

# **AZ ARCHASADÉKOK KÓREREDETI VIZSGÁLATA ÉS ELSŐDLEGES MEGELŐZHETŐSÉGÜK**

**Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei**

**DR. SÁRKÖZI ANDREA**

**Doktori iskola vezető: Prof. Dr. Erdei Anna  
az MTA levelező tagja**

**Programvezető: Prof. Dr. Orosz László  
az MTA levelező tagja**

**Témavezető: Prof. Dr. Czeizel Endre  
az orvostudomány doktora**

**Eötvös Loránd Tudományegyetem  
Természettudományi Kar**

**Biológiai Doktori Iskola  
Klasszikus és molekuláris genetika  
Doktori program**

**Budapest, 2007**

## A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ELŐZMÉNYEI

Orvosként, szájszépbézsékként elsősorban archasadékös gyermekek kezelésével foglalkozom. Az elmúlt évtizedekben – komplex, centrumokban törtéző ellátásuknak köszönhetően - sokat javult e fejlődési rendellenességek (dolgozatomban a továbbiakban nemzetközi megnevezésüket: congenitalis abnormitás, illetve rövidítésüket: CA használok) korrekciójának hatékonysága. Mégis, sokszor érzékelem a CA-k két fő jellegzetességét. Az egyik, hogy – szemben a legtöbb betegséggel – a születéstől kezdve megkeserítik az emberek életét, hiszen a magzati életben alakulnak ki. A másik, hogy a CA-k olyan defekt állapotot jelentenek, ahol ún. „restitutio ad integrum”, vagyis teljes gyógyulás minden törekvésünk ellenére rendkívül ritkán érhető el. Éppen ezért a CA-k esetében egyetlen optimális orvosi megoldás képzelhető el: a megelőzés. A megelőzés azonban az okok ismeretét igényli, ezért mindent meg kell tennünk az archasadékös CA-k kóreredetének tisztázása érdekében.

Aktivitásom – mindennapos orvosi tevékenységemen túl – két irányú volt. Hazánkban rendelkezésre áll a világviszonylatban egyedülálló magyar Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása és a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelet archasadékokkal kapcsolatos anyaga, ezen adatok tudományos feldolgozását kihagyhatatlan lehetőségnek éreztem. Másfelől bekapcsolódtam az EUROCRAN nemzetközi kutatásba, hogy a tudomány adta legkorszerűbb módszerek lehetőségeit hazánkban is minél gyorsabban hasznosíthassuk.

## AZ ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) 1970-től kezdte meg működését. Vezetője, Dr. Czeizel Endre nagy súlyt helyezett a nemzetközi elvárásokra, elsősorban a WHO irányelvekre. A CA-s esetek bejelentése *több forrásból* történt, ezek közül négy volt a legfontosabb: (1) A *szülész* szakorvosok, mivel Magyarországon lényegében minden szülés kórházban, az ő felügyeletük mellett történik. (2) A *gyermekgyógyászok*, mert egyrészt a nagyobb szülészeti intézmények neonatológusaiként minden újszülöttet megvizsgálnak, másrészt a CA-s esetek ellátása később a gyermekgyógyászati intézményekben (beleértve a sebészeteket, kardiológiákat, ortopédiákat, stb.) történik. (3) Ha CA-s újszülött/csecsemő elhunyt, kötelezően boncolásra került, a *kórbonctani* intézményektől a szükséges információk megkaphatók voltak. (4) 1984-től a magzati diagnosztikai központokban felismert magzati rendellenességeket is bejelentették.

A CA-s esetek kórokai csak akkor értékelhetők, ha hozzájuk illesztett egészséges újszülöttek anyjának családi előzményeivel és terhesség alatti eseményeivel hasonlítjuk össze az ő édesanyjukat. Ezért 1980-ban létrejött a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete (FREKF). A FREKF-ben három vizsgálati csoport kerül értékelésre:

(1) Az *esetek* CA-val sújtottak (őket a VRONY-ból választják ki), lehetnek élve- vagy halvaszülöttek, illetve a magzati diagnosztika után a terhesség második, esetleg harmadik trimeszterében megszakításra kerülő magzatok.

(2). A *kontrollok* kiválasztása a Központi Statisztikai Hivatal Népeségnyilvántartási Intézetének segítségével, a FREKF szakemberei által megadott CA-s esetek ismeretében. Minden esethez két ilyen kontrollt „illesztettek”, a CA-s esetek neme, születési ideje (azonos héten), és a szülők lakóhelye (azonos földrajzi régióban) szerint.

(3) A *rendellenes kontrollokat* ugyancsak a VRONY-ból választották ki, ők Down kórosak voltak. A Down kórt okozó 21-es triszómia a fogamzást megelőző számcsokkentő osztódás során bekövetkező hiba következménye, ezért nem állhat kapcsolatban a fogamzást követően a magzatot érő ártalmas hatásokkal.

A FREKF adatbázisa három különböző forrásból ered:

(1) *Orvosilag dokumentált prospektív adatok.*

Az esetek és kontrollok szüleit megkérték a terhesgondozási könyv és a terhességgel, a szüléssel, valamint az újszülött egészségi állapotával kapcsolatos valamennyi orvosi dokumentáció (zárójelentés) megküldésére. Fontos, hogy ezek az adatok még a születés előtt kerüljenek kitöltésre, tehát az újszülött állapota erre befolyást nem gyakorol.

(2) *Retrospektív, anyától származó információk.*

Az anyáknak kiküldött kérdőív az anyai jellemzőket (életkor, családi állapot, foglalkozás), a családi előzményeket, a terhességi komplikációkat, az anyai betegségeket, az anya által szedett gyógyszereket és ún. védőszereket, így vitaminokat (pl. folsav) tartalmazta, figyelembe véve a terhesség hónapjait. Mellékeltek gyógyszer- és betegségeket is, kérve, hogy a kérdőív kitöltése előtt ezeket olvassák el, emlékeztetük felfrissítése érdekében

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

(3) *A nem-válaszolók családlátogatása során szerzett információk*

A FREKF felhatalmazást kapott arra, hogy a területi védőnőket felkérje a nem-válaszoló esetek édesanyjának otthoni meglátogatásra. A védőnők segítettek a kérdőív kitöltésében, ezen túl rögzítették a terhesgondozási könyv és szülési zárójelentés adatait. A nem-válaszoló kontroll édesanyák közül egy validációs vizsgálat keretében 200 édesanyát látogattak meg és szereztek be a szükséges adatokat, mivel az illetékes etikai bizottság nem engedélyezte az összes ilyen édesanya felkeresését.

A CA-s esetek 96,3 %-ában (84,4 % választott levélben, 11,9 %-ot a védőnők személyesen látogatták meg) álltak rendelkezésre a szükséges adatok. A kontrollok 82,6%-a választott levélben, védőnői látogatásra 0,4 %-ban került sor. A rendellenes kontrollok 95,0 %-ában sikerült a szükséges adatokat beszerezni, még pedig 84,0 %-ot válaszadás és 11,0 %-ot családlátogatás révén.

A terhesgondozási könyv az esetek 88,4 %-ában, míg a kontrollok 93,8 %-ában állt rendelkezésre.

Kutatásaim során a FREKF 1980. és 1996. közötti 17 éves anyagát értékeltem.

Kutatásaim célja az archasadékok kórereditének jobb megismerése volt. Az archasadékokat két nagy kategóriába soroljuk be.

Az izolált archasadékokon belül az ajakhasadék szájpadhasadékkal vagy anélkül (CL  $\pm$  CP) és a hátsó szájpadhasadék (PCP) került vizsgálatra, amelyeknek kóreredité multifaktoriális modellel jellemezhető. Az izolált archasadékok sajátos csoportját képezik a szekvensek, amikor az izolált fejlődési zavarhoz másodlagos következményként társulnak

további rendellenességek. Ilyen pl. a Robin-szekvens, amikor a mandibula fejlődési zavara (micrognathia) miatt a nyelv hátrahelyeződik (glossoptosis), így elmarad a nyelvnek a szájpad kialakulásában játszott indukáló hatása. Ezért jellegzetes, U-alakú szájpadhasadék alakul ki, míg a PCP-ben a hasadék V-alakú.

A *multiplex* archasadékok előfordulása esetén az archasadékhoz más, nem az arc területére lokalizálódó CA-k társulnak. E kategórián belül három csoportot különítünk el. (1) A CA-szindrómák a kromoszóma aberrációk, mendelező génmutációk vagy teratogének *több* szervrendszerre gyakorolt hatásának a következményei - ezek közül az archasadék csak az egyik megnyilvánulás. (2) A CA-asszociációkban a komponens CA-k társulása nem írható a véletlen rovására, de okuk nem ismert. (3) Végül a random kombinációkkal is számolni kell.

A *multiplex* archasadékok mind megnyilvánulásukban, mind kórereditükben alapvetően különböznek az izoláltaktól.

A két izolált archasadék CA-egység vizsgálatakor az analitikai epidemiológia bevált módszerét: az eset-kontroll összehasonlítást alkalmaztuk három formában.

1. Egy esetet a hozzáillesztett egy kontrollal hasonlítottuk össze és ezeket az *eset-kontroll párokat* értékeltük a McNemar módszer értelmében.
2. Az eseteket az adott CA *összes kontrolljához* hasonlítottuk, mivel így javítható a statisztikai biztonság.
3. Az eseteket az *összes CA kontrolljával* is összevetettük, a kontrollok édesanyjában jelentkező esetleges emlékezet-torzítás kizárása érdekében.

Az adatok *biostatistikai* feldolgozásához a SAS 8,02 (SAS Institute, Cary North Carolina, USA) software-t használtuk. A kvantitatív változókat Student-féle t-tesztel, a kvalitatív változókat esélyhányadossal (OR) és 95%-os confidencia intervallumukkal (95% CI), vagy chi négyzet teszttel elemeztük. A heveny és idült anyai betegségek, valamint a terhesség alatti szövődmények prevalenciáját, továbbá a gyakran használt gyógyszerek és az ún. védőszerke (a terhesség alatti szövődmények és bizonyos CA-k megelőzésére hivatott medicinák, pl. a magzatvédő vitaminok) használatának gyakoriságát az egyes archasadékos CA csoportokban a megfelelő kontrollokkal összehasonlítva elemeztük. Nyers és standardizált esélyhányadosok révén hasonlítottuk össze az eseteket a három kontroll csoporttal. Az előzetes, nem standardizált értékeléskor a Mantel-Haenzel tesztet (5-nél kisebb eset vagy kontroll számnál a Fisher-féle exact tesztet) alkalmaztuk. Az esély-hányadosokat mindig az ún. zavaró tényezők (confounderek) figyelembe vételével számoltuk ki. Az anya életkorára, szülési sorrendjére, foglalkozására (amit szociális helyzete indikátorának tartottunk), mindig figyelemmel voltunk a standardizálásra használt többváltozós logisztikus

regressziós modell alkalmazásakor. Emellett az egyes kutatási témákban a standardizált OR kiszámításakor a kondicionális logisztikus regressziós modell használatakor a terhességi komplikációkat, a heveny és idült anyai betegségeket, valamint a gyógyszer és védőszer használatát is értékeltük.

## KUTATÁSI EREDMÉNYEIM

### **1. Az izolált ajak- ± szájpadasadékos (CL ± CP) és hátsó szájpadasadékos (PCP) újszülöttek születési súlya és gesztációs ideje**

A magyar FREKF adatbázisában található 1 374 CL ± CP-s eset-kontroll és 582 PCP-s eset-kontroll pár értékelése szerint a PCP-s magzatok méhen belüli fejlődése jelentősen visszamarad, amely születéskor a szignifikánsan alacsonyabb gesztációs idő-specifikus átlagos születési súlyban nyilvánul meg. Hasonló jelenség a CL ± CP-s esetekben is megnyilvánul, náluk ezen kívül valamivel rövidebb terhességi idő is megfigyelhető.

Korábban már észlelték az archasadékos újszülöttek kisebb születési súlyát, de nem vették figyelembe a gesztációs időt. Vizsgálatunk az első, amely a gesztációs idő-specifikus születési súly csökkenést, és ezáltal e jelenség hátterében a méhen belüli magzati fejlődés-növekedés visszamaradását igazolja.

Vizsgálatunk gyakorlati-klinikai és elméleti-tudományos szempontból fontos következtetések levonására alkalmas. Klinikai-gyakorlati szempontból fontos tudatosítani az izolált archasadékos gyermekek esetében a kis súlyú újszülöttek gyakoribb előfordulását. Tudományos-teoretikus szempontból pedig feltételezhető, hogy a növekedési faktorok (TGF $\alpha$  és TGF $\beta$ ) működési zavara nemcsak az arcníványok növekedési zavarát és ezáltal egyesülésük elmaradását okozhatja, hanem a magzati fejlődés egészében is éreztetheti hatását. Így e növekedési faktoroknak lehet egy specifikus, az arcníványokra és egy általános, az egész test növekedésére gyakorolt hatása. Mindezek felismerése közelebb visz a hibás gének–környezeti ártalmak interakciójaként kialakuló izolált archasadékok kórereditének jobb megértéséhez, amely egyben majdani elsődleges megelőzésük lehetőségét is elősegítheti.

### **2. A súlyos émelygés, hányinger és hányás ritkább előfordulása az izolált archasadékos gyermeket világra hozó anyák terhességében.**

A CL ± CP-s és PCP-s gyermeket világra hozó édesanyák terhességében a súlyos émelygés, hányinger és hányás (nausea and vomiting in pregnancy = NVP) számottevően ritkább volt, mint illesztett kontrolljukban, vagyis az egészséges, nem CA-s újszülöttet világra hozó terhésekben a 6. és 14. gesztációs hét között. Úgy tűnik tehát, hogy a súlyos NVP érzékeny indikátora a magzat zavartalan fejlődésének, míg ennek hiánya szignifikánsan

gyakoribb az archasadékok e két gyakori, izolált megnyilvánulásában szenvedő magzatok édesanyjában.

A korábbi vizsgálatok eltérő eredményeit elsősorban a vizsgálati módszerek hiányosságai magyarázhatják, így pl. nem orvosilag dokumentált NVP-eket értékelték, és sohasem illesztett kontrollokban hasonlították az esetek NVP gyakoriságát.

Az NVP előfordulása számottevően ritkább a magzati halálozással végződő terhességekben is. Elsőként azonban mi igazoltuk, hogy az izolált CL  $\pm$  CP-s és PCP-s eseteket világra hozó asszonyok terhességében ritkább a súlyos NVP. Ennek magyarázatára jelenleg még csak feltételezéseket említhetünk. Az egyik ilyen elmélet szerint az NVP jelentkezésekor magasabb a vér human choriogonin (hCG) szintje. A hCG csúcshintje éppen a 4-5. posztkoncepcionális (vagyis 6-7. gesztációs) héten figyelhető meg, és a 14. gesztációs hét után csökken. A hCG termelés mértéke a lepény erősségének, egészségességének jelezője lehet. Minél jobb a lepény működése, annál inkább védett lehet a magzat a halálozással és esetleg az archasadékokkal szemben. Ezzel összhangban van, hogy korábban az archasadékok eltérő rasszikus gyakoriságát a hCG és az ösztrogén szint különbözőségével indokolták, ugyanis e hormonok magasabb szintjét észlelték az afrikai eredetű fekete terhesekben, és náluk ritkább a CL  $\pm$  CP és PCP előfordulása, míg az orientális eredetű ázsiai terhesekben e hormonok szintje alacsonyabb és az ő gyermekeikben jelentkezik leggyakrabban az archasadékoknak ez a két izolált megnyilvánulása.

A másik lehetséges magyarázat szerint az NVP korábban védelmet jelenthetett a táplálékban lévő potenciális teratogén hatásokkal szemben.

A súlyos NVP ritkább előfordulása tehát kapcsolatban áll az izolált CL  $\pm$  CP és PCP kialakulásával, és e kapcsolat feltárása segíthet megérteni e gyakori CA-k létrejöttét.

### **3. A folsav dózis-függő védőhatása az izolált archasadékok prevenciójában.**

A korábbi magyar intervenciós vizsgálatok eredménye és a FREKF adatbázisa között ellentmondás mutatkozik az izolált CL  $\pm$  CP és PCP elsődleges megelőzhetőségét illetően. Míg a kettős-vak (randomizált) és a prospektív kettős kohort kontrollált intervenciós vizsgálat nem igazolta a 0,8 mg. folsav tartalmú multivitamin (Elevit Pronatal®) védőhatását CL  $\pm$  CP és PCP első előfordulásának csökkentésében, addig a FREKF adatbázisa szerint a nagy adag (általában napi 6 mg) folsav képes a CL  $\pm$  CP és PCP kritikus időszakában történt alkalmazáskor e CA-k első előfordulásának mintegy 30%-át kivédeni.



Az ellentmondás látszólagos, a magyarázat a dózisban rejlik. Az Elevit Pronatal csupán 0,8 mg folsavat tartalmaz, a FRFK adatbázisának elemzése szerint pedig a nagy adag: 6 mg (!) folsav védő hatása igazolódott be. Mindezek alapján állítható, hogy az izolált CL  $\pm$  CP és PCP folsavval történő elsődleges megelőzése *dózis-függő*.

A folsav kulcsszerepet játszik a DNS szintézisben, mivel a legfontosabb szénmolekula-donor. A CL  $\pm$  CP és PCP létrejöttének kritikus időszakában igen intenzív a sejtosztódás, így a DNS szintézis. Az izolált CL  $\pm$  CP és PCP háttérben álló genetikai hajlam minden bizonnyal e mechanizmus károsodásán át érvényesül, ami csak nagy adag kívülről bevitt folsavval közömbösíthető – legalábbis részlegesen.

A kérdés az, hogy vizsgálatunk eredménye milyen tanulságokkal járhat a klinikai gyakorlatban. Egyfelől állítható, hogy a fogamzás körüli időszakban ajánlott 0,4 - 0,8 mg folsav, illetve folsav tartalmú multivitaminok nem alkalmasak az izolált CL  $\pm$  CP és PCP elsődleges megelőzésére. Másfelől javasolható, hogy azok az anyák, akik korábban izolált CL  $\pm$  CP-s vagy PCP-s gyermeket hoztak a világra, részesüljenek nagy adag folsav kezelésben már a fogamzástól kezdve, mivel ezzel e CA-k ismétlődési kockázata jelentősen csökkenthető. Végül, az izolált CL  $\pm$  CP és PCP első előfordulásának kivédése érdekében nem ajánlható minden leendő terhes nagy adag folsavval történő védelme. Ők egészségesek, és a hivatalos USA-beli ajánlás szerint egészségeseknek - beleértve az egészséges terheseket is -, nem ajánlható napi 1 mg-nál nagyobb adag folsav. 1 mg a folsav tolerálható felső szintje - a farmakológiai, tehát betegek gyógyítására szolgáló 1 mg-os adagot meghaladó folsav ugyanis idegrendszeri szövödményeket okozhat a vészes vérszegénységben szenvedőkben, provokálhatja a meglévő epilepszia hajlamot, illetve súlyosbíthatja e betegség lefolyását.

A genetika napjainkban tetőző forradalmától azt várhatjuk, hogy hamarosan mód lesz azoknak a potenciális terheseknek az azonosítására, akik a szokásosnál nagyobb kockázattal hozhatnak világra izolált archasadékos gyermekeket. Az ő esetükben lesz majd indokolt a nagy adag folsav bevitele és egyéb preventív módszerek alkalmazása az izolált CL  $\pm$  CP és PCP első előfordulásának a kivédése érdekében.

#### **4. Kísérlet az ismeretlen eredetű archasadékok kórerediti azonosítására**

Anyagunkban a 653 CL  $\pm$  CP és PCP-t is tartalmazó MCA-s eset közül 133-ban (20,4%-ban) sikerült CA-szindrómát vagy CA-asszociációt azonosítani. Ezek közül 25 (3,8%) mendelező génhibára volt visszavezethető, leggyakoribbnak az EEC, OFD II, Meckel és Roberts szindróma bizonyult. 31 (4,7%) esetben kromoszóma-aberrációra derült fény,

leggyakoribb a 13 trisómia volt. Négy esetet okoztak teratogének, a teratogén ágens minden esetben a Diphedan (phenytoin) gyógyszer volt.

Az asszociációk közül 130 MCA-s esetben schisis-asszociáció került diagnózisra, más asszociáció nem fordult elő.

A CA-szindrómák és CA-asszociációk együttes 20,4 %-os aránya messze elmarad a teljes MCA anyagban azonosított CA-szindrómák és CA-asszociációk 46,9%-os arányától. Ez meglepő, mivel az archasadékos szindrómák diagnosztikáját általában jobbnak tartják a többi testrésznél és szervnél.

A nem azonosított MCA-s esetek között 351 tartalmazott  $CL \pm CP$ -t és 169 PCP-t, elméletileg ezeknek pedig csak 12,1%-át okozhatta random kombináció. Döntő többségükben a kórokokat nem sikerült tisztázni, ami a klinikai gyakorlat ilyen szempontból való felkészületlenségére és a tudományos kutatás e téren való elmaradottságára utal. További erőfeszítéseket kell ezért tenni az újabb MCA-egységek azonosítására, mivel e nélkül az ismétlődési kockázat becslése és a megelőzés nem lehetséges.

A fent említett hiányosságok miatt szeretném jövőbeni tudományos munkám középpontjába a multiplex archasadékok klinikai diagnosztikáját és kórerediti kutatását állítani.

## KÖVETKEZTETÉSEK

1. Magyarországon az izolált CL  $\pm$  CP-s esetek előfordulása a gyakoriak közé tartozik. Az izolált a szindrómák dominálnak. A CA-asszociációk lényegében a schisis-asszociációnak felelnek meg. Hazánkban az archasadékos esetek össz-gyakorisága így 2,05 ezrelék. PCP-s esetek előfordulása közepes gyakoriságú. 1970 és 2006 között születés kori gyakoriságukban számottevő eltérés nem mutatkozott. A multiplex archasadékokon belül

2. Az izolált CL  $\pm$  CP létrejötte a multifaktoriális kóreredetnek felel meg. Az izolált PCP kóreredete heterogénebb, mivel monokluszos kórformák is előidézhetik. A multiplex archasadékok döntő részét képező szindrómák csaknem mindig kromoszóma-aberrációkra és génmutációkra vezethetők vissza. A teratogének között a phenytoin (Diphedan) ártalmassága igazolódott. A schisis-asszociációk oka – az újabb magyar kutatások szerint – főleg a magas láz lehet. Míg tehát az izolált archasadékok két fő megnyilvánulása, a CL  $\pm$  CP és PCP a gének és környezeti hatások interakciójára, addig a multiplex archasadékok csaknem mindig kromoszóma-aberrációkra, génmutációkra és teratogénekre vezethetők vissza.

3. Az archasadékok kóreredetének megértése az alapfeltétele az egyetlen optimális orvosi megoldásnak, a megelőzésnek. Vizsgálati anyagunk lehetőséget kínált az archasadékok kialakulásában szerepet játszó növekedési faktorok (fehérjék) és az ezeket irányító gének hatásának jobb megértéséhez. Igazoltam, hogy az izolált CL  $\pm$  CP-s és PCP-s magzatok fejlődése a méhen belüli életben visszamarad. Eszerint azok a növekedésért felelős gének (TGFA és TGFB $\beta$ 3), amelyek polimorfizmusai az arcnyúlványok lassabb záródását - és ezáltal az archasadékok kialakulását – okozzák, a magzat egészének a növekedését is visszafogják. A növekedésért felelős géneknek tehát nemcsak lokális, hanem generalizált hatása is igazolható.

1. Az izolált CL  $\pm$  CP és PCP kóreredetében szerepet játszó környezeti tényezők közül a következők szerepe igazolódott be. A CA-s esetek édesanyjának szociális helyzete elmaradt a nem CA-s kontroll újszülöttek édesanyjától. A PCP kialakulásának kritikus időszakában szedett dimenhydrinát (Daedalon) növelte az izolált archasadék e típusának az előfordulását. Az izolált CL + CP és PCP kóreredetében bizonyos anyai betegségek fontosnak tűnnek. E betegségek (influenza, szövődényes nátha, pyelonephritis) közös jellemzője a láz, aminek archasadékot okozó hatását az újabb magyar kutatások igazolták.

2. A terhesség alatti szövődmények vizsgálata az izolált CL  $\pm$  CP-s és PCP-s esetek édesanyjának csoportjában egy igen meglepő összefüggésre hívta fel a figyelmet Náluk számottevően ritkább a terhesség alatti émelygés, hányinger, hányás ((NVP) előfordulása. E látszólag kedvező klinikai jel azonban komoly veszélyeket rejt magában a magzatra nézve, mivel mintegy 30 %-kal nagyobb a kockázat az izolált CA-k kialakulására. A súlyos NVP a jól funkcionáló lepény jele, ami képes megvédeni a magzatot bizonyos ártalmaktól, amelyek - többek között - archasadékot is okozhatnak. Ennek az összefüggésnek a felismerése a terhesség élettani és kórtani viszonyainak újragondolására kell, hogy készítse a szakembereket, és esetleg teljesen új utat nyithat a CA-k és ezen belül izolált CL  $\pm$  CP és PCP megelőzésében. Az terhesség alatt erős émelygésre, hányingerre, hányásra panaszkodó terheseknek komoly megnyugvást jelenthet, egyben hozzájárul e kellemetlenségek jobb elviseléséhez, ha megtudják, hogy ezen terhesség alatti szövődmény a szervezet jelzése lehet arra nézve, hogy kivédi magzatuknál a CA-k kialakulását.

6. A magyarországi intervenciós kutatások igazolták a kis adag (0,8 mg) folsavat tartalmazó mikroelem-kombináció (un. multivitamin) perikoncepcionális időszakban történő alkalmazásának igen nagyfokú hatékonyságát az idegcső-záródási rendellenesség első előfordulásának kivédésében, viszont nem csökkentették az archasadékok előfordulását. Vizsgálatunk során mód volt a nagy adag (6 mg) folsav ilyen jellegű hatásának az ellenőrzésére. A kutatás azt igazolta, hogy az izolált CL  $\pm$  CP és PCP kritikus időszaka előtt egy hónappal elkezdett és a kritikus időszak alatt folytatott nagy adag folsav képes volt a CA-k első előfordulása mintegy 30 %-ának a kivédésére. Ez egyrészt igazolja az idegcső-záródási rendellenességek és az archasadékok eltérő kórereditét, másrészt arra utal, hogy az izolált CL  $\pm$  CP és PCP megelőzésére csak igen nagy adagú folsav képes. Az olyan családtervező nőknek tehát, akiknek korábban volt már izolált CL  $\pm$  CP-s vagy PCP-s gyermeke, feltétlenül ajánlatos a fogamzás előtt elkezdni a 6 mg folsav szedését a terhesség 16. hetéig. Ettől a CA-k ismétlődési kockázatának jelentős korlátozása remélhető.

7. A multiplex archasadékos esetek értékelése után megállapítottam, hogy az archasadékok gyakrabban társulnak más CA-kkal, mint a többi CA. Míg a teljes anyag csaknem felében sikerült CA-szindrómákat és CA-asszociációkat azonosítani, addig ez a multiplex archasadékos eseteknek alig több mint 20 %-ában sikerült. A multiplex

archasadékok CA-szindrómaként történő azonosítására eszerint az orvosok még nem elég felkészültek.

## **A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ NYILVÁNTARTÁSI RENDSZEREK, KUTATÁSOK ÉS ALAPMŰVEK**

- Arteaga M, Garcia-Pelaez I, Cornejo LR, Chavira S, Saavedra D. (2001) Fetal dysmorphism in spontaneous abortions in a Mexican population.  
*Int J Gynaecol Obstet.*, 73: 131-140.
- Czeizel A.E. (1993a) Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation  
*Brit Med J.*, 306: 1645-1648.
- Czeizel, A.E. (1997) First 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry.  
*Teratology*, 55: 299-305.
- Czeizel, A.E, Hirschberg I:(1997) Orofacial clefts in Hungary.  
*Folia Phoniatr. Logop.*,49:111-116.
- Czeizel A.E., Nagy E. (1986) Recent aetiological study on facial clefting in Hungary.  
*Acta Paediatr Hung.* 27: 145-166
- Czeizel, A.E., Tusnady, G (1971) An epidemiological study of cleft lip with or without cleft palate and posterior cleft palate in Hungary.  
*Hum. Hered.*, 21: 17-38.
- Czeizel, A.E., Telegdi L.,Tusnady G.(1988b) Multiple Congenital Abnormalities.  
Akadémiai Kiadó, Budapest
- Czeizel, A.E., Rockenbauer M., Siffel Cs.,Varga E.(2001) Description and mission evaluation of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities.  
*Teratology*, 63:176-185.
- Newman V, Fullerton J.T., Anderson P.O. (1993) Clinical advances in the management of severe nausea and vomiting during pregnancy.  
*J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.*, 22: 483-490.

## A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN MEGJELENT PUBLIKÁCIÓIM JEGYZÉKE

### Referált tudományos folyóiratban megjelent dolgozatok:

- Sárközi A, Wyszynski DF, Czeizel AE.: Oral clefts with associated orofacial clefts in Hungarian Congenital Abnormality Registry.  
BMC Oral Health 2005. 5: 4-18.
- Sárközi A, Dobó M, Göblyös P, Jászberényi M, Pataky L, Czeizel E.: Oralis-facialis -digitalis (OFD) kór I. típusa, különös tekintettel a mentális fejlődésre és a központi idegrendszeri megnyilvánulásokra..  
Gyermekgyógyászat, 1998.49: 166-173.
- Sárközi A, Czeizel E.: Az EUROCRAN Magyarországon  
Magyar Nőorvosok Lapja, 2003. 66: 155-161.
- Czeizel AE, Tímár L, Sárközi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts.  
Pediatrics, 1999. 104:1-6; e66.
- Czeizel AE, Sárközi A., Wyszynski DF. Protective effect of hyperemeis gravidarum for nonsyndromic oral clefts.  
Obstet Gynecol 2003. 101: 737-744.
- Wyszynski DF, Sárközi A , Vargha P, Czeizel AE. Birth weight and gestational age of newborn infants with cleft lip with or without cleft palate and with isolated cleft palate.  
J. Clin Pediat Dent 2003. 27: 185-190.
- Wyszynski DF, Sárközi A, Czeizel AE.: Oral clefts with associated anomalies: methodological issues.  
Cleft Palate-Craniofacial J 2006. 43: 1-6.

### Konferencia-, tudományos-, és tájékoztató kiadványok:

- Hirschberg J, Sárközi A. „Ajakhasadék, szájpadhasadék“ Hasadék Centrum Alapítvány ISBN 963 04 6305 9 1996

Hirschberg J, Sárközi A. „Ajakhasadék, szájpadasadék. Útmutató szülőknek“ Hasadék Centrum Alapítvány ISBN 963 04 6305 9 1996

Hirschberg J, Sárközi A. „International Conference on Complex Care Of Children With Cleft Lip/Palate“ Konferencia kiadvány. Visegrád 1997