.80	3.09
Ovariális cysta	18	0.6	106	0.4	1.39	0.84	2.29	45	0.4	1.46	0.85	2.53
Méhnyak erosio/ectropion	9	0.3	18	0.1	4.09	1.84	9.12	17	0.2	1.94	0.86	4.35
Leiomyoma	9	0.3	44	0.2	1.67	0.82	3.43	23	0.2	1.53	0.77	2.93
Psoriasis	5	0.2	26	0.1	1.57	0.60	4.10	9	0.1	2.03	0.68	6.06
Allergiás gyógyszer mellékhatás	8	0.3	114	0.5	0.57	0.28	1.17	41	0.4	0.71	0.33	1.52
Cardiovascularis CA	5	0.2	21	0.1	1.95	0.73	5.17	13	0.1	1.41	0.50	3.95
Uterus uni- vagy bicornis	6	0.2	45	0.2	1.09	0.46	2.56	25	0.2	0.88	0.36	2.14
Congenitális csipőficam	5	0.2	23	0.1	1.78	0.68	4.68	8	0.1	2.28	0.75	6.99

*anyai életkorra, szülési sorrendre és foglalkozásra standardizálva. A szignifikáns asszociációkat vastag számokkal jeleztem

A cervicalis erosio is szignifikánsan gyakrabban fordult elő az IHS esetek anyjaiban, mint a populációs kontrollok anyjaiban. A cervicalis erosio valójában a méhnyak hámsejtjeinek ectopiája, mivel a szokásos el nem szarusodó laphámot columnáris sejtek váltják fel, emiatt a kóros állapot vörös és erodáltnak látszik. A "cervicalis erosio" elég gyakori diagnózis a termékeny nőkben, ezért pontosan meg kellett határoznunk nőgyógyász témavezetőm bevonásával, hogy mely diagnózisok kerülnek értékelésre. Végül a következő kritérium-rendszert fogadtuk el: (i) Csak a várandósgondozási könyvbe szakorvos által leírt diagnózist fogadtuk el, (ii) ami lehetett cervicitis-szel vagy anélkül, (iii) de nem társulhat kismencedei gyulladással és (iv) vulvovaginitis-szel vagy bacterialis vaginosis-szal és végül (v) a terhesek emiatt helyi vagy orális antimikotikus és antiparazitikus gyógyszerkezelésben részesültek, ami legtöbbször clotrimazol (Canesten^R), metronidazol (Klion^R) és metrodinazol + miconazol (KlionD^R) volt. Ezek a gyógyszerek nem mutattak asszociációt az IHS kockázatával (Ács et al. 2010).

5.4.2 Értékelés

A heveny anyai betegségek nem fordultak elő gyakrabban az IHS esetek édesanyjainak vizsgált terhességeiben, mint a kontrollok anyjainak terhességeiben. Az idült anyai betegségek közül az epilepszia és a cervicalis erosio mutatott asszociációt az IHS magasabb kockázatával.

Az epilepsziás terhesek értékelésekor két kiegészítő magyarázatra azonban szükség van. Egyfelől az esetek és malformációs kontrollok összehasonlítása nem mutatott ilyen asszociációt. Az epilepszia és az ezzelkapcsolatos kezelés ugyanis más CA-kat is okoz, ezért az IHS okozó hatás nem specifikus. Másfelől ezt az asszociációt lényegében az antiepileptikum valproát idézte elő. Ezzel megerősítjük azokat a korábbi publikációkat, miszerint a valproát képes IHS-t okozni (Rodriguez-Pinilla et al. 2008; Jetnik et al. 2010). A valproát IHS okozó hatása kapcsolatos lehet a gonadotropin-releasing hormon agonizmusával. Ugyanakkor közismert, hogy az antiepileptikumok általában jellemző CA-szindrómákat idéznek elő (Czeizel és Bánhidly 2010), mégis úgy tűnik, hogy a valproát izolált CA-kat, például IHS-t is képes indukálni.

Egy korábbi magyar vizsgálat már beszámolt a cervicaliserosio és az IHS magasabb kockázatának kapcsolatáról (Bánhidly et al. 2010) és ezt most a mi

vizsgálatunk is megerősítette. Ezt az asszociációt nem lehet megmagyarázni a cervicalis erózióval kapcsolatos gyógyszerkezelésekkel, viszont kapcsolatba hozható e betegek magasabb ösztrogén szintjével (Fisch et al., 2001), ami szerepet játszhat mind e betegség, mind az IHS kórereditében (Sharpe és Skakkeback 1993).

5.5 Gyógyszerek

A FREKF adatbázisában értékeltük azokat az IHS eseteket, akinek édesanyja valamilyen gyógyszert szedett a vizsgált terhesség alatt. A 3038 eset közül 2880 (94,7%) szedett legalább egy gyógyszert. Végül azokat a gyógyszereket értékeltük, melyeket 15 vagy ennél több terhes nő szedte és őket 4981 illesztett kontroll, 24814 populációs fiú, valamint 11096 malformációs fiú édesanyjainak gyógyszereszedéséhez hasonlítottuk.

59 olyan gyógyszert értékeltünk, amelyből legalább 15 IHS eset édesanyja szedett/kapott. Közülük 3 mutatott asszociációt az IHS nagyobb kockázatával (VIII. táblázat).

VIII. táblázat. A terhesség alatt bármikor vagy az IHS kritikus időszakában (II-IV gestációs hónapban) szedett gyógyszerek közül csak 3 mutatott asszociációt az IHS magasabb kockázatával összehasonlítva a populációs és malformációs kontrollok édesanyjaival.

Gyógyszer	Esetek anyja (N=3,038)		Populációs kontrollok anyja (N=24,814) Összehasonlítás					Malformációs kontrollok anyja (N=11,096) Összehasonlítás				
	No.	%	No.	%	OR	95% CI*	No.	%	OR	95% CI*		
Allylestrenol	462	15.2	3,450	13.9	1.11	0.91	1.23	1,642	14.8	1.03	0.92	1.16
II-IV hónap	364	12.0	1,904	7.7	1.55	1.10	1.91	895	8.1	1.46	1.09	1.39
Nystatin	22	0.7	93	0.4	1.94	1.22	3.09	50	0.5	1.61	0.97	2.67
II-IV hónap	12	0.4	31	0.1	3.17	1.63	6.18	12	0.1	3.66	1.64	8.16
Phenobarbital	31	1.0	140	0.6	1.82	1.23	2.69	61	0.5	1.86	1.21	2.88
II-IV hónap	18	0.6	72	0.3	2.05	1.22	3.44	28	0.3	2.36	1.30	4.27

*anyai életkorra, szülési sorrendre és foglalkozásra standardizálva

A szignifikáns asszociációkat vastag számokkal jeleztem

Az allylestrenol(Gestaton^R, Organon; Turinal^R, Richter) tabletták 5 mg hatóanyagot tartalmaztak és a fenyegető és/vagy habituális vetélés megelőzésére, illetve kezelésére alkalmazták. Ha azonban csak a várandósgondozási könyvben

orvosilag dokumentált allylestrenol kezeléseket vettük figyelembe, ez az asszociáció már nem érte el a szignifikáns szintet.

Egy másik progestin származékot, a hydroxyprogesteront 39 (1.3%) IHS eset édesanyja szedte, míg ez a szám 270 (1,1%) volt a populációs és 152 (1,4%) a malformációs kontroll csoportban. Az eltérések nem voltak szignifikánsak. Ha csak az IHS kritikus időszakában történt hydroxyprogesteron kezeléseket értékeltük, arányuk (0,7%) meglepő módon azonos volt mindhárom vizsgálati csoportban. A csak orvosilag dokumentált kezelések figyelembe vételekor sem találtunk nagyobb kockázatot az IHS csoportban.

A Nystatin (Nystatin^R, Chinoin) tablettában áll rendelkezésre, még pedig egy tablettában 500000 IU hatóanyag van. A szokásos napi orális dózisa 1,5-3,0 millió IU 3-6 napon át. Ez a szignifikáns asszociáció megmaradt a csak orvosilag dokumentált kezelések esetén. Amennyiben csak az IHS kritikus időszakában történt kezeléseket elemezzük a fenti asszociáció szintén megmarad. Sőt, ha ebben az időszakban is csak az orvosilag bejegyzett Nystatin kezeléseket értékeltük, ez az asszociáció akkor is megmaradt (OR 95%-os CI: 4,0, 1,1-14,2).

Phenobarbital (Sevenal^R, Alkaloida, 100 mg) kezelés is mind a terhesség alatt bármikor, mind az IHS kritikus időszakában történt kezelés után szignifikáns asszociációt mutatott az IHS magasabb kockázatával akár a populációs, akár a malformációs kontroll csoporthoz hasonlítottuk. S ezek az asszociációk a csak orvosilag dokumentált Sevenal^R kezeléseket után is megmaradtak.

A korábban említett valproát (Convulex^R, Gerot; Depakine^R, Sanofi; Everiden^R, Slovakofarma; Orfiril^R, Desitin) e megközelítésben nem került értékelésre, mivel összesen csak az epilepsziás terheseknél említett 6 terhesben alkalmazták.

A következő lépésben a Magyarországon vizsgált időszakban alkalmazott összes női nemihormont és a velük gyakran együtt alkalmazott 3 készítményt (clomifen, bromocriptin és oxytocin) értékeltük (IX. táblázat). Ezeket a gyógyszereket az oxytocin kivételével a fogamzás előtt használták, terhesség alatti folytatásuk nem tudatos volt, éppen ezért számuk kicsiny.

IX. táblázat. A női nemi hormonok és ezekkel kapcsolatos gyógyszerek használata az IHS esetek, populációs és malformációs kontrollok édesanyjaiban

Hormon gyógyszerek	Esetek anyja (N=3,038)		Populációs kontrollok anyja (N=24,814) Összehasonlítás					Malformációs kontrollok anyja (N=11,096) Összehasonlítás				
	No.	%	No.	%	OR	95% CI*		No.	%	OR	95% CI*	
Oestradiol (Akrofolin ^R)	1	0.03	4	0.01	2.04	0.23	18.28	2	0.02	1.83	0.17	20.15
Ethinylestradiol (Mikrofolin ^R)	5	0.16	11	0.04	3.72	1.29	10.71	6	0.05	3.05	1.03	9.99
Ethinylestradiol + ethisterone (Limovan ^R)	9	0.29	21	0.08	3.51	1.61	7.67	10	0.09	3.29	1.34	8.11
Oestradiol + progesteron (Limovanil ^R)	5	0.16	11	0.04	3.72	1.29	10.71	6	0.05	3.05	1.03	9.99
Oestron (Hogival ^R)	2	0.06	15	0.06	1.09	0.25	4.76	2	0.01	3.65	0.51	25.95
Diethylstilbestrol (Syntestrin ^R)	1	0.03	7	0.02	1.17	0.14	9.49	4	0.03	0.91	0.10	8.17
Lynestrenol (Orgametril ^R)	13	0.42	4	0.01	26.66	8.69	81.80	1	0.18	47.68	6.23	364.64
Norethisteron (Norcolut ^R)	4	0.13	35	0.14	0.93	0.33	2.63	4	0.12	3.66	0.91	14.63
Progesteron (Glanducorpin ^R)	3	0.09	13	0.05	1.89	0.54	6.62	7	0.06	1.57	0.40	6.06
Dihydrogesteron (Duphaston ^R)	3	0.09	22	0.08	1.11	0.33	3.72	14	0.12	0.78	0.22	2.72
Chorion gonadotrophin (Chorion ^R)	12	0.39	73	0.29	1.34	0.73	2.48	42	0.37	1.04	0.55	1.98
Clomifen (Clostilbegyt ^R)	10	0.32	69	0.27	1.18	0.61	2.30	29	0.26	1.26	0.61	2.59
Bromocriptin (Bromocritin ^R)	2	0.06	6	0.02	2.72	0.55	13.50	0	0.00	N/A		
Oxytocin (Oxytocin ^R)	1	0.03	36	0.14	0.23	0.03	1.65	12	0.10	0.30	0.04	2.34
Ethinylestradiol + ethynodiol (Bisecurin ^R)**	2	0.09	11	0.04	1.49	0.33	6.70	9	0.08	0.81	0.18	3.76
Ethinylestradiol + levonorgestrel (Rigevidon ^R)**	1	0.03	6	0.02	1.36	0.16	11.31	11	0.09	0.33	0.04	2.57
Ethinylestradiol + levonorgestrel (Ovidon ^R)**	3	0.09	15	0.06	1.63	0.47	5.65	18	0.16	0.61	0.18	2.07
Ethinylestradiol + levonorgestrel (Tri-Regol ^R)**	4	0.13	3	0.01	10.90	2.44	48.74	0	0.00	N/A		
Ethynodial diacetat (Continuin ^R)**	3	0.09	26	0.10	0.94	0.29	3.12	9	0.08	1.22	0.33	4.50
Fogamzásgátlók együtt	13	0.42	61	0.24	1.74	0.96	3.18	47	0.42	1.01	0.55	1.87
Összesen	68	2.23	388	1.56	1.44	1.11	1.87	143	1.28	1.75	1.31	2.35

*anyai életkorra, szülési sorrendre és foglalkozásra standardizálva

A szignifikáns asszociációkat vastag számokkal jeleztem

A Lynestrenol (Orgametril^R, Organon)erős asszociációt mutatott az IHS kockázatával mivel az esetek édesanyjaiban e kezelések gyakorisága szignifikánsan magasabb volt, mint a populációs és malformációs kontrollok édesanyjaiban. A Lynestrenol is egy progestin származék kifejezett progeszteron hatással az endometriumra. Az Orgametril^Rtabletta 5 mg hatóanyagot tartalmaz, általában a napi dózisa egy tabletta. Alkalmazásata terhesség észlelésekor abba kell hagyni, de néhány esetben ez késedelmet szenvedett, ezért a második gesztációs hónapban is ritkán értékelhető volt a hatása. Későbbi terhesség alatti szedése nem fordult elő. A 13 Orgametril^Rkezelés közül 12 a várandósgondozási könyvben is dokumentált volt, ezért asszociációjuk az IHS kockázatával a prospektív orvosilag igazolt kezelésekben is megerősítést nyert.

Még 3 készítmény mutatott asszociációt az IHS magasabb kockázatával, de ezek közül kettőnek a hatóanyaga ethynilestradiol volt. Ezt tabletta formájában Mikrofolin^R(Richter)néven forgalmazzák és 0,05 mg ethynilestradiolt tartalmaz. Egy másik orális készítményben ethisteronnal kombinálták (Limovan^R, Richter: ethynilestradiol 0,01 mg + esthiterone 10 mg). A harmadikkészítmény olajosinjekció két komponenssel: Limovaniil^R (Richter: oestradiol 2,5 mg + progesterone 12,5 mg). A Limovaniil^R hormon tartalma szokatlanul magas, ezért abortusz indukcióra is használták. Mindhárom készítményt szignifikánsan gyakrabban alkalmazták az IHS esetek édesanyjai, mint a populációs és malformációs kontrollok édesanyjai. Ha e 3, terhesség alatt ritkán értékelhető készítményt együttesen értékeljük, akkor 19 (0,63%) IHS eset édesanyja, 43 (0,17%) populációs és 22 (0,20%) malformációs kontroll édesanyjakapott ilyen kezelést. Az IHS esetek 19 édesanyja közül 17-ben ez a kezelés a várandósgondozási könyvben is dokumentált volt, így ez a kombinált asszociáció igen erősnek tűnik.

A fogamzásgátló tabletták közül az egyik, a Tri-Regol^R (Richter) is asszociációt mutatott az IHS kockázatával. Ez a készítmény ethynilestradiolt (30/40/30 micrograms) és levonorgestrelt (50/70/125 micrograms) tartalmaz, még pedig a női ciklus napjaiban eltérő adagban. Ez az asszociáció azonban csupán 4 esetet foglalt magába, és ezek közül is csak 2 volt orvosilag dokumentált. Ugyanakkor 2 másik hasonló komponensű fogamzásgátló tabletta, az Ovidon^Rés Rigevidon^Rilyen asszociációt nem mutatott.

Nem helyes a különböző komponensű nőihormon készítményeket együttesen értékelni, mivel hatóanyagaik eltérőek, éppen ezért hatásuk is eltérő. Mégis, ha az

esetek, populációs és malformációs kontrollok édesanyjainak e kezeléseit összegezve értékeltük, az esetek csoportjában sokkal magasabb gyakoriságukat találtuk meg.

5.5.1 Értékelés

Vizsgálatunk megerősítette az orális nystatin kezelés humán teratogén hatását, mivel ezt már korábban is igazolták (Czeizel et al. 2003). A Nystatin egy természetes polyene anyag, amit baktériumok (*Streptomyces species*) termelnek és védelmet jelentenek a gombás fertőzésekkel szemben, mivel redukálják a gombák sejtfalának egyik alapelemét, az ergosterol molekulát és ez által megváltoztatják permeabilitását.

A Phenobarbital régóta szerepel a humán teratogén gyógyszerek között. A FREKF anyagára alapozott korábbi vizsgálat is asszociációt talált az orvosilag dokumentált phenobarbital kezelés és az IHS magasabb kockázata között (Czeizel et al. 2011). Ugyanakkor ez a kutatás is rámutatott a nagyszámú CA-t együttesen értékelő vizsgálatok egyik torzítására, nevezetesen a többszörös tesztelési hibára. Ilyenkor ugyanis minden 20 szignifikáns asszociáció ($p < 0.05$) a véletlen rovására írható. Ezt a hibát figyelembe véve a korábbi vizsgálatban talált asszociáció elenyészett. Nemzetközi viszonylatban Czeizel professzornak tulajdonítják a katasztrófa epidemiológián belül a terhesség alatt öngyilkossági kísérletet elkövetők modelljét, amely alkalmas az egyszer bevett, nagy dózisú kemikáliák, elsősorban gyógyszerek human teratogén hatásának elemzésére. E vizsgálati modellt a phenobarbitálok vizsgálatára is hasznosították (Timmerman et al. 2009). Olyan 88 terhést vizsgáltak, akik phenobarbitallal kíséreltek meg öngyilkosságot, és az ő gyermekeik CA-gyakoriságát 78 testvérük gyermekeihez hasonlították. A 88 öngyilkosságot megkísérlő terhes gyermekei közül 12-nél (13,6%) volt CA, míg a 78 kontroll testvérnek 8 (10,3%) gyermekében diagnosztizáltak CA-t (OR 95% CI: 1,4, 0,3-3,5). A bevett gyógyszer mennyisége 400 és 3000 mg között volt, és 34 terhes az 5. és 14. gesztációs hét közötti időszakban, tehát a CA-k kritikus időszakában követte el tettét. Közülük 3 szült CA-s gyermeket, nekik diaphragma CA-ja, rejtettheréjúsége és multiplex CA-ja volt. Egyiküknek sem volt IHS-e. Mindezek alapján a phenobarbital human teratogenitása megkérdőjelezhető.

Vizsgálatunk további adatokat szolgáltatott a progestin és származékainak régóta feltételezett teratogén hatásának elemzéséhez (Scialy, 1988). Az 1970-es

években többen beszámoltak az hypospadiasis nagyobb kockázatáról a progestin kezelésben részesülő terhesek gyermekei között (pl. Aarskog 1979). Egy korábbi magyar vizsgálat asszociációt talált az allylestrenol és az IHS magasabb kockázata között (Czeizel et al. 1979). Egy következő vizsgálatban azonban ezt nem az allylestrenolra, hanem az e kezelést indokoló anyai kórképekre, mint infertilitásra és fenyegető vagy habituális vetélésre vezették vissza (Czeizel és Huiskes 1988). Ezzel összhangban, amikor csak az orvosilag dokumentált allylestrenol kezeléseket értékeltük a VRONY anyagában, már nem találtunk asszociációt a magasabb IHS kockázattal.

A korábbi magyar vizsgálattal összhangban (Dudás et al. 2006), a hydroxyprogesteron human teratogén hatását sem érzékeltük.

E vizsgálatunk viszont a lynestrenol hatását igazolta az IHS eredetében. Korábban már feltételezték, hogy a fokozott ösztrogén-hatás a terhesség alatt a fiú magzatokban növeli a nemiszervi CA-k gyakoriságát (Sharpe 2003). Ezt az elméletet állatkísérletekben igazolták is (Kim et al. 2004). Ugyanakkor több human vizsgálat nem igazolta egyértelműen ezt az asszociációt (Martin et al. 2008, van der Zanden et al. 2012).

Vizsgálatunk szerint az ethinylestradiol teratogenitása sem zárható ki. Fontos azonban a dózis-hatás összefüggés is (Czeizel, 2009), mivel pl. a Limovanil^R nagy dózisát e vizsgálatban is teratogénnek találtuk, míg a fogamzásgátló tablettákban lévő kisadagú ethinylestradiolt nem.

5.6 A nagy dózisú folsav védőhatása az IHS kialakulására.

Az IHS esetek értékelésekor a FREKF anyagában az un. terhességi védőszerekre is tekintettel voltam. Jelenleg a terhesség alatti gyógyszerek magzati veszélyességének eltúlzása miatt Czeizel doktor (2012) javasolta, hogy az angol nyelvterület példája nyomán helyes lenne az un. medicinákon belül a gyógyszereket és a védőszereket elkülöníteni. A gyógyszereket a betegségek kezelésére használják, míg a védőszerek célja bizonyos kóros állapotok megelőzése. Ez utóbbiak közé tartoznak a terheseknek ajánlott vitaminok, kalcium, vas, magnézium. A FREKF anyagában ezek az adatok is rendelkezésemre álltak, ezért ezeket is részletesen elemeztem.

5.6.1 Eredmények

Csak a folsav értékelésekor találtam közlésre érdemes eredményeket (X. táblázat). A folsavon kívül még a folsav-tartalmú multivitaminok adatait mutatom be.

X. táblázat. A folsavat és folsav-tartalmú multivitaminokat szedő terhesek aránya az IH esetek és fiú kontrollok csoportjában

Terhességi védőszer	IH esetek anyja (N = 3038)		Fiú kontrollok anyja (N = 24814)		Összehasonlítás	
	No.	%	No.	%	OR	95% CI*
Folsav**	1,474	48.5	13,509	54.4	0.79	0.73-0.85
Orvosilag dokumentált	440	14.5	8,107	32.7	0.35	0.32-0.39
II-IV. hónapi szedés	1,020	33.6	9,777	39.4	0.78	0.72-0.84
Orvosilag dokumentált	311	10.2	5,936	23.9	0.36	0.32-0.41
Multivitaminok***	191	6.3	1,623	6.5	0.96	0.82-1.12

*anyai életkorra, szülési sorrendre és foglalkozásra standardizálva

**egy tablettában 3 mg folsav volt

*** ezeknek a tablettáknak folsav tartalma 0,1 és 1,0 mg között volt

A szignifikáns asszociációkat vastag számokkal emeltem ki.

Magyarországon a vizsgált időszakban csak egy fajta folsav tablettát volt forgalomban és ez 3 mg-ot tartalmazott. A terhesek napi 1-3 tablettát szedtek be, így a napi átlagos dózist 5,7 mg-nak találtuk. Döntő többségük a várandósgondozóban történt első jelentkezését követően szedte a folsavat, ami általában a 7. és 10. gesztációs hét között volt. Ettől kezdve a többség a folsavat a terhesség végéig szedte.

Az IHS esetek 48,5 %-ának az anyja szedett folsavat a terhesség alatt és ez az arány szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll édesanyák 54,4 %-os értékénél. Jelentős eltérés volt azonban a folsav szedésére vonatkozó információk eloszlásában. Az 1474 IHS eset értékelése szerint 1034 (70,1%) terhes folsav szedése csak az anyai retrospektív tájékoztatása alapján volt ismert, míg 282 (19,1%) terhesnek folsav szedését mind az anyai tájékoztatás, mind az orvosi dokumentáció megerősítette. Ők, 1316-an, együttesen a folsavszedő terhesek 89,2 %-át jelentették. Ezzel szemben a 13509 folsavat szedő kontroll terhes közül a védőszer szedését 5402 (40,0%) terhesnél csak az anyai tájékoztatásra, míg 6242 (46,2%) terhesnél mind az anyai tájékoztatásra, mind az orvosi dokumentációra alapozhattuk. Ők 11644-en a folsavszedő terhesek 86,2 %-át jelentették. Drasztikus különbség volt tehát a csak anyai tájékoztatásra alapozott folsavszedések között a

két vizsgálati csoportban, mivel a kontroll édesanyáknál érvényesült az emlékezet torzítása. Éppen ezért helyesebbnek tűnt csak az orvosilag dokumentált folsavszedéseket értékelni. 440 ilyen terhes volt az IHS esetek csoportjában, tehát az 1474 folsavszedő közül 158 (10,7%) csak az orvosilag dokumentált esetek közül került ki, míg a maradék 282 (19,1%) terhes már említett folsav szedése mind anyai tájékoztatáson, mint orvosi dokumentáción alapult. A 13509 folsavat szedő kontroll terhes közül 1865-nek (13,8%-nak) a folsav szedése csak az orvosi dokumentáción, míg 6242 (46,2%) terhes már említett folsav szedése mind az anyai tájékoztatáson, mind az orvosi dokumentáción alapult. Összesen tehát 8107 kontroll terhes folsav szedése volt orvosilag dokumentált.

Az orvosilag dokumentált terhések értékelése a folsav IHS-t védő hatását még sokkal nyilvánvalóbban megerősítette (X. táblázat).

A következő lépésben az IHS kritikus időszakában történő folsavszedéseket hasonlítottuk össze az IHS esetek és a kontrollok édesanyjában. A statisztikai analízis szerint az IHS esetek anyja szignifikánsan ritkábban szedett folsavat, mint a kontrollok édesanyja (X. táblázat). Itt azonban megint számolni kellett a folsavszedés alapjául szolgáló források eltéréseivel a két csoportban. Az 1020 IHS eset közül a folsav szedése 311 (30,5%) anyában volt orvosilag dokumentált, még pedig 100 (9,8%) anyában csak az orvosi, 211 (20,6%) anyában mind az anyai tájékoztatás, mind az orvosi dokumentáció alapján. Ezzel szemben a 9,777 kontroll között 1,283 (13,1%) édesanya folsavszedése csak az orvosi dokumentáción, 4653 (47,6%) anyá esetében pedig mind az orvosi dokumentáción, mind az anyai tájékoztatáson alapult. Így a csak orvosilag dokumentált folsavszedéseket figyelembe véve az IHS kritikus időszakában, megint e védőszer nagyon szignifikáns IHS-t csökkentő hatását érzékeltük. Ezzel szemben a IV. terhességi hónap után elkezdett folsav-szedés az IHS (14,9%) és kontroll (15,0%) csoportban különbséget nem mutatott.

A folsav-tartalmú multivitaminok hasonló védőhatást az IHS-re nem mutattak (X. táblázat).

Végül megkíséreltük az esetleges dózis-hatás összefüggést elemezni az enyhe és súlyos IHS esetek anyjainak folsavszedését összehasonlítva egyrészt a terhesség alatt szedve bármikor, másrészt az IHS kritikus időszakában, tehát a terhesség II-IV hónapjaiban (XI. táblázat). A XI. táblázatban megadom a nem-specifikált IHS esetek és az illesztett kontrollok adatait, még pedig ezeket is az információ forrása szerinti bontásban is. Az illesztett kontrollok értékei lényegében

megegyeztek a teljes kontroll csoportéval. Érdekes módon a folsavszedésben nem volt értékelhető különbség a nem-specifikált és enyhe IHS esetek anyjának folsav szedési adataiban. Ezzel szemben az orvosilag dokumentált folsavszedés szignifikánsan alacsonyabb volt a súlyos IHS esetekben, mint az enyhe IHS esetekben (15,8% vs. 11,3%; korrigált OR 95% CI: 1,56, 1,11-2,13). Ez a tendencia érzékelhető volt a csak II-IV. hónapokban történt folsavszedések esetén is (10,7% vs. 8,9%; korrigált OR 95% CI: 1,29; 0,96-1,97), de itt a különbség csak közelített a szignifikancia szinthez, s ebben a kisebb esetszám is szerepet játszott.

XI. táblázat A folsavat szedő terhesek aránya a nem-specifikált, enyhe és súlyos IHS esetek és illesztett kontrollok csoportjában az információ eredete szerinti bontásban

Folsav szedése	Nem-specifikált (N=1,458)		Enyhe (N=1,030)		Súlyos (N=550)		Illesztett kontrollok (N=4,981)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Terhesség alatt bármikor	710	48.7	510	49.5	254	46.2	2692	54.0
Csak anyai információ	495	69.7	347	68.0	192	75.6	1082	40.2
Csak orvosilag dokumentált	77	10.9	62	12.2	19	7.5	377	14.0
Mindkettő	138	19.4	101	19.8	43	16.9	1233	45.8
Orvosilag dokumentált	215	14.7	163	15.8	62	11.3	1610	32.3
A terhesség II-IV. hónapjában	484	33.2	352	34.2	168	30.5	1897	38.1
Csak anyai információ	333	68.8	242	68.8	119	70.8	734	38.7
Csak orvosilag dokumentált	48	9.9	37	10.5	14	8.3	252	13.3
Mindkettő	103	21.3	73	20.7	35	20.8	911	48.0
Orvosilag dokumentált	151	10.4	110	10.7	49	8.9	1163	23.3

5.6.2 Értékelés

A magyarországi FREKF adatbázisának értékelése szerint a nagy adag folsav képes az IHS kialakulás részleges megelőzésére.

Sajnos a folsav szedését a várandósgondozási könyvecskébe viszonylag ritkán jegyezték be, szemben a betegségekkel és gyógyszereszedésekkel. A prospektív, tehát születés előtti orvosi bejegyzések azonban az esetek mintegy 30 %-ában rendelkezésünkre állottak, és a nagy vizsgálati anyagnak köszönhetően ez is elégséges volt a folsav IHS védőhatásának igazolására, még pedig különösen az IHS kritikus időszakában.

Nemzetközi viszonylatban a Magyarországon alkalmazott nagy dózisú folsavszedési gyakorlat meglepetést kelt. Az USA Orvosi Akadémiájának (1989)

véleménye szerint ugyanis különbséget kell tenni a folsav fiziológiás adagjának preventív célból egészséges emberekben, beleértve terhesekben és a folsav farmakológiai adagjának a betegségekben (pl. vészes vérszegénységben) terápiás célból történt alkalmazása között. A határt e két indikáció között a folsav 1 mg-ja jelenti. A CDC (1992) - részben a magyar kutatások alapján - ajánlotta a folsav 0,4 mg-s dózisát a terheseknek a spina bifida-anencephalia megelőzése érdekében. Ezzel szemben Magyarországon mindig a farmakológiai dózist alkalmazták egészséges terhesekben is. A magyarázat többretegű. Az első és legegyszerűbb, hogy csak egy fajta folsav tabletta állt rendelkezésre és ez 3 mg-ot tartalmazott. A másik, hogy ismert volt az MRC Vitamin Study (MRC Vitamin Research Group, 1991) eredménye, hiszen a résztvevőknek csaknem fele Magyarországról származott, miszerint 4 mg folsav alkalmas volt az ismétlődő idegcső-záródási rendellenességek 70% körüli kivédésére. Később a magyar orvosi szakma vagy nem ismerte vagy nem akarta elfogadni a 0,4 mg-os nemzetközi ajánlást.

A magyar kettős-vak kontrollált ("randomized controlled trial") igazolta, hogy a 0,8 mg tartalmú multivitamin (későbbi nevén Elevit Pronatal^R) képes volt az idegcső-záródási rendellenességek első előfordulásának mintegy 90 %-át kivédeni [Czeizel and Dudás 1992, Czeizel 1996], de nem csökkentette az IHS előfordulását. A második magyar intervenciós kutatás hasonló eredménnyel zárult [Czeizel et al. 2004]. Így az e vizsgálatban kapott eredmény, miszerint a kis folsav dózist tartalmazó multivitaminok nem csökkentik az IHS előfordulását, összhangban van a korábbi kutatásokéval.

Korábban értékelték az FREKF anyagában a nagy adagú folsav hatását a különböző CA gyakoriságokra, az IHS nem mutatott szignifikáns csökkenést (OR 95% CI: 0.88, 0.78-1.01), noha közel volt ehhez a szinthez (Czeizel et al. 1996). Tudomásom szerint egy, nem magas szintű módszerű kutatásban találták a folsavat az IHS tekintetében is védőhatásúnak (Ormond et al. 2009), de ezt más vizsgálatokban nem erősítették meg (Van der Zanden et al. 2012). Figyelembe kell azonban venni, hogy ezekben a kutatásokban a fiziológiás, tehát kis dózisú folsav hatását elemezték. Mi ezzel szemben a nagy adagú folsav szupplementációt értékeltük, és az IHS védőhatást a dózis-hatás összefüggés is alátámasztotta.

Korábban ismertté vált az un. schisis vagy középvezetű ("midline") CA-asszociáció (Czeizel 1981, Bower and Stanley 1991), ez lényegében az idegcső, ajak, száypad és rekesz záródásának elmaradása miatti anencephalia/spina bifida

aperta, ajak és szájpád, valamint a rekesz hasadékok véletlent messze meghaladó kombinációját jelenti. Az IHS pedig az urethralis lemez záródásának teljes vagy részleges elmaradását jelenti.

Korábban az idegcső-záródási CA-k elsődleges megelőzhetőségét folsavval (MRC Vitamin Study Research Group 1991; Berry et al. 1999) vagy folsav-tartalmú multivitaminokkal (Smithells et al. 1989; Czeizel and Dudás 1992, Czeizel et al. 2004) igazolták. Az ajakhasadék ily módon történő megelőzhetőségére is utaltak vizsgálatok (Tolarova 1982; Wilcox et al., 2007; Badovinac et al., 2007; Li et al., 2012) bár más kutatások ezt nem erősítették meg (Wehby and Murray, 2010). Mint utaltam rá, a folsav preventív hatása mind az idegcső-záródási, mind az archasadékok schisis-típusú CA-knál érvényesül, így lehet, hogy az IHS is közéjük tartozik és a folsav preventív hatását is esetleg ez magyarázhatja meg.

Összefoglalásképpen tehát megállapítható, hogy a nagy dózisú folsav csökkentheti az IHS kialakulását, de ez az előzetesnek tekinthető közlés még megerősítésre vár más kutatásokban.

5.7 Az IHS előfordulása 4 fivérben

A korábbi magyar genetikai családvizsgálat szerint az IHS esetek elsőfokú rokonaiban az IHS előfordulása sokszorososa a szokásos gyakoriságnak. Így az édesapák 3,7 %-ának volt ilyen CA-ja és 4,8 %-nak találták a fivéreikben az ismételt IHS előfordulását. Ráadásul a súlyosabb penis típusban nagyobb volt a családi halmozódás mértéke, mint az enyhébb coronális típusban (Czeizel et al., 1979). Mindezek az adatok igazolták az IHS multifaktoriális eredetét és az örökletesség (un. heritabilitás) mértéke $0,65 \pm 0,18$ volt. Más országokban végzett vizsgálatok hasonló eredménnyel zárultak (Calzolari et al., 1986; Stoll et al., 1990; Fredell et al., 2002; Schnack et al., 2008). A multifaktoriális-küszöb modell értelmében az IHS esetek nem IHS-ben szenvedő elsőfokú rokonaiban az un. kvantitatív jellegekben a küszöbhez fokozott közelség észlelhető. Ezt magyar kutatóknak sikerült elsőként igazolni az IHS esetek szüleinek csökkent fertilitása (Czeizel és Tóth, 1990) és az apák kóros ondósejt termelődése alapján (Fritz és Czeizel, 1996).

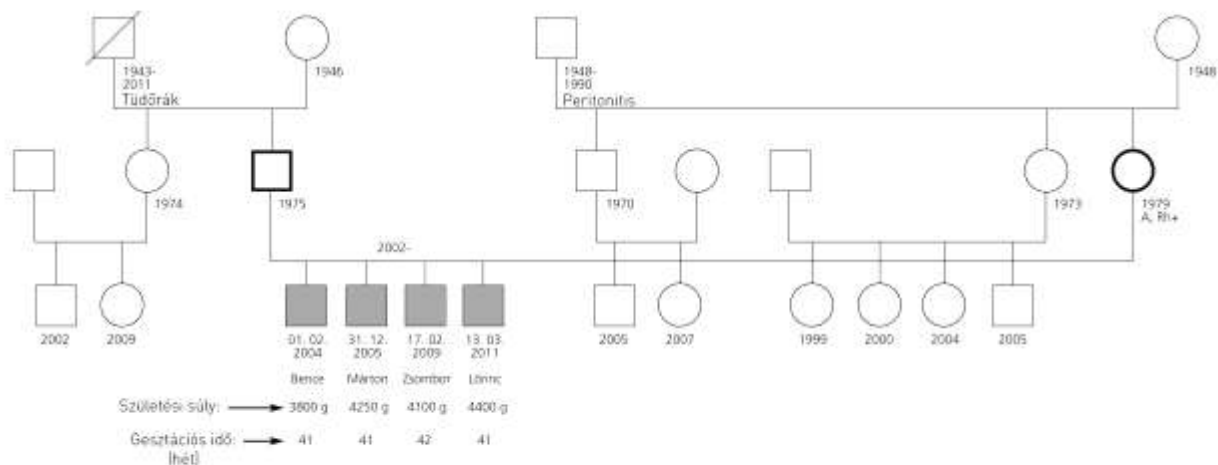
Egy apában és két fiában előforduló IHS alapján feltételezték az autoszom domináns öröklődést (Lowry és Kliman, 1976). Egy családban 3 generáció alatt négy férfiban "midschaft" penis típusú IHS előfordulásáról számoltak be (Cote et al., 1979).

Egy bedium család 8 férfi tagjában (Frydman et al., 1985) és Izraelben egy muszlim család 4 fivérében találtak IHS-t (Tsur et al., 1987), egészséges, azaz nem IHS-ben szenvedő, de vérrokon-szülők gyermekeiben. Mindez az autoszom recesszív öröklődésre utalt. Mindezek a „kiválogatott” családi esetek jól jelzik az “érdekes” családokat tartalmazó esetközlések félrevezető hatását, hiszen e CA sok ezer izolált megnyilvánulását nem publikálják. A multifaktoriális-küszöb modell értelmében az IHS esetek nem IHS-ben szenvedő elsőfokú rokonainak un. kvantitatív jellegeiben a küszöbhez fokozott közelség észlelhető. Ezt magyar kutatóknak sikerült elsőként igazolni az IHS esetek szüleinek csökkent fertilitása és az apák kóros ondósejt termelődése alapján (Czeizel és Tusnády, 1984)

Fontos feladat ugyanakkor az IHS genetikai hajlamáért felelős sok-génes rendszeren belül az egyes gének azonosítása. Egy kutatásban 40 IHS eset hímvessző-szövetének DNS-analizésére vállalkoztak és egy penis „midschaft” típusú paciensben az androgén receptor (AR) gén (pro546 to ser) 2 exonjában a nukleotidokban C-to-T változást (transition) észleltek (Sutherland et al., 1996).

5.7.1 Az esetek ismertetése

Az említett család 2012-ben keresett fel. Őket Czeizel professzor genetikai tanácsadójába utaltam. Az egészséges szülőpárnak 4 fia született és mindegyiknek IHS-e volt. A bemutatott családfán adataik megtalálhatók (6. ábra), itt csak azt említem meg, hogy a szülők egészségesek voltak, egymással rokonságban nem álltak. Fertilitásuk jónak mondható, mivel a tervezett fogamzásokat 1-3 hónap alatt elérték. Az anya menarchéja 13 éves korában jelentkezett és azóta szabályos a menses-ciklusa (6-7/32 nap). A házasság előtt és után 4 évig fogamzásgátló tablettát szedett. Az apa nemi-szerve elváltozást nem mutatott jó spermatogrammal rendelkezett (92 millió/ml, mozgás 80% és kóros alak 25%).



5. ábra. A 4 IHS-es fivér családfája

A szülők 4 fia jó születési súllyal a 41-42 gesztációs héten jött a világra. Az első, harmadik és negyedik fiúnak penis, míg a második fiúnak coronális típusú IHS-e van. Két heréjük normális nagyságú volt a herezacskóban.

A szülőkkel való konzultáció után belga laboratóriummal (GENDIA-Genetic Diagnostic Network, Antwerpen) együttműködésben az érintett legidősebb fiú AR génjének DNS analízisét végeztettük el. Ennek során az AR-gén teljes kódoló régiójában (exons 1-8) és az összes intron-exon kötésben (boundaries) leolvasták a DNS nukleotidjait. Az AR gén referencia szekvenciája az EU Genbank NM-000044.2 számú mintája volt 'A'-val kezdve az ATG "start codon at position 1".

Az AR-gén teljes kódoló régiója (exons 1-8) és az összes intron-exon boundaries nem mutatott DNS eltérést: (i) A CAG ismétlődés normális tartományban volt a maga 21 ismétlődésével. (ii) Az AR-gén un. benignus variációja sem volt észlelhető. E szerint a legidősebb fiú IHS eredetében az AR-gén mutációja nem játszott szerepet.

5.7.2 Értékelés

A korábbi közlés alapján feltételeztük, hogy a fiúk IHS-ének a hátterében az „androgén érzéketlenség szindróma” állhatott, amely az AR-gén mutációjára vezethető vissza. Ez a feltételezésünk nem igazolódott, noha számos ilyen közlés jelent meg a korábban említetten (Sutherland et al., 1996) kívül (Hiort et al., 1994; Alléra et al., 1995). Az AR-gén az X nemi-kromoszóma rövid karjának 12-es régiójában van és az IHS esetekben a polyglutamin (CAG) ismétlődés megsokszorozódott és ezért az un. N-terminusban csökkent az AR-gén transaktivációs funkciója (Chamberlain et al., 1994). Két másik vizsgálatban a hosszabb CGN ismétlődést találták sokszorosnak a penis típusú IHS esetekben és náluk a CAG ismétlődés nem öltött kóros mértéket (Aschim et al., 2004, Radpour et al., 2007).

Újabban az IHS-ért felelős sokgénés rendszeren belül számos gént azonosítottak (WT1, SF1, BMP4, BMP7, HOXA4, HOXB6, FGF8, FGFR2, AR, HSD3B2, SRD5A2, ATF3, MAMLD1, MID1, BNC2) (van der Zanden et al., 2012), de ezek csak néhány IHS esetben fordultak elő, tehát minden IHS esetben előforduló gén-mutációt nem találtak. Van der Zanden és munkatársai (2012) szerint DGKK (diacylglycerol kinase kappa) gén mutációja fordul elő leggyakrabban és ez a gén az X nemi-kromoszóma rövid karjának 11-22 régiójában van.

Sajnos eddig tehát nem találtunk konkrét genetikai magyarázatot e nagyon szokatlan 4 fivérben előforduló IHS családi halmozódásra. Szerencsénkre e különös eset több gén-laboratórium érdeklődését felkeltette és ezért tudományos együttműködés keretében a szülők és a 4 fiú DNS-mintáját kiküldtük az USA-ba, mivel Pittsbughben, az egyetem keretében működő molekuláris genetikai laboratórium személy szerint Dr Alexander Yatsenko vállalta teljes DNS-molekulájuk szekvenálását. A kiküldött DNS-minták vizsgálati eredménye Yatsenko dr szerint nagyon különös DNS polimorfizmusra utal, ezért 50 egészséges, nem IHS-es és 50 sporadikus IHS esettel akarja összehasonlítani ezt a DNS mintázatot, hogy a lehetséges genetikai kapcsolatot igazolja. Ez a munka azonban hosszú időt vesz igénybe.

6. Rejtettheréjűség

A rejtettheréjűség (a továbbiakban az angol megnevezés: undescended testis rövidítését: UT) használva azt jelenti, hogy a születéskor a herék nem találhatóak a herezacskóban.

Az embrionális here az ősvarsejtek hatására a vesetelepek magasságában már a magzati fejlődés első heteiben kialakul, de csak a 3. hónapban kezdi meg leszállását. Ekkor a lágyékcsatorna belső nyílásánál, mintegy 3-4 hónapot várakozik. A várandósság 8-9. hónapjában azután egy vezető szalag, a gubernaculum áthúzza a lágyékcsatornán. Az 1300 és 2700 gramm közötti súlyú magzatokban a herék néhány hét alatt bekerülnek a herezacskóba (Scorer, 1955; 1962; 1964, Scorer és Farrington, 1971). A lágyékcsatorna ezt követően záródik.

A hereleszállás folyamatát a bal here kezdi meg, ezért valamivel hamarabb be is fejezi. A leszállás irányításában a herében termelődő androgén-hormonoknak is szerepe van, amelyek mennyiségét azonban a lepény szabályozó hormonjai befolyásolják. A lepényhormonok termelődése a születés előtti hónapokban a legintenzívebb, és ez határozza meg a here leszállási idejét.

Az UT-nek három csoportját szokás elkülöníteni:

1. Az ingaherék időnként (pl. hideg hatására) felhúzódnak a lágyékcsatorna külső nyílásához és ilyenkor nem tapinthatók a herezacskóban. Ezek azonban mozgékonyak, ezért a rutinos orvos vagy szülő kézzel könnyen lehozhatja a herezacskóba. Ez az állapot tehát ál-rejtettheréjűségnek vagy minor anomáliának tekinthető, ezért az UT gyakoriság értékelésekor figyelmen kívül kell hagyni.

2. A herék a lágyékcsatornában rekednek meg a leszállás során, nagyságuk a szokásos, mozdíthatók, de a herezacskóba kézzel nem hozhatók le. Nevük retentio testis.

3. A herék a lágyékcsatornában vagy a hasüregben vannak, kisebbek a szokásosnál és általában nem mozgathatóak. Ezt az állapotot helyes cryptorchizmusnak nevezni.

Az UT diagnózisakor a második és harmadik csoportot kell felismerni.

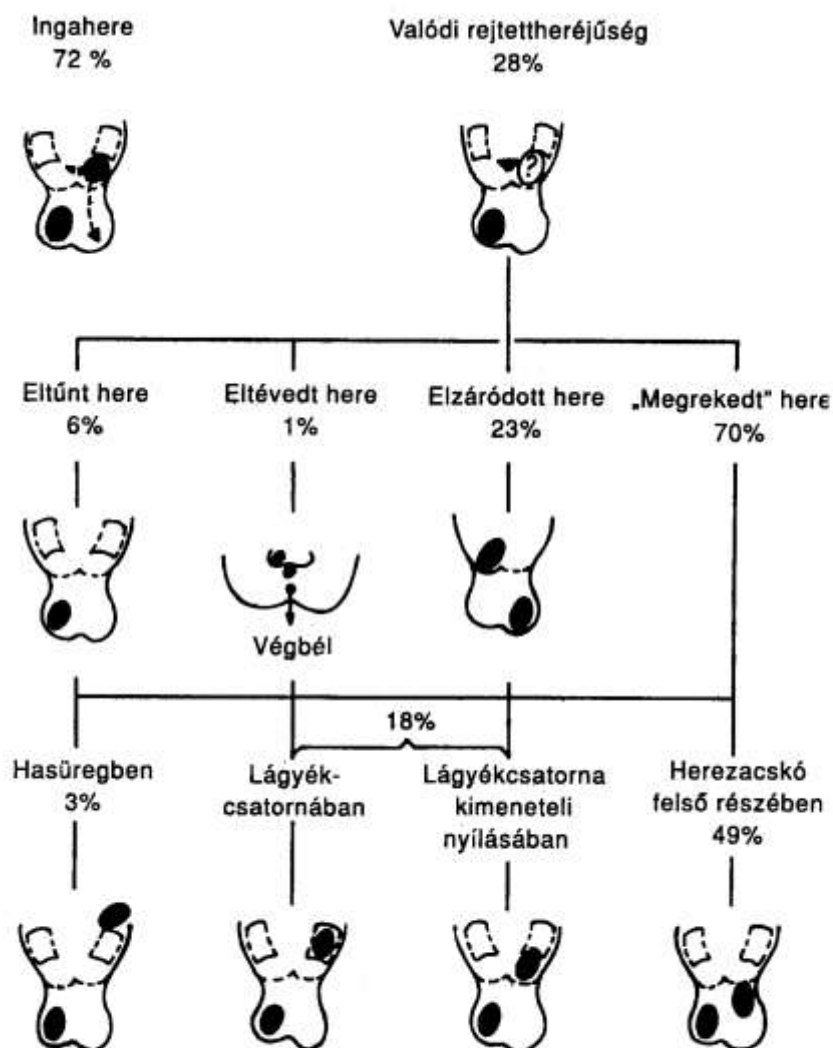
Az UT eseteket a herék helyzete alapján is osztályozzák (6. ábra):

(1) A dystopiás herék lehetnek a hasüregben, a lágyékcsatornában, a lágyékcsatorna kimeneteli nyílásában vagy a herezacskó felső részében, mivel ott rekedtek meg.

(2) A herék esetleg a lágyékcsatorna elzáródása miatt nem képesek leszállni a herezacskóba, ez az „elzáródásos” UT.

(3) Az ectopiás herék a leszállás kapcsán „eltévedtek”, ezért szokatlan helyre kerültek, pl. a végbél körül tapinthatók.

(4) Az anorchia lényegében a here/herék eltűnését jelenti, mivel valamilyen okból elpusztultak. E ritka CA kóreredit valószínűleg eltér az UT-étől.



6. ábra. Az ingahere és a valódi rejtettheréjűség különböző típusai és ezek becsült gyakorisága.

Az UT kórismézésekor is érvényesíteni kell a CA értékelés alapszabályát, nevezetesen, hogy az izolált és multiplex vagy szindrómás CA-kat gondosan el kell

különíteni eltérő kórereditük és klinikai súlyosságuk alapján. A multiplex UT azt jelenti, hogy az UT kombinálódott más, nem genitális eredetű CA-val. A génmutációra, kromoszómaaberrációra vagy teratogén hatásra visszavezethető szindrómákban (valójában „kór”-okban) az UT az egyik CA komponens.

Az izolált UT (IUT) értékelésekor az UT-hez gyakran társuló hydrocelé-t (veleszületett vízszérvet) és congenitalis inguinalis herniá-t (veleszületett lágyékszérvet) nem kell külön CA-nak tekinteni, mivel mindezek az UT létrejöttéhez vezető kórfolyamat részei. A Czeizel professzor (1980) által azonosított GAM (Genital Anomalies of Males) komplexet, amikor az UT-hez a congenitalis inguinalis hernián kívül hypospadiasis is társul, helyesebb külön komplex CA-ként értékelni.

6.1 Az IUT gyakorisága Magyarországon

Az UT születéskori gyakoriságát (0,4-4,2/1000) igen széles határok között adták meg a különböző országokban a multiplex és szindrómás kórképeket értékelő vizsgálatokban, illetve a kórházi anyagokra (vagyis operált esetekre) vagy országos nyilvántartásokra alapozott elemzésekben (ICBDMS, 1991; Berkowitz et al., 1993; Toppari et al., 2001; Boisen et al., 2004; Virtanen és Toppari, 2008). Ez a később leírt tapasztalatok alapján érthető is, mivel egészen más gyakoriságot találunk születéskor, mind hónapokkal később (a postnatalis spontán lezáráásoknak köszönhetően).

Angliában és Walesban a kórházi nyilvántartásokra alapozott UT-gyakoriságot az 1970-es években növekedőnek találták (Chilvers et al., 1984; John Radcliffe Hospital Study Group, 1986) és ezt az országos statisztikai adatok is alátámasztották (Matlai és Beral, 1985). Ezt követően értékelte Czeizel doktor (1985) a VRONY adatait és ő is az UT esetek emelkedő tendenciáját észlelte. Litvániában egy ad hoc epidemiológiai vizsgálat is hasonló eredményhez vezetett (Preiksa et al., 2005). Párhuzamosan e megfigyelésekkel a spermiumok minőségében is drasztikus romlásról számoltak be (Carlsen et al., 1992; Czeizel, 2012) és a hererák gyakorisága is jelentősen emelkedett a fiatal felnőtt férfiakban (Adami et al., 1994). Mindezek alapján fogalmazódott meg a férfiak nemzőképességének ijesztő romlását kifejező testicularis dysgenesis szindróma (TDS) (Skakkebaeck et al., 2001; Czeizel és Rothman, 2002).

Amikor Magyarországon 1970 és 1976 között a VRONY-ban nyilvántartott UT esetek epidemiológiai értékelésére vállalkoztak (Czeizel et al., 1981; Czeizel és Tusnádý, 1984), a bejelentések gyakori elmulasztását érzékelték (Czeizel, 1993).

Mindezek ismeretében vállalkoztam a VRONY 50 évet átfogó anyagában (Czeizel et al., 2014), az 1962 és 2011 között született fiúk bejelentett UT előfordulásának értékelésére.

Az alapadatokat a XII. táblázatban mutatom be. Látható, hogy a vizsgált időszakban Magyarországon az élveszületések száma jelentősen csökkent.

XII. táblázat. Az élveszületések (ÉSz), valamint VRONY-ban 1962 és 2011 között regisztrált CA-val és IUT-vel születettek számának alakulása Magyarországon, továbbá a CA-k és IUT 1000 élveszületésre számított gyakorisága (ÉSzGy)

Évek	ÉSz száma	CA eset szám	CA ÉSzGy	IUT esetek száma	IUT ÉSzGy	Évek	ÉSz száma	CA eset Szám	CA ÉSzGy	IUT esetek Száma	IUT ÉSzGy	Évek	Ész száma	CA eset szám	CA ÉSzGy	IUT esetek száma	IUT ÉSzGy
1962	130,053	1,951	15.00	39*	0.30	1972	154,688	4,802	31.04	90	0.58	1982	133,559	6,197	46.39	230	1.72
1963	132,335	2,770	20.93	40*	0.30	1973	157,623	4,780	30.32	88	0.55	1983	127,258	6,089	47.84	283	2.22
1964	133,690	2,888	21.60	21*	0.15	1974	187,957	6,301	35.52	110	0.58	1984	129,359	5,428	41.96	275	2.12
1965	134,525	2,911	21.63	30*	0.22	1975	195,847	6,909	35.27	169	0.86	1985	130,200	4,999	38.39	194	1.49
1966	140,004	3,001	21.43	30*	0.21	1976	186,916	7,582	40.56	204	1.09	1986	128,204	4,961	38.69	210	1.63
1967	150,465	3,112	20.68	20*	0.13	1977	179,152	7,219	40.29	183	1.02	1987	125,840	4,151	32.98	208	1.65
1968	155,966	2,999	19.22	18*	0.11	1978	169,152	7,277	43.02	210	1.24	1988	124,348	4,319	34.73	173	1.39
1969	155,848	2,801	17.97	19*	0.12	1979	161,677	6,905	42.70	233	1.44	1989	123,304	4,287	34.76	192	1.55
1970	153,339	3,304	21.54	26	0.16	1980	149,673	7,011	46.84	227	1.51	1990	125,679	4,295	34.17	193	1.53
1971	152,159	4,355	28.62	38	0.24	1981	142,890	6,186	43.29	208	1.45	1991	127,724	3,786	29.64	189	1.47

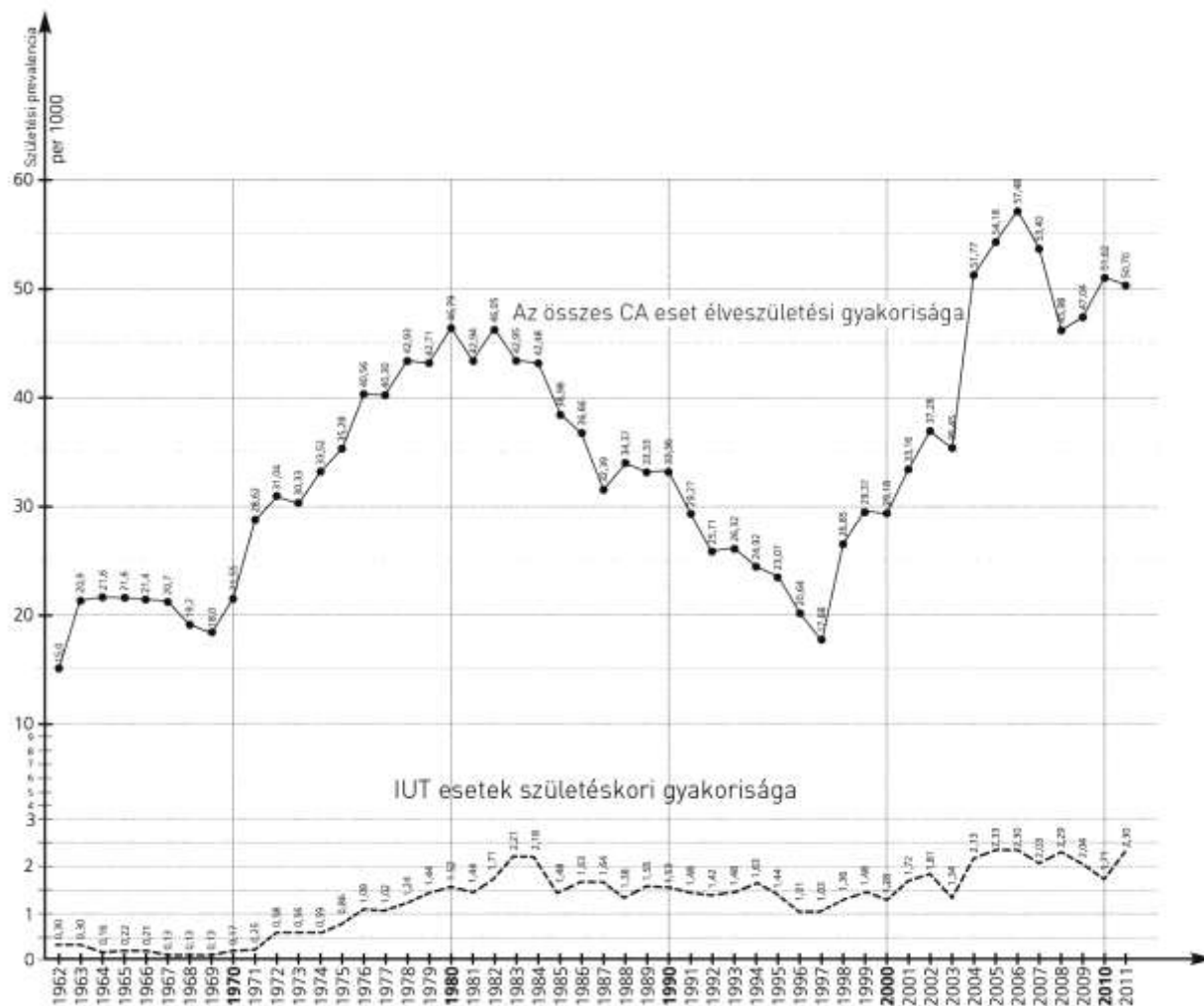
Évek	ÉSz száma	CA eset szám	CA ÉSzGy	IUT esetek száma	IUT ÉSzGy	Évek	ÉSz száma	CA eset Szám	CA ÉSzGy	IUT esetek Száma	IUT ÉSzGy
1992	121,724	3,227	26.51	174	1.42	2002	97,327	3,628	37.27	176	1.80
1993	117,033	3,157	26.97	174	1.48	2003	95,177	3,375	35.46	128	1.34
1994	115,598	2,897	25.06	189	1.63	2004	95,613	4,950	51.77	204	2.13
1995	112,054	2,634	23.50	162	1.44	2005	98,002	5,310	54.18	228	2.32
1996	105,272	2,206	20.95	107	1.01	2006	100,360	5,770	57.49	231	2.30
1997	100,830	1,783	17.68	104	1.03	2007	98,098	5,185	52.85	199	2.02
1998	97,857	2,627	26.84	133	1.35	2008	99,580	4,579	45.98	228	2.28
1999	95,116	2,794	29.37	141	1.48	2009	96,961	4,561	47.03	198	2.04
2000	98,135	2,864	29.18	126	1.28	2010	90,722	4,683	51.61	155	1.70
2001	97,597	3,236	33.15	168	1.72	2011	88,441	4,482	50.67	203	2.29

* ezeket az IUT eseteket egy gyermekurologiai intézmény jelentette.

Az összes CA eset élveszületési gyakoriságában 4 periódus különíthető el.

1. Az 1962 és 1969 évek közötti előzetes időszakban kevés CA-s esetet jelentettek.
2. 1970-től kezdve, amely időponttól kezdve Czeizel doktor irányította a VRONY-t, az összes CA gyakoriság jelentősen emelkedett elérve az 1983-évi maximumot: 47,84/1000.
3. Ezt követően folyamatosan csökkent az összes CA gyakorisága, főleg 1996-tól, miután Czeizel doktor a Nemzeti Egészségvédelmi Intézethez szerződött, aminek főigazgatója lett.
4. Szerencsére 1998-tól a VRONY munkatársai újraszervezték a VRONY bejelentési rendszerét a területi ÁNTSZ szakembereinek segítségével és ez az összes CA gyakoriság jelentős emelkedését eredményezte a 2006-ban regisztrált új maximumig: 57,49/1000.

A CA-s esetek és ezen belül az IUT esetek gyakoriságának alakulását a VRONY 50 évnyi adatainak tükrében nemcsak a XII. táblázatban, de a 7. ábrán is bemutatom.



7. ábra. A VRONY-nak bejelentett CA esetek és ezen belül az IUT esetek gyakorisága

Az IUT esetek élveszületés gyakoriságában is 4 periódus különíthető el.

1. Az 1962 és 1969 évek közötti előzetes időszak, amikor csak egy gyermekurologiai intézmény jelentett adatokat.
2. 1970-től kezdve az IUT gyakoriság jelentősen emelkedett elérve az 1983. évi maximumot: 2,22/1000.
3. Ezt követően folyamatosan csökkent az IUT gyakorisága, sőt ez 1996-tól, tovább esett.
4. Később a VRONY munkatársai újraszervezték a VRONY bejelentési rendszerét a területi ÁNTSZ szakembereinek segítségével és ez IUT gyakoriság jelentős emelkedését eredményezte a 2005-ban regisztrált új maximumig: 2,32/1000.

A VRONY-ban regisztrált IUT esetek gyakoriságának elemzésekor szükséges lenne tudni az IUT esetek valódi születéskori gyakoriságát. 1973 első felében Magyarország 7 vezető szülészeti intézményében minden megszületett gyermeket a világra jöttük után a szülész szakorvosok, majd a távozásukig - a 6. napig -, a neonatológusok is alaposan megvizsgáltak, még pedig egy előzetesen megállapodott protokoll szerint (Pazonyi et al., 1975). Így 10203 újszülöttet vizsgáltak meg, közöttük 5211 volt a fiúk száma. E vizsgálat alapján az IUT élveszületési gyakorisága $6,86 \pm 0,62/1000$ volt, és ha ezt csak a fiú újszülöttekre adjuk meg, akkor $13,43/1000$ értéket kapunk.

Ezenun. referencia értékalapján egyértelműen állítható, hogy a várt valódi IUT gyakorisági értéket a talált regisztrált értékek a VRONY-ban sohasem érték el. A számottevő eltérés a gyakorisági értékekben a bejelentési kötelezettség teljesítésének változásával magyarázható meg.

Összefoglalásképpen megállapítható, hogy nincs bizonyíték arra, miszerint Magyarországon az elmúlt évtizedekben emelkedett volna az IUT élveszületési gyakorisága.

6.1.2 A valódi rejtettheréjűségben szenvedő fiúk születési adatai

A születéskor diagnosztizált IUT esetek jelentős részében a herék a születést követő hónapokban spontán leszállnak, tehát a probléma magától megoldódik (Scorer 1955; 1962; Hadziselimovoc, 1983; Hutson et al., 1997). Valójában mindazok az IUT esetek, amelyek a születést követő 3. hónap végéig spontán descensust mutatnak, nem is tekinthetők valódi CA-nak. Ezzel szemben a 3. postnatalis hónap után is fennálló IUT eseteket valódi CA-nak tekintjük és ezért az angol rövidítés (true) alapján ITUT-nak rövidítem. Mint először magyar vizsgálatok igazolták, az IUT és ITUT születési adatai jelentősen eltérnek, mivel az IUT-re elsősorban a koraszületés, addig az ITUT-re a méhen belüli magzati fejlődés visszamaradása jellemző (Czeizel et al., 1981, Czeizel és Tusnádý, 1984) és ezt a későbbi vizsgálatok is megerősítették (Virtanen és Toppari, 2008). A pathogenesisist tekintve tehát valójában két különböző fejlődési zavarról van szó.

Az én kutatásom célja az ITUT esetek születési adatainak értékelése volt a magyarországi FREKF 1980 és 1996 évek közötti anyaga alapján.

6.1.3 Vizsgálati anyag és módszer

A VRONY-nak bejelentett IUT esetek egyrészét a szülői értekezleteken történt személyes vizsgálat során ellenőrizték. Minden IUT eset további értékelésre került a FREKF anyagában $3,5 \pm 2,1$ hónappal később a rendelkezésre álló orvosi dokumentáció alapján. Így mindazokat az IUT eseteket, ahol a herék a születést követő 3. hónap végéig spontán leszálltak, azokat kizártuk a vizsgálatból, mivel az ITUT eseteket kívántuk értékelni. Ha az IUT esetekben ez a differenciálás nem volt lehetséges az adatok hiányában, akkor őket is kizártuk a vizsgálatból. Az ITUT esetekben a fiúk 6 hónapos kora körül a herék leszállását Choriogonin^R injekcióval próbálják meg elérni, azonban ha ez sikertelen volt, akkor a sebészi úton történt korrekcióra Magyarországon általában 2 éves korban kerül sor. Sok más országban ennél korábban végzik el a szükséges műtétet.

A kontroll eseteket két csoportra osztottuk: (i) illesztett kontrollokra, akiket az ITUT esetekhez illesztettek és (ii) az összes, un. populációs kontrollra.

A kvantitatív mérhető születési adatok (gestációs idő a születéskor, születési súly) összehasonlításakor a Student t tesztet alkalmaztuk, míg a kategorikus: kiszámítható születési adatok (ikrek, koraszülöttek, kis-súlyú: LBW újszülöttek) esetében az esély hányadost (odds ratio: OR 95% CI) számoltuk ki. Az esetek és matched kontrollok összehasonlításakor a multivariációs conditionális regressziós modellt, míg az esetek és populációs kontrollok összehasonlításakor a multivariációs unconditionális regressziós modellt alkalmaztuk. Az un. zavaró (confounder) tényezők közül az anyai életkort, születési sorrendet és a foglalkozást, mint az anya társadalmi-gazdasági helyzetének jellemzőjét (Puho et al., 2005) vettük figyelembe.

6.1.4 Eredmények

A VRONY-ban 4685 élveszülött eset szerepelt IUT diagnózissal 1980 és 1996 között. Az említett előzetes elemzések alapján a FREKF anyagában 2052 ITUT esetet értékeltünk. A két szám közötti különbség (tehát 2633 eset) magyarázata a következő: 2402 (91,2%) esetben spontán here leszállás történt, 91 esetet a születést követő 3. hónapot követően jelentették be, és ők eleve kimaradtak a FREKF anyagából. 111 esetben a szülők nem válaszoltak kérésünkre, illetve címük ismeretlennek bizonyult. 18 esetben az ellenőrző vizsgálatok szerint multiplex CA-ról volt szó és 11 esetben a szülők visszautasították az együttműködést. Eszerint a

posztnatalis spontán descensus a 3. hónap végéig az értékelhető IUT esetek 53,9%-ában fordult elő (2402/4454).

Magyarországon az élveszületések száma 2138151 volt 1980 és 1996 között, így a populációs kontrollok száma 38151 volt, ami azt jelentette, hogy a magyar újszülöttek 1,8%-át reprezentálták. ITUT azonban csak fiúkban fordulhat elő, ezért a populációs kontrollokkal történő összehasonlításakor a 24814 fiú újszülöttel számoltunk. A 2052 ITUT esetnek 3252 illesztett kontrollja volt. Itt azonban csak a populációs kontrollokkal történő összehasonlítást mutatom be, mivel az illesztett és populációs kontrollok születési adatai lényegében hasonlóak voltak, ezért a nagyobb számok miatt statisztikai értékelésük megbízhatóbb.

A 2052 ITUT eset közül 1816 (88,5%) voltegyoldali (unilateralis), míg a maradék 236 kétoldali. A 1816 unilateralis ITUT eset közül 1090 (60,0%) esetben az ITUT jobb oldali volt, amit a jobb here eleve későbbi leszállása magyaráz meg.

Az ITUT esetek és a populációs kontrollok születési adatait a XII. táblázatban mutatom be.

A 2052 ITUT eset közül 30 (1,5%) volt iker és ez valamivel, de nem szignifikánsan gyakoribb a populációs kontrollok értékénél.

XIII. táblázat. A fiú ITUT esetek és a fiú populációs kontrollok születési adatai

Élveszületések kimenetele	Fiú esetek (N=2052)		Fiú populációs kontrollok (N=24 814)			
	Átlag	S.D	Átlag	S.D.	t=	p=
Kvantitativ						
Gesztációs idő (hét)*	39,0	2,4	39,4	2,0	8,56	<0,001
Születési súly (gr)**	3111	591	3323	514	17,7	<0,001
Kategorikus	No.	%	No.	%	OR	95% CI
Ikek (hármasszületés nem fordul elő)	30	1,5	263	1,1	1,39	0,95-2,03
Koraszületés (a betöltött 37. hét előtt)*	256	12,5	2073	8,4	1,56	1,36-1,80
Kis-súlyú (2,500 gr-nál kisebb)**	257	12,5	1239	5,0	2,72	2,36-3,14

*Korrigált OR az anya életkora, szülési sorrendje és foglalkozás alapján

** Korrigált OR az anya életkora, szülési sorrendje, foglalkozás és az eset gesztációs ideje alapján

A születéskori átlagos gesztációs idő 0,4 héttel volt rövidebb az ITUT esetekben, mint a populációs kontrollokban. Az ITUT esetek átlagos születési súlya 212 grammal volt kisebb a populációs kontrollokénál. Ennek

megfelelőenkoraszületési gyakoriságuk 1,5-szer, míg LBW újszülött gyakoriságuk 2,5-szer volt nagyobb a populációs kontrolloknál. A nagy-súlyú újszülöttek (4500 gr vagy több) gyakorisága hasonló volt az ITUT esetekben és populációs kontrollokban (16; 0,8% vs. 188; 0,8%). A 257 LBW ITUT eset közül 124 (48,2%) született a 37.hét után, míg az 1239 populációs kontroll közül 469 (37,9%), tehát ők nem voltak koraszülöttek. Így az időre született LBW újszülöttek között a kis-súlyúak (small for gestational age: SGA) aránya 6,04% volt az ITUT esetekben és 1,89% a populációs kontrollokban, azaz a különbség 3,2-szeres.

Ezek szerint a koraszületek is valamivel gyakoribbak az ITUT esetekben, de igazából rájuk a kis-súlyúújszülöttség és az SGA jellemző. Mindezek azintrauterin magzati növekedés visszamaradás jelzői.

A bilaterális ITUT a CA súlyosabb megnyilvánulása. Az 1816 unilaterális eset közül 212 (11,7%) volt koraszülött és 194 (10,7%) LBW, ezzel szemben 236 bilaterális eset közül, 44 (18,6%) volt koraszülött és 63 (26,7%) LBW. Tehát különösen azLBW újszülöttekben volt kifejezett a méhen belüli növekedés visszamaradása.

XIV. táblázat Az élveszületések havi megoszlása Magyarországon és az ITUT esetek száma havi bontásban és 1000 élveszületésre számított gyakoriságuk 1980 és 1996 között..

Hónap	Élveszületések		ITUT esetek száma és élveszületési gyakorisága	
	No.	%	No.	per 1000
I: Január	181101	8.5	191	1.05
II: Február	167757	7.8	183	1.09
III: Március	183738	8.6	190	1.03
IV: Április	172816	8.1	174	1.00
V: Május	179771	8.4	168	0.93
VI: Június	181682	8.5	177	0.97
VII. Július	192823	9.0	169	0.87
VIII. Augusztus	186592	8.7	167	0.89
IX: Szeptember	181644	8.5	168	0.92
X: Október	173315	8.1	154	0.88
XI: November	166005	7.8	145	0.87
XII: December	170907	8.0	166	0.97
Összesen	2138151	100.0	2052	0.95

Végül vizsgáltam az ITUT esetek születésének szezonálisát, is, vagyis egyes hónapok szerinti eloszlását (XIV. táblázat). Ugyan a gyakoriság magasabb volt

az év első 4 hónapjában februári maximummal és alacsonyabb július és november hónapok között, de az eltérések nem érték el a szignifikancia szintet. Ez az elemzés tehát nem utalt az ITUT születések szignifikáns szezonálisára, vagyis eltérő havi gyakoriságukra.

6.1.5 Értékelés

Vizsgálatunk fő célja az IUT és ITUT esetek különbözőségének igazolása volt, és ezt a célt az ITUT esetek születési adatainak értékelésével kívántuk elérni. Míg az IUT esetekre elsősorban a koraszületés, addig az ITUT esetekre a méhen belüli növekedés visszamaradása miatt a LBW újszülöttség mondható jellemzőnek.

Az IUT esetekben a posztnatális here descensus aránya 54% volt, míg két skandináv országban 75% (Boisen et al., 2004). E különbség magyarázata az lehet, hogy ők későbbi gyermekkorban határozták meg ezt az értéket. Lehetséges, hogy a mi ITUT eseteink bizonyos hányadában is sor kerülhetett még spontán leszállásra.

Korábban az IUT esetekben szignifikánsan magasabb iker-gyakoriságot (2,9%) találtak (Czeizel et al., 1981, Czeizel és Tusnády, 1984), most az ITUT esetek értékeléskor ez csak 1,5% volt. A magasabb iker gyakoriság tehát az eleve koraszülötten világra jött ikrekre jellemző.

A FREKF anyagára alapozott vizsgálatunkban a LBW újszülöttek aránya 12,5% volt az ITUT esetekben, míg a VRONY-ra alapozott korábbi magyar vizsgálatban az IUT esetekben ez 12,2% volt (Czeizel et al., 1981, Czeizel és Tusnády, 1984). Az LBW újszülöttekben tehát kisebb az esély a spontán descensusra. Ezzel szemben míg a korábbi magyar vizsgálatban a koraszületési gyakoriság 17,7% volt, a mostani, ITUT eseteket magába foglaló vizsgálatban ezt az értéket csak 12,5%-nak találtuk. A koraszülött IUT esetekben tehát a spontán leszállás esélye nagyobb.

A korábbi vizsgálatokban is az IUT esetek LBW újszülött gyakoriságát magasabbnak találták (Czeizel et al., 1981; John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group, 1992, Berkowitz et al., 1993; 1995; Akre et al., 1999; Acerini et al., 2009). A LBW újszülöttség azonban szoros összefüggést mutat a gesztációs idővel, éppen ezért helyesebb az SGA-val számolni. E vizsgálatunk ennek 3,2-szer nagyobb gyakoriságát mutatta az ITUT esetekben, hasonlóan más korábbi vizsgálatokhoz képest (Jones et al., 1998; Akre et al., 1999; Weidner et al., 1999).

A korábbi magyar vizsgálatban az IUT esetek születési hónapjának elemzése jellemző szezonalitást tárt fel (Czeizel et al., 1981, Czeizel és Tusnády, 1984), ez az ITUT esetekben nem szignifikáns.

6.2 Az anyák demográfiai-társadalmi adatai

Az anyák demográfiai-társadalmi adatai fontosak lehetnek, mint torzító faktorok, de esetleg kórerediti szerepük is lehet. A 2052 ITUT eset anyjának ilyen jellegű adatait a XIV. táblázatban mutatom be. Az anyai életkor és szülési sorrend már a VRONY-ban ismert, de a FREKF adatai voltak alkalmasak ezek ellenőrzésére és nagyon ritkán korrekciójára. A terhességi sorrend, családi állapot és foglalkozás csak a FREKF adatai alapján értékelhető. Az egy- és kétoldali ITUT esetek nem mutattak e tekintetben eltérést, ezért az ITUT eseteket összevontan értékelem. A populációs kontrollok édesanyjainak adatai szolgáltak referenciaként.

Az ITUT esetek és populációs kontrollok édesanyjainak átlagos életkora nem mutatott szignifikáns eltérést, noha közel volt a 0,05-ös értékhez. Az anyák életkor csoportjainak eloszlása azonban szignifikánsan különbözött az ITUT esetek csoportjában a fiatal 20 év alatti és 30 év feletti (21,5% vs. 18,9%) édesanyák magasabb részesedése miatt. Az ITUT esetek édesanyjainak átlagos szülési sorrendje felülmúlta a populációs kontrollok édesanyjainak értékét a 3 vagy magasabb szülési sorrend nagyobb aránya miatt. A terhességi (szülési és spontán vetélés) sorrend és a szülési sorrend közötti különbség mind az ITUT, mind a populációs kontrollok édesanyjaiban 0,2 volt, és ez arra utal, hogy az ITUT esetek édesanyjainak nem voltak gyakoribb spontán vetélései.

XV. táblázat. Az ITUT esetek és a populációs kontrollok édesanyjainak főbb demográfiai és társadalmi adatait, továbbá a kis-súlyú (2500 grammnál kisebb súlyú) és 2500 grammnál nagyobb súlyú ITUT esetek édesanyjainak demográfiai és társadalmi adatai.

Anyai változók	Populációs kontrollok édesanyja (N = 24814)		ITUT esetek édesanyja (N=2052)		Összehasonlítás	Kis-súlyú ITUT esetek édesanyja (N = 257)		2500 grammnál nagyobb súlyú ITUT esetek édesanyja (N = 1795)		Összehasonlítás
	Kvantitatív	No.	%	No.		%	No.	%	No.	
Életkor (év)										
-19	2,141	8.6	220	10.7	$X^2=26.7$ $p<0.0001$	29	11.3	191	10.6	$x^2=26.2$ $p<0.0001$
20-29	17,991	72.5	1,392	67.8		158	61.5	1,233	68.7	
30-39	4,482	18.1	413	20.1		58	22.6	355	19.8	
40-	200	0.8	28	1.4		12	4.7	16	0.9	
Átlag \pm S.D.	25.4	4.9	25.6	5.3	$t=1.8$ $p=0.0775$	26.3	6.2	25.5	5.1	$t=2.3$ $p=0.0224$
Szülési sorrend										
1	11,880	47.9	938	45.7	$X^2=76.7$ $p<0.0001$	108	42.0	830	46.2	$x^2=29.6$ $p<0.0001$
2	9,318	37.6	670	32.7		61	23.7	609	33.9	
3 vagy több	3,616	14.6	444	21.6		88	34.2	356	19.8	
Átlag \pm S.D.	1.7	0.9	1.9	1.2		$t=9.4$ $p<0.0001$	2.3	1.6	1.9	
Terhességi sorrend										
1	10,645	42.9	838	40.8	$X^2=49.6$ $p<0.0001$	90	35.0	748	41.7	$x^2=30.3$ $p<0.0001$
2	8,806	35.5	636	31.0		58	22.6	578	32.2	
3 vagy több	5,363	21.6	578	28.2		109	42.4	469	26.1	
Átlag \pm S.D.	1.9	1.1	2.1	1.4		$t=7.7$ $p<0.0001$	2.6	1.8	2.1	
Kategorikus										
Nem házas	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
	944	3.8	127	6.2	$X^2=28.2$ $p<0.0001$	21	8.2	106	5.9	$x^2=2.0$ $p=0.1585$
Foglalkozás										
Értelmiségi	2,902	11.7	158	7.7	$x^2=209.4$ $p<0.0001$	14	5.4	144	8.0	$x^2=32.4$ $p<0.0001$
Adminisztrátor	6,736	27.1	448	21.8		43	16.7	405	22.6	
Szakt munkás	7,701	31.0	545	26.6		54	21.0	491	27.4	
Betanított munkás	3,943	15.9	408	19.9		49	19.1	359	20.0	
Segéd/alkalmi munkás	1,455	5.9	186	9.1		35	13.6	151	8.4	
Háztartásbeli (htb)	1,515	6.1	206	10.0		43	16.7	163	9.1	
Egyéb	562	2.3	101	4.9		19	7.4	82	4.6	

A nem házasságban élők aránya magasabb volt az ITUT esetek édesanyjainak csoportjában. Az értelmiségi és adminisztratív foglalkozású édesanyák aránya alacsonyabb (29,5%) volt az ITUT esetek édesanyjaiban, mint a populációs kontrollok édesanyjaiban (38,8%). Ezzel szemben a betanított és segéd munkások, valamint a háztartásbeli aránya (39,0%) jóval magasabb volt körükben, mint a referencia csoportban (27,9%). Magyarországon a háztartásbeli nők többsége az alacsonyabb társadalmi osztályokhoz tartozik. Mindezek az adatok az ITUT esetek édesanyjainak alacsonyabb társadalmi-gazdasági helyzetére utalnak.

A XV. táblázatban összehasonlítottam az LBW és nem LBW újszülött ITUT esetek édesanyjainak adatait is. Igazoltuk ugyanis az ITUT esetek körében az LBW magasabb arányát, ezt azonban az édesanyák demográfiai-társadalmi adatai is befolyásolhatják.

Az IUT esetek valamivel magasabb anyai életkoráról és szülési sorrendjéről korábbi vizsgálatokban is beszámoltak (Jones et al., 1998; Toppari et al., 2010). Az IUT esetek anyjainak alacsonyabb társadalmi-gazdasági helyzetét a magyar vizsgálat (Czeizel et al., 1981; Czeizel és Tusnády, 1984) igazolta, amit azután más kutatások is megerősítettek (Swerdlow et al., 1983; Hjertqvist et al., 1989; Moller és Shakkebaeck, 1996; Jones et al., 1998). Ezekben a vizsgálatokban azonban nem különítették el az ITUT eseteket.

A LBW újszülött ITUT esetek édesanyjainak átlagos életkora 0,8 évvel magasabb volt, különösen a 40 feletti anyák magasabb részesedése miatt. Ezzel összhangban az átlagos szülési sorrend is 1,75-ször magasabb volt a 3 vagy több szülési sorrendi csoportban. A terhességi és szülési sorrend különbsége valamivel magasabb (0,3) volt az LBW újszülött ITUT esetek édesanyjainak csoportjában, mint a 2500 grammnál nagyobb súlyú ITUT esetek anyjainak csoportjában (0,2), s ez a korábbi terhességekben a spontán vetélések magasabb arányára utalhat.

A nem házasságban élők aránya nem tért el szignifikánsan a két csoportban. Ezzel szemben, ha a foglalkozások értékelésekor választóvonalnak a betanított munkásokat tekintjük, akkor az e feletti 3 csoport (43,2% vs. 57,9%) és az ez alatti 3 csoport (37,7% vs. 22,1%) részesedés jelentős eltérést mutatott. Ezek szerint a LBW újszülött ITUT esetek édesanyjainak átlagos életkora és szülési sorrendje jóval magasabb, míg társadalmi-gazdasági helyzete jóval alacsonyabb volt, mint a 2500 grammnál nagyobb súllyal világra jött ITUT esetekben. Mindezeket először a mi

vizsgálatunkban sikerült tisztázni és ez komolyan felveti azLBW és nem LBW ITUT esetek elkülönítésének szükségességét epidemiológiai szempontból.

Az IUT nyilvánvalóan sokkal gyakoribb koraszülöttekben, hiszen a herék leszállása a herezacskóba a magzatok 1300 és 2700 gramm közötti súlyfejlődésének időszakában történik (Scorer, 1955; 1962; 1964, Scorer és Farrington, 1971), éppen ezért az IUT nem is tekinthető kóros jelenségnek a 23. és 35. gesztációs hét között világra jött újszülöttekben. Éppen ezért is tartjuk nagyon fontosnak a születéskori IUT és a születést követő 3. hónapban is fennálló ITUT esetek elkülönítését. Összefoglalásképpen felsorolom az emellett szóló legfontosabb érveket:

1. A koraszülött fiúk IUT eseteiben nagyon gyakori a későbbi spontán here leszállás, ami lényegében a méhen belül megkezdett descensus folytatását jelenti. Az ikrek magasabb gyakorisága az IUT esetek között is ezzel magyarázható, mivel az ikrek nagy többsége koraszülött. Ezzel szemben az ITUT esetekben a késői posztnatalis descensus esélye már kicsi, éppen ezért általában csak a hormonális és/vagy sebészi megoldásban reménykedhetünk.
2. A korábbi magyar vizsgálat szezonalitást talált az IUT esetek születési hónapjainak elemzésekor (Czeizel et al., 1981; Czeizel és Tusnády, 1984), ami az ITUT esetekben nem volt megfigyelhető.
3. A születési súly nagy mértékben függ a születéskori gesztációs időtől, mégis a gesztációs hét specifikus kis-súlyú fiú aránya 3,2-szer nagyobb volt az ITUT esetekben, mint a megfelelő kontrollokban. Mindez az ITUT esetek magzati korban történő jelentős súlynövekedés visszamaradására utal. Mások is hasonló megfigyeléseket tettek (pl. Akre et al., 1999), akik az SGA esélyét igen magasnak találták (OR = 6.19). Újabb kutatások igazolták a méhen belüli súlynövekedésben szerepet játszó gén polimorfizmusok jelentőségét (Freaty et al., 2010). Felmerül a kérdés, hogy lehet-e a génmutációknak szerepe az ITUT kóredetében is?
4. A mi mostani vizsgálatunk szerint az ITUT esetek intrauterin növekedésének visszamaradásában szerepe lehet a magasabb anyai életkornak és szülési sorrendnek, valamint a rosszabb társadalmi-gazdasági helyzetnek. Ezek természetesen össze is függnék egymással, mivel Magyarországon a rossz társadalmi-gazdasági körülmények között élő családok gyakorta több gyermekre vállalkoznak az átlagosnál (ezért is magasabb a szülési sorrend) és ezekre a szülésekre előre haladottabb anyai életkorban kerül sor (Czeizel et al., 2007).

Ugyanakkor ezek nem magyarázzák meg teljes egészében az ITUT esetek kisértését, csak hozzájárulnak kialakulásukhoz.

5. A születés kori IUT közül azok, amik spontán leszálnak az első 3 hónapban lényegében minor amomáliának tekinthetők, mivel orvosi kezelést nem igényelnek. Ezzel szemben az ITUT olyan CA, aminek kóreredete a multifaktoriális-küszöb modellel magyarázható meg (Czeizel és Tusnády, 1984), s ezt mind a genetikai családvizsgálatok (Czeizel et al., 1981; Schnack et al., 2008), mind az ikervizsgálatok (Jensen et al., 2010) eredményei alátámasztják.

Az ITUT az enyhe CA-k közé tartozik, mégis a LBW újszülöttség és SGA jelentős 2,5-szeres és 3,2-szeres esélye negatívan befolyásolja megfelelő kezelés nélkül a gyakori férfi meddőséget és az igazoltan gyakoribb hererák előfordulását. Emiatt komoly jelentősége van a színvonalas orvosi kezelésnek az ITUT esetek életésélyének javításában.

E kutatásunk sikeressége kapcsolódik az esetek nagy számához (2052), a kontrollok igen nagy számához (24814), a diagnózis többszöri ellenőrzéséhez a VRONY-ban és a FREKF-ben, de legfőbb pozitívuma az ITUT esetek elkülönítése a születés kori IUT esetektől. Ezen túl a születési adatok orvosilag dokumentáltak voltak és a szükséges anyai adatok is rendelkezésünkre álltak. Vizsgálatunk gyenge pontjai között említhetjük meg a születés kori IUT esetek VRONY-nak történő bejelentésének gyakori elmaradását (Czeizel, 1993), ami sajnos nemzetközi jelenség (Toppari et al., 2001). Az ITUT esetek méhen belüli súlynövekedés visszamaradásának elemzésekor nem álltak minden esetben rendelkezésünkre más "torzító" faktorok, mint például a várandósok cigarettázása (Czeizel et al., 2003).

Összefoglalásképpen hangsúlyozni szeretném a születés kori IUT és a posztnatális 3. hónap után diagnosztizált ITUT esetek elkülönítésének fontosságát, mivel ezek alapvetően eltérő kóreredetűek. Míg a születés kori IUT esetek jelentős hányadában várható a méhen belül megkezdett here leszállás befejeződése, ezzel szemben az ITUT valódi CA, amire az intrauterin súlynövekedés visszamaradása jellemző és általában rosszabb szociális körülmények között élő idősebb várandós nők fiai.

6.3 Az anyai faktorok (betegségek és gyógyszerek) szerepe az ITUT kórereditében

AZ ITUT kórereditete kevésbé ismert (Virtanen és Toppari. 2008), éppen ezért kísérletet tettünk az anyai faktorok (betegségek és ezekkel kapcsolatos gyógyszeres kezelések, valamint a védőszerek) és az ITUT kockázatának vizsgálatára a FERKF anyagában.

6.3.1 Vizsgálati anyag és módszer

Az ITUT esetek a VRONY anyagából kerültek át a FREKF anyagában, ha a születést követő első 3 hónapban jelentették be őket, és a születést követő 3 hónapig a herék spontán nem szálltak le a herezacskóba. Az ITUT kritikus időszakának 25. és 40. gesztációs hetek közötti periódust tekintettük az utolsó havivérzés első napjától számolva a gesztációs időt, így lényegében a VI. és IX. várandóssági hónapokban regisztrált anyai hatásokat értékeltük (Czeizel *et al.* 2008).

Két kontroll csoporttal dolgoztunk. Az egyikbe az összes un. populációs kontroll került, míg a másik az un. malformációs kontrollt jelentette, ahová a többi izolált CA-val sújtott esetet soroltuk. Erre a populációs kontrollok édesanyjainak emlékezet torzításának korrigálása miatt volt szükség. A súlyosabb CA-k kritikus időszaka a II. és III. gesztációs hónapokban van, ezért a malformációs kontroll csoportban az anyai expozíciókat ebben az időszakban értékeltük.

A statisztikai elemzésre STATA software programját használtuk. Az esetek, populációs és malformációs kontrollok anyai expozíciójainak összehasonlításakor az esély hányadost (OR95% CI) multivariable unconditional regression model segítségével számoltuk ki. A torzító tényezők között az anyai életkort, szülési sorrendet és foglalkozást, mint a társadalmi-gazdasági helyzet indikátorát vettük figyelembe (Puho *et al.* 2005).

6.3.2 Eredmények

A FREKF 1980 és 1996 évek közötti anyagában 2052 ITUT eset volt, ezek közül 266 (13,0%) esetet személyesen megvizsgáltak a VRONY szakemberei. A fiú populációs kontrollok száma 24814 volt, ők a magyarországi fiú születések 2,4%-ának feleltek meg 1980 és 1996 között. A malformációs fiú kontrollok száma 12082 volt.

A 2052 ITUT eset közül 1816 (88,5%) unilateralis, 236 bilateralis volt. Az 1816 unilateralis ITUT eset közül 1090 (60,0%) volt jobb oldali, ezt a többletet a here leszállás jobb oldali késedelme magyarázza meg.

Az édesanyák demográfiai és társadalmi adatait a korábbi XV. táblázatban mutattam be.

A terhességi komplikációk (fenyegető vetélés és szülés, kezelésre szoruló émelygés, hányinger, hányás a koraterhességben, pre-eclampsia, gesztációs hypertonia és diabetes, placenta rendellenességek, stb.) gyakorisága nem mutatott eltérést az IHS esetek és kontrollok édesanyjai között.

A heveny anyai betegségek (influenza, súlyos nátha, a légző, intestinális és urogenitalis rendszer fertőző kórállapotai) incidenciája sem a terhesség egész ideje, sem az ITUT esetek kritikus időszaka alatt nem tért el, az eset, illetve a két kontroll csoportban.

Az idült anyai betegségeket csak a prospektív orvosi dokumentáció alapján vettük figyelembe, mivel a kérdőívek értékelése szerint a retrospektív anyai információk elég nagy szubjektivitásra utaltak. Az orvosi dokumentációt lényegében a várandósgondozási könyvbe tett bejegyzések jelentették. Az értékelt krónikus anyai betegségeket a XVI. táblázatban mutatom be. Egyedül az anyák endometriózisa mutatott asszociációt az ITUT magasabb kockázatával mind a populációs, mind a malformáció kontroll csoporthoz hasonlítva.

Az endometriózis kezdete mindig a vizsgált terhesség előtt volt, és általában fogamzási nehézséget okozott, ezért kezelésben részesült. A 39 ITUT eset ilyen betegségben szenvedő édesanya közül 21 orális danazol, 9 injekciós medroxyprogesteron és 3 fogamzásgátló kezelésben részesült, míg 10 paciensenél sebészi beavatkozás történt. Ezek a kezelések általában a fogamzás előtt befejeződtek, de erre 3 danazol és egy medroxyprogesteron kezelést csak a terhesség felismerése után, a II. gesztációs hónapban állítottak le.

A gyógyszerek közül azokat értékeltük, amelyeket legalább 10 ITUT eset édesanyja szedett vagy kapott a vizsgált terhesség alatt. Az így kiválasztott 49 gyógyszer közül 3 (fenoterol, prenoxidiazin és oxytetracyclin) mutatott asszociációt az ITUT magasabb kockázatával, ha az esetek édesanyját a populációs kontrollok édesanyjával hasonlítottuk össze. Ha azonban csak az orvosilag dokumentált kezeléseket az ITUT kritikus időszakában vettük figyelembe, ezek az asszociációk

elenyésztek. Ráadásul ezek az asszociációk nem fordultak elő az esetek és a malformációs kontrollok édesanyjainak összehasonlításakor.

XVI. táblázat. Az orvosilag dokumentált krónikus anyai betegségek prevalenciája a vizsgált terhességben az ITUT esetek, populációs és malformációs kontrollok édesanyjainak csoportjában. Azokat a betegségeket vettük figyelembe, amelyek legalább 3 ITUT eset anyjában előfordultak.

Anyai betegség	Esetek anyja (N=2,052)		Populációs kontrollok anyja (N=24814)				Malformációs kontrollok anyja (N=12082)			
	No.	%	No.	%	OR	95% CI*	No.	%	OR	95% CI*
Diabetes mellitus	5	0.2	139	0.6	0.43	0.18 1.06	85	0.7	0.34	0.14 0.85
Epilepszia	7	0.3	54	0.2	1.57	0.71 3.45	49	0.4	0.84	0.38 1.86
Panikbetegség	19	0.9	130	0.5	1.80	0.98 3.00	129	1.1	0.91	0.57 1.46
Migrén	92	4.5	1,331	5.4	0.83	0.52 1.31	587	4.9	0.91	0.47 1.80
Pajzsmirigy betegségek	3	0.1	101	0.4	0.36	0.11 1.13	49	0.4	0.36	0.11 1.15
Hypertonia, essenciális	77	3.8	1,068	4.3	0.87	0.68 1.10	561	4.6	0.80	0.63 1.02
Hypotonia, essenciális	46	2.2	802	3.2	0.69	0.51 1.09	282	2.3	0.96	0.70 1.32
Visszerek alsó végtagon	31	1.5	346	1.4	1.08	0.75 1.57	160	1.3	1.14	0.78 1.68
Phlebitis/thrombophlebitis	36	1.8	606	2.4	0.71	0.51 1.09	169	1.4	1.26	0.88 1.81
Aranyér	65	3.2	1,031	4.2	0.75	0.58 1.07	447	3.7	0.85	0.65 1.11
Allergiás rhinitis/asthma	15	0.7	341	1.4	0.53	0.31 1.03	131	1.1	0.67	0.39 1.15
Cholecystitis/lithiasis	21	1.0	354	1.4	0.71	0.46 1.11	197	1.6	0.62	0.40 1.09
Székrekedés**	36	1.8	538	2.2	0.81	0.57 1.13	268	1.6	0.79	0.55 1.12
Endometriosis	39	1.9	197	0.8	2.42	1.71 3.42	109	0.9	2.13	1.47 3.08
Gyógyszer mellékhatás	7	0.3	114	0.5	0.74	0.35 1.59	42	0.3	0.98	0.44 2.19
Lumbago	10	0.5	128	0.5	0.94	0.50 1.80	61	0.5	0.97	0.49 1.89
Congenitalis abnormitás	8	0.4	101	0.4	0.43	0.18 1.06	60	0.5	0.78	0.37 1.64

*korrigálva anyai életkora, szülési sorrendre, és foglalkozásra

** súlyos, gyógyszerrel kezelve

A vastagon gépelt számok szignifikáns asszociációt jeleznek.

A ritkán használt fertilitás javítására használt gyógyszereket külön értékeltük (XVII. táblázat), mivel ezek a nemi hormon származékok - a lynestrenol és a dihydrogeszteron - mutattak asszociációt az ITUT nagyobb kockázatával az esetek és populációs kontrollok édesanyjait összehasonlítva. A dihydrogeszteron esetében ez, az esetek és a malformációs kontrollok anyjainak összehasonlításakor is megmutatkozott. Az 5 lynestrenol kezelés közül 3 volt orvosilag dokumentált, és ha csak ezzel a 3 terhessel számolunk, akkor ez az asszociáció elenyésző. Ezzel szemben mindegyik dihydrogeszteron kezelés orvosilag dokumentált volt a terhesség első felében.

XVII. táblázat. A ritkán használt fertilitással kapcsolatos gyógyszerek alkalmazása a vizsgált terhesség alatt a három vizsgálati csoportban

Medicinalis termékek	Esetek anyja (N=2052)		Populációs kontrollok anyja (N=24 814)				Malformációs kontrollok anyja (N=12 082)					
	No.	%	No.	%	OR	95% CI	No.	%	OR	95% CI		
Oestradiol (Akrofolin ^R)	2	0.09	15	0.06	1.61	0.37	7.06	12	0.09	0.98	0.22	4.39
Ethinylestradiol + ethisterone (Limovan ^R)	1	0.04	21	0.08	0.58	0.08	4.28	18	0.14	0.33	0.04	2.45
Diethylstilbestrol (Syntestrin ^R)	1	0.04	7	0.02	1.73	0.21	14.05	4	0.03	1.47	0.16	13.18
Lynestrenol (Orgametril ^R)	5	0.24	3	0.01	20.20	4.82	84.59	28	0.23	1.05	0.41	2.73
Norethisteron (Norcolut ^R)	1	0.04	35	0.14	0.35	0.05	2.52	17	0.14	0.35	0.05	2.60
Progesteron (Glanducorpin ^R)	2	0.09	13	0.05	1.86	0.42	8.25	8	0.06	1.47	0.31	6.94
Dihydrogesteron (Duphaston ^R)	5	0.24	22	0.08	2.75	1.04	7.28	12	0.09	2.46	1.10	6.98
Chorionic gonadotrophin (Chorion ^R)	3	0.14	73	0.29	0.50	0.16	1.58	51	0.42	0.35	0.11	1.11
Clomifen (Clostilbegyt ^R)	3	0.14	69	0.27	0.53	0.17	1.67	36	0.29	0.49	0.15	1.59
Ethinylestradiol + ethynodiol diacetat (Bisecurin ^R)*	2	0.09	11	0.04	2.20	0.49	9.93	9	0.07	1.31	0.28	6.06
Ethinylestradiol + levonorgestrel (Rigevidon ^R)*	2	0.09	6	0.02	4.03	0.81	20.00	10	0.08	1.18	0.26	5.38
Ethinylestradiol + levonorgestrel (Ovidon ^R)*	2	0.09	15	0.06	1.61	0.37	7.06	19	0.15	0.62	0.14	2.66
Ethinylestradiol + levonorgestrel (Anteovin ^R)*	2	0.09	13	0.05	1.86	0.42	8.25	6	0.04	1.96	0.40	9.74
Ethynodial diacetat (Continuin ^R)*	3	0.14	26	0.10	1.40	0.42	4.62	9	0.07	1.96	0.53	7.26
Contraceptív tablettával együtt	11	0.53	71	0.28	1.88	0.99	3.55	53	0.43	1.22	0.64	2.35
Összesen	34	1.65	329	1.32	1.25	0.88	1.79	239	1.97	0.83	0.58	1.20

*contraceptive tabletta

A vastagon gépelt számok szignifikáns asszociációt jeleznek

A terhesek védőszereinek alkalmazásának gyakoriságát az ITUT esetek és kontrollokédesanyjaiban a XVIII. táblázatban mutatom be. A vas és kalcium készítmények, valamint pyridoxin, folsav, aszkorbinsav és multivitaminok használata alacsonyabb volt az ITUT esetek anyjainál, mint a populációs kontrollok anyjainál. Ezen asszociációk közül csak a pyridoxin és a multivitaminok kaptak megerősítést az ITUT esetek és a malformációs kontrollok anyjainak összehasonlításakor. Ha azonban csak az orvosilag dokumentált védőszereket értékeltük, egyedül a folsav szedés összehasonlítása 313 ITUT eset anyjában (15,3%) és a 8107 populációs kontroll anyjában (32,7%) jelzett szignifikáns asszociációt, mivel az ITUT esetek anyja sokkal ritkábban szedett folsavat (OR with 95% CI: 0,46, 0,30-0,62). Ha azonban őket a 2001 malformációs kontroll anyjaihoz hasonlítottuk, akik közül többnek idegcső-zárodásos magzata/gyermeke (16,6%) volt, akkor a folsav szedés már nem volt ritkább az ITUT esetek anyjaiban. Emellett arra is gondolni érdemes, hogy a folsav nagyobb adagja az utolsó trimeszterben a koraszületés gyakoriságát is csökkenti (Czeizel et al, 2010), és így közvetve redukálhatja a koraszületéssel összefüggő IUT és esetleg ITUT esetek kialakulását. A folsav ITUT csökkentő hatása tehát nem specifikus. Mint korábban részletesen megírtam, Magyarországon a vizsgált időszakban csak egyfajta folsav tablettát volt kapható és ez 3 mg-t tartalmazott. A vizsgált várandósok napi átlagos dózisa 5,7 mg volt.

XVIII. táblázat. A terhesség alatti védőszerek alkalmazása az ITUT esetek, populációs és malformációs kontrollok édesanyjaiban

Védőszer	Esetek anyja (N = 2,052)		Populációs kontrollok anyja (N = 24,814)					Malformációs kontrollok anyja (N = 12,082)				
	No.	%	No.	%	OR	95% CI	No.	%	OR	95% CI		
Vas	1,290	62.9	17,364	70.0	0.73	0.66 0.80	7,852	65.0	0.91	0.83	1.00	
Kalcium	142	6.9	2,366	9.5	0.71	0.59 0.84	936	7.7	0.89	0.74	1.06	
Thiamin (B1)	13	0.6	233	0.9	0.67	0.38 1.18	98	0.8	0.78	0.44	1.39	
Pyridoxin (B6)	150	7.3	2,552	10.3	0.69	0.58 0.82	1,099	9.1	0.79	0.66 0.94		
Folsav (B11)	1,062	51.8	13,509	54.4	0.90	0.82 0.98	5,975	49.5	1.10	0.98	1.20	
Cobalamin (B12)	22	1.1	238	1.0	1.12	0.72 1.74	112	0.9	1.16	0.73	1.83	
Aszkorbinsav (C)	64	3.1	1,133	4.6	0.67	0.52 0.87	479	4.0	0.78	0.60	1.02	
Cholecalciferol (D)	596	29.0	6,632	26.7	1.12	1.02 1.24	3,292	27.2	1.09	0.99	1.21	
Tokoferol (E)	124	6.0	1,487	6.0	1.01	0.84 1.22	747	6.2	0.98	0.80	1.19	
Multivitaminok	91	4.4	1,623	6.5	0.66	0.53 0.82	716	5.9	0.74	0.59 0.92		

A vastagbetűs számok szignifikáns asszociációt jeleznek

6.3.3 Értékelés

Az anyai faktorok vizsgálatakor az endometriózis és dihydrogeszteron kezelés mutatott asszociációt a ITUT nagyobb kockázatával. A szakirodalom áttekintése alapján úgy tűnik, hogy ezeket az ITUT kórereditében esetleg szerepet játszó anyai faktorokat elsőként sikerült kimutatnunk.

Az anyai betegségek szerepét az ITUT kórereditében ritkán vizsgálták és ezekben az ITUT-ot nem különítették el a születéskor diagnosztizált IUT esetektől (McBride *et al.* 1991; Berkowitz *et al.* 1995; Jones *et al.*, 1998; Akre *et al.* 1999; Weidner *et al.* 1999; Virtanen and Toppari 2008).

Mi nem találtunk asszociációt a heveny gyulladós, fertőző anyai betegségek és az ITUT magasabb kockázata között. A vizsgált idült anyai betegségek közül is csak az endometriózis kóroki szerepe merült fel. Az endometriózis ösztrogén-dependens gyulladós betegség és a termékeny nők 5-10%-ában fordul elő (Bulun 2009). Ezzel szemben az endometriózis prevalenciája 0,8% és 1,9% között volt a mi vizsgálatunkban. Az endometriózis azonban a terhesség alatt nem szokott előfordulni, és a mi kérdésseltevésünk a terhesség alatti betegségekre vonatkozott. Így a vizsgálatunkban szereplő 39 várandós közül is csak 4-ben regisztráltak koraterhességben orvosilag endometriózist. A többi 35 esetben ez közvetlenül a fogamzás előtt még fennállt, de nem lehet közvetlen kapcsolatba hozni a terhesség második felében kialakuló ITUT-tal. Az endometriózis közvetlen oka az uterusból származó endometriális szövetek transzpantálódása a környező szervekbe, mint a petevezetékbe, petefészekbe, hasüregbe, amik azután infertilitást idézhetnek elő (Wheeler 1989). A mi 39 esetünkben az endometriózis tüneteit még közvetlenül a vizsgált terhesség fogamzásának bekövetkezése előtt is észlelték, de ez, illetve az ezzel kapcsolatos kezelések esetleges posztkonceptcionális hatása magyarázatot igényel. Feltételezésünk szerint ezt az ösztrogének hatásában kellene keresni. Az ösztrogének termelődését, illetve hatását gátolják GnRH analogok, oráliskontraceptív tabletták, progesztinek és az aromatáz inhibitorok, amiket az endometriózis okozta kismencedei szövődmények kezelésére használnak (Olive 2008). Prostaglandinok és a lokálisan termelt hormonok is szerepet játszanak az endometriózis okozta gyulladásban és fájdalomban, míg a progeszteron rezisztancia is fontos az endometriózis pathogenezisében (Bulun 2009). Véleményem szerint a további vizsgálatokban ezeknek a "távol-hatását" kellene tisztázni az ITUT kórereditében.

A szexuális hormonok szerepe a herék leszállásában a terhesség végén jól ismert (Scorer, 1962). A here az un.urogenitalis redőben a gesztáció 7-9.hetében jelenik meg az embryonális vese alatt a testis-determining gén (SRY) hatására, ami az Y nemi kromozómában található. A here leszállás két lépésben történik (Hutson *et al.*, 1997). Az első, un. transabdominalis lépésben a herék az inguinális régióba szállnak le a 9-15.héten. E leszállás oka a gubernaculum elvékonyodása, amit a Leydig sejtek által termelt insulin-szerű factor 3 okoz. A második un.inguinoscrotalis fázis a 25. gesztációs héten veszi kezdetét, amikor a gubernaculum az inguinalis csatorna külső szájadékától lehúzza a heréket a herezacskóba a peritoneum processus vaginalisnak nevezett diverticulumán át (Hutson *et al.* 1997). A processus vaginalis teszi lehetővé, hogy a herében termelődő androgének hatására és a növekvő hasüregi nyomás következtében az intraabdominális helyzetből a herék a herezacskóba kerülhessenek. Ezt követően az inguinaliskanális záródik.

A korábbi magyar vizsgálatban már igazolták bizonyos maternális faktorok fontosságát az IUT létrejöttében (Czeizel *et al.*, 1981). A menarche átlagos életkora ugyancsak kis különbséget mutatott az IUT esetek anyjaiban (13,6 év) az illesztett kontrollok édesanyjaihoz (13,2 év) képest. Mégis, a 14. év után jelentkező első havivérzések aránya az IUT esetek anyjaiban 21,7% volt az illesztett kontroll anyák 10,9 %-os értékével szemben, és ez a különbség statisztikailag nagyon szignifikáns volt ($X^2_6 = 25.03$, $p = 0.0001$). Emellett az IUT esetek anyjainak átlagos havivérzés időtartamát rövidebbnek találták. Mindezek az anya hormonális állapotának szerepét igazolták az IUT eredetében, aminek hátterében a maternális hypogonadismus, vagyis agyalapi-mirigy és/vagy placentalis gonadotropin deficiencia állhatott.

Az endocrin zavar igazolt az endometriózis patogenezisében is (Wheeler 1989; Olive 2008; Bulun 2009), de szükséges lenne az esetleges asszociációt az ITUT-tal konkretizálni. Arra is gondolni kell, hogy az endometriózis, illetve gyógyszeres kezelése a vizsgált terhességhez vezető fogamzás előtt történt a nők többségében, míg az ITUT kritikus időszaka főleg a terhesség utolsó harmadára tehető. A közvetlen kauzális kapcsolat helyett ezért közvetett hatásokra vagy közös kóreredetre kell gondolni.

Vizsgálatunk szerint a terhesség alatti dihydrogeszteron kezelése kapcsolatba hozható az ITUT kóreredetével, noha ez az asszociáció csupán 5 terhesre alapozódott. Ráadásul ezek a kezelések az első trimeszterben történtek, az ITUT

kritikus időszaka, mint többször említettem, a terhesség második felében van. Mégis, ezeket a kezeléseket dokumentálták a várandósgondozási könyvben a fenyegető vetélés miatt kezelt várandósokban. Adihydrogesteron progeszteron/progesztin családba tartozik és korábban a nemi szervi CA-k nagyobb kockázatát többen közölték szintetikus progesztinokkal történt kezelések után (Katz *et al.* 1985; Ressegute *et al.* 1985; Check *et al.* 1986) noha IUT-ot ezek között nem említettek. Medroxyprogesteron kezelés után egy vizsgálatban nem találtak magasabb CA kockázatot (Yovich *et al.* 1988), viszont progesztin terápia és a hypospadiasmagasabb kockázatának asszociációjáról beszámoltak (Carmicheal *et al.* 2005).

Vizsgálatunk érdekes, de megerősítésre váró eredménye szerint a folsav nagy adagja esetleg az ITUT esetek előfordulását is csökkentheti, noha ez bizonyosan nem specifikus hatás

E vizsgálat értékei és gyengeségei megegyeznek az előző fejezetben összefoglaltakkal, kiemelve, hogy az említett anyai hatásokat a terhesség alatt orvosilag dokumentálták, de a viszonylag kis esetszámokat figyelembe kell venni.

Összefoglalóan azt emelném ki, hogy a vizsgált anyai faktorok közül a preconceptionalis maternal endometriózis és a koraterhesség alatti dihydrogesteron kezelés mutatott asszociációt az ITUT nagyobb kockázatával. A folsav nagy adagja pedig csökkentette az ITUT kialakulását. Ezek az eredményeink azonban előzetesnek tekinthetők, ezért további vizsgálatokban megerősítésre vagy cáfolatra várnak.

6.4 Hypoplasiás herék egy férfiban, akinek 46, XX male szindrómája van SRY pozitivitással

Az emberi fajon belül a férfi nemiség dominánsan öröklődik az Y nemi-kromoszómának köszönhetően. Sikertült e kromoszómán belül a rövid karon azonosítani az indifferens gonádból herét képző testis-determining factort (TDF-t) (Simpson *et al.*, 1987). A következő lépésben 35-kb DNS-régió belül azonosították az SRY (sex-determining region Y) gént (Sinclair *et al.*, 1990). Az SRY-gén kódolja az ún. "high mobility group (HMG)-box family of DNA binding proteineknek" számos faktorát és feltehetően az egyik transcription factort is (Behlke *et al.*, 1993). E gének kaszkádja az SOX9 génekkel interakcióban vezet a here végleges kialakulásához a bipotentialis gonadtelepből (Sekido and Lowell-Badge, 2009).

A “sex reversal syndrome” a human genetikai betegségek speciális megnyilvánulása, amikor a gonadális nem, eltér a kromoszómális nemtől.

A sex reversal syndrome magába foglalja a 46, XY nőket és 46, XX férfiakat. Az “XX férfi szindróma” (OMIM ID 400045) első leírása a finn de la Chapelle és munkatársainak nevéhez fűződik (de la Chapelle et al., 1964). Újabban ennek “Testicular Disorders of Sexual Differentiation” a neve. Az XX férfi szindróma nagyon ritka, incidenciája 1 : 20000-25000 (Rajender et al., 2006).

Tudomásom szerint itt az első magyar XX férfi szindrómás esetet ismertetem.

6.4.1 Esetismertetés

A paciens (Gy. O.) 1969. október 18-án született. Apja 1939-ben született, agytumorban halt meg 2001-ben. Anyja 1950-ben látta meg a napvilágot, jelenleg is él és egészséges. Szüleinek 3 fia született, paciensünk volt az első. A második fiú születési éve 1970, házasságkötését követően felesége egy fiút szült 1999-ben. A harmadik fiú 1974-ben jött a világra, az ő házasságában egy leány született 2010-ben. A paciens mindkét fivére egészséges, ondóvizsgálatuk jó eredményt mutatott.

A pacien, a Czeizel doktoráltal vezetett genetikai tanácsadót 2009. április 9-én kereste fel élettársával, mivel a kívánt terhesség nem következett be 2007 októbere óta. Az 1973-ban született élettárs a kivizsgáláskor semmiféle rendellenességet nem mutatott (Dr. Gidai János). Korábban kétszer volt terhes két különböző férfitől, az elsőt szociális okokból megszakította, a második terhessége egészséges kislány születésével végződött. 2009-ben a pár hetente 2-3-szor szeretkezett.

A paciens 170 cm magas és 70 kg testsúlyú tipikus férfias küllemmel és erős hirsutizmussal. Csontfejlődése rendben volt, egészségi állapotát jónak mondta, intelligenciája átlagosnak tűnt. Emlékezett arra, hogy első éjszakai magömlése (az un. pollució) 13 éves korában volt. Véleménye szerint valamennyi kapcsolódásban az erekciója és az ejakulációja megfelelő volt. Kontracepciót nem alkalmazott, fogantatásról nem tudott.

Dr. Czeizel engem kért meg a paciens andrológiai vizsgálatára. A normal mennyiségű ondóban ondósejt nem volt, tehát a diagnózis azoospermia. Nemi szervének manuális vizsgálatakor átlagos nagyságú penist tapintottam, viszont a herezacskókban herék súlyos sorvadást mutattak. A jobb és bal oldali here mért térfogata 2,2 cm³ és 1,1 cm³ volt. (A magyar felnőtt férfiak un. referencia értéke 18,0-

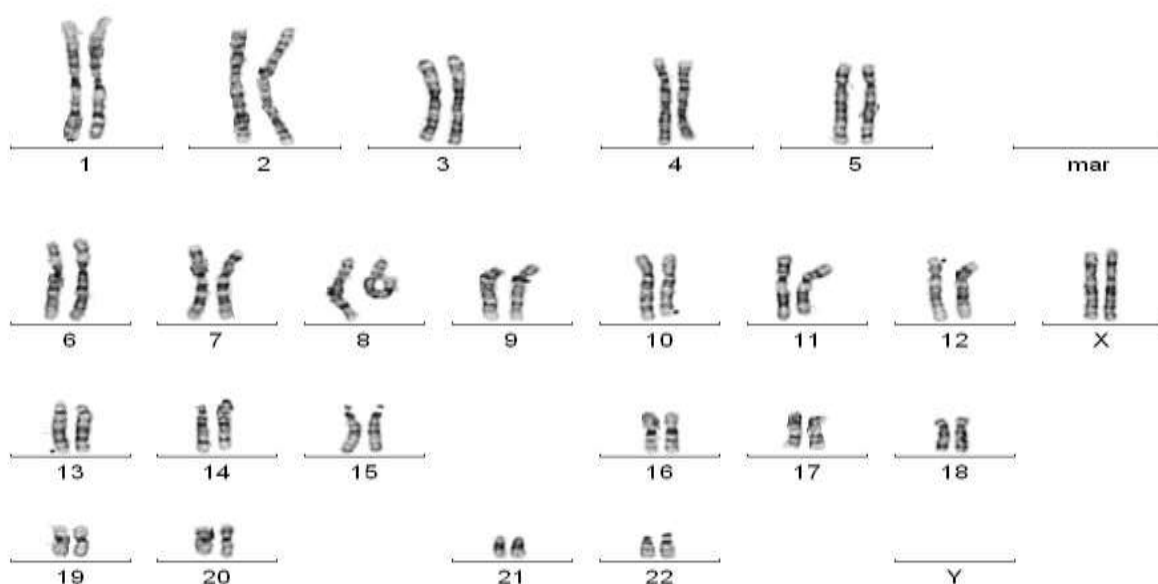
19,6 cm³ a jobb herére és 16,9-17,1 cm³ a bal herére.) A korábban felállított anorchia diagnózist tehát nem erősítettük meg.

A here biopsziás minta hisztológiai vizsgálata a Leydig és Sertoli sejtek jelenléte mellett nagy mértékben csökkent és sorvadott herecsatornákat (tubuli seminiferi contorti) talált spermatogenesis nélkül. A medence régió ultrahang és MR vizsgálata nem talált kóros elváltozást. A jobb és bal here ultrahanggal mért átmérője 23 mm és 11 mm volt, míg a prosztatata átmérőjét 2 cm-nek találták.

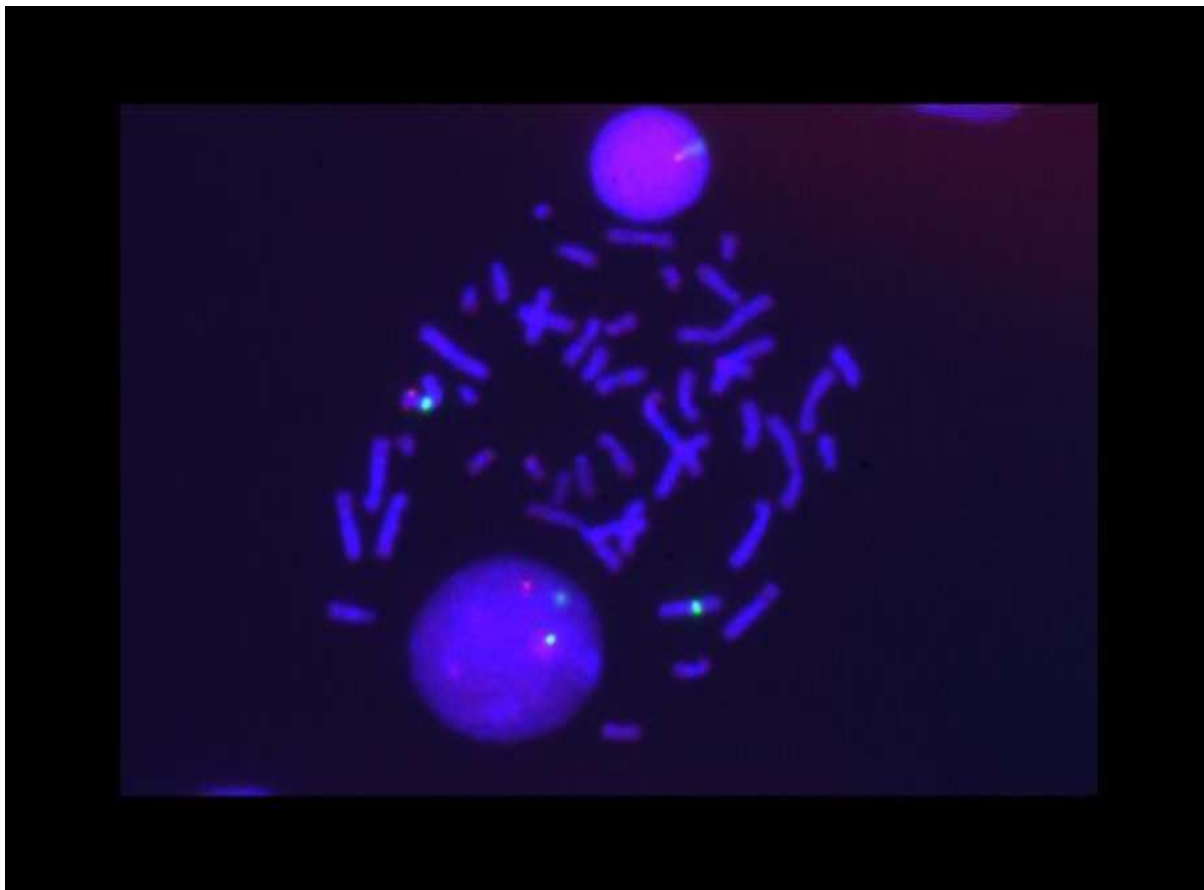
A vér total tesztoszteron szintje 22 ng/dl volt, a várt normál értéket 40 ng/dl körül adják meg.

Az ismételt kromoszóma vizsgálat G-banding módszerrel 46, XX karyotípust eredményezett (8. ábra). A következő lépésben FISH analysis történt és ez Yp11.3/Xp11.1-q11.1 transzlokációt mutatott a LSI, SRY/ CEPX (Vysis, 32-191007, 9041).ish (SRY+) próbákkal, vagyis ez a vizsgálat igazolta, hogy Y nemi-kromoszóma SRY-génje az egyik X nemi-kromoszómára került (9. ábra). Így a végső citogenetikai diagnózis 46, XX, SRY+ male volt.

Természetesen Czeizel doktor informálta a páciens, hogy szeretnék körtörténetét a vizsgálati eredményekkel és fotókkal együtt névtelenül publikálni, amihez ő írásban hozzájárulását adta.



8. ábra. A páciens karyotípusa



9. ábra. A paciens FISH-analízisének eredménye: az SRY-gén az egyik X nemi-kromoszómára transzlokálódott.

6.4.2 Értékelés

Mind az SRY (sex determining region of Y) gén, mind az AZF (azoospermia factor) gén az Y nemi-kromoszómán található és meghatározó a szerepük a here kialakulásában. A “sex reversal XX férfi” szindrómában transzlokáció történik a meiotikus rekombináció során az Yp és Xp kromoszómarészek között. Ennek következtében az Y nemi-kromoszóma SRY-gént tartalmazó része az X nemi-kromoszómára helyeződik át az XX férfiak többségében, ahogy a mi esetünkben is (Adersson et al., 1986). Az XX férfiak 89 %-a SRY pozitív (Kim et al., 2010; Wand et al., 2009) és egyharmadukban ez a kicserélődés két PRK homolog: PRKX és PRKY között történik tipikus fúziós fragmentet produkálva. Általában az Yq-ban lévő AZF locus sincs jelen ezekben az esetekben, megmagyarázva spermatogenesis hiányát. Az újabb molekuláris genetikai vizsgálatok szerint a TSPY-gén és DYZ3 szekvens is hiányzik, de előfordulhat az SOX9, NR5A1, WNT4 és NROB1 régiók deléciója vagy duplikációja is (Alves et al., 2010).

Az XX férfiak kialakulása tehát bizonyos heterogenitást mutat (Cox et al., 2011; McElreavey et al., 1993). Például spermatogenezist kontrolláló faktor az Y nemi-kromoszóma nem-fluoreszcens hosszú-kar részét (Yq11) deletálva találtak 6 férfiban megmagyarázva az ő azoospermijukat (Tiepolo and Zuffardi, 1976).

A nagyon ritka sex reversal syndroma (Rajender et al., 2006; Alves et al., 2010) familiaris előfordulását is észlelték már (de la Chapelle et al., 1978; 1979). Néhányszor az X-Y nemi-kromoszóma részek kicserélődését találtak 47, XXY-os Klinefelter kóros személyekben (Fergusson-Smith, 1966), de ők is férfi külleműek voltak (Evans et al., 1979; Vorona et al., 2007).

A genetikai tanácsadás során tájékoztatni kellett a párt, hogy természetes úton gyermekük nem lehet, erre legfeljebb a donoros inszemináció nyújthatna lehetőséget.

7. Összefoglalás

7.1 Hypospadiasis

1. Az izolális hypospadiasis (IHS) esetek születéskori gyakorisága a VRONY-ban az 1970-es, 1980-as, 1990-es, 2000-es évtizedekben 1,59, 2,24, 2,07, 2,53 volt 1000 születésre számítva, míg az átlag 2,04/1000-nek adódott. Mindezek az adatok szemléletesen igazolják az IHS gyakoriság függését a kórismézési gyakorlattól és/vagy bejelentési fegyelemtől. Ahhoz azonban, hogy a változások valóságát vagy éppen artefaktum jellegét igazolhassuk, tudnunk kell az IHS „valódi” gyakoriságát. Egy korábbi vizsgálatban 10 203 újszülött fizikális vizsgálatát végezte el a szülészszakorvos és a neonatológus életük első napján és 44 újszülöttnél kórismézték IHS-t. Ezt a 4,31/1000 (95 %-os CI: 2,51 - 8,82/1000) fogadtuk el referencia értéként.

Ilyen megközelítésben az 1970 után 2005-ig észlelt IHS gyakoriságemelkedés csak a teljesebb bejelentésekkel magyarázható meg, vagyis nem valódi incidencia növekedésnek tűnik.

Ezzel szemben 2005 és 2010 közötti gyakoriságok szignifikánsan meghaladták a referencia értéket, tehát valódi esethalmozódásnak látszik. Az IHS gyakorisági érték azonban függhet attól is, hogy a minor anomáliának számító glanduláris vagy orvosi kezelést nem igénylő coronális eseteket milyen mértékben veszik figyelembe. 1997 és 2004 között a VRONY 1685 IHS esete közül 605-ben

(35,9%) volt ismert az IHS típusa, és ezen belül 242-nek (40,0%) volt coronalis típusú IHS-e. 2005 és 2010 között a VRONY-ban 1693 IHS eset került regisztrálásra, 533 (31,5%) volt specifikálva és közülük 288 (54,0%) coronalis típusúként szerepelt. Mindezek alapján feltételezhető, hogy 2005 és 2010 között sem tekinthető az IHS gyakoriságnövekedés valódinak, vagyis kóroki okokra visszavezethetőnek, hanem csupán a nagyobb figyelem miatt az orvosi ellátást nemigénylő IHS eseteket nagyobb arányban jelentették be.

Magyarországon az 1980-as évek óta nem értékelték a VRONY-ban regisztrált IHS eseteket. Az elmúlt 50 év adatai egyedülálló lehetőséget kínálnak az IHS gyakoriságok országos, vagyis népesség-szintű elemzésére. Ennek alapján azt állíthatom, hogy a korábban Magyarországon észlelt IHS gyakoriságnövekedés a bejelentési teljességgel és nem újabb kórokok érvényesülésével lehetett kapcsolatban. A 2005 és 2010 között regisztrált szignifikáns incidenciának emelkedés pedig a minor anomáliának számító glanduláris és az orvosi kezelést nem igénylő coronalis esetek fokozott bejelentésére vezethető vissza. Mindezeket a feltételezéseket azonban a VRONY újabb adatai alapján ellenőrizni szükséges.

Részletesen a FREKF anyagában nyilvántartott 3038 IHS esetet, 24814 populációs fiú kontrollt és 11096 malformációs (más izolált CA-val sújtott) kontrollt értékeltünk.

2. Az IHS esetek gyakoribbak ikrekben (1,6% vs. 1,1%; OR 95% CI: 1,56, 1,15-2,12), koraszülöttekben (10,0% vs. 8,4%; OR 95% CI: 1,22, 1,07-1,38), de főleg kis súlyú újszülöttekben (13,0% vs. 5,0%; OR 95% CI: 2,85, 2,53-3,22), ha a IHS esetek és a populációs kontrollok anyjait hasonlítjuk össze. A kis súlyú újszülöttek magas gyakoriságának hátterében a magzatok méhen belüli növekedésének a visszamaradása állhat. Az IHS kialakulása tehát együtt jár a magzat intrauterin fejlődésének retardációjával. A kérdés az, hogy vajon az IHS ennek következménye-e vagy e két jelenségnek közös oka lehet.

Az IHS esetek havi gyakorisága megerősítette születésük korábban talált szezonálisát, és ez a nemi differenciálódásban szerepet játszó szabályozó hormonoknak a napfény hosszúságával való kapcsolatára utalhat.

3. Az IHS esetek anyjainak átlagos szüléskori életkora alacsonyabb volt, mint a populációs kontrollok anyjainak ($25,2 \pm 5,2$ vs. $25,4 \pm 4,9$; $p = 0.035$), elsősorban a

legfiatalabb (20 év alatti) korosztály magasabb aránya miatt (11,4% vs. 8,6%). Ezzel összhangban az első ízben szülő nők aránya is nagyobb volt az IHS esetek édesanyjaiban (50,5% vs. 47,9%). Az első terhességből származó IHS esetek fokozott gyakorisága az ilyen terhesek magasabb ösztrogén-szintjével lehet kapcsolatos. Ugyanakkor az IHS esetek anyjai között a 3 vagy további szülésekre vállalkozók aránya is magasabb volt (16,2% vs. 14,6%). Az IHS esetek anyjainak korábbi terhességeiben nem fordult elő gyakrabban spontán vetélés.

Az IHS esetek édesanyja gyakrabban volt nem házasságban élő, mint a kontrollok édesanyjai, és a foglalkozási eloszlásuk alacsonyabb társadalmi helyzetükre utal. Míg közöttük az értelmiségiek és adminisztratív dolgozók aránya alacsonyabb (31,8% vs. 38,8%), addig a betanított és alkalmi munkások, valamint a háztartásbeliek aránya jóval magasabb (35,3% vs. 27,9%) volt.

Az IHS esetek édesanyjai tehát kedvezőtlenebb társadalmi helyzetűek, és ez összefügghet a korábban említett fiatalabb életkorukkal és a korai első, illetve a 3 vagy annál több szülésükkel.

4. Az IHS esetek születésével végződő terhességekben a terhességi komplikációk közül a pre-eclampsia/eclampsia és gesztációs diabétesz gyakoribb, míg a koraterhességben a súlyos, kezelésre szoruló émelygés, hányinger, hányás ritkább volt. Lehetséges, hogy a pre-eclampsia nemcsak az IHS esetek súlynövekedésének visszamaradásában, hanem az IHS kóreredetében is szerepet játszik a gesztációs diabéteszhez hasonlóan. Ezzel szemben igazolt, hogy a koraterhességben a súlyos, kezelésre szoruló émelygés, hányinger, hányás az erős placenta jelzője és így közvetve véd bizonyos CA-kal szemben. E terhességi szövődmény ritkább előfordulása tehát az IHS magasabb kockázatával is összefügghet.

5. A heveny fertőzőbetegségek nem voltak gyakoribbak az IHS esetek anyjaiban a vizsgált terhességekben, mint a populációs kontrollok anyjaiban.

6. Két krónikus betegség viszont asszociációt mutatott az IHS magasabb kockázatával.

Az egyik az epilepszia (OR 95% CI: 1,97, 1,07-3,61) volt, de ennek az anyai betegségnek az értékelésekor két kiegészítő magyarázatra van szükség. Egyfelől az IHS esetek és a malformációs kontrollok összehasonlítása nem mutatott ilyen

asszociációt. Az epilepszia és az ezzel kapcsolatos kezelés ugyanis más CA-kat is okoz, ezért az IHS okozó hatás nem specifikus. Másfelől ezt az asszociációt lényegében az antiepileptikum valproát idézte elő, ami e készítmény gonadotropin-releasing hormon agonizmusával lehet kapcsolatos. Ugyanakkor az antiepileptikumok általában jellemző CA-szindrómákat idéznek elő, mégis úgy tűnik, hogy a valproát izolált CA-kat, így IHS-t is képes okozni.

Az IHS esetek anyjainak orvosilag regisztrált cervicalis erosioja és fiaik IHS-ének magasabb kockázata között kapcsolatot találtunk, ha őket a populációs kontrollok anyjaival hasonlítottuk őket össze (OR 95% CI: 4,09, 1,84-9,12). Ezzel megerősítettük egy korábbi magyar vizsgálat eredményét. Ezt az asszociációt nem lehet megmagyarázni a cervicalis erosioval kapcsolatos gyógyszerkezelésekkel, viszont összefügghet e betegek magasabb ösztrogén szintjével, ami szerepet játszhat mind e betegség, mind az IHS kórereditében. Az IHS esetek és malformációs kontrollok anyjainak összehasonlításakor a cervicalis erosio IHS kockázata csak közelített a szignifikáns szinthez (OR 95% CI: 1,9, 0,9-4.4).

7. A gyógyszerek teratogén hatásának vizsgálatakor megerősítettük az antifungicin orális nystatin kezelés enyhe humán teratogén hatását az IHS kritikus időszakában (OR 95% CI: 3,2, 1,6-6,2). A lynestrenol (Orgametril^R) kezelés erős asszociációt mutatott az IHS kockázatával (OR 95% CI: 26,7, 8,7-81,8), noha ez csak 13 terhes ilyen jellegű expozíciójára alapozódott. A Limovan^R (ethinylestradiol + ethisterone) (OR 95% CI: 3,5, 1,6-7,7) és Limovanil^R (oestradiol + progesteron) (OR 95% CI: 3,7, 1,3-10,7) is asszociációt mutatott az IHS magasabb kockázatával. Fontos azonban a dózis-hatás összefüggés is, mivel például a Limovan nagy dózisát e vizsgálatban is teratogénnek találtuk, míg a fogamzásgátló tablettákban lévő kisadagú ethinylestradiolt nem.

8. A medicinakon belül a védőszerek vizsgálata hozta a legfontosabb eredményt. Ezek ugyanis egy kivétellel, beleértve a folsav-tartalmú multivitaminokat is, nem mutattak asszociációt az IHS kockázatával. A kivételt a folsav jelentette. A nagy dózisú folsav (átlagos becsült napi dózisa 5,7 mg volt) alkalmazása ritkább volt az IHS esetek anyjaiban a terhesség alatt, mint a kontrollokban (OR 95% CI: 0,79, 0,73-0,85). Ha csak az orvosilag dokumentált folsav-szedést az IHS kritikus időszakában vettük figyelembe, az IHS védőhatás még nyilvánvalóbbá vált (OR 95% CI: 0,36,

0,32-0,41). Korábban az un. hasadásos (schisis) CA-kban, mint idegcső-záródási CA-k igazolták a folsav védőhatását, és ezt többen az archasadékok esetében is közölték, bár feltehetően csak a nagyobb folsav dózisok alkalmazásakor. Az IHS is a húgycső-lemez záródási CA-ja, tehát feltehetően a folsav védőhatása e CA-k esetében bizonyos közös eredetre is utalhat. Mindenesetre, tudomásom szerint, ez lenne az első és fontos lehetőség az IHS esetek megelőzésére.

9. Az IHS multifaktoriális eredetű, a poligénes genetikai hajlam nem igen csökkenthető, sőt az újabban bevezetett nagy hatékonyságú kezelések (mesterséges ondóbevitel, in vitro fertilizáció) kontraszelektív hatása miatt, inkább erősödésével kell számolni. Éppen ezért is nagyon fontos a poligén-hajlamot provokáló ártalmas külső tényezők ismerete, mivel ezek visszaszorítása révén csökkenthető lenne az IHS esetek előfordulása. Sőt, talán bizonyos tudatos befolyással, mint pl. a magasabb dózisú folsav kezeléssel, még védelmet is nyújthatunk kialakulásával szemben a poligén-hajlam szupressziója révén.

7.2 Rejtettheréjűség

1. A VRONY adatai alapján érzékelték az izolált rejtettheréjű (IUT) esetek gyakoriságának növekedését az 1970-es, majd a 2000-es években. Elvégeztük az elmúlt 50 év (1962-2011 közötti) adatbázisának kritikus értékelését, és ennek alapján nem állítható, hogy Magyarországon az elmúlt évtizedekben emelkedett volna az IUT élveszületési gyakorisága. Ha ugyanis a VRONY-ban az IUT gyakorisági értékeit a valódi gyakoriságot jelző referencia értékhez ($6,86 \pm 0.62/1000$) hasonlítjuk, akkor ettől jelentősen elmaradt a regisztrált gyakoriság. A korábban észlelt gyakoriságemelkedések a teljesebb bejelentésekre vezethetők vissza.

Részletesen a FREKF anyagában nyilvántartott 2052 izolált valódi („true”) UT (ITUT) esetet, 24814 populációs fiú kontrollt és 12082 malformációs (más izolált CA-val sújtott) kontrollt értékeltünk.

Előre szeretném bocsátani, hogy vizsgálataink talán legfontosabb eredménye a születéskori IUT és a posnatalis 3. hónap után diagnosztizált ITUT esetek elkülönítésének szükségessége alapvetően eltérő kóreredetük miatt. A születéskori IUT esetek jelentős hányadában várható a méhen belül megkezdett

hereleszállás befejeződése, vagyis tulajdonképpen orvosi kezelést nem igénylő minor anomáliáról van szó. Jellemző koraszülöttekben észlelt előfordulásuk, emiatt az általában koraszülött ikrekben is gyakrabban észlelik. Ezzel szemben az ITUT valódi CA, amire az intrauterin súlynövekedés visszamaradása jellemző.

2. Az ITUT esetekben a koraszülöttek (12,5% vs. 8,4%; OR 95% CI: 1,56, 1,36-1,80) és akis-súlyúak (low birthweight = LBW) (12,5% vs. 5,0%; OR 95% CI: 2,72, 2,36-3,14) aránya 1,5-ször és 2,5-ször gyakoribb volt a népességbeli értéket tükröző populációs kontroll értékénél. Az időre született, de kis-súlyú (small for gestational age = SGA) újszülöttek gyakorisága (6,0% vs. 1,9%) 3,2-szer volt gyakoribb az ITUT esetekben.

Az ITUT esetek ikergyakorisága valamivel magasabb volt (1,5% vs. 1,1%; 0,39, 0,95-2,03) de nem érte el a szignifikancia szintet, szemben az IUT esetekben korábban észlelt jelentős ikertöbbséggel.

Az ITUT esetek születése nem mutatott szezonaritást, szemben az IUT esetek korábban talált jellegzetes havi gyakoriságalakulásával.

A bilaterális esetek az unilaterálisokhoz hasonlítva e CA súlyosabb megnyilvánulását jelentik, ami születés adataikban is megnyilvánult.

3. Az ITUT esetek édesanyjainak szüléskori átlagos életkora nem tért el a populációs kontrollok anyjainak értékétől. Mégis az ITUT esetek anyjai között a 20 éve alattiak (10,7% vs. 8,6%) és 30 éven felüliek (21,5% vs. 18,9%) aránya magasabb volt. Az ITUT esetek anyjainak átlagos szülési sorrendje magasabb volt ($1,9 \pm 1,2$ vs. $1,7 \pm 0,9$, $p < 0.0001$), mivel a 3 vagy többes szülésre vállalkozók aránya magasabb volt az ITUT esetek anyjaiban, mint a populációs kontrollokban (21,6% vs. 14,6%)

A nemházasságban élő nők aránya magasabb volt az ITUT esetek édesanyjai között. Az értelmiségi és adminisztratív munkát végző édesanyák aránya alacsonyabb (29,5%) volt az ITUT esetek édesanyjaiban, mint a populációs kontrollok édesanyjaiban (38,8%). Ezzel szemben a betanított és segédmunkások, valamint a háztartásbeli nők aránya (39,0%) jóval magasabb volt körükben, mint a referencia csoportban (27,9%). Magyarországon a háztartásbeli nők többsége az alacsonyabb társadalmi osztályokhoz tartozik. Mindezek az adatok az ITUT esetek édesanyjainak alacsonyabb társadalmi-gazdasági helyzetére utalnak.

Mindezek alapján állítható, hogy az ITUT esetek a rosszabb szociális körülmények között élő magasabb születési sorrendű várandósok fiai.

4. Az ITUT esetek születésével végződő terhességekben a terhességi komplikációk nem voltak gyakoribbak, szemben az IHS értékelésekor találtakkal.

5. A heveny fertőzőbetegségek nem voltak gyakoribbak az ITUT esetek anyjaiban a vizsgált terhességekben, mint a populációs kontrollok anyjaiban.

6. Egy krónikus betegség viszont asszociációt mutatott az ITUT magasabb kockázatával. A preconceptionalis endometriózis gyakoribb volt az ITUT esetek anyjaiban, mint a populációs kontrollok anyjaiban (1,9% vs. 0,8%; OR 95% CI: 2,42, 1,71-3,42). Ez az asszociáció lényegében hasonló mértékben a malformációs kontrollokkal történő összehasonlításkor is megmaradt. Éppen ezért specifikus hatásnak tűnik. Mind az endometriózis, mind az ITUT létrejöttében fontos az ösztrogének szerepe, ezért kórereditükben keresni kell a közös okot.

7. A gyógyszerek vizsgálata egy hormonális készítmény esetleges kóroki szerepére utalt az ITUT kórereditében. A kora terhesség alatti dihydrogesteron kezelés csaknem 3 szorosára (OR 95% CI: 2,75 (1,04-7,28) növelte az ITUT kockázatát a fiú gyermekekben a populációs kontrollokkal összehasonlítva. Ez az asszociáció a malformációs kontrollokkal történt összehasonlításkor is megerősítést nyert (OR 95% CI: 2,46, 1,10-6,98). A szintetikus progesztin-származékok szerepéről a férfi nemi szervi CA-k eredetében korábban többen beszámoltak. A dihydrogesteron okozta ITUT kockázat azonban nem merült fel. E lehetséges kórok értékelésekor érdemes utalni arra, hogy ez a hormonkezelés a várandósság gondozási könyvben orvosilag dokumentált volt, de ez az asszociáció csupán 5 várandósra alapozódott.

8. A nagy adagú folsav szedése a terhesség alatt az ITUT esetek előfordulását is csökkentette a populációs kontrollokhoz hasonlítva, különösen, ha az orvosilag dokumentált szedéseket az ITUT kritikus időszakában értékeltük (15,3% vs. 32,7%; OR 95% CI: 0,46, 0,30-0,62). Ez a védőhatás azonban nem mutatkozott meg a malformációs kontrollokhoz hasonlított értékeléskor. Nem specifikus ITUT védőhatásról van tehát szó.

9. Az ITUT multifaktoriális eredetű, a poligénes genetikai hajlam nem igen csökkenthető, sőt az újabban bevezetett nagy hatékonyságú kezelések (mesterséges ondóbevitel, in vitro fertilizáció) kontraszelektív hatása miatt, inkább erősödésével kell számolni. Éppen ezért is nagyon fontos a poligén-hajlamot provokáló ártalmas külső tényezők ismerete, mivel ezek visszaszorítása révén csökkenthető lenne az IHS esetek előfordulása. Éppen ezért megfontolást érdemel a szexuális hormonkészítmények alkalmazása. Nagyon fontos lenne a magasabb dózisu folsav kezelés esetleges ITUT kivédőhatásának megerősítése, mivel ez a terhesség végén is szükségessé tenné e védőszer tudatos alkalmazását.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet és tiszteletemet szeretném kifejezni mindazoknak, akik doktori értekezésem elkészítéséhez hozzájárultak.

Köszönöm elsősorban Ács Nándor professzor úrnak, hogy munkámat témavezetői tevékenységével, hasznos tanácsaival irányította.

Hálás vagyok Czeizel Endre professzor úr sokrétű támogatásáért. Rendkívül inspirálónak találtam temérdek építő jellegű információját, és azokat a beszélgetéseket, melyekhez megoldásra váró gondolatmenetet társíthattam.

Nagy segítségemre volt az iránymutatás, amit a doktori iskolában kaptam. Külön köszönet az iskola vezetőjének Bódis József professzor úrnak, valamint a segítő közreműködésért Prémusz Viktóriának és Szabó Petrának.

Külön köszönet mindenkinek, akikkel tudományos munkám során az értekezéshez szükséges közleményekben társszerzőként együtt dolgoztam: Czeizel Endre, Ács Nándor, Urbán Róbert, Gidai János, Szabó János és Mavrogenis Aphrodite.

Köszönettel tartozom Vargha Erikának, aki a FREKF közkincsnek számító anyagának gondozója, hogy rendelkezésemre bocsátotta a két congenitalis abnormitás munkámhoz szükséges adatokat, Bendics Adriennek, aki a tudományos cikkek lingvisztikai ellenőrzését elvégezte, valamint Erdei Juditnak adminisztratív munkájáért.

Köszönettel tartozom munkahelyi vezetőimnek Kásler Miklós professzor úrnak és Szabó János Ferenc főorvos úrnak szakmai és emberi támogatásukért.

Köszönöm az összes kollégámnak, hogy dolgozatom elkészítésének ideje alatt megértést tanúsítottak.

Rendkívül hálás vagyok Timmermann Gábor barátomnak önzetlen támogatásért, valamint Rosecker Ágnes és Berczi Csaba segítségéért.

Tiszta szívvel köszönöm szüleimnek a sok gondoskodást, ami elindított szakmai utamon.

Hálásan köszönöm családom kitartó türelmét és a mindennapi feladatokban nyújtott segítséget.

Az értékezést alapjául szolgáló közlemények:

1. **S Mavrogenis**, N Ács, A E Czeizel
No increases in the rate of undescended testis in Hungary during the last 50 years – a populationbasedstudy *Congenit Anom.* 2015: Aug;55 (3): 145-9 **IF: 1.083**
2. **Mavrogenis S**, Czeizel E
Isolated Hypospadias in 5 brothers. *Orv Hetil.* 2015 Aug 16;156(33): 1348-52
3. **Mavrogenis S**, Urban R, Czeizel AE
Pregnancy complications in the mothers who delivered boys with isolated hypospadias a populationbasedcasecontrolstudy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Mar 28;(4) 489-93. **IF: 1.208**. Független idéző: 1, Fügő idéző 1 Összesen: 2
4. **Mavrogenis S**, Urban R, Czeizel E, Mavrogenis A, Szabó JF, Ács N
Az anyai betegségek és azok gyógyszeres kezelésének szerepe az izolált hypospadiasis kialakulásában *MAGYAR UROLÓGIA* 2015;27:(1): 1521.
5. **S Mavrogenis**, R Urban, A E Czeizel
Characteristics of boys with the so-called true undescended testis diagnosed at third postnatal month - a populationbasedcase-controlstudy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015: Jul; 28 (10) 1152-7 **IF: 1.208**
6. **Mavrogenis S**, Urban R, Czeizel AE, Acs N
Possible association of maternal factors with the higher risk of isolated true undescended testis a population-basedcase-controlstudy. *Congenit Anom* 2014 Aug; 54 (3) 178-83 **IF: 1.083**
Fügő idéző: 1 Összesen: 1
7. **Mavrogenis S**, Urban R, Czeizel AE, Acs N
Maternal risk factors in the origin of isolated hypospadias: A populationbased casecontrolstudy *Congenit Anom* 2014 May 54:(2) 110-5. (2014) **IF: 1.083**. Független idéző: 2, Fügő idéző: 2 Összesen: 4
8. **Mavrogenis S**, Urban R, Czeizel AE, Acs N
Possible preventive effect of high doses of folic acid for isolated hypospadias: A national populationbasedcase controlstudy. *Am J Med Genet A.* 2014 Dec;164 A:(12) 3108-14. **IF: 2.048**. Független idéző: 2, Fügő idéző: 2 Összesen: 4
9. János Gidai, Stelios Mavrogenis and Andrew Czeizel
A report of the first patient from Hungary with SRY+, 46,XX male syndrome. *Middle East Journal of Medical Genetics* 2014,3;49-52
10. **Mavrogenis Stelios**, Czeizel Andrew E
Trends in the prevalence of recorded isolated hypospadias in Hungarian newborn infants during the last 50 years – A populationbasedstudy *Reprod Toxicol* 2013 Dec; 42:251-5 **IF: 2.771**. Független idéző: 2 Fügő idéző: 1 Összesen: 3

Az értékezést alapjául szolgáló könyvfejezet:

1. Mavrogenis Stelios, Czeizel Andrew E

Trends in the birth prevalence of boys with isolated hypospadias and undescended testis in Hungary during the last 50 years – a population based study. *Advances in Medicine and Biology*. Volume 87 Chapter One 1-44 In: ISBN 978-1-63482-972-4

Az értékezést alapjául szolgáló előadások:

1. Mavrogenis S, Szabó JF, Czeizel E, Urban R, Ács N

Az anyai tényezők értékelése az akut és krónikus megbetegedések és a velük összefüggő gyógyszeres kezelések szerepe az izolált hypospadiasis (IHS) kialakulásában. *MAGYAR UROLÓGIA*26:(3) pp. 134135.
A Magyar Urológus Társaság XIX. Kongresszusa. Siófok, Magyarország: 2014.10.16-18.

2. Mavrogenis S, Gidai J, Szabó JF, Czeizel E

46,XX, pozitív Maleszindróma. Az első magyar beteg. *MAGYAR UROLÓGIA* 26:(1) pp. 137138.
A Magyar Urológus Társaság XIX. Kongresszusa. Siófok, Magyarország: 2014.10.16-18

3. Mavrogenis S, Szabó JF, Czeizel E, Urban R, Ács N

Az anyai tényezők értékelése az akut és krónikus megbetegedések és a velük összefüggő gyógyszeres kezelések szerepe az izolált hypospadiasis (IHS) kialakulásában. *UROONKOLÓGIA* 11:(1) pp. 1415.
27. Fűvészkerti Urológus Napok. Budapest, Magyarország: 2014.02.21-22

4. Mavrogenis S, Szabó J, Czeizel E

Elemzés az izolált cryptorchismus éves születési előfordulására vonatkozóan Magyarországon az elmúlt 50 évben. *MAGYAR UROLÓGIA*25:(3) p. 142. (2013)
Magyar Urológusok Társaságának 2013. évi Kongresszusa. Eger, Magyarország: 2013.10.24-26

5. Mavrogenis S, Szabó JF, Urban R, Czeizel E

Magországon izolált hypospadiasisal született fiúk prevalenciájának változása a terhesség alatt bekövetkezett komplikációk függvényében. *MAGYAR UROLÓGIA*25:(3) pp. 142143. Magyar Urológusok Társaságának 2013. évi Kongresszusa. Eger, Magyarország: 2013.10.24-26

Saját közlemények száma:	110
Idézetek száma:	34
Független idézetek száma:	23
Függő idézetek száma:	11

Az értékezésben használt rövidítések jegyzéke

ÁNTSZ: Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat

AR: Androgen Receptor

AZF: Azoospermia Factor

CA: Congenitalis Abnormitas

DNS: Deoxiribonukleinsav

ECEMC: Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations

FREKF: Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelet

GAM complex: Genital Anomalies of Males

HMG: High Mobility Group

HS: Hypospadiasis

IHS: Izolált Hypospadiázis

IU: International Unit

IUT: Isolated Undescended Testis

ITUT: Isolated Tue Undescended Testis

SGA: Small for Gestational Age

SRY: Sex Determining Region Y, testis determining gene

TDF: Testis Determining Factor

TDS: Testicularis Dysgenesis Syndroma

VRONY: a magyar Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

UT: Undescended Testis

WHO: World Health Organization

Irodalomjegyzék

- Aarskog D. Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. *N Eng J Med* 1979; 300: 75-8.
- Abdullah NA, Pearce MS, Parker L, Wilkinson JR, Jaffray B, McNailly RJQ. Birthprevalence of cryptorchidism and hypospadias in northern England, 1993-2000. *Arch Dis Childh* 2007; 92: 576-9.
- Aberg A, Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev* 2001; 61: 85-95.
- Acerini CL, Miles HL, Dunger DB, Ong KK, Hughes IA. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. *Arch Dis Child* 2009; 94: 868-72.
- Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE. *Congenital Abnormalities and Preterm Birth Related to Maternal Illnesses During Pregnancy*. Springer, New York, 2010. ISBN 978-90-481-8619-8.
- Adami H, Bergström R, Mohrer M, et al. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer* 1994; 59: 33-8.
- Ahmed SF, Dobbie R, Finlayson AR, Gilbert J, Youngson G, Chalmers J, Stone D. Prevalence of hypospadias and other genital anomalies among singleton births, 1988-1997, in Scotland. *Arch Dis Childh-Fetal Neonat Ed* 2004; 89: F149-F51.
- Aho M, Koivisto AM, Tammela TJL, Auvinen A. Is the incidence of hypospadias increasing? Analysis of Finnish hospital discharge data 1970-1994. *Environ Health Persp* 2000; 108: 463-5.
- Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sørensen P, Ekblom A. Risk factors patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology* 1999; 10: 364-69.
- Alléra A, Herbst MA, Griffin JE, Wilson JD, Schweikert HU, McPhaul MJ. Mutations of the androgen receptor coding sequence are infrequent in patients with isolated hypospadias. *J Clin Endocrin Metab* 1995; 80: 2397-9.
- Alves C, Braid Z, Coeli FB, de Mello MP. 46,XX male – testicular disorder of sexual differentiation (DSD): hormonal, molecular and cytogenetic studies. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54(8): 685-9.

- Andersson M, Page DC, de la Chapelle A. Chromosome Y-specific DNA is transferred to the short arm of X chromosome in human XX males. *Science* 1986; 233: 786-8.
- Angerpointer TA. Hypospadias – genetics, epidemiology and other possible aetiological influences. *Zeitschrift Kinderchir* 1984; 39: 112-8.
- Aschim EL, Nordenskjöld A, Giwercman A, Lundin KB, Ruhayel Y, Haugen TB, Grotmol T, Giwercman YL. Linkage between cryptorchidism, hypospadias, CGN repeat length in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5105-9.
- Aschim EL, Haugen TB, Tretli S, Daiveit AK, Grotmol T. Risk of hypospadias in Norwegian boys – association with testicular dysgenesis syndrome. *Int J Androl* 2004; 27: 213-21.
- Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Research Part A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 8-16.
- Bánhidý F, Ács N, Puho HE, Czeizel AE. A possible association between cervical erosion in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring – a population-based case-control study. *Health* 2010; 8: 945-50.
- Barthold JS, Hossain J, Olivant-Fisher A, Reilly A, Figueroa TE, Nani-Hami A, Hagerty J, González R, Noh PH, Manson JM. Altered infant feeding patterns in boys with acquired nonsyndromic cryptorchidism. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94: 900-7.
- Behlke MA, Bogan JS, Beer-Romero P, Page DC. Evidence that the SRY protein is encoded by a single exon on the human Y chromosome. *Genomics* 1993; 17: 736-9.
- Berkowitz GS, Lapinsky RH, Dolgin SE, et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92: 44-9.
- Berkowitz GS, Lapinsky RH, Godbold JH, Dolgin SE, Holzman IR. Maternal and neonatal risk for cryptorchidism. *Epidemiology* 1995; 6: 127-31.
- Bernstein L, Depue RH, Ross RK, Judd HL, Pike MC, Henderson BS. Higher maternal level of free estradiol in the first compared to second pregnancy: early gestational differences. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 1035-9.
- Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, Li S, Mulinare J, Zhao P, Wong LY, Gindler J, Hong SX, Correa A. Prevention of neural-tube defects

- with folic acid in China. China-US Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999; 341:1485-90.
- Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto A-M, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004; 363: 1264-9.
- Bower C, Stanley FJ. Periconceptional multivitamin supplementation and nonneural midline defects. *Am J Med Genet* 1991; 44:647-50.
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 268-79.
- Calzolari E, Contiero MR, Roncarati E, Mattiuz PL, Volpato S. Aetiological factors in hypospadias. *J Med Genet* 1986; 112: 333-7.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *Br Med J* 1992; 305: 609-13.
- Carmichael SL, Shaw GM, Nelson V, Selvin S, Torfs CP, Curry CJ. Hypospadias in California: trends and descriptive epidemiology. *Epidemiology* 2003; 14: 701-6.
- Carmichael SL, Shaw GM, Lammer EJ. Environmental and genetic contributions to hypospadias: A review of the epidemiological evidence. *Birth Defects Research Part A Clin Mol Teratol* 2012; 94: 499-510.
- CDC. Recommendation for the use of folic acid to reduce the number of cases of spine bifida and other neural tube defects. *MMWR* 1992; 41: 1233-8.
- Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acid Res* 1994; 22: 3181-6.
- Check JH, Rankin A, Teichman M. The risk of fetal anomalies as a result of progesterone therapy during pregnancy. *Fertil Steril* 1986; 45: 575-7.
- Chen YC, Wooley PV. Genetic studies on hypospadias in males. *J Med Genet* 1971; 8: 153-5
- Chilvers C, Pike MC, Forman D, et al. Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1962-81. *Lancet* 1984; 11: 330-2.
- Cote GB, Petmezaki S, Bastakis N. A gene for hypospadias in a child with presumed tetrasomy 18p. *Am J Med Genet* 1979; 4: 141-6.
- Cox JJ, Willatt L, Homfray T, Woods CG. A SOX9 duplication and familial 46,XX developmental testicular disorder. *N Engl J Med* 2011; 364: 91-3.

- Czeizel AE. Schisis-association. *Am J Med Genet* 1981; 10:25-35.
- Czeizel AE. Increasing trends in congenital malformations of male external organs. *Lancet* 1985; 1: 1462-3.
- Czeizel AE. Genital Anomalies of Males: GAM-complex. *Eur J Pediat* 1987; 146: 181-3.
- Czeizel AE. Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary. In Harold Kalter: *Issues and Reviews in Teratology*, 1993; 6: 85-124.
- Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996;62:179-83.
- Czeizel AE. The first 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Teratology* 1997; 55: 299-305.
- Czeizel AE. Specified critical period of different congenital abnormalities: a new approach for human teratological studies. *Congenit Anom* 2008; 48; 103-9.
- Czeizel AE. The estimation of human teratogenic/fetotoxic risk of exposures to drugs on the basis of Hungarian experiences: a critical evaluation of clinical and epidemiological models of human teratology. *Expert Opinion on Drug Safety* 2009; 8: 283-303.
- Czeizel AE. Experience of the Hungarian Preconception Service between 1984 and 2010. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161: 18-25.
- Czeizel E. *A medicina (gyógyszerek és védőszerek) várandósság alatti alkalmazásának haszna és veszélye*, Dictum Kiadó, Budapest, 2012.
- Czeizel AE, Bánhidó F. Critical evaluation of antiepileptic drugs in epileptic pregnant women – Hungarian experience. *The Open Drug Safety J* 2010; 2: 9-20.
- Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832-5.
- Czeizel AE, Huiskes N. A case-control study to evaluate the risk of congenital anomalies as a result of allylestrenol therapy during pregnancy. *Clin Therapeut* 1988; 10: 725-39.
- Czeizel AE, Puho E. Association between severe nausea and vomiting in pregnancy and lower rate of preterm birth. *Paediat Perinatal Epid* 2004; 18: 253-9.
- Czeizel AE, Sankaranarayan 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, Pazonyi I. Increase of upper-limb-reduction deformities in Hungary. *Lancet* 1976; 307: (7961),701
- Czeizel AE, Rothman KJ. Does relaxed reproductive selection explain the decline in male reproductive health? A new hypothesis. *Epidemiology* 2002; 13: 113-4.
- Czeizel AE, Tóth J. A correlation between the birth prevalence of isolated hypospadias and parental subfertility. *Teratology* 1990; 41: 167-72.
- Czeizel AE, Vargha P. Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation and twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 790-4.
- Czeizel AE, Tóth J, Erdödi É. Aetiological studies of hypospadias in Hungary. *Hum hered* 1979; 29: 166-71.
- Czeizel AE, Tusnády G. Aetiological Studies of Isolated Common Congenital Abnormalities in Hungary. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1984.
- Czeizel AE, Vargha P. Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation and twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 790-4.
- Czeizel AE, Erdödi É, Tóth J. An epidemiological study on undescended testis. *J Urol* 1981; 126: 524-7.
- Czeizel AE, Erdödi É, Tóth J. Genetics of undescended testis. *J Urol* 1981; 126: 528-9.
- 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: 442-9.
- Czeizel AE, Tóth J, Czvenits E. Increased birth prevalence of isolated hypospadias in Hungary. *Acta Paediatr Hung* 1986; 27: 329-37.
- Czeizel AE, Telegdy L, Tusnády G. Multiple Congenital Abnormalities. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1988.
- Czeizel AE, Intódy Zs, Modell B. What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *Br Med J* 1993; 306: 499-503.
- Czeizel AE, Elek C, Gundy S, et al. Environmental trichlorfon and cluster of congenital abnormalities. *Lancet* 1993 Feb 27; 341(8844):539-42.
- Czeizel AE, Tóth M, Rockenbauer M. Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology* 1996; 53:345-51.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel Cs, Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980-1996. *Teratology* 2001; 63: 176-85.

- Czeizel AE, Kazy Z, Puho E. A population-based case-control teratological study of oralnystatin treatment during pregnancy. *Scan J Infect Dis* 2003; 35: 830-5.
- Czeizel AE, Petik D, Vargha P. Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacoepid Drug Safety* 2003; 12: 409-16.
- Czeizel AE, Dobó M, Vargha P. Hungarian two-cohort controlled study of periconceptional multivitamin supplementation shows reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 853-61.
- Czeizel AE, Puho HE, Ács N, Bánhidly F. Inverse association between severe nausea andvomiting in pregnancy and some congenital abnormalities. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 453-62.
- Czeizel AE, Puho EH, Kazy Z. The use of data set of the Hungarian case-controlsurveillance of congenital abnormalities for evaluation of birth outcomes beyond birthdefects. *Cent Eur J Public Health* 2007; 15: 147-53.
- Czeizel AE, Gidai J, Petik D, et al. Self-poisoning during pregnancy as a model for teratogenic estimation of drugs. *Toxicology and Industrial Health*2008; 24:11-28.
- Czeizel AE, Puho HE, Langmar Z, Ács N, Bánhidly F. Possible association of folic acidsupplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-basedstudy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148: 135-40.
- Czeizel AE, Dudás I, Bánhidly F. Interpretation of controversial teratogenic findings ofdrugs such as phenobarbital. *ISRN Obstet Gynecol Article* 2011; ID 975234, 8 pages
- Czeizel AE, Métneki J, Béres J. 50 years of the Hungarian Congenital AbnormalityRegistry. *Congenit Anom* 2014; 54: 22-9.
- de la Chapelle A, Hortlimng H, Niemi M, Wennstoem J. XX sex chromosomes in a human male. First case. *Acta Maed Scand* 1964; 175 (Suppl 412): 25-8.
- de la Chapelle A, Koo GC, Wachtel SS. Recessive sex-determining genes in humanXX male syndrome. *Cell* 1978; 15: 837-42
- de la Chapelle A, Simola K, Simola P et al.Heteromorphic X chromosomes in XX males? *Human Genet* 1979; 52: 157-67.
- Dudás I, Gidai J, Czeizel AE. Population-based case-controls teratogenic study ofhydroxyprogesterone treatment during pregnancy. *Congenit Anom* 2006; 46: 194-8.

- Elwood JM, Little J, Elwood JH. *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*, Oxford University Press, Oxford, 1992.
- Evans HJ, Buckton KE, Spowart G, Carothers AD. Heteromorphic X chromosome in 46,XXmales: evidences for the involvement of X-Y interchange. *Hum Genet* 1979; 49: 11-31.
- Ferguson-Smith MA. X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1966; 2: 475-6.
- Fisch H, Golden RJ, Libersen GL, Hyun D, Madsen P, New MI, Hensie TW. Maternal age as a risk factor for hypospadias. *J Urol* 2001; 165: 934-8.
- Freathy RM, Mook-Kanamori DO, Sovio U, Prokopenko I, Timpson NJ, Berry DJ, Washington NM, Widen F, Hottenga JJ, Kaakinen M, Lange LA, Gradfield JP. Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight. *Nature Genet* 2010; 42: 430-5.
- Fredell L, Iselius L, Collins A, Hansson E, Holmner S, Lundquist L, Lackgren G, Pedersen J, Stenberg A, Westbacke G, et al. Complex segregation analysis of hypospadias. *Hum Genet* 2002; 111: 231-4.
- Fritz G, Czeizel AE. Abnormal sperm morphology and function in fathers of hypospadiacs. *J Reprod Fertil* 1996; 106: 63-6.
- Frydman M, Greiber C, Cohen HA. Uncomplicated familial hypospadias: evidence for autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet* 1985; 21: 51-5.
- Hadziselimovic F. *Cryptorchidism. Management and implications*. Springer Verlag, Berlin, 1983.
- Hiort O, Klauber G, Cendron M, Sinnecker GHG, Keim L, Schwinger E, Wolfe HJ, Yandell DW. Molecular characterization of the androgen receptor gene in boys with hypospadias. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 317-21.
- Hjertkvist M, Damber J-E, Bergh A. Cryptorchidism: a registry based study in Sweden on some factors of possible aetiological importance. *J Epidemiol Comm Health* 1989; 43: 324-9.
- Hussain N, Changthai A, Herndon A, Herson VC, Rosenkrantz TS, McKenna DK. Hypospadias and early gestational growth restriction in infants. *Pediatrics* 2002; 109: 473-8.
- Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocrine Review* 1997; 18: 259-80.

- ICBDMS: International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems
Congenital Malformations Worldwide. Elsevier, Oxford, 1991.
- Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, Henriksen TB, Olsen J, Christensen K, Bonde
JPB. Cryptorchidism concordance in monozygotic and dizygotic twin brothers,
full brothers, and half brothers. *Fertil Steril* 2010;93: 124-9.
- Jentnik J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JI, de Jong-van Berg L.
Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations.
N Engl J Med 2010; 362: 2185-93.
- Jin L, Ye R, Zheng J, Hong S, Ren A. Secular trends of hypospadias prevalence
and factors associated with it in southeast China during 1993-2005. *Birth
Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 458-65.
- Johns Radcliffe Hospital Study Group. Cryptorchidism: an apparent
substantial increase since 1960. *Br Med J* 1986; 2: 1401-2.
- John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. Cryptorchidism: a prospective
study of 7500 consecutive male births. 1984-8. *Arch Dis Child* 1992; 67: 892-9.
- Jones ME, Swerdlow AJ, Griffith M, Goldacre MJ. Prenatal risk factors for
cryptorchidism: a record linkage study. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1998; 12:
383-96.
- Källén B, Winberg J. An epidemiological study of hypospadias in Sweden. *Acta
Paediatr Scand* 1982; Suppl. 293: 1-21.
- Källén B, Bertolini E, Castilla A, Czeizel AE, Knudsen LB, Martinez-Frias ML,
Mastroiacovo P, Mutchinick O. A joint international study on the epidemiology
of hypospadias. *Acta Paediatr Scand* 1986; Suppl. 324: 1-52.
- Katz Z, Lancet M, Skornik J, et al. Teratogenicity of progestogens given during the
first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 775-80.
- Kaupilla A, Kivela A, Pakarinen A, Vakkari O. Inverse relationship between melatonin
and ovarian activity in a region with a strong seasonal contrast in luminosity. *J
Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 823-8.
- Kim KS, Torres R Jr, Yucel S, Raimondo K, Cunha GR, Baskin LS. Induction of
hypospadias in a murine model by maternal exposure to synthetic estrogens.
Environ Res 2004; 94: 267-75.
- Kim JW, Bak CW, Chin MU, Yoon TK, Shim SH. SRY-negative 46,XX infertile male
with Leydig cell hyperplasia: clinical, cytogenetic, and molecular analysis
and review of the literature. *Fertil Steril* 2010; 41: 59-62.

- Kurahashi N, Murakumo M, Kakizaki H, Nonomura K, Koyanagi T, Kasai S, Sata F, Kishi R. The estimated prevalence of hypospadias in Hokkaido, Japan. *J Epidemiol* 2004; 14: 73-7.
- Li S, Chao A, Li Z, Moore CA, Liu Y, Zhu J, Erickson JD, Hao L, Berry RJ. Folic acid use and nonsyndromic orofacial clefts in China: a prospective cohort study. *Epidemiology* 2012; 23:423-32.
- Lieff S, Olshan AF, Werler M, Savitz DA, Mitchell AA. Selection bias and the use of controls with malformations in case-control studies of birth defects. *Epidemiology*. 1999;10(3):238-41.
- Lowry RB, Kliman MR. Hypospadias in successive generations –possible dominant gene inheritance. *Clin Genet* 1976; 9: 285-8.
- Lund L, Engebjerg MC, Pedersen L, Ehrenstein V, Norgaard M, Sorensen HT. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. *Eur Urol* 2009; 55: 1022-6.
- Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw MD, Boobis AR, Voulvoulis N. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008; 16: 149-57.
- Matlai P, Beral V. Trends in congenital malformations of external genitalia. *Lancet* 1985; Jan 12; 1 (8420): 108
- McBride ML, Shialis T, Lester JN et al. Maternal and gestational factors in cryptorchidism. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 964-70.
- McElreavey K, Vialin E, Abbas N, Herskowitz I, Fellous M. A regularly cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3368-72.
- Moller H, Skakkebaeck NR. Risk of testicular cancer and cryptorchidism in relation to socio-economic status and related factors: case-control studies in Denmark. *Int J Cancer* 1996; 66: 287-93.
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-37.
- Nassar N, Bower C, Barker A. Increasing prevalence of hypospadias in Western Australia, 1980-2000. *Arch Dis Child* 2007; 92: 580-4.
- Olive DL. Gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1136-42.

- Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszat N, Geneletti S, Elliot P. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 303-7.
- Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two US SurveillanceSystem. *Pediatrics* 1997; 100: 831-4.
- Pazonyi I, Czeizel AE, Ludányi I, Méhes K, Nagy K, Obál F, Papp Z, Skapinyec J, Szabó G, Vajda R. A minor rendellenességek gyakorisága és jelentősége. *Orvi Hetil* 1975; 116: 3-8.
- Porter MP, Faizan MK, Grady RW, Mueller BA. Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics* 2005; Apr; 115(4) e 495-9
- Preiksa RT, Zilaitiene B, Matulevicius V, et al. Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: a study of 1204 boys at birth and 1 year follow-up. *Human Reprod* 2005; 20: 1928-32.
- Puho E, Ménéki J, Czeizel AE. Maternal employment status and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cent Eur J Publ Health* 2005; 13: 144-8.
- Radpour R, Rezaee M, Tavasoly A, Solati S, Saleki A. Association of long polyglycine tracts (CGN repeats) in exon 1 of the androgen receptor gene with cryptorchidism and penile hypospadias in Iranian patients. *J Androl* 2007; 28: 164-9.
- Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, Chakravarty B, Singh L, Thanagaray K. SRY-negative 46, XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 341-6.
- Ressegute LJ, Hick JF, Bruen JA, et al. Congenital malformations among offspring exposed in utero to progestins, Olmstedt, Minnesota, 1936-1974. *Fertil Steril* 1985; 43: 514-9.
- 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; 12:401-6.
- Roberts CJ, Lloyd S. Observations on the epidemiology of simple hypospadias. *Br Med J* 1973; Mar 31;1 (5856): 768-70
- Rodriguez-Pinilla E, Mejias C, Prieto-Merino D, Fernandez P, Martinez-Frias ML. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the

- firsttrimester of pregnancy: a case-control study in Spain. *Drug Saf* 2008;31:537–43.
- Rothman KJ. *Epidemiology. An introduction.* Oxford University Press. 2002.
- Schnack TH, Zdrakovic S, Myrup C, Westergaard T, Christensen K, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of hypospadias: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 251-6.
- Schnack TH, Zdravkovic S, Myrup C, Westergaard T, Wohlfahrt J, Melbye M. Familialaggregation of cryptorchidism - a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1453-7.
- Scially AR. Developmental effects of progesterone and its derivatives. *ReprodToxicol* 1988; 2: 3-11.
- Scorer CG. Descent of the testicle in the first year of life. *Br J Urol* 1955; 27: 374-7.
- Scorer CG. The anatomy of testicular descent – normal and incomplete. *Br J Surg* 1962; 49: 357-62.
- Scorer CG. Descent of the testis. *Arch Dis Childh* 1964; 39: 605-9.
- Scorer CG, Farrington GH: *Congenital Deformities of the Testis and Epididymis.* Butterworths, London, 1971. Sharpe RM. The ‘oestrogen hypothesis’ – where do we standnow? *Int J Androl* 2003; 26: 2-15.
- Sekido R, Lowell-Badge R. Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge? *Trends Genet* 2009; 25: 19-29.
- Sharpe RM, Skakkeback NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*1993; 341: 1392-5.
- Skakkebaeck NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *HumanReprod* 2001; 16: 972-8.
- Simpson E, Chandler P, Goulmy E, Disteche CM, Ferguson-Smith MA, Page DC. Separation of the genetic locus for the H-Y antigen and for testis determination onhuman Y chromosome. *Nature* 1987; 326: 876-8.
- Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al. A gene from thehuman sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346: 240-5.
- Skriver MV, Pedersen L, Stang P, et al.: The month ofbirth does not affect the risk of hypospadias. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 1135-6.

- Smithells RW, Sheppard S, Wild J, Schorah CJ. Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report. *Lancet* 1989; Aug 26;2 (8661):498-9.
- Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Genetic and environmental factors in hypospadias. *J Med Genet* 1990; 27: 559-63.
- Sun G, Tang D, Liang J, Wu M. Increasing prevalence of hypospadias associated with various perinatal risk factors in Chinese newborns. *Urology* 2009; 73: 1241-5.
- Sutherland RW, Wiener JS, Hicks JP, Marcelli M, Gonzales ET, Roth DR, Lamb DJ. Androgen receptor gene mutation are rarely associated with isolated penile hypospadias. *J Urol* 1996; 156: 828-31.
- Swerdlow AJ, Wood KH, Smith PG. A case-control study on the aetiology of cryptorchidism. *J Epidemiol Comm Health* 1983; 37: 238-44.
- Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 34: 119-24.
- Timmerman G, Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE. Congenital abnormalities of 88 children born to mothers who attempted suicide with phenobarbital during pregnancy: the use of disaster epidemiological model for the evaluation of drug teratogenicity. *Pharmacoepid Drug Safety* 2009; 18: 815-25.
- Tolarova M. Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip. *Lancet* 1982; Jul 24;2 (8291):217.
- Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 282-6.
- Toppari J, Virtanen HE, Main KM, et al. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 910-9.
- Tsur M, Linder N, Cappis S. Hypospadias in a consanguineous family. *Am J Med Genet* 1987; 27: 487-9.
- US National Academy of Sciences. *Dietary Reference Intakes: Folate, Other B Vitamins and Choline*. National Academy Press, Washington DC, 1988.
- van der Zanden LFM, van Rooij IALM, Feitz WFJ, Knight J, Donders ARTM, Renkema KY, et al. Common variants in DGKK are strongly associated with risk of hypospadias. *Nature Genetics* 2011; 43: 48-52.

- van der Zanden LFM, van Rooij IALM, Feitz WFJ, Franke B, Knoers NVAM, Roeleveld N. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Human Reprod Update* 2012; 18:260-3.
- Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *HumReprod Update* 2008; 14: 49-58.
- Vorona E, Zitsmann M, Gromoll J, Schüring N, Nielschlag E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46, XX male syndrome, compared with 47, XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3458-6.
- Wand T, Liu JH, Yang J, Chen J, Ye ZQ. 46, XX male sex reversal syndrome: a case report and review of the genetic basis. *Andrologia* 2009; 41: 59-62.
- Wehby G, Murray, JC. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Dis* 2010; 16:11-9.
- Wehrung DA, Hay S. Study of seasonal incidence of congenital malformations in the United States. *Br J Prev Soc Med* 1970; 24: 24-32.
- Weidner IS, Moller H, Jensen TH, Skakkebaeck NE. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol* 1999; 161: 1606-9.
- Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 1989; 34: 41-6.
- Wilcox AJ, Lie RT, Solvoil K, Taylor J, McConaughy DR, Abyholm F, Vindenes H, Vollset SE, Drevon CA. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population-based case-control study. *Br Med J* 2007; 207:433-9.
- Yovich JL, Turner SR, Draper R (1988) Medroxyprogesterone acetate therapy in early pregnancy has no apparent fetal effects. *Teratology* 1988; 38: 135-44.

DOKTORI ÉRTEKEZÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT EREDETISÉGÉRŐL

Alulírott

név: Dr. Mavrogenis Stelios

anyja neve: Sipapi Menexia

születési hely, idő: Paphos (Ciprus) 1965.09.11

A férfi nemi-szerv két gyakori congenitalis abnormalitásának (hypospadiasis és rejtettheréjűség) kórerediti vizsgálata című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Doktori Iskola 5 Program/PR5/R-1 Reprodukciós Egészségtudomány

Programjához/témacsoportjához

Témavezető neve: Prof. Dr. Ács Nándor

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: 2016.06.30

.....
doktorjelölt aláírása