

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

3196.

ÁCS LILI JUDIT

Gyermekekori betegségek klinikuma, élettana és prevenciója
című program

Programvezető: Dr. Szabó Attila, egyetemi tanár
Témavezető: Dr. Nagy Krisztián, egyetemi docens
Dr. Rózsa Noémi Katinka, egyetemi tanár

Várandósság alatti anyai betegségek hatásai az ajak- és szájpadhasadékok előfordulására

Doktori értekezés

Dr. Ács Lili Judit

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Rózsa Noémi Katinka, Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Nagy Krisztián, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Joós-Kovács Gellért, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. László Ádám, Ph.D., címzetes egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Beke Artúr, Ph.D, egyetemi docens

Tagok: Dr. Bogdán Sándor, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Huszka János, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2024.

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	5
Előszó	6
1. Bevezetés	7
1.1. A fejlődési rendellenességek fogalma, jelentősége	7
1.2. Az archasadékok klinikai jelentősége és kialakulása.....	10
1.2.1. Az archasadékok jelentősége.....	10
1.2.2. A hasadékok epidemiológiája.....	10
1.2.3. Az ajak és a szájpad fejlődése	11
1.2.4. A hasadékok kialakulásának genetikai háttere	16
1.2.5. A hasadékok kialakulásának oki tényezői.....	17
1.2.6. Az archasadékok felosztása	18
1.2.7. A hasadékos páciensek ellátása	20
2. Célkitűzések	26
3. Anyag és módszer.....	28
3.1. A Veszélyeztetett Rendellenességek Országos Nyilvántartása	28
3.2. A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete	30
3.3. Az elemzett kóroki tényezők bemutatása.....	33
3.4. Alkalmazott epidemiológiai módszerek.....	33
3.5. Statisztikai analízis.....	37
4. Eredmények	38
4.1 Szociodemográfiai tényezők	40
4.2. Terhességi szövődmények, anyai betegségek a CL±CP kritikus időszakában	43
4.3. Terhességi szövődmények, anyai betegségek a CPO kritikus időszakában	46
5. Megbeszélés.....	50
5.1. Szociodemográfiai tényezők összehasonlítása.....	50
5.2. A terhességi szövődmények hatásának vizsgálata	53
5.2.1. Anaemia.....	53

5.2.2. Hyperemesis	53
5.2.3. Fenyegető vetélés	54
5.3 Akut anyai betegségek hatásának elemzése.....	54
5.4. Krónikus anyai betegségek hatásának vizsgálata.....	55
5.4.1. Thyreotoxicosis	55
5.4.2. Epilepszia	55
5.4.3. Migrén	56
5.4.4. Elsődleges vérnyomás betegség	56
5.4.5. Epekövesség, vesekövesség, neuro-musculoskeletalis fájdalom szindrómák.....	56
6. Következtetések.....	57
8. Összefoglalás	59
9. Summary.....	60
Irodalomjegyzék	61
Saját publikációk jegyzéke	75
Köszönetnyilvánítás	76

Rövidítések jegyzéke

CA	congenital abnormality	veleszületett rendellenesség
CP	cleft palate	szájpadhasadék
CL	cleft lip	ajakhasadék
CPO	cleft palate only	izolált szájpadhasadék
CL±CP	cleft lip with or without cleft palate	ajakhasadék szájpadhasadékkal vagy anélkül
PNAM	preoperative nasoalveolar molding	irányított orr és állcsontfejlődés
FREKF		Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete
VRONY		Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása
OR	odds ratio	esélyhányados
CI	confidence interval	megbízhatósági tartomány
LL	lower limit	a megbízhatósági tartomány alsó értéke
UL	upper limit	a megbízhatósági tartomány felső értéke
FGF	fibroblast growth factor	fibroblaszt növekedési faktor
BMP	bone morphogenetic protein	
TGF	transforming growth factor	transzformáló növekedési faktor
HSV	herpes simplex virus	herpes simplex vírus
WHO	World Health Organization	Egészségügyi Világszervezet
hCG		humán choriogonadotropin

Előszó

A veleszületett fejlődési rendellenességek megelőzése, illetve szűrése a jelenkor orvosi ellátásának egyik legizgalmasabb kérdését jelenti. A súlyos fejlődési rendellenességgel születő gyermek a család számára talán nagyobb, az elkövetkező éveket, évtizedeket alapvetően befolyásoló tragédiát jelent, mint a magzat, vagy újszülött esetleges praenatalis, vagy perinatalis elvesztése. Magyarországon a congenitalis abnormitások születési prevalenciája 3-5%-ra tehető, és ezek a rendellenességek állnak a perinatalis mortalitás 25%-ának hátterében (1). Minden olyan kutatómunka, amely a fejlődési rendellenességek kialakulásának megelőzésében bármely csekély eredményt elér, alapvetően javíthatja a társadalom perinatalis mutatóit.

A fogorvoslásban a leggyakoribb megoldandó fejlődési rendellenességet az ajak- és szájpadhasadékok jelentik. Az ajak- szájpadhasadékok magyarországi incidenciája 1/680 (1,47/1000) élveszülött gyermek (2), ezáltal gyakori fejlődési rendellenességnek számítanak. A hasadékos páciensek ellátása igen jelentős feladatot, szakmai kihívást jelent. Rendkívül fontos a csapatmunka, ugyanis számos működési zavar léphet fel a hasadékok következményeként: etetési, pszichés, fül-orr-gégészeti és beszédfejlődési problémák, fogazati és harapási rendellenességek (3). A sebészi kezelésekkkel szorosan összehangolva történik az általam szakterületként választott fogszabályozás. A téma iránti érdeklődésem már az egyetemi évek során kibontakozott, kezdetben TDK, majd PhD hallgatóként foglalkoztam a hasadékok kialakulásával. Emellett fogszabályzó szakorvosként veszek részt a hasadékos páciensek kezelésében, az újszülöttkori PNAM (preoperative nasoalveolar molding) terápiától kezdve a felnőttkori dysgnath műtétekig.

1. Bevezetés

1.1. A fejlődési rendellenességek fogalma, jelentősége

A congenitalis anomáliák, fejlődési rendellenességek az embrionális fejlődés alatti genetikai vagy exogén környezeti tényezők hatására létrejövő alaki (morfológiai), biokémiai vagy működési zavarok. Ezek prenatálisan, születéskor vagy születés után észlelhetők. A kutatásom a fejlődési rendellenességek közül az alaki defektusokra (morfológiai vagy strukturális), congenitalis abnormitásokra (CA), ezen belül is az ajak-szájpadhasadékokra terjed ki. A congenitalis abnormitások csoportosítása sokféleképpen történhet:

a) Gyakoriság szerint

Az egy ezrelékes vagy ennél nagyobb előfordulású CA-k a gyakori fejlődési rendellenességek közé sorolhatók. Ebbe a csoportba a következő CA-k tartoznak: Down-szindróma, velőcső-záródási rendellenességek, rejtettheréjűség, húgycsőhasadék, kamrai szívcsővény hiány, lágyéksérv, dongaláb, veleszületett csípőficam, veleszületett gyomorkimenet szűkület és az ajakhasadék szájpaddhasadékkal vagy anélkül. A közepesen gyakori CA-k előfordulása 0,1-0,99‰ közötti, ez a csoport mintegy huszonöt elváltozásra terjed ki. Az 0,01-0,099‰ körül előforduló CA-k a ritka, az 0,01 ‰-nél kisebb prevalenciájú CA-k a nagyon ritka fejlődési rendellenességek csoportjába tartoznak. Ide közel háromezer CA sorolható. A CA-k éves előfordulása meglehetősen változó. A gyakoriság alakulását számos tényező befolyásolhatja: környezeti és genetikai tényezők, a földrajzi elhelyezkedés, a faji hovatartozás, kulturális szokások, az anyai és részben az apai életkor is. A gyakoriság alapján történő csoportosítást és ezen belül a CA-k eloszlását az 1. táblázat mutatja be a hazai adatok alapján.

1. táblázat: A CA-k gyakorisága (informatív esetek*) hazai adatok alapján

* elveszülött, halvaszülött és magzati rendellenesség miatt megszakított terhességből származó esetek (4)

Születéskori gyakoriság	Előfordulás 1000 születésre	Megoszlás (%)
Gyakori	40,5	62
Közepesen gyakori	17,4	26,7
Ritka	5,8	8,9
Nagyon ritka	1,6	2,4
Összes CA	65,3	100

b) Súlyosság szerint

A legsúlyosabb kategóriát az étellel 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 rendellenességek csaknem teljes mértékben gyógyíthatók, de itt is szükséges az orvosi beavatkozás, mivel annak hiányában maradandó fogyatékoság maradhat hátra (előfordulásuk: 39,9/1000).

A súlyosság alapján történő beosztás szerint a minor anomáliák fordulnak elő leggyakrabban. A minor CA-k olyan eltérő morfológiai megnyilvánulások, amelyeknek nincs jelentősebb egészségügyi következményük, inkább normál variánsnak vagy extrém variációnak nevezhetők. A súlyos CA-val született embereknél azonban gyakrabban figyelhetők meg ezek az önmagukban ártalmatlan jelek, így, ha ugyanazon személynél ezek többszörösen előfordulnak, általános fejlődési zavarra utalhatnak. Emiatt annál az

újszülöttnél, ahol minor anomáliák figyelhetőek meg, protokoll szerint vizsgálatokat kell végezni, hogy az esetleges egyéb rendellenességek feltárára kerüljenek.

c) Kórokok szerint

A congenitais anomáliák környezeti, genetikai, multifaktoriális és ismeretlen kórokok alapján jöhetnek létre. Malformatioról akkor beszélünk, ha genetikai kórok miatt a fejlődés primeren kóros irányú. Amikor az elsődlegesen normálisan fejlődő szerv külső teratogén hatás miatt destructiot szenved, disruptioról beszélünk. Deformatio akkor jön létre, ha a normálisan fejlődött testrész mechanikai hatás miatt szenved elváltozást. A multifaktoriális eredetű fejlődési rendellenességek esetén a genetikai és a környezeti hatások interakcióba lépnek, és együtt idézik elő az anomáliát. A congenitalis anomáliák több, mint 15%-ában még ismeretlen kórok áll a háttérben.

d) Klinikai megjelenés szerint

Klinikai manifesztáció alapján két fő csoportot különböztetünk meg: az izolált és a multiplex eseteket (5, 6). Izolált CA-k esetén kizárólag egy szerv vagy szervrendszer zavara áll fenn. Két vagy több egymástól független szerv rendellenessége esetén multiplex fejlődési rendellenességről beszélünk. A kórok lehet teratogén hatás, kromoszóma rendellenesség, monogénes öröklés, vagy ismeretlen. Amikor kettő vagy több rendellenesség csaknem kötelezően együtt jár, de a kórok ismeretlen, szindrómáról beszélünk. A magyar szakirodalom „kór” -nak nevezi, ha ismert etiológia áll a rendellenesség háttérben.

A fejlődési rendellenességek népegészségügyi jelentősége a súlyosság mértékétől és az előfordulási gyakoriságtól függ. Prevalenciájuk 6-7%, a magzati diagnosztika által a születéskori előfordulás csak 3-5%, így Magyarországon az elsődleges halálokok közé tartoznak. A perinatális mortalitás majdnem negyedéért felelősek, így a csecsemőhalálozás egyik legjelentősebb okát képezik. A CA-val érintett magzatot hordozó édesanyák várandóssága gyakrabban végződik vetéléssel, koraszüléssel és halvaszüléssel. A fejlődési rendellenességek teljes gyógyulása, csak nagyon ritkán valósítható meg, ebből adódik a primer prevenció, vagyis a megelőzés kiemelkedő jelentősége. A CA-val érintett esetekben három lehetőség van a megelőzésre: primer,

secunder és tertier prevenció. A primer (elsődleges) prevenció a teratogén ártalom megelőzésével foglalkozik, a secunder (másodlagos) prevenció során a felismert, súlyos CA esetén a várandós édesanya kérheti a terhesség megszakítását. Ide sorolható még az operálható és progresszív rendellenességek esetén elvégzett művi koraszülés és a születés utáni beavatkozás (pl. hydrocephalus esete). A tertier (harmadlagos) prevenció a már kialakult CA előrehaladásával és a szövődmények megelőzésével foglalkozik.

1.2. Az archasadékok klinikai jelentősége és kialakulása

1.2.1. Az archasadékok jelentősége

Az ajak- és szájpadhasadékok kiemelt jelentősége két tényezőtől adódik. Egyrészt jól látható, az arcot torzító rendellenességek, amelyeknek mind fizikális, mind pszichés következményei vannak, másrészt gyakori rendellenességnek számítanak, a későbbiekben részletezett előfordulási arányukból eredően. A hasadékok következményei között meg kell említenünk a táplálási nehézségeket, az esetek egy részéhez társuló halláscsökkenést, a beszédképzés problémáit (7) és a pszichoszociális nehézségeket (8). Fogorvosi szempontból különösen jelentős a rendellenességhez igen gyakran társuló fogfejlődési zavar (9), zománc hipoplázia, fokozott caries rizikó (10) a megváltozott szájflóra (11), illetve a rekonstrukciót követően szükségessé váló, esetenként rendkívül összetett fogszabályozási feladat kihívásai. Az ajak- szájpadhasadék következményei nem csak az érintett gyermekekre, hanem a családokra is jelentős hatással vannak, a szülők életminőségét is ronthatják (12, 13).

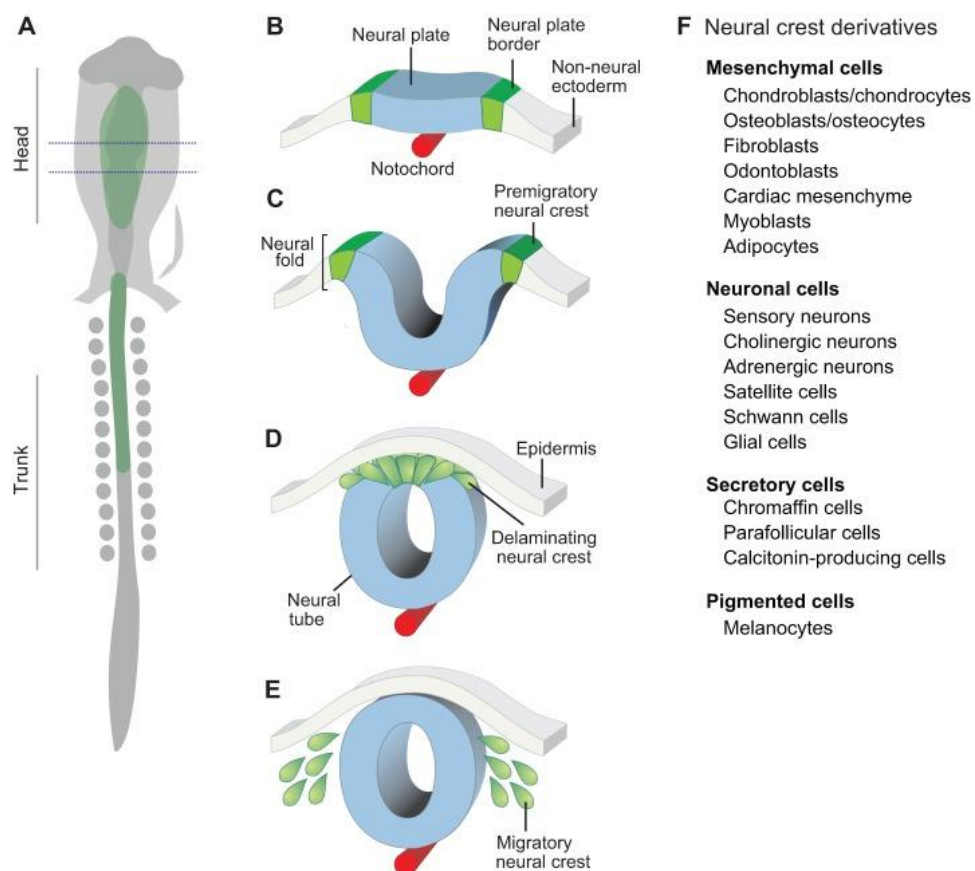
1.2.2. A hasadékok epidemiológiája

Az ajak- és szájpadhasadékok a gyakori fejlődési rendellenességek közé tartoznak. Világszerte mért incidenciájukat általában 1,7/1000 élveszületett gyermekként adják meg. A hasadékok előfordulása nagymértékben függ a földrajzi régiótól, illetve attól, hogy a gyermek melyik rasszba tartozik. Ázsiában az incidencia 17/1000, amerikai indiánok között 3,6/1000, afro-amerikaiak között 0,4/1000 élveszületett gyermek (14).

Országokként elemezve a legmagasabb előfordulási gyakoriságot Kanadában, Finnországban és Máltán, a legalacsonyabb incidenciát Dél Afrikában, Kolumbiában és Kubában írták le (15). Magyarországi incidenciája: 1/680 (1,47/1000) élveszülött gyermek (2), más vizsgálók ezt 1/500-nak (2,02/1000) (4), korábban 2/1000-nek (16) találták.

1.2.3. Az ajak és a szájpád fejlődése

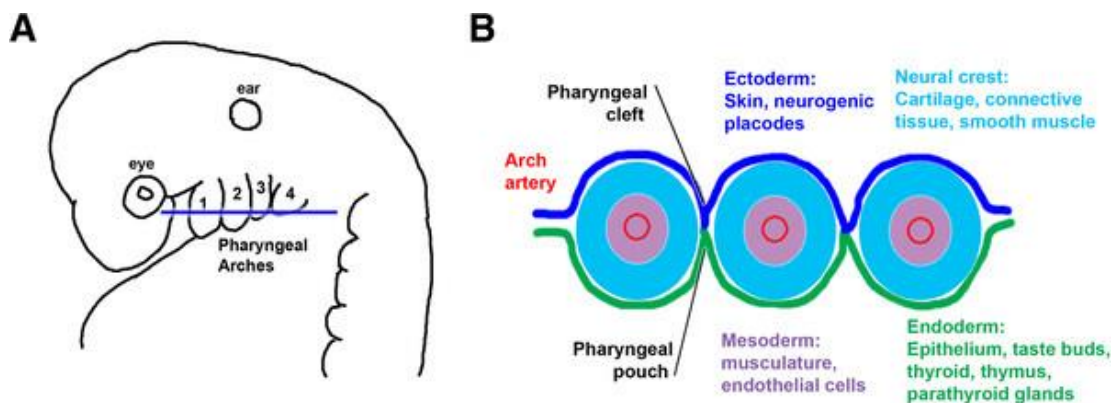
Az emberi arc fejlődésének kezdetén a cranialis velősánc sejtjei még a velőcső záródása előtt dorsolateralis irányba kezdenek vándorolni (1/E ábra), hogy létrehozzák a craniofacialis mesenchymát, amely porccá, csonttá, cranialis neuronokká, gliasejtekké és az arc kötőszövetévé differenciálódik (1/F ábra). Ezek a sejtek a kopolyúívekbe és a kopolyúbarázdákba vándorolnak, hogy később kialakítsák a thymus sejtjeit, a fogcsíra odontoblastjait, a hallócsontokat és az állcsontot (17).



1. ábra. A cranialis velősánc sejtjeinek vándorlása (18).

Az orofacialis fejlődés korai szakaszában, a velősánc sejtjeinek indukálásához nagyon fontosak az epithel-mesenchyma kölcsönhatások (19). A korai fejlődést számos növekedési faktor befolyásolja: FGF (fibroblast growth factor), BMP (bone morphogenetic protein), TGF (transforming growth factor) (20-25). Az irányításban az MSX, DLX, PAX és TBX géncsaládok által kódolt transzkripciós faktorok is részt vesznek (26).

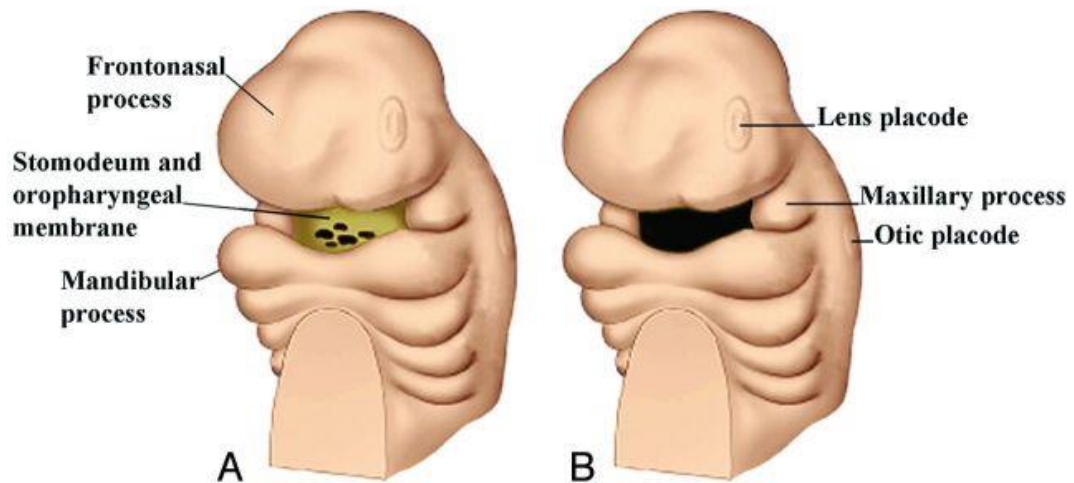
A kopolyúívek a fejlődés 4-5. hetében jelennek meg. A kopolyúíveket belülről endoderma, kívülről ectoderma borítja, mindegyik tartalmaz egy kopolyúartériát, egy ideget és mesenchymatömörülést, amelyekből a kopolyúívek porcai, csontjai és izomzata származnak (27). A fejlődés 4. hetének végén elkezdi kialakulni az embryo arca. A primer szájgödröt, vagyis a stomodeumot az első kopolyúív pár veszi körül. Az első kopolyúív dorsalis része alkotja a processus maxillaris, a ventralis része pedig a processus mandibularis (19). A 2/A ábrán lateralis nézetből látható az embryo cranialis vége, a megjelenő kopolyúívekkel. A 2/B ábrán a kopolyúívek keresztmetszetét láthatjuk.



2. ábra. A kopolyúívek lateralis nézetből és keresztmetszeti képük (28).

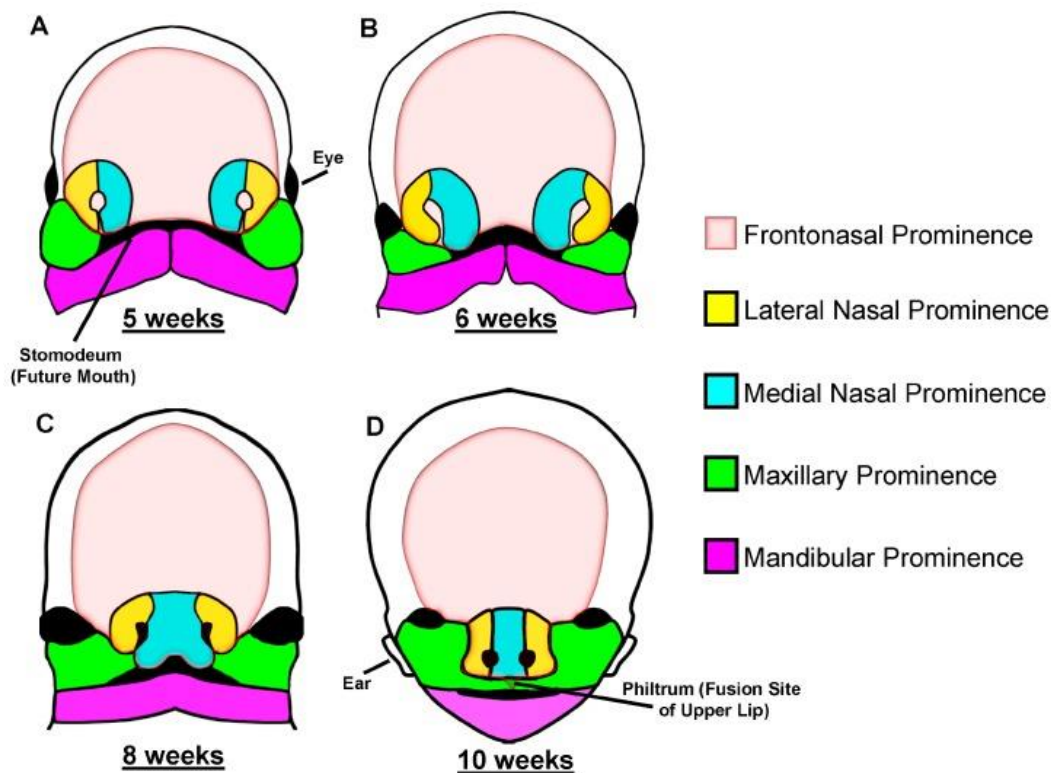
Az embryonalis fejlődés 5. hetében a membrana buccopharyngea átszakad (3. ábra), így kapcsolat jön létre az előbél és a szájüreg között.(29) Amikor az embryo 42 napos, öt mesenchyma tömörülés látható (4/A ábra): a processus mandibularisok (első kopolyúív) a stomodeumtól caudalisan; a processus maxillarisok (első kopolyúív

dorsalis része) a stomodeumtól lateralisán; és a processus frontonasalis, egy kerekded kiemelkedés a stomodeumtól cranialisán (19).



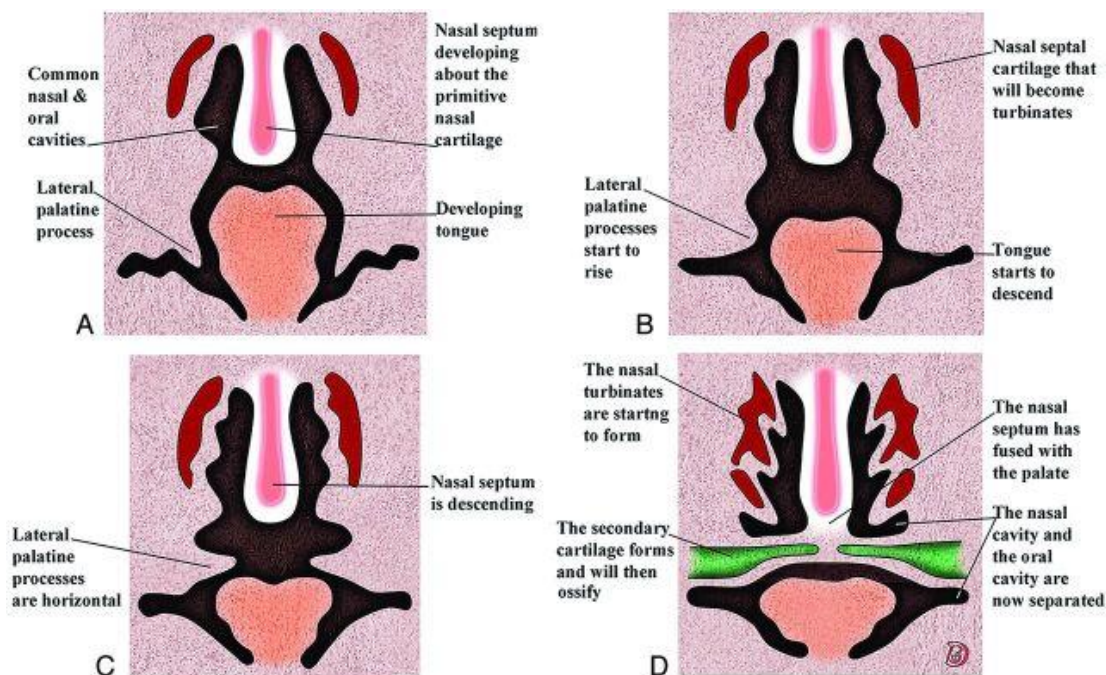
3. ábra. Öt hetes embryo (29).

A 4. hét végén a processus frontonasalis alsó részén megvastagszik az ectoderma, létrejönnek az orrplacodok. Az orrplacodok szélein mesenchymaproliferáció révén létrejön a processus nasalis medialis és lateralis (4/C ábrán kézzel és sárgával jelölve). A medialis orrnyúlványok alsó részéből alakul ki a processus globulomaxillaris. Az 5-6. héten a maxillaris nyúlványok medialis irányba növekednek, így egymás felé tolják a medialis orrnyúlványokat. Ezek a nyúlványok a 6-7. héten a középvonalban összenőnek, a processus globulomaxillarisokból az intermaxillaris szegmentum jön létre. Ebből keletkezik a felső ajak középső része, a philtrum (4/D ábra), és a primer szájpád. A maxilla, a felső ajak oldalsó része és a secunder szájpád a maxillaris nyúlványokból fejlődik ki. A mandibularis nyúlványokból fejlődik a mandibula és az alsó ajak (27).



4. ábra. Az arc fejlődésének fontosabb fázisai (30).

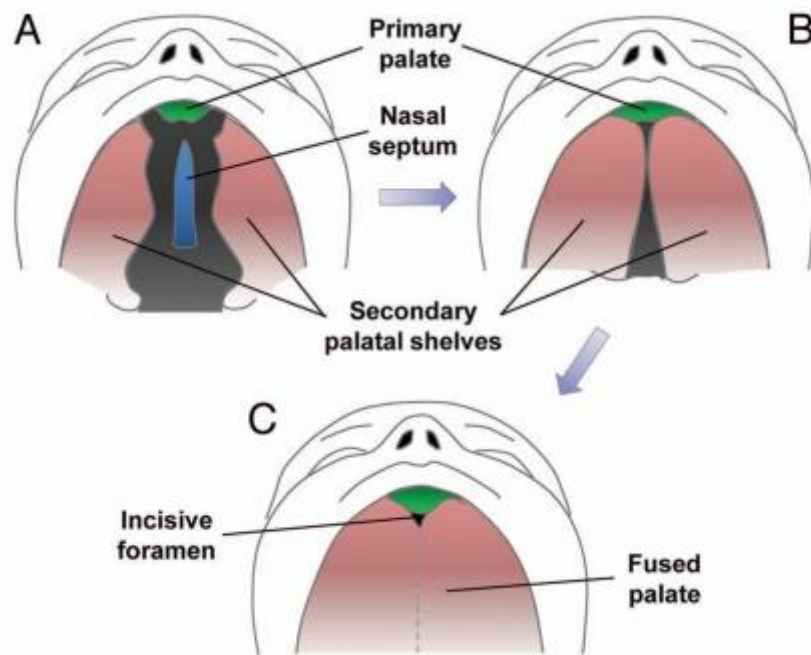
A szájpad fejlődése az 5. és a 12. hét között történik (27). A primer szájpad az intermaxillaris szegmentumból származik, a szekunder szájpad viszont a processus maxillarisok polcszerű nyúlványaiból fejlődik. Ezek a nyúlványok, a szájpadnyúlványok a fejlődés 6. hetén jelennek meg és ferdén lefelé futnak a nyelv kétoldalán (5/A ábra). A 7. héten a szájpadnyúlványok a mandibula kiszélesedése és a nyelv süllyedése miatt horizontális pozícióba kerülnek (5/B és C ábra) és a nyelv fölött egyesülnek, létrehozva a szekunder szájpadot (5/D. ábra).



5. ábra. A szájpad fejlődése a 6. és 10. hét között (31).

A 9. héten a szájpadnyúlványok ventrodorsalisán kezdenek egyesülni egymással, a primer szájpaddal és a septum nasi alsó részével. Az 6/A ábrán látható a szájpad fejlődése a 6. embryonalis héten, amikor a szájpadnyúlványok verticalisan a nyelv két oldalán helyezkednek el. A szekunder szájpad, a primer szájpad és a septum nasi még nem egyesültek. Az 6/B ábrán láthatóan a nyelv süllyedése miatt horizontális pozícióba kerültek a szájpadnyúlványok. Az 6/C ábrán az egyesült primer szájpad, a szekunder szájpad és a septum nasi látható.

A szájpadnyúlványok horizontális irányú emelkedésének bármilyen idő- és/vagy folyamatbéli zavara, és az ezt követő fúzió zavara hasadékképződést okozhat (20, 32). Ha az embryo nyelve túl nagy, vagy ha ankylosis miatt nem tud lesüllyedni a szájfenékre, akadályozza a szájpadnyúlvány emelkedését, így a szekunder szájpad hasadékát okozza (33).



6. ábra. A szájpad fejlődése. (34)

1.2.4. A hasadékok kialakulásának genetikai háttere

Az ajak- és/vagy szájpadhasadékok előfordulhatnak izoláltan vagy szindrómák, multiplex fejlődési rendellenességek részeként. Számos olyan szindróma ismert, amelyhez a hasadékok valamely formája társul. Több szindróma esetén sikerült meghatározni a mutáns géneket.

Az ajak- szájpadhasadék (CL±CP) esetében a holoprosencephalia-szekvenciában az SHH (35) és az SIX3 (36) gének mutánsak. Az izolált szájpadhasadékkal (CPO) társuló tetra-amelia szindrómában a WNT3 génmutáció felelős a betegségért (37). Számos egyéb génmutáció is jelentős lehet: TGIF, ZIC2, PTCH1, GLI2, CDON (8).

Jelenleg több mint 400 szindrómáról ismert, hogy együtt járhat CPO -val (38). A DiGeorge-szindrómában a TBX1 gén mutációja okoz CPO-t (39). Ebben a betegségben a szájpadhasadék mellett szívfejlődési rendellenességek is előfordulnak, csakúgy, mint a CHARGE szindrómában. A CHARGE szindrómában a leggyakrabban érintett gén a CHD7 (40). Pierre-Robin szekvencia esetében a SOX9 génmutáció okozza a CPO kialakulását (41). A TBX22 gén mutációja X-kromoszómához kötött CPO (CPX) kialakulásáért felelős (26). A Van der Woude szindróma (VWS) autoszomális domináns

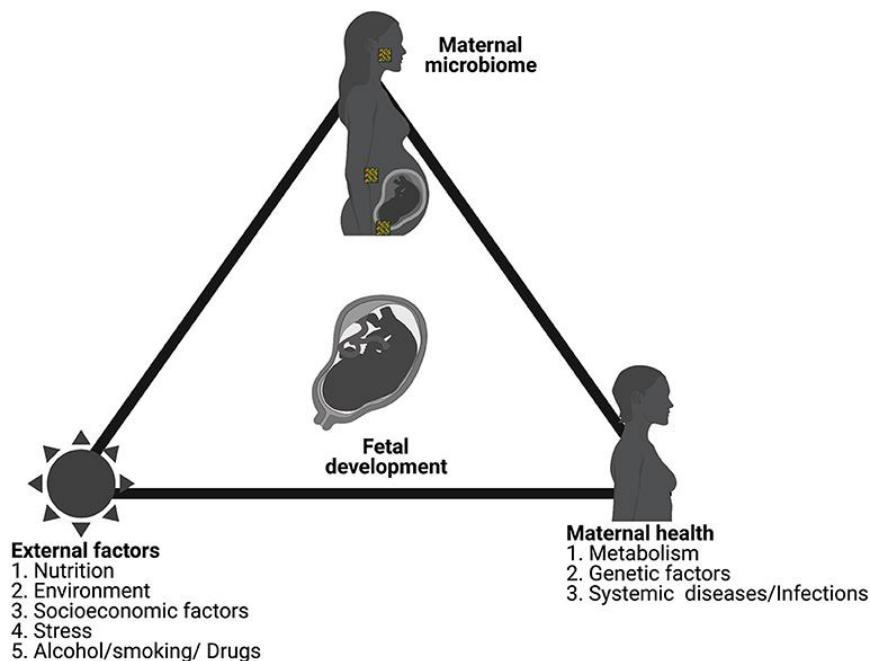
öröklődést mutat, ez a leggyakoribb oka a szindrómákhoz társuló ajak- és/vagy szápadhasadékoknak. A VWS-t az IRF6 mutációja okozza (21, 42).

Az ajak- és/vagy szápadhasadékkal született gyermekek nagyobb részében (~62%) nem szindrómához társuló, azaz izolált CL±CP fordul elő (43). Az izolált CL±CP kialakulása több gén és környezeti tényező kölcsönhatásának eredménye, lehet, a kóros folyamatban számos gén vehet részt: IRF6, FOXE1, MSX1, FGFR1, BMP4, SUMO1, TBX22, TP63, PVRL1, TGFB3, TGFA, TFAP2A, CRISPLD2, RYK, TBX10, SPRY2, GABRB3 (26). Több kutatás a WNT, BMP és TGF-β (44) szignálút vonalak zavarával magyarázza a hasadékok kialakulását (20-25).

1.2.5. A hasadékok kialakulásának oki tényezői

Az ajak- és/vagy szápadhasadékok kialakulásának oki tényezői közül (a korábban már említett rassz, és a földrajzi régió mellett) ismertek a családi halmozódás, a gyermek neme, az anyai alkoholfogyasztás és dohányzás (21), az anya alultápláltsága, és a várandósság során átvészelt vírusos fertőzések, valamint újabb adatok szerint az anyai obezitás is (14, 45).

Az embryo zavartalan fejlődése az anya általános egészségének és mikrobiomjának, illetve a megfelelő környezeti tényezőknek a következménye (7. ábra).

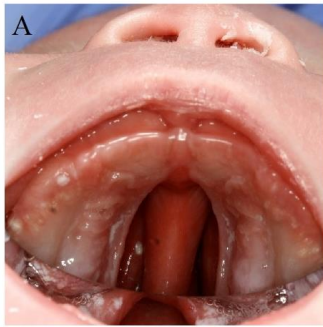


7. ábra. Az embryonalis fejlődésre ható tényezők: az anyai mikrobiom, az anyai egészség (metabolizmus, genetikai faktorok, betegségek, fertőzések) és a környezeti hatások (táplálkozás, környezet, szocioökonómiai tényezők, stressz, alkohol vagy drogok fogyasztása, dohányzás) (46).

Rendkívül érdekes kérdés, hogy számos adat utal arra, hogy az ajak- és/vagy szájpadhasadékok, illetve az izolált szájpadhasadékok külön kórtani entitást képviselnek, és ennek megfelelően eltérő oki, és kockázati tényezők vezethetnek kialakulásukhoz (15).

1.2.6. Az archasadékok felosztása

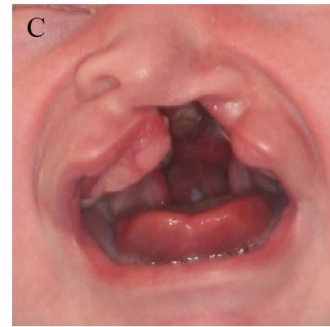
Az izolált archasadékoknak két nagy csoportja van: az ajakhasadék szájpadhasadék nélkül vagy szájpadhasadékkal (cleft lip with or without cleft palate: CL±CP) és az izolált szájpadhasadék (cleft palate only: CPO). A hasadék lehet primer vagy sekunder, uni- vagy bilaterális, teljes vagy részleges (8. ábra). A hasadékok osztályozásának számos rendszere ismert: Veau, Kernahan, Harkins, Tessier, LAHSHAL (Kriens).



A: Szájpadhasadék (CPO)



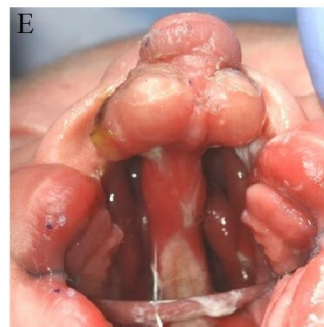
B: Unilateralis partialis
ajakhasadék (CL)



C: Unilateralis teljes ajak-
és szájpadhasadék (CL+CP)



D: Bilateralis partialis
ajakhasadék (CL)



E: Bilateralis teljes ajak- és
szájpadhasadék (CL+CP)

8. ábra. Az ajak- és/vagy szájpadhasadékok formái.
(Dr. Nemes Bálint képanyaga)

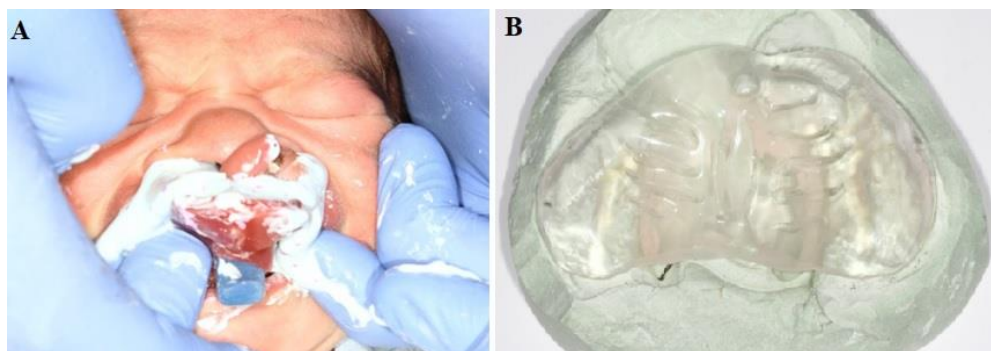
1.2.7. A hasadékos páciensek ellátása

A Semmelweis Egyetemen a Gyermekgyógyászati Klinikán az Arcrekonstrukciós centrumban (ARC) és a Gyermekfogászati és Fogszabályozási Klinikán történik a hasadékkal született gyermekek ellátása. Elengedhetetlen tagjai a munkacsoportnak a gyermeksebész, a fogszabályzó szakorvos, a fül-orr-gégész és a logopédus, de a klinikán lehetőség van genetikai tanácsadásra is. Közvetlenül születés után megkezdődik a páciensek műtéti előkészítése.

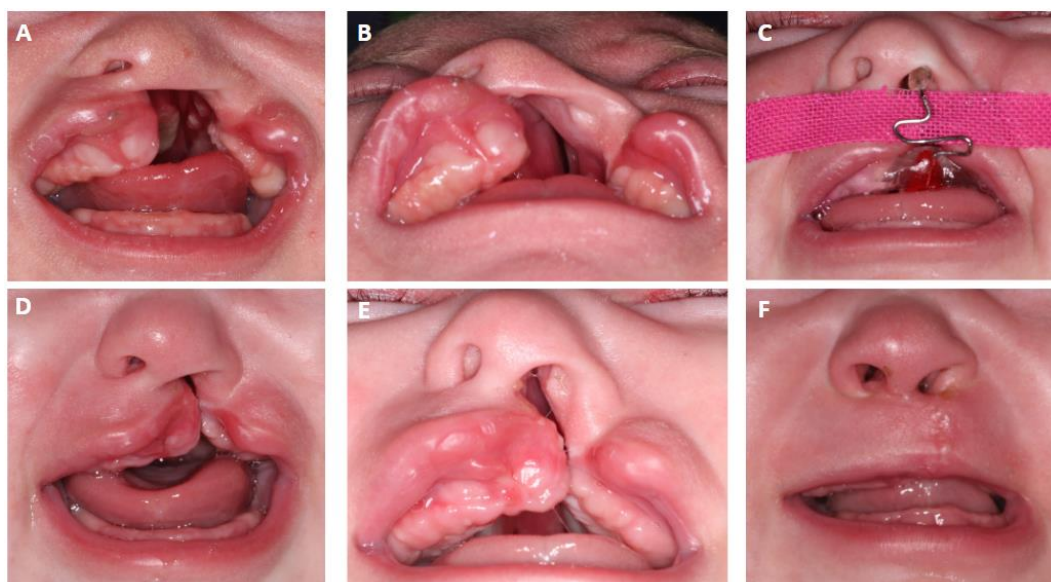
Az ajak, -állcsont- szájpadasadékos páciensek kezelése a következő protokoll szerint zajlik: A kezelést első közös vizit után a fogszabályozó orvos kezdi az irányított orr- és állcsontfejlődés technikával (Preoperative Nasoalveolar Molding, PNAM). Célja az ajakszegmensek és a fogmederív nyúlványok közelítése, az ív harmonizálása, valamint az orrporcok formálása; ezáltal csökkenthető a későbbi hegek feszülése és a műtéti komplikációk fellépése (47, 48).

A PNAM terápiánál először lenyomatot veszünk a felső állcsonttól, ez alapján készül el az akrilát szájpadlemez (9. ábra). A készülék átadásakor a lágyrészeket figyelembe véve kell átalakítani a lemezt, majd kéthetente szükséges becsiszolni úgy, hogy az alveolus szegmenseket a kívánt növekedésnek megfelelően irányítsuk. Az alveolus szegmensek közelítése ún. *taping* technikával történik (10/C ábra) (49, 50). Kétoldali hasadékok esetében ez a prominens premaxilla pozícionálásában is segíthet. Néhány hét elteltével az orrtámaszok beépítése is megtörténik (10/C és 11/C ábra). Ezeket a szájpadlemez becsiszolásával egyidőben szükséges aktiválni, hogy formázzuk az orrporcokat, és megnyújtsuk a columellát (49, 51, 52).

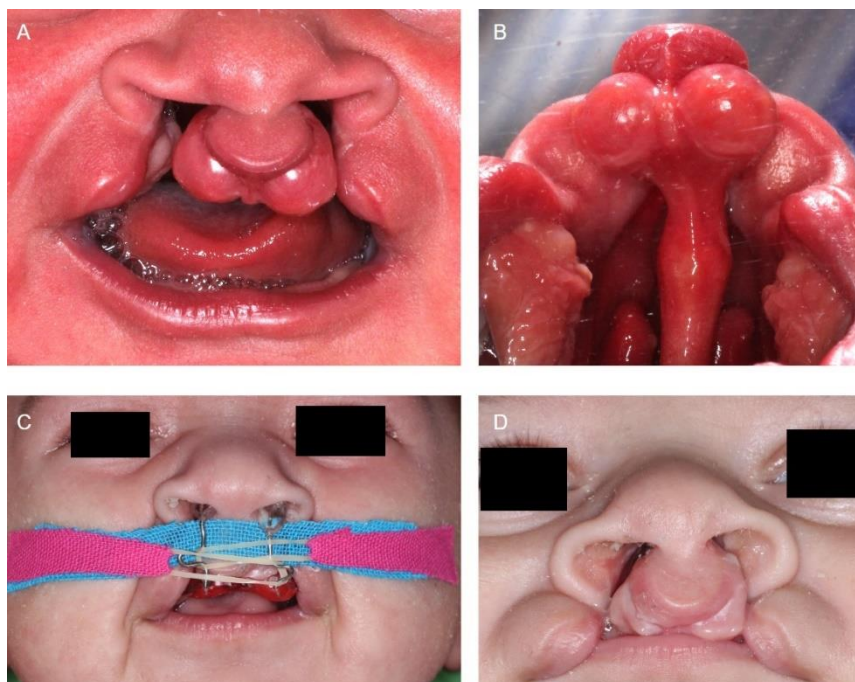
A lemezt 24 órában szükséges hordani, naponta egyszer kell eltávolítani és megtisztítani. A *tape*-et is napi rendszerességgel cserélni kell. A kezelés során felmerülhetnek bizonyos komplikációk, melyek a kezelés sikerességét és időtartamát befolyásolják. Leggyakrabban lágyrész sérülések (nyálkahártya fekély, vérzés, bőrirritáció) jelenhetnek meg. A PNAM terápia sikerességére nagy hatással van a szülői együttműködés (49, 52, 53).



9. ábra. Lenyomatvétel algináttal (A) és a lenyomat alapján készült akrilát
szájpadlemez a gipszmintán (B).
(Dr. Nemes Bálint képanyaga)



10. ábra. Egyoldali ajak- és szájpadhasadékos páciens PNAM terápiát
megelőzően (A, B), PNAM terápia: *lip taping* és orrtámasz (C), a páciens
aspektusa PNAM kezelést követően (D, E), ajakzáró műtét utáni állapot (F).
(Saját képanyag)



11. ábra. Kétoldali ajak- és szájpadhasadékos páciens PNAM terápiát megelőzően (A, B), PNAM terápia: *lip taping* és orrtámasz (C), a páciens képe PNAM kezelést követően (D).
(Saját képanyag)

A 4-6. hónapban kerül sor a definitív műtéti ajakzárásra (cheiloplastica) és a primer orrplasztikára. Az ajakzárás során mindig az individuális esetnek megfelelően adaptált műtéti technikát kell alkalmazni (54). Nincs olyan technika, ami minden esetben sikeresen működik és optimális eredményt ad. A különböző ismert és elfogadott műtéti beavatkozások közé tartoznak a Millard, Mohler, Noordhoff, Tennison-Randall, Fisher, Pfeiffer, Mulliken, Delaire féle klasszikus vagy módosított eljárások. A Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának ellátási rendjében az egyoldali ajakhasadékok esetében az alkalmazott műtéti technika több közismert műtéttechnika kombinációja: Millard (rotation-advancement), Mohler-, Fisher- és Noordhoff-technika. Kétoldali ajakhasadékok esetében a Mulliken-féle műtéttechnikát alkalmazzák.

A lágyszájpad és keményszájpad zárása (palatoplastica) 9-12 hónapos korban történik. A modern palatoplastica elsődleges célja a lágyszájpad funkciójának helyreállítása. Ennek megfelelően leginkább a musculus levator veli palatini pozícióját és folytonosságát állítják helyre. Minden olyan műtéttechnika, ami ezt a három aspektust biztosítja, alkalmazható, mint a Furlow-féle és a Sommerlad-féle technikák és azok kombinációja,

vagy különböző push-back technikák. Ma a Sommerlad-féle műtéttechnika a legelfogadottabb módszer, azonban a kombinált műtéttechnikák alkalmazása is egyre elterjedtebbé vált. A Sommerlad-féle és a Furlow-féle technikák kombinációja, mint intravelaris veloplastika, sikeresen alkalmazható a szájpad meghosszabbításához. A Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján többlépéses sebészi beavatkozással kezelik a szájpadhasadékos pácienseket. Az általuk kifejlesztett műtéti technika két lépésben történő alkalmazásával helyreállítható a velofaringeális funkció, valamint jelentősen csökkenthető a posztoperatív légzési nehézségek kialakulása mind izolált, mind genetikai szindróma részeként előforduló szájpadhasadékok esetében (55).

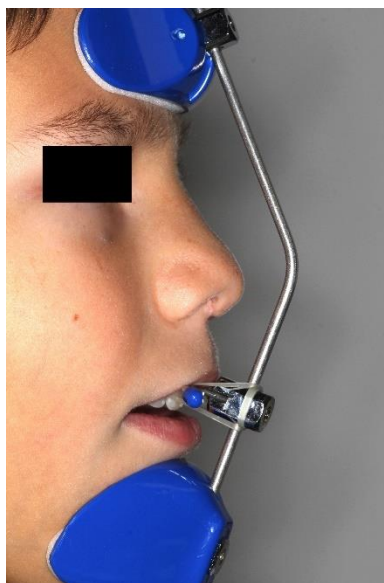
Amennyiben a szájpad zárása két lépésben történik, a maxilla és a fogak fejlődésének, illetve a beszédfejlődésnek megfelelően szükséges a maxilla elülső részét zárni 3-5 éves korban. Erre bármilyen, a kétrétegű (nasalis és oralis) nyálkahártya zárást biztosító műtéttechnika alkalmazható.

Ez a meglehetősen konzervatív műtéti protokoll a funkcionális fejlődést szem előtt tartva a lehető legkisebb hegképződést célozza meg. Az ajakplasztika lényege az anatómia és a funkció helyreállítása. A palatoplastika célja, hogy a beszédfejlődéshez megfelelő velofaringeális zárást biztosítson. Az alapvető technikák fókuszában a hasadék zárása, a légyszájpad meghosszabbítása és a garat keskenyítése áll.

A pubertás előtti időszak alkalmas az állcsontortopédiai kezelésre, ami a maxilla transversalis tágitásán túl a sagittalis húzatására is irányul. 8-9 éves korban végezzük a maxilla tágitását. Ez több készülékkel történhet, a fogazati status és a csontmennyiség alapján az alábbi készülékeket használjuk leggyakrabban: splint-hyrax, hyrax, hybrid-hyrax, MICRO-2 és MICRO-4 (12. ábra). A tágitás után általában DeLaire-maszkkal végezzük a maxilla sagittalis húzatását (13. ábra). A maxilla transversalis és sagittalis alulfejlettsége a műtéti hegek fejlődés-visszatartó hatására vezethető vissza.



12. ábra. Leggyakrabban használt tágító készülékek: splint-hyrax (A), hyrax (B), hybrid-hyrax (C), MICRO-2 (D) és MICRO-4 (E).
(Saját képek: A, B, C és Dr. Nemes Bálint képanyaga: D, E)



13. ábra. DeLaire-maszk. (Saját képanyag)

Általában a primer műtéti sorozatok utolsó lépése a fogmedernyúlvány csontos defektusának rekonstrukciója (nasopalveolaris graft) 8-10 éves korban. A műtét tervezett időpontját elsősorban a fogak fejlődése és áttörése határozza meg (56), így a sebészi beavatkozást minden esetben fogszabályozó kezelés és konzílium előzi meg. A fogmedernyúlvány hasadékának zárása során a nasopalveolaris defektus pótlására leginkább autológ csípőcsont (corticalis/spongiosus graft) transzplantációja ajánlott, vagy a műtét során eltávolított tejfogakat használják csontpótlóként. A nem autológ csontgraftok hosszú távú alkalmazása jelentősen ronthatja a rehabilitáció sikerességét, ezért önállóan nem javasolt.

A csontbeültetést követően kerülhet sor a klasszikus rögzített készülékes fogszabályozó kezelésre. Amennyiben az állcsontok fejlődése nem megfelelő, ezek orthognath műtéti úton való mozgatására is szükség lehet. A hasadékos páciensek kezelése nemcsak interdiszciplináris jellege miatt időigényes, de technikailag is nagy kihívás sebészi, állcsontortopédiai és logopédiai szempontból is.

A nem ideális gyógyulási folyamatok miatt kialakult hegesedési zavarok, valamint az esztétikailag zavaró sebgyógyulási hibák gyakran korrekciót igényelnek. Ezekben az esetekben az alapvető irányelv, hogy csak az objektíven egyértelműen meghatározható, reálisan javítható problémák esetében történjen sebészi beavatkozás.

2. Célkitűzések

Kutatásom során kifejezetten a várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában az anyát ért teratológiai hatásokra fókuszáltam, az archasadékok kialakulásának genetikai hátterét nem vizsgáltam. Ennek megfelelően a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete adatbázisa alapján, illesztett és populációs kontroll csoportot is alkalmazva elemzéseimben a következő kérdésekre összpontosítottam:

1. Befolyásolják-e az anyai szocioökonómiai tényezők az ajak- és szájpadasadékok kialakulásának kockázatát?
2. Befolyásolják-e az anyai szocioökonómiai tényezők az izolált szájpadasadékok kialakulásának kockázatát?
3. A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes akut anyai betegségek befolyásolják-e az ajak- és szájpadasadékok kialakulásának kockázatát?
4. A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes krónikus anyai betegségek befolyásolják-e az ajak- és szájpadasadékok kialakulásának kockázatát?
5. A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes várandóssági kórállapotok befolyásolják-e az ajak- és szájpadasadékok kialakulásának kockázatát?
6. A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes akut anyai betegségek befolyásolják-e az izolált szájpadasadékok kialakulásának kockázatát?
7. A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes krónikus anyai betegségek befolyásolják-e az izolált szájpadasadékok kialakulásának kockázatát?
8. A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes várandóssági kórállapotok befolyásolják-e az izolált szájpadasadékok kialakulásának kockázatát?

9. A fenti tényezők vonatkozásában, az irodalmi adatok alapján van-e különbség a különböző etiológiai háttérű ajak- és szájpadhasadékok, illetve az izolált szájpadhasadékok kockázati tényezői között?

3. Anyag és módszer

3.1. A Veszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

Magyarországon, a világon elsőként, 1962-ben az Egészségügyi Minisztérium rendeletet adott ki, amelynek alapján a születéskor, illetve a gyermek egy éves koráig kötelezővé vált a felismert fejlődési rendellenességek bejelentése. Az erre vonatkozó javaslatot Dr. Sárkány Jenő, a Heim Pál Gyermekkórház főigazgatója tette. Ennek háttérében az állt, hogy az akkori Nyugat-Németországban több, mint 6700 phocomeliás (végtaghiányos, fókakezü) gyermek született, miután édesanyjuk a várandósság során thalidomidot (Contergan) szedett. A magyar epidemiológusok felismerték, hogy amennyiben működött volna egy országos CA regiszter, akkor a végtaghiányos gyermekek nagy részének születése megelőzhető lett volna, mivel az esethalmozódásra fény derült volna, annak okát pedig azonosítani lehetett volna.

A Veszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartását (VRONY) 1970-ben alapították, vezetésével pedig Dr. Czeizel Endrét bízták meg. Czeizel doktor a rendszer működtetését a nemzetközi elvárások, elsősorban a WHO irányelvek alapján szervezte meg (5). A fejlődési rendellenességek bejelentése az alábbi forrásokból történik:

- Azok a szülészetek, ahol az érintett gyermekek megszületnek
- Azok a gyermekgyógyászati intézmények, ahol ezeket a gyermekeket kezelik
- Azok a patológiai intézmények, ahol a fejlődési rendellenességben szenvedő és meghalt újszülötteket, illetve a halva született magzatokat boncolják
- 1984. után a magzati diagnosztikai központokban felismert CA-kat is jelentik

A VRONY feladata és célkitűzései (5):

1. A bejelentett CA-k prevalenciájának meghatározása.
2. Az idő- és térbeli halmozódások korai felismerése, a kórokok feltárására irányuló vizsgálatok indítása, illetve a megelőzhető okok kiküszöbölésére irányuló intézkedések kezdeményezése. 1980-as években így sikerült időben észlelni, hogy folyamatosan emelkedett a hypospadiassal született esetek száma, illetve 1975-1978

között megduplázódott a végtaghiányos CA-k előfordulása. Az adatbázis segítségével sikerült feltárni a trichlorfon nevű vegyület Down-kórt okozó hatását (57).

3. Éves jelentés keretében tájékoztatja a hazai szakembereket és bejelentő intézményeket a fejlődési rendellenességek hazai gyakoriságának alakulásáról, a legfrissebb információkról, adatokról, kutatási eredményekről.
4. Az orvosi ellátás átdolgozása a várható CA-s esetek becslése alapján: A VRONY segítségével például becsülhető volt az 1970-es években a cardiovascularis fejlődési rendellenességek emelkedő gyakorisága, emiatt gyorsan növelték Magyarországon a szív-műtési kapacitást.
5. 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. Így a WHO és más nemzetközi szervezetek a magyar értékek alapján becsülték a mintegy 50 CA-egység okozta életév-veszteséget és károsodott életév-mennyiséget. Jelenleg a nemzetközi szervezetek a VRONY adatokat is figyelembe véve becsülik a ritka CA-k előfordulási gyakoriságát, ugyanis ezekről kevés az ismeretünk.
6. Az új genetikai ártalmak alakulásának mérése „monitorozása.
7. Az adatbázis tudományos kutatásokra történő felhasználása: a VRONY alapadatokat szolgáltat a tudományos kutatómunka számára, és kölcsönösen együttműködik a civil beteg-szervezetekkel.
8. Adatok nyújtása a prenatális szűrések hatékonyságának elemzéséhez.
9. A prevenció elősegítése.

3.2. A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete

A VRONY által felismert esethalmozódások értékelésekor láthatóvá vált, hogy a rendszer alkalmas a megfogalmazott célkitűzések teljesítésére. Nyilvánvaló lett azonban az is, hogy a kórokok feltárása is szükséges a regisztrálás mellett, hiszen csak így válik lehetővé a fejlődési rendellenességek megelőzése, az okok kiiktatásával. Emiatt, amikor idő- és térbeli halmozódást észleltek, mindig külön epidemiológiai vizsgálatot szerveztek a különböző rendellenességek elemzésére. Felismerték azt is, hogy a kórokok hatékony kiértékeléséhez a CA esetekhez illesztett egészséges újszülöttekkel kell összehasonlítani édesanyjának családi előzményeit, és terhesség alatti eseményeit.

Mindezek alapján az 1979. évi próbavizsgálatok után, az Egészségügyi Minisztérium támogatásával 1980. január 1-jével felállították a Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletét (FREKF), a Kóroki Monitort (58), amelynek elsődleges célja a rendellenességek okainak feltárása. Az kóroki tényezők közül elsősorban a szülők szociális státuszára vonatkozó információkat, a terhességi szövődményeket, a krónikus és a terhesség alatti akut anyai betegségeket, illetve az anya terhesség alatti gyógyszereszedését foglalja magában. Ezen túlmenően, segítségével a VRONY-nak bejelentett CA-diagnózisok ellenőrzése is lehetővé válik. Egyrészt a szülőktől, megfelelő tájékoztatás után kéri a bejelentett CA-k megerősítését. Másrészt a bejelentés után további orvosi vizsgálatok történnek, amelyek hozzájárulnak a CA diagnózisának pontosításához (pl. a szív-érrendszeri CA-k esetében). Így a FREKF a VRONY minőségellenőrzését is biztosítja, és az adatok megbízhatóságát is javítja.

A FREKF-be a VRONY-ból emelik be a fejlődési rendellenességgel sújtott eseteket. Az kóros esetek lehetnek a magzati diagnosztika utáni terhesség-megszakításból származó magzatok, illetve élve- vagy halvaszülöttek. Három szempont alapján történi a beválasztás:

- A FREKF-ből kizárják azokat az eseteket, akiknek a születése, illetve terhesség megszakítása és a VRONY-bejelentés között három hónapnál hosszabb idő telt el. Ez a rövid időintervallum a diagnózis és az adatszolgáltatás közötti elősegíti az adatgyűjtés pontosságát, és csökkenti az anya visszaemlékezése miatti torzítást, így a VRONY-ból a bejelentett CA-s esetek 23%-a nem került be a FREKF-be.

- Nem vonnak be a FREKF-be 3 olyan CA-t, amelyek gyakoriak, és kóreredetük jól ismert. Ilyen az Ortolani-pozitivitásra alapozott csípőficam-hajlam, a congenitalis lágyéksérv és a nagy hemangióma. E kórképeknek ráadásul nincs különösebb klinikai jelentősége.
- Szintén nem kerültek a VRONY adatbázisából a FREKF-be a génmutációk és kromoszóma-aberrációk (kivéve a Down-kórt) okozta multiplex CA-k, mivel ezeknek a kóroka ismert, ráadásul kóreredetük a vizsgált CA-s eset fogamzás előtti időszakára vezethető vissza. Ezzel szemben azonban a Down-kór átkerült a FREKF-be, 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 édesanyákban ugyanolyan emlékezési hatékonysággal lehet számolni, mint a CA-s esetekben, így becsülhető a nem CA-s kontrollok édesanyjának emlékezettorzítása (ún. recall bias) (59).

A Központi Statisztikai Hivatal Népszámlálástörténeti Intézetének segítségével a kóros esetekhez általában két kontrollt illesztettek, akik egészségesek voltak, azonos neműek voltak az esettel, ugyanazon a héten születtek, és a szülők ugyanabban a régióban laktak. 7 éven keresztül minden CA-s esethez három kontrollt választottak, mivel így javítható az eredmények megbízhatósága, és a statisztikai pontosság. 1992 után azonban már nem volt anyagi támogatás a harmadik kontroll alkalmazásához.

Az adatgyűjtés részeként minden édesanya levelet kapott, melyben részletezték a kutatás mibenlétét és jelentőségét, valamint ehhez mellékeltek a kitöltendő kérdőívet, illetve a kutatásban történő részvételre vonatkozó beleegyező nyilatkozatot. Ehhez csatolták az adott rendellenességre vonatkozó ismereteket, illetve az anyai betegségek, és az esetleg szedett gyógyszerek listáját. Tájékoztatták az édesanyát a gyermekénél igazolt CA valószínűsíthető okairól, a lehetséges kezelési és rehabilitációs megoldásokról, illetve a tervezett, következő várandósság során a megelőzés lehetőségeiről.

A FREKF adatbázisába három forrásból kerültek adatok, amelyek a teratogenitás feltételezett okait alátámaszthatták (expozíciók):

- Retrospektív adatok, amelyeket az anyától gyűjtöttek. A kiküldött kérdőívben adatokat kértek az anyai szocio-ökonómiai tényezőkről (életkor, családi állapot, foglalkozás), a családi előzményekről, a várandósság szövődményeiről, az anyai megbetegedésekről, az anya által szedett gyógyszerekről és vitaminokról (pl. folsav), mindezeket a terhesség hónapjai alapján regisztrálva. Annak érdekében, hogy az emlékezeti torzítást csökkentsék, minden anyát arra kértek, hogy a kérdőív kitöltése előtt olvassák el a mellékelt gyógyszer és betegség listát.
- Prospektív információk, orvosi dokumentáció. Mind a beteg, mind a kontroll gyermekek esetén, a szüléssel és az újszülöttel kapcsolatos valamennyi orvosi dokumentáció (terhesgondozási könyv, zárójelentések stb.) másolatát bekérték. A szülés (vetélés) és a kérdőív visszaküldése között a beteg 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.
- Személyes adatgyűjtés során rögzített információk. A rendellenességgel született gyermekek esetén a nem válaszoló, de ismert lakcímmel rendelkező édesanyákat védőnők keresték fel, és segítettek a kérdőív kitöltésében. E látogatás során rögzítették a terhesgondozási könyv, a zárójelentés és az egyéb orvosi dokumentáció adatait. Az egészséges kontrollok esetén csak 0,4%-nál történt családlátogatás, mivel az Etikai Bizottság nem járult hozzá több személyes adatgyűjtéshez. A Bizottság véleménye szerint ez aránytalanul zavarta volna az egészséges gyermekek családját. Így validációs vizsgálat (60) történt, az egészséges újszülöttek esetén 200 édesanyát látogattak meg, és rögzítették a szükséges adatokat.

1997-től a FREKF adatgyűjtési rendszere megváltozott, a VRONY-ból átvett esetek családjait a védőnők látogatták meg, majd módosított és bővített kérdőív alapján személyes kikérdezés útján rögzítették az adatokat. Az interjú felvételekor a terhesgondozási könyvet és a többi orvosi dokumentáció adatait is értékelték. Ezt követően a védőnő kiválasztott két, majd később három - nem, születési idő és lakhely szerint - illesztett kontrollt, akiknél nem diagnosztizáltak rendellenességet. A FREKF-ben így 1980. és 2009. között 32 345 esetet és 57 231 kontrollt gyűjtöttek össze. A

szükséges adatok a rendellenességgel született gyermekek 96,3%-ánál (84,4% válaszolt levélben, 11,9%-ot a védőnők személyesen látogattak meg) álltak rendelkezésre. A kontrollok 82,6%-a válaszolt levélben, védőnői látogatásra pedig csak 0,4%-ban került sor. A Down-kóros kontrollok 95,0%-ánál sikerült a szükséges adatokat beszerezni, mégpedig 84,0%-ot válaszáadás és 11,0%-ot családlátogatás révén. A terhesgondozási könyv az esetek 88,4%-ánál, míg a kontrollok 93,8%-ánál állt rendelkezésre. Az esetek és Down-kóros kontrollok édesanyja 98,4%-ban járult hozzá gyermeke nevének és címének nyilvántartásához. Az erre engedélyt nem adó édesanyák gyermekeinek nevét és címét törölték a nyilvántartásokból. A kontrollok nevét és címét nem tartják nyilván.

3.3. Az elemzett kóroki tényezők bemutatása

Céljaim között az alábbi expozíciók vizsgálata szerepelt:

- az ajak- és szájpadhasadékok kritikus időszakában jelentkező heveny anyai betegségek elemzése,
- az ebben az időszakban fennálló, idült anyai betegségek vizsgálata,
- a szülők szocio-ökonómiai helyzetére utaló adatok feldolgozása: anyai életkor, családi állapot, foglalkozás.

3.4. Alkalmazott epidemiológiai módszerek

A fejlődési rendellenességek elemzésekor figyelembe kell venni különböző epidemiológiai alapelveket, hogy az ún. zavaró hatásokat minimalizáljuk (59, 61). A kutatás tervezésekor, és a statisztikai számítások során is erre törekedtünk. A következő problémákra kíséreltünk meg megfelelő megoldást találni:

1. A torzító hatások típusai, ezek kezelése az elemzés során (59, 61, 62): a torzítások a becsült mérőszámok szisztematikus hibái, különböző osztályba sorolhatók: selection bias vagyis mintakiválasztási torzítás (63), zavaró (confounding) hatás és information bias, másnéven információtorzítás. A mintakiválasztási torzítást a vizsgálati alany választás és azok különböző részvételi aránya eredményezheti. Az elemzett expozíció és a fejlődési rendellenesség közötti kapcsolat eltérhet a résztvevők és a vizsgálatból kimarad alanyok között, ez torzításhoz vezethet.

Kutatásunkban a részvételi arány eltérő az esetek és a kontrollok között, ugyanis a nem válaszoló CA-val érintettek szüleit védőnők látogatták meg, viszont a kontrolloknál csupán kétszáz esetben valósulhatott meg a család felkeresése. Egy magyar validálási vizsgálat azonban kimutatta, hogy a leggyakrabban használt gyógyszerek esetében nem volt jelentős különbség a válaszoló és nem válaszoló kontrollok között (60). A selection bias minimalizálása lehetséges case-time-control vagy case-crossover modell használatával. Az eredményeink szisztematikus alul- vagy felülbecsléséhez vezethet, ha a rizikótényező vagy a kimenetel besorolása téves. A téves besorolás lehet differenciáló és nem-differenciáló. A differenciáló torzítás különböző mértékben befolyásolja az eset és a kontroll csoportokat, ezzel szemben a nem-differenciáló torzítás esetében a hibás besorolás valószínűsége egyenlően érinti mindkét csoportot. A fejlődési rendellenességek esetében végzett retrospektív eset-kontroll kutatásoknál a visszaemlékezési torzítás, vagy recall bias az egyik leggyakoribb információ torzítás (59, 64). Ez abból adódik, hogy a rendellenességgel született csecsemők szülei sokkal motiváltabbak, szeretnék megtalálni a betegség okát, így jobban, pontosabban próbálnak visszaemlékezni a váradósság alatti történésekre (59). Azért, hogy a visszaemlékezési torzítást kivédjük, használhatunk kizárólag prospektív adatokat, vagy bevonhatunk egy rendellenes kontroll csoportot. Alkalmazhatunk még case-time-control és case-crossover modelleket is. Azonban ez a típusú torzítás nem védhető ki teljesen, ha a kontrollok és a CA esetek szülei különbözőképpen emlékeznek a teratogén hatások idejére, pl. a CA-val érintett esetek tisztában lehetnek a kritikus időszakkal. Az expozíció és a kimenetel közötti összefüggés mértékét befolyásolhatja a zavaró tényező. A torzító tényezők a reális értékhez képest eltolhatják a kóroki tényező és a kimenetel közötti korreláció mértékét. Lehetőség szerint már a tervezési fázisban ki kell szűrni a zavaró hatást, például azáltal, hogy a kontrollokat illesztjük, vagy randomizáljuk. A torzító tényezők hatásának kizárása érdekében az elemzés során többszörös regressziós modellt, vagy rétegzett elemzést használhatunk, ezek eredményeként korrigált becslést kapunk. A vizsgálatok során változatlan zavaró tényezők (szocioökonómiai helyzet, alkoholfogyasztás, dohányzás) hatásának mérséklésére használhatók case-time-control, vagy case-crossover modellek is.

2. A vizsgálat megkezdése előtt rendkívül fontos a kritikus időszak kiválasztása. Számolnunk kell azzal, hogy az egyes CA-k különböző időszakokban alakulnak ki (65), ezért elsősorban az abban a „kritikus” időszakban fellépő rizikótényezők vizsgálatára kell összpontosítani. Az ajak- és szápadhasadék (CL±CP) kritikus időszaka pl. a 49. és a 64. gesztációs nap közé esik, ha a várandósságot az utolsó menstruáció első napjától számítjuk. Ez a periódus a 7+0 és 9+1 terhességi időszak (hét + nap) közötti időt jelenti, így a CL±CP vizsgálatánál a várandósság második-harmadik hónapjában jelentkező expozíciók elemzésére kell koncentrálni. Az izolált szápadhasadék (CPO) kritikus időszaka a 70 - 99. gesztációs napok közötti időszak, vagyis a 10+0 – 14+1 terhességi hét. Ezért a különböző rizikótényezők vizsgálatát a CPO eseteknél a harmadik-negyedik terhességi hónapban kell végeznünk.
3. Kontroll csoport kiválasztása: a megfelelő kontroll csoport kiválasztása a modern epidemiológiai kutatások sarkalatos pontja (63). A fejlődési rendellenességek kialakulásával foglalkozó kutatások során a következő lehetőségeket választhatjuk:
 - a. Egészséges (nem CA-s kontrollok): azt a populációt képviseli, amelyből az esetek származnak. Az egészséges kontroll csoport gyengesége a recall bias (visszaemlékezési torzítás).
 - b. Rendellenes kontroll csoport: egyrészt lehetőségünk van pl. Down-kóros referencia csoportot alkalmazni, mivel a Down-kórnak ismert a genetikai háttere, és a Down-kórral érintettek szülei hasonlóan emlékeznek vissza, mint a vizsgált CA-val érintett esetek szülei. Másrészt, ha egy bizonyos CA vizsgálatára összpontosítunk, szintén csökkenthető a recall bias, ha olyan CA-s csoportot alkalmazunk, ami az általunk vizsgált rendellenességet nem tartalmazza (63). Ez utóbbi lehetőséget kihasználtuk az elemzéseink során.
4. Nyers és korrigált esélyhányadosok: a kutatás során elengedhetetlen a zavaró hatások kiszűrése, erre jó megoldás a többszörös regressziós modellek alkalmazása. A nyers eredmények nem pontos értékek, mivel sok egyéb tényező befolyásolhatja a vizsgált expozíció és a kimenetel közti összefüggést, így korrigálásra van szükség. A fejlődési rendellenességek kóroki vizsgálatában erre

jó lehetőség a logisztikus regressziós modell használata, így a nyers érték helyett korrigált (adjusted) értéket kapunk, amely kiszűri a zavaró hatásokat. Az általunk vizsgált expozíciók esetében mindig korrigált esélyhányadost becsültünk, a lehetséges zavaró tényezőket mindig figyelembe vettük.

5. Illesztett, conditional vagy illesztés nélküli, unconditional módszerek alkalmazása: Az illesztéssel a CA esetekhez úgy választunk kontrollokat, hogy azok bizonyos tényezők alapján egyezzenek az esetek adataival pl. életkor, születési hely, nem, stb. Figyelnünk kell arra, hogy az illesztési változók, nem lehetnek vizsgálni kívánt kockázati tényezők, azonban a vizsgált kimenetel kockázati tényezőinek kell lenniük. Ennek célja a zavaró tényezők kiszűrése, e módszer használatakor az illesztési változók szerint külön-külön rétegekben történik a kockázati tényezők számítása. Az illesztéssel torzítatlan becslést kaphatunk, viszont, ha a vizsgált expozíció ritka és az érintettek száma kicsi, akkor előfordulhat, hogy a modell nem használható. Ebben az esetben a nem illesztett modellt érdemes választani, az illesztési változók zavaró hatását figyelembe véve.
6. Többszörös összehasonlítás (multiple comparison) problémája: ha a kutatás során egyszerre több kimenetelt vizsgálunk, célszerű szem előtt tartani a többszörös összehasonlításokból származó torzításokat. A szignifikáns eltérések ebben az esetben ugyanis nagyobb részben tulajdoníthatók véletlennek. A multiple comparison jelentősége vitatott a kutatók körében (66). A torzítás elkerülésére alkalmazhatunk pl. Bonferroni-korrekciót (61), ilyenkor a p-értéket $p=0,05/n$ -re változtatjuk (n =a vizsgált összehasonlítások száma). Ez a korrigálás sokszor elmarad, mert olyan ritka a vizsgált tényező és a kimenetel. A fejlődési rendellenességek jórészt nem ismerjük, így minden eredmény, főleg a ritka expozíciókra vonatkozó ismeretek, rendkívül fontosak lehetnek.
7. Gén-kölcsönhatások, egyéb kölcsönhatások vizsgálata: A malformatiok vizsgálata során a genetikai hatásokat is elemezték, így a kórokok feltárása során a gén-környezeti kölcsönhatásokkal is számolnunk kell (67-69). Vizsgálataink során nem volt lehetőségünk a genetikai faktorok hatásának figyelembevételére, mivel nem álltak rendelkezésünkre a részletes adatok.

3.5. Statisztikai analízis

A statisztikai számításokhoz az R statisztikai szoftvert használtuk (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Az R programban az egyesített regresszió mintaszerkezete az általánosított lineáris mintázat (generalized linear model, glm() function). Szintaxisa a következő: glm (képlet, család, adat). A család minden vizsgált esetben kéttagú. Azért, hogy megkapjuk a megfelelő esélyhányadost (odds ratio, OR), a konfidencia intervallum alsó (LL), illetve felső (UL) értékét és a lehetséges értéket, rövid szkripteket használtunk. Szignifikancia szint $p < 0,05$.

A bináris változók (például a jelenlevő vagy hiányzó általános vagy specifikus veleszületett rendellenességek) és más értelmező változók (például anyai életkor,) közti kapcsolat megállapításához logisztikai regressziót használtunk.

A kvantitatív változók (mint például az átlag anyai életkor és születési sorrend) értékeléséhez a Student t próbát használtuk. Khí négyzet tesztet használtunk az anyai életkor, a születési sorrend és foglalkozási státusz eloszlásánál. A kategorikus változók értékelésénél, mint terhesség alatti komplikációk, anyai betegségek, illesztett esélyhányadost (odds ratio, OR) állapítottunk meg 95%-os konfidencia intervallummal (CI). Az esetek és a kontrollok édesanyáinak összehasonlításánál többváltozós feltételes logisztikai regressziós modellt használtunk. Az érintettséget az esetek és a populációs kontrollok édesanyáinál szintén összehasonlítottuk, és 95%-os konfidencia intervallumot számoltunk a többváltozós feltételes logisztikai regressziós modellben. A zavaró faktorok közül az anyai életkort (folytonos változó), születési sorrendet (2 vs. 1, 3+ vs. 1) és a foglalkozási helyzetet (szakmunkás, érettségizett, diplomás stb.), mint társadalmi-gazdasági státuszt vettük figyelembe.

Vizsgálataink során azokat az anyai megbetegedéseket, terhességi szövődményeket értékeltük, amelyek statisztikai elemzések elvégzéséhez elegendő számban álltak rendelkezésre az adatbázisban.

4. Eredmények

Az adatbázisban 32 345 fejlődési rendellenességgel született gyermek és 57 231 egészséges kontroll újszülött adatai szerepelnek. A vizsgált időszakban Magyarországon 3 009 303 élveszülés történt, így az általam elemzett populáció az összes születés 2,98%-át jelenti.

Összesen 2 503 ajak- és/vagy szájpadhasadékos újszülött adatait tudtam feldolgozni, a rendellenességek között 797 izolált szájpadhasadék, 693 izolált ajakhasadék és 1 013 ajak- és szájpadhasadék volt, ez az összes hasadékkal született gyermek 65,2%-a (a részletes adatokat a 2. táblázat mutatja be). A populációs kontroll mellett az adatbázisban a hasadékos újszülöttekhez válogatott 3 850, úgynevezett illesztett kontroll várandósság adatai álltak rendelkezésre.

2. táblázat. Az elemzett ajak- és/vagy szájpadhasadékok megoszlása (db), BNO kódokkal

A lágyszájpád egyoldali hasadéka Q3530	19
A lány- és keményszájpád együttes egyoldali hasadéka Q3550	1
Szájpádhasadék, középvonali Q3560	7
Hasadt nyelvcsap Q3570	8
Szájpádhasadék, kétoldali, k.m.n. Q3580	8
Szájpádhasadék, egyoldali, k.m.n. Q3590	754
Összesen	797
Ajakhasadék, kétoldali Q3600	11
Ajakhasadék, egyoldali Q3690	682
Összesen	693
Keményszájpád- ajakhasadék, kétoldali Q3700	1
Keményszájpád- ajakhasadék, egyoldali Q3710	1
Lágyszájpád- ajakhasadék, egyoldali Q3730	1
Keményszájpád-, lágyszájpád- és ajakhasadék, kétoldali Q3740	5
Keményszájpád-, lágyszájpád- és ajakhasadék, egyoldali Q3750	6
Szájpád-ajakhasadék, kétoldali, k.m.n. Q3780	38
Szájpád-ajakhasadék, egyoldali, k.m.n. Q3790	961
Összesen	1013
MINDÖSSZESEN	2503

Az 1 076 CL±CP-vel született gyermekből 58 esetben (3,4%), a 797 (31,8%) CPO-val született gyermekből 46 esetben multiplex CA részeként fordult elő hasadék, ők kizárásra kerültek a vizsgálatból, így 1 648 CL±CP és 751 CPO esetet elemeztem. A populációs kontrollokon kívül a CL±CP csoportnál 2 654, a CPO csoportnál 1 196 illesztett kontrol adatait is vizsgáltam.

4.1 Szociodemográfiai tényezők

A vizsgált csoportokra vonatkozó alapadatokat a 3. és 4. táblázat tartalmazza. A születéskori apai életkorban nem találtunk különbséget a csoportok között. Az anyai életkor vonatkozásában figyelemre méltó ugyanakkor, hogy a hasadékos gyermekek esetében magasabb a 33 évesnél idősebb anyák aránya, illetve, hogy az ajakhasadékos csoportban szignifikánsan magasabb a 23 évnél fiatalabb korban született anyák száma. Az anya iskolázottsága vonatkozásában látható, hogy az izolált szájpaddhasadékos csoportban az iskolázottság az átlagosat meghaladó, míg az ajakhasadékos gyermekeknél az anyák iskolai végzettsége szignifikánsan alacsonyabb. Az ajak- szájpaddhasadékos csoportban a felsőfokú végzettséggel rendelkező édesanyák aránya 13,2% (N=218), 18,7% (N=497) az illesztett kontroll csoporté, a populációs kontroll csoporté 19,3% (N=11,057). A tanulatlan anyák aránya 6,5% (N=107) a CL±CP csoportban, 4,8% (N=127) az illesztett kontroll csoportban és 3,5% (N=2022) a populációs kontroll csoportban (3. táblázat). Az izolált szájpaddhasadékos csoportban 19,9% (N=149) volt a felsőfokú végzettséggel rendelkező anyák aránya, 14,5% (N=173) az illesztett kontroll csoportban. A tanulatlan anyáké 1,3% (N=10) volt a CPO csoportban, 4,1% (N=49) az illesztett és 3,5% (N=2022) a populációs kontroll csoportban (4. táblázat).

A gyermekek neme vonatkozásában az ajakhasadékos és a kontroll csoportokban a fiú-lány arány 65-35% körül alakul, ezzel szemben az izolált szájpaddhasadékok esetén az arány megfordul, 41-59%-os fiú-lány arányt igazolható. A születési korban nem találtam szignifikáns eltérést, az újszülöttek születéskori súlya azonban a kontroll csoportokhoz viszonyítva markánsan kisebb volt mindkét hasadékos csoportban, különösen kifejezett a csökkenés az izolált szájpaddhasadékok esetén. Az izolált szájpaddhasadékos csoportban a kontroll csoportokhoz viszonyítva szignifikánsan magasabb volt a dohányzó anyák aránya (18,6% vs. 8-9%, lásd 4. táblázat), igazolva a dohányzás jelentős kockázatfokozó hatását. Az ajak- és szájpaddhasadékos gyermekek esetén ez nem volt megfigyelhető.

3. táblázat. Szociodemográfiai tényezők a CL±CP, az illesztett és a populációs kontroll csoportban. A szignifikáns értékek csillaggal jelölve ($p < 0,05$).

	CL±CP (No.:1,648)		Illesztett kontroll (No.:2,654)		Populációs kontroll (No.: 57,231)	
	átlag	szórás	átlag	SD	átlag	szórás
Apai életkor	31,21	6,73	29,64	6,25	31,14	6,88
Anyai életkor	26,04	4,39	26,44	5,82	27,76	6,38
	No.	%	No.	%	No.	%
<23	486	29,49	807	30,41	14 710	25,70
23-33	988	59,95	1 383	52,11	37 496	65,52
>33	174	10,56	464	17,48	5 024	8,78
Anyai iskolázottsága	No.	%	No.	%	No.	%
Felsőfokú	218	13,24	497	18,72*	11 057	19,32*
Érettségi	451	27,35	848	31,97*	17 166	29,99*
Szaktanulmányok	441	26,76	638	24,04*	14 898	26,03*
8 általános	431	26,18	544	20,49*	12 088	21,12*
8 osztálynál kevesebb	107	6,47	127	4,78*	2 022	3,53*
Szülések száma						
Először szülő	843	53,29	1 391	56,52	28 301	54,90
Többes szülő	739	46,71	1 070	43,48	23 249	45,10
Gyermek neme	No.	%	No.	%	No.	%
Fiú	1 059	64,26	1 762	66,39	37 006	64,66
Lány	583	35,38	891	33,57	20 179	35,26
n.a.	6	0,36	1	0,04	46	0,08
	átlag	szórás	átlag	szórás	átlag	szórás
Születési súly (g)	3,111,61	468,15	3,297,12*	390,98	3,294,98*	398,34
Születési hét+nap	40,38	3,37	39,31	1,44	39,70	1,85
	No.	%	No.	%	No.	%
Dohányzás	147	8,91	193	7,27	5,114	8,94

4. táblázat. Szociodemográfiai tényezők a CPO, az illesztett és a és a populációs kontroll csoportban. A szignifikáns értékek csillaggal jelölve ($p < 0,05$).

	CPO (No.:751)		Illesztett kontroll (No.:1196)		Populációs kontroll (No.: 57 231)	
	átlag	szórás	átlag	SD	átlag	szórás
Apai életkor	29,35	6,33	29,49	6,29	31,14	6,88*
Anyai életkor	26,62	4,46	26,34	5,83	27,76	6,38*
	No.	%	No.	%	No.	%
<23	184	24,53	375	31,35*	14 710	25,70
23-33	482	64,27	611	51,09*	37 496	65,52
>33	84	11,20	210	17,56	5 024	8,78
Anyai iskolázottsága	No.	%	No.	%	No.	%
Felsőfokú	149	19,87	173	14,49	11 057	19,32
Érettségi	214	28,48	378	31,59	17 166	29,99
Szakk munkásképző	209	27,81	322	26,96	14 898	26,03
8 általános	169	22,52	274	22,90	12 088	21,12
8 osztálynál kevesebb	10	1,32	49	4,06	2 022	3,53
Szülések száma	No.	%	No.	%	No.	%
Először szülő	371	51,46	595	54,19	28 301	54,90
Többes szülő	350	48,54	503	45,81	23 249	45,10
Gyermek neme	No.	%	No.	%	No.	%
Fiú	307	40,93	492	41,13	37 006	64,66*
Lány	442	58,93	704	58,86	20 179	35,26*
n.a.	2	0,27	1	0,08	46	0,08
	átlag	szórás	átlag	szórás	átlag	szórás
Születési súly (g)	3076	451,65	3315*	387,00	3,294,98*	398,34
Születési hét+nap	39,03	1,71	39,41*	1,35	39,70	1,85
	No.	%	No.	%	No.	%
Dohányzás	140	18,64	101	8,44*	5 114	8,94*

Tekintettel arra, hogy a nemzetközi irodalomban feltételezetteknek megfelelően a fenti adatok is arra utalnak, hogy az ajak- és szápadhasadékok, illetve az izolált szápadhasadékok etiológiája eltérő, az alábbiakban az anyák várandósság alatti betegségeit és szövődményeit külön bontva vizsgálom.

4.2. Terhességi szövődmények, anyai betegségek a CL±CP kritikus időszakában

Az ajak- és szápadhasadékos (CL±CP) újszülöttek esetében az 5. 6. táblázatban mutatom be a CL±CP kritikus időszakában (2-3. terhességi hónap) fennálló anyai betegségeket, az illesztett és a populációs kontroll csoporttal összehasonlítva, az egyes betegségek kockázatfokozó hatását esélyhányadosokkal és megbízhatósági tartományukkal jellemezve (OR, CI).

A terhességi szövődmények közül az anaemia (OR: 1.9 (95% CI: 1.4-2.5)), a fenyegető vetélés (OR: 4.2 (95% CI: 3.0-5.8)) és a hyperemesis (OR: 5.0 (95% CI: 4.3-5.8)) incidenciája szignifikánsan magasabb volt a CL±CP csoportban, mint az illesztett kontroll csoportban (5. táblázat).

Számos akut és krónikus anyai megbetegedés szignifikánsan emelte az ajak-szápadhasadék (CL±CP) kialakulását. Az akut anyai betegségek közül különböző gyulladásos megbetegedések és fertőzések gyakrabban fordultak elő a CL±CP csoportban, mint az illesztett és populációs kontroll csoportokban: felső légúti fertőzések (OR: 3,9 (95% CI: 3,1-4,9)), meghűlés (OR: 4,7 (95%CI: 6,-6,1)), húgyúti fertőzések (OR: 3,5 (95% CI: 2,0-6,1)), influenza (OR: 2,4 (95% CI: 1,6-3,4)).

A krónikus betegségek közül a migrén (OR:2,4 (95% CI: 1,2-4,8)) és a primer magasvérnyomás-betegség (OR: 2,1 (95%CI: 1,3-3,4)) szintén gyakrabban fordultak elő az ajak- szápadhasadékos csoportban (6. táblázat).

5. táblázat. Terhességi szövődmények hatása a CL±CP kialakulásának kockázatára. A szignifikáns értékek kiemelve ($p < 0,05$).

	CL±CP (N=1,648)		Illesztett kontroll (N=2,654)		Összehasonlítás		Populációs kontroll (N=57,231)		Összehasonlítás	
	No.	%	No.	%	OR	95% CI*	No.	%	OR	95% CI*
<i>Terhességi szövődmények</i>										
Hyperemesis	782	47,5	406	15,3	5,00	4,33-5,77	19,169	33,5	1,80	1,63-1,99
Fenyegető vetélés	129	7,8	53	2,0	4,17	3,01-5,77	3,331	5,8	1,37	1,14-1,65
Anaemia	108	6,6	95	3,6	1,89	1,42-2,51	3,942	6,9	0,95	0,78-1,16

6. táblázat. Anyai betegségek előfordulása és kockázatfokozó hatása az ajak- és szájpadhasadékos (CL±CP) és kontroll csoportokban. A szignifikáns értékek kiemelve (p<0,05).

	CL±CP (N=1,648)		Illesztett kontroll (N=2,654)		Összehasonlítás		Populációs kontroll (N=57,231)		Összehasonlítás	
	No.	%	No.	%	OR	95% CI	No.	%	OR	95% CI
<i>Akut betegségek</i>										
Heveny orr- és garatgyulladás (meghűlés)	199	12,1	76	2,9	4,66	3,55-6,11	4,079	7,1	1,79	1,54-2,08
Felső légúti fertőzés, k.m.n.	264	16,0	123	4,6	3,93	3,14-4,91	6,434	11,2	1,51	1,32-1,72
Heveny mandulagyulladás, k.m.n.	22	1,3	13	0,5	2,75	1,38-5,47	727	1,3	1,05	0,69-1,61
Akut garatgyulladás, k.n.m.	20	1,2	15	0,6	2,16	1,10-4,23	636	1,1	1,09	0,70-1,71
Heveny gégegyulladás	12	0,7	4	0,2	4,86	1,56-15,09	316	0,6	1,32	0,74-2,36
Heveny sinusitis	10	0,6	4	0,2	4,04	1,27-12,92	164	0,3	2,12	1,12-4,03
Heveny bronchitis	14	0,8	5	0,2	4,54	1,63-12,63	322	0,6	1,51	0,88-2,59
Influenza	67	4,1	47	1,8	2,35	1,61-3,43	1,762	3,1	1,33	1,04-1,71
Húgyúti fertőzés, k.m.n.	38	2,3	18	0,7	3,46	1,97-6,08	821	1,4	1,62	1,17-2,25
Női medencegyulladásos betegsége, k.m.n.	20	1,2	6	0,2	5,42	2,17-13,53	415	0,7	1,68	1,07-2,64
<i>Krónikus betegségek</i>										
Migrén	21	1,3	14	0,5	2,43	1,23-4,80	694	1,2	1,05	0,68-1,63
Elsődleges magasvérnyomás	42	2,5	32	1,2	2,14	1,35-3,41	1,375	2,4	1,06	0,78-1,45

4.3. Terhességi szövődmények, anyai betegségek a CPO kritikus időszakában

Az izolált szájpadasadékos (CPO) újszülöttek esetében a 7. táblázatban mutatom be a CPO kritikus időszakában (3-4. terhességi hónap) fennálló anyai betegségeket, az illesztett és a populációs kontroll csoporttal összehasonlítva, az egyes betegségek kockázatfokozó hatását esélyhányadosokkal és megbízhatósági tartományukkal jellemezve (OR, CI).

A terhességi szövődmények az izolált szájpadasadék esetén is gyakrabban fordultak elő a CPO csoportban, mint a kontroll csoportokban: hyperemesis (OR: 3,2 (95% CI: 2,6-4,0)), fenyegető vetélés (OR: 4,9 (95% CI: 3,1-7,9)), anaemia (OR: 1,8 (95% CI: 1,3-2,7)) (7. táblázat).

Az izolált szájpadasadék esetben az akut és krónikus betegségek előfordulását és kockázatfokozó hatását a 8. táblázatban mutatom be. Több akut és krónikus megbetegedés gyakrabban fordult elő az izolált szájpadasadékos csoportban, mint a kontroll édesanyák várandóssága során: herpes simplex (OR: 14,8 (95% CI: 5,7-38,5)), felső- és alsó légúti fertőzések (OR: 4,9 (95% CI: 3,5-9,2)) (OR: 4,2 (95% CI: 1,5-11,8)), influenza (OR: 3,0 (95% CI: 1,8-5,0)), húgyúti fertőzések (OR: 4,1 (95% CI: 2,2-7,5)), migrén (OR: 2,8 (95% CI: 1,2-6,8)), primer magasvérnyomás (OR: 2,3 (95% CI: 1,3-4,1)), epilepszia (OR: 4,6 (95% CI: 2,4-8,8)). Fogorvosi szempontból érdekes a pulpitis esetleges kockázatfokozó hatása (OR: 7,9 (95% CI: 2,8-22,0)).

7. táblázat. Terhességi szövődmények hatása a CPO kialakulásának kockázatára. A szignifikáns értékek kiemelve ($p < 0,05$).

	CPO (N=751)		Illesztett kontroll (N=1,196)		Összehasonlítás		Populációs kontroll (N=57,231)		Összehasonlítás	
	No.	%	No.	%	OR	95% CI*	No.	%	OR	95% CI*
<i>Terhességi szövődmények</i>										
Hyperemesis	262	34,9	172	14,4	3,19	2,56-3,98	19,169	33,5	1,06	0,91-1,24
Fenyegető vetélés	69	9,2	24	2,0	4,94	3,08-7,94	3,331	5,8	1,64	1,27-2,10
Anaemia	58	7,7	52	4,3	1,84	1,25-2,71	3,942	6,9	1,13	0,86-1,48

8. táblázat. Anyai betegségek előfordulása és kockázatfokozó hatása az izolált szájpadhasadék (CPO) és kontroll csoportokban. A szignifikáns értékek kiemelve ($p < 0,05$).

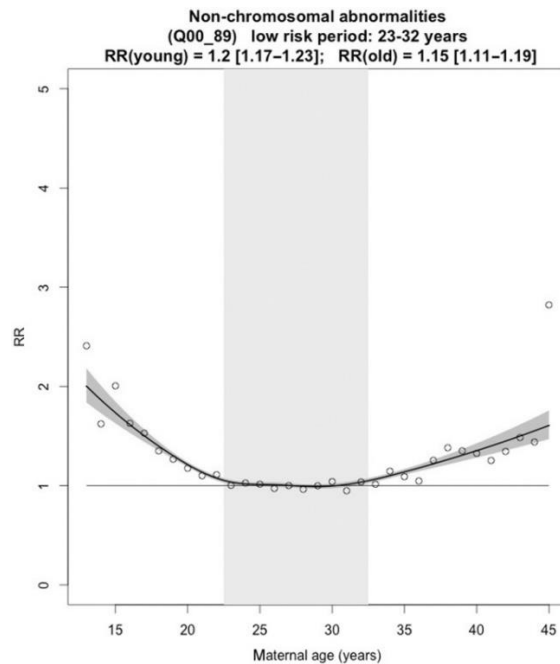
	CPO (N= 751)		Illesztett kontroll (N=1196)		Összehasonlítás		Populációs kontroll (N=57231)		Összehasonlítás	
	No.	%	No.	%	OR	95% CI	No.	%	OR	95% CI
<i>Akut betegségek</i>										
Herpes simplex	5	0,7	0	0	n.a.		26	0	14,8	5,65-38,51
Heveny orr- és garatgyulladás (meghűlés)	124	16,5	46	3,8	4,94	3,48-7,03	4079	7,1	2,58	2,12-3,13
Felső légúti fertőzés, k.m.n.	72	9,6	22	1,8	5,66	3,48-9,21	2372	4,1	2,45	1,92-3,14
Alsó légúti fertőzés, k.m.n.	13	1,7	5	0,4	4,2	1,49-11,82	414	0,7	2,42	1,39-4,22
Influenza	41	5,5	23	1,9	2,95	1,75-4,95	1762	3,1	1,82	1,32-2,50
Pulpitis	4	0,5	0	0	n.a.		39	0,1	7,85	2,80-22,03
Epehólyaggyulladás	4	0,5	0	0	n.a.		97	0,2	3,15	1,16-8,60
Húgyúti fertőzés, k.m.n.	37	4,9	15	1,3	4,08	2,22-7,49	1458	2,5	1,98	1,42-2,77
Női medencegyulladásos betegsége, k.m.n.	17	2,3	7	0,6	3,93	1,62-9,53	1051	1,8	1,24	0,76-2,01
Láz, k.m.n.	4	0,5	1	0,1	6,40	0,71-57,36	38	0,1	8,06	2,87-22,64
<i>Krónikus betegségek</i>										
Thyreotoxicosis diffúz golyvával	5	0,7	0	0	n.a.		89	0,2	4,30	1,74-10,62
Epilepszia	10	1,3	0	0	n.a.		166	0,3	4,64	2,44-8,82
Migrén	14	1,9	8	0,7	2,82	1,18-6,76	694	1,2	1,55	0,91-2,64
Elsődleges magasvérnyomás betegség	30	4,0	21	1,8	2,33	1,32-4,10	1375	2,4	1,69	1,17-2,44

Székrekedés	11	1,5	3	0,3	5,91	1,64-21,26	571	1,0	1,48	0,81-2,69
Epekövesség	5	0,7	0	0	n.a.		97	69	5,55	2,23-13,80
Neuro-musculoskeletalis fájdalom szindrómák	5	0,7	0	0	n.a.		54	57	6,72	2,69-16,82
Vesekövesség	5	0,7	2	0,2	4,00	0,77-20,68	92	0,2	4,16	1,69-10,27

5. Megbeszélés

5.1. Szociodemográfiai tényezők összehasonlítása

A populációs alapadatokban nem találtunk eltérést a különböző archasadékos csoportok és a populációs, vagy az illesztett kontroll csoport adatai között. Az anyai és apai átlagéletkor nem különbözött szignifikánsan, ugyanakkor a CPO csoportban a kontrollokhoz képes magasabb volt a 33 évesnél idősebb anyák, a CL±CP csoportban pedig a 23 évesnél fiatalabb szülők aránya. Az életkor és a veleszületett rendellenességek előfordulása közötti korreláció megítélése vitatott a nemzetközi irodalomban. A FREKF adatai az összes fejlődési rendellenesség vonatkozásában egyértelműen az úgynevezett U alakú görbét mutatják, azaz a rendellenességek előfordulása emelkedik mind az átlagosnál fiatalabb, mind az idősebb anyai életkor esetén (14. ábra) (70). Számos fejlődési rendellenesség vonatkozásában ugyanezt igazolta egy korábbi magyar vizsgálat is (71), valamint a fejlődési rendellenességeket összefogó európai adatbázis, az EUROCAT adatai is (72). Az egyesült államokbeli National Birth Defects Prevention Study és a California Birth Defects Monitoring Program eredményei szintén arra utalnak, hogy mind a fiatal, mind az idősebb anyai életkorhoz meghatározott fejlődési rendellenességek emelkedő incidenciája társul (73, 74). A magasabb anyai életkor vonatkozásában azonban ismertek olyan vizsgálatok is, amelyek nem igazolták az életkor és a malformációk előfordulási aránya közötti korrelációt (75, 76), sőt létezik olyan felmérés is, amely a magasabb anyai életkorhoz kötötten a fejlődési rendellenességek incidenciájának csökkenését írta le (77). Az anyai életkorhoz hasonlóan az apai életkor is vitatott (78-80).



5. ábra. Nem kromoszómális veleszületett fejlődési rendellenességek incidenciája az anyai életkortól függően. (70)

Kifejezetten a szájpadasadékokat vizsgálva ismertek olyan vizsgálatok, amelyek az életkori összefüggéseket igazolják. Atlanta és környékének újszülöttjeit elemezve a 19 évesnél fiatalabb életkorú anyáknál a szájpadasadék incidenciájának szignifikáns emelkedését észlelték (81), hasonló eredményeket figyeltek meg Iránban is a 23 évesnél fiatalabb anyáknál (82). Kínai és lett kutatók is igazolták a hasadékok gyakoriságának növekedését az idősebb anyai életkorhoz kötötten, bár nem elemezték külön a CL±CP és a CPO csoportot (83, 84). British Columbiában ugyanakkor nem igazoltak összefüggést az anyai életkor és a CL±CP, vagy CPO incidenciája között (85). Egy 2002-es meta-analízis nem talált összefüggést a CPO és az anyai életkor között (86), viszont egy 2012-es meta-analízis a CPO incidenciájának növekedését írta le a 35-39 éves és a 40≤ anyai életkor esetében (79).

A szülők szociális helyzetét általában jól jellemző anyai iskolázottság tekintetében a CPO csoport adatai nem különböztek szignifikánsan a kontroll csoport adataitól. Az ajak- és szájpadasadékos csoport (CL±CP) esetén azonban az iskolázottsági kategóriák szignifikáns eltolódását észleltük az alacsonyabb képzettség felé, azaz a rosszabb szocioökonómiai, társadalmi státuszú szülők esetén az ajak- és

szájpadhasadékok magasabb arányban fordulnak elő. A rosszabb életkörülmények, a depriváltság mértéke és az ajak- szájpadhasadékok incidenciájának emelkedése közötti összefüggést igazolta több vizsgálat is (87-91). Érdekes ugyanakkor, hogy ilyen összefüggést a CPO csoportban nem észleltünk. Mindkét hasadékos csoportban szignifikánsan magasabb volt ugyanakkor az először szülő nők aránya. Erre vonatkozó irodalmi adatot eddig nem találtunk, és figyelemre méltó az a tény is, hogy míg a CL±CP csoportban a fiatalabb anyai életkor értelemszerűen társulhat a primiparitás magasabb arányával, ez a magyarázat a CPO csoportban, ismerve az anyai életkor eloszlását, nem állja meg a helyét. A primiparitás, mint a hasadékok kialakulásának kockázati tényezője így egyelőre olyan megfigyelésünk, amely más vizsgálatok általi megerősítést vagy cáfolatot tesz szükségessé. A hasadékkal született gyermekek neme vonatkozásában adataink megegyeznek a nemzetközi irodalomban is ismert arányokkal, miszerint az ajak- és szájpadhasadékos csoportban a fiú/lány arány kb. 60/40%, izolált szájpadhasadék esetén ezzel szemben nagyságrendileg hasonló lány túlsúlyt észleltünk (14, 15).

Jelentős különbségeket igazoltunk ugyanakkor a hasadékos gyermekek és az egészséges kontroll újszülöttek születési súlya között. A születési súly és az archasadékok vonatkozásában hasonló megfigyeléseket említettek már korábban (92, 93). Mindkét hasadékos csoportban szignifikánsan alacsonyabb súlyú gyermekek születtek. Mivel a születéskori terhességi kort szintén elemeztük, és az nem mutatott eltéréseket a vizsgált csoportok között, a hasadékos gyermekek alacsonyabb születési súlyát nem magyarázza koraszülés. Az alacsonyabb súly így vélhetően a korábbiakban már tárgyalt rosszabb szociális státusból eredhet, bár ez csak az ajakhasadékos csoportra igaz, szájpadhasadékos gyermekek esetén nem. Ezt a megfigyelést azonban cáfolja egy egyesült államokbeli kutatás (94).

Nagyon érdekesek a terhesség alatti anyai dohányzásra vonatkozó megfigyeléseink. Az izolált szájpadhasadékos csoportban a dohányzás aránya nagyon jelentős mértékben haladta meg a kontroll csoportokban leírt adatokat (13% vs. 4%). A dohányzás ajak- és szájpadhasadékokra vonatkozó jelentős kockázatfokozó hatását leírták amerikai (95), mexikói (96), iráni (97) és brazil (98) kutatók is, ismertek azonban olyan populációs vizsgálatok is, amelyek során ilyen kockázatfokozó hatást nem észleltek (63, 99, 100). Saját anyagunkban ugyanakkor rendkívül meglepő, hogy az izolált

szájpadhasadékkal szemben az ajak- és szájpadhasadékok esetén nem észleltük a dohányzás kockázatfokozó hatását, sőt ebben a csoportban szignifikánsan alacsonyabb arányban fordultak elő dohányzó várandósok. Ez a megfigyelésünk mindenképpen további vizsgálatok szükségességét veti fel, ugyanis a nemzetközi irodalomban nem írtak hasonló eredményekről. Több kutatás is a dohányzás kockázatfokozó hatását írja le (100-103), vagy nem tudtak igazolni szignifikáns emelkedést (104, 105).

5.2. A terhességi szövődmények hatásának vizsgálata

5.2.1. Anaemia

Az anyai anaemia szignifikánsan emelte a CL±CP és a CPO kialakulását egyaránt. Kevés kutatás foglalkozik az anaemia és a hasadékok kialakulásának kapcsolatával, azonban hasonló megfigyeléseket említenek Indiában, Japánban és Brazíliában (87, 106, 107). Egyéb fejlődési rendellenességek kialakulásánál is leírták már az anaemia kockázatfokozó hatását (108, 109), ez valószínűleg az első trimeszterben kialakuló embrionális hypoxia következménye lehet. Korábban már megfigyelték, hogy a hypoxia az arcnyúlványok elégtelen növekedéséhez vezethet a fejlődő embrióban (110-114).

5.2.2. Hyperemesis

A CPO-val született gyermekek anyai szövődményeit vizsgálva szembetűnő, hogy a terhességi vészes hányás, a hyperemesis az illesztett kontroll csoporthoz viszonyítva szignifikánsan magasabb arányban fordul elő, bár ez a kockázat fokozódás a populációs kontroll csoporttal szemben nem látható. A CL±CP-vel született gyermekek esetén mindkét csoporthoz viszonyítva magasabb az előbbi kockázatfokozó hatás. Ez a megfigyelés azért érdekes, mert a hyperemesisről általánosságban úgy tartják, hogy protektív hatással van a vetéléssel, koraszüléssel szemben (115, 116). Ismert olyan feltételezés is, amely szerint a terhesség alatti hányinger-hányás a nagyobb placenta és a magasabb β -hCG (humán choriogonadotropin) szintek következménye, ugyanakkor a magasabb terhességi hormonszint védelmet nyújtana a fejlődési rendellenességek kialakulása ellen (117). Eredményeinket alátámasztja, hogy a terhesség korai

szakaszában fennálló hyperemesis növeli a különböző fejlődési rendellenességek kialakulásának kockázatát, például a velőcső záródási rendellenességeket (118). Ez magyarázható azzal a felvetéssel, hogy az előbbi kórkép esetében elégtelen lehet a tápanyag bevitel (119). Érdekes megfigyelés, hogy a terhességi vészes hányás kezelésére használt ondansetron (5-HT₃ receptor antagonist) is fokozhatja a hasadékok kialakulását (120), ezt azonban kétségbe vonta egy 2020-as metaanalízis (121).

5.2.3. Fenyegető vetélés

A fenyegető vetélés mindkét hasadékos csoportban szignifikánsan magasabb arányban fordult elő, mint az illesztett kontroll és a populációs kontroll csoportokban. Ezt már majdnem 50 éve megfigyelték (122), azóta többen is igazolták francia, kínai és etióp populációkban (123-125). A kockázatfokozó hatás feltehetően a csökkent progeszteron vagy β -hCG hormonszintek miatt alakul ki.

5.3 Akut anyai betegségek hatásának elemzése

Az akut betegségek vonatkozásában megállapíthatjuk, hogy a CL $\pm$ CP és a CPO kockázatát emelő kórok döntő többsége alapvetően a különböző szervrendszerek gyulladásait jelenti: megfázás, felső- és alsó légúti hurutok, húgyúti gyulladások. Az influenzát azért fontos kiemelni, mert védőoltással megelőzhető. Az influenza, és az előbb említett gyulladásos kórképek az általánosan elfogadott álláspont szerint az indukált láz révén okozzák a fejlődési rendellenességek rizikójának emelkedését (126-128), ugyanakkor nyilván nem hagyhatjuk figyelmen kívül a gyulladásos citokinek ezirányú hatásait sem (46, 129). A gyulladások közül kifejezetten érdekes a CPO kritikus időszakában fennálló pulpitis rendkívül jelentős kockázatfokozó hatása, a populációs kontrollcsoporthoz viszonyítva a kockázat csaknem nyolcszoros. A nemzetközi irodalomban tudomásunk szerint nem történt még ezirányú megfigyelés. Tekintettel arra, hogy a fogbélgyulladás általában nem jár lázzal, az egyéb gyulladásos folyamatokkal szemben a kockázatfokozó hatás ez esetben vélhetően gyulladásos citokinek mediálta úton alakul ki. Mindenképpen ki kell emelnünk azonban, hogy a fog- és környező szöveteknek gyulladásait elsősorban háziorvosi, illetve szülész orvosi diagnosztika

alapján regisztrálták, az esetek döntő többségében a diagnózist nem erősítette meg fogorvos, így ezt az eredmény maximális mértéktartással kell értékelnünk, abból érdemi következtetés egyelőre nem vonható le.

A gyulladást kiváltó pathogének direkt transzmissziója a magzatba vitatott, azonban az ezekből származó molekulák, toxinok már elég kis méretűek ahhoz, hogy a placentán is átjussanak. Laboratóriumi körülmények között kimutatták ezeknek a molekuláknak az epigenetikai módosító hatását (46).

A herpes simplex fertőzés kockázatfokozó hatása is valószínűleg az előbb említett megfigyeléssel magyarázható. A herpes simplex vírus (HSV-1) teratogenitása ismert (130), azonban nem hozták még összefüggésbe az ajak- szápadhasadékok kialakulásával.

5.4. Krónikus anyai betegségek hatásának vizsgálata

5.4.1. Thyreotoxicosis

Az izolált szápadhasadék esetén szignifikáns kockázati tényezőnek bizonyult a pajzsmirigy túlműködés, a populációs kontroll csoporthoz képest. Hasonló eredményt még nem publikáltak a nemzetközi szakirodalomban, azonban francia kutatók felhívták a figyelmet a Graves-Basedow kórban szenvedő várandósok szűrésének jelentőségére, mivel felmerült a gyógyszeres kezelés potenciális teratogén hatása (131).

5.4.2. Epilepszia

A CPO és CL±CP csoportokban egyaránt megfigyelhető az epilepszia kockázatfokozó hatása, ez összhangban van a nemzetközi eredményekkel. Az epilepszia vonatkozásában régóta ismert, hogy emeli általánosságban a fejlődési rendellenességek és ezen belül az archasadékok kockázatát is. Nem tisztázott még azonban, hogy e hatás mögött a betegség maga, vagy a kezelése során alkalmazott antiepileptikumok állnak, de egyre több kutatás születik a terápiában használt gyógyszerek (valproinsav, lamotrigin, topiramát) teratogenitásáról (132-137).

5.4.3. Migrén

A CPO és a CL±CP kritikus időszakában fennálló migrén megfigyeléseink szerint szintén szignifikánsan fokozta a hasadékok kockázatát. Bár korábban voltak arra utaló közlemények, hogy nincs összefüggés a migrén a fejlődési rendellenességek kialakulása között (138), későbbi publikációk már igazolták a rizikófokozó hatást (139). Feltételezések szerint a malformációk kialakulása a migrénnel együtt járó anyai és magzati érgörcsre, és a következményes, lokális hipoxiára vezethető vissza. A hipoxia következményeként alakulhatnak ki végtaghiányok, illetve a szájpád fejlődési rendellenességei is (110-113). Ismert azonban számos arra vonatkozó közlemény is, hogy a migrén kezelésére alkalmazott gyógyszerek szignifikánsan emelik az archasadékok kockázatát (140, 141), így nehéz eldönteni, hogy az izolált szájpádashadék incidenciájának általunk észlelt emelkedése a migrén, vagy a kezelése során alkalmazott gyógyszerek következménye lehet.

5.4.4. Elsődleges vérnyomás betegség

Az esszenciális hipertóniát vizsgálva szignifikáns kockázatfokozó hatást láthatunk a CL±CP és CPO esetén is, hasonló eredményt említene egy brazil kutatócsoport 2024-es publikációjában is (142). Korábban csak egyéb fejlődési rendellenességek kapcsán merült fel a magas vérnyomás káros hatása (143-145).

5.4.5. Epekövesség, vesekövesség, neuro-musculoskeletalis fájdalom szindrómák

Az epekövesség, vesekövesség és a neuro-musculoskeletalis fájdalom szindrómáknál is szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő izolált szájpádashadék. Ezt alátámasztó publikációt nem találtam a nemzetközi szakirodalomban, bár a korábban említettek szerint, ebben az esetben is felmerülhet a terápiában alkalmazott fájdalomcsillapítók és spazmolitikus gyógyszerek hatása.

6. Következtetések

Kutatásaink alapján megállapítható, hogy a várandósság kritikus időszakában fennálló környezeti hatások (dohányzás, anyai életkor, szociális helyzet), terhességi szövödmények (anaemia, hyperemesis, fenyegető vetélés), valamint akut és krónikus betegségek (megfázás, lég- és húgyúti gyulladások, epilepszia, migrén) növelhetik az ajak- szájpadhasadék és az izolált szájpadhasadék kialakulásának kockázatát. A tényezők jelentősen eltérő mértékben befolyásolták a CL±CP és a CPO kialakulását, így eredményeink alapján is valószínűsíthető, hogy a két kórkép patomechanizmusa különböző.

A veleszületett fejlődési rendellenességek, így a CL±CP és a CPO megelőzése rendkívül sarkalatos feladat. Fontos felhívni a figyelmet a korábbiakban említett betegségek elkerülésére, megelőzésére, illetve a már kialakult betegségek megfelelő terápiájára. Külön kiemelném, hogy a kritikus időszakban fellépő láz csillapítása csökkentheti a hasadékok kialakulását. A primer prevencióban jelentős lehet az influenza elleni védőoltás is. Nem csak a betegségeknek, hanem a kritikus időszakban szedett gyógyszereknek is lehet kockázatfokozó hatása, ennek bizonyítása azonban további kutatást igényel.

Szekunder prevencióként kiemelt jelentőségű a fokozott kockázatnak kitett magzatoknál a rendkívül gondos ultrahang szűrővizsgálat a várandósság első és második trimeszterében.

Minden kutatómunka, amely a fejlődési rendellenességek kialakulásának megelőzésében bármely csekély eredményt fel tud mutatni, alapvetően javíthatja a társadalom perinatalis mutatóit.

Új megállapítások:

- 1) Az anyai szocioökonómiai tényezők közül az anyai életkor és az anya iskolázottsága befolyásolja az ajak- és szájpadhasadékok kialakulásának kockázatát.
- 2) Az anyai szocioökonómiai tényezők közül a dohányzás, az anyai életkor és az anya iskolázottsága befolyásolja az izolált szájpadhasadékok kialakulásának kockázatát.

- 3) A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes akut anyai betegségek közül az influenza, a felső légúti fertőzések, a húgyúti fertőzések, és a kismencedei gyulladások növelik az ajak- és szájpadasadékok kialakulásának kockázatát.
- 4) A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes krónikus anyai betegségek közül a migrén és az elsődleges magasvérnyomás növelik az ajak- és szájpadasadékok kialakulásának kockázatát.
- 5) A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes várandóssági kórállapotok közül az anaemia és a hyperemesis növelik az ajak- és szájpadasadékok kialakulásának kockázatát.
- 6) A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes akut anyai betegségek közül a herpes simplex fertőzés, az influenza, a felső légúti fertőzések, a húgyúti fertőzések, az epehólyag gyulladás és a kismencedei gyulladások növelik az izolált szájpadasadékok kialakulásának kockázatát.
- 7) A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes krónikus anyai betegségek közül a migrén, az epilepszia, a thyreotoxicosis, az epekövesség, a vesekövesség és az elsődleges magasvérnyomás növelik az izolált szájpadasadékok kialakulásának kockázatát.
- 8) A várandósság ajak- és/vagy szájpadasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló egyes várandóssági kórállapotok közül az anaemia, a fenyegető vetélés és a hyperemesis növelik az izolált szájpadasadékok kialakulásának kockázatát.
- 9) Az irodalmi adatok alapján feltételezeten különböző etiológiai háttérű ajak- és szájpadasadékok, illetve az izolált szájpadasadékok kockázati tényezői között vizsgálataink alapján eltéréseket találtunk, megerősítve a különböző etiológiák elméletét.

8. Összefoglalás

A Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete adatbázisa alapján, illesztett és populációs kontroll csoportot is alkalmazva vizsgáltuk, hogy a várandósság ajak- és/vagy szájpadhasadékok kialakulása szempontjából kritikus időszakában fennálló szocioökonómiai tényezők, akut és krónikus anyai betegségek közül melyek befolyásolják a hasadékok kialakulásának kockázatát, illetve van-e különbség az ajak- és szájpadhasadékok, és az izolált szájpadhasadékok kockázati tényezői között.

A kutatási eredményeket a nemzetközi szakirodalommal összevetve számos feltevést igazoltunk.

A szocioökonómiai tényezők közül az anyai életkor és iskolázottság, illetve a dohányzás esetén figyeltünk meg szignifikáns eltéréseket. A terhességi szövődmények közül az anaemia, a hyperemesis és a fenyegető vetélés szignifikánsan növelte a hasadékok kialakulásának esélyét. Az akut és krónikus megbetegedések is hasonló hatást váltottak ki, ezek közül jelentősebb az alsó-felső légúti- és húgyúti fertőzések, az influenza, az epilepszia, a migrén, a magasvérnyomás, az epe- és vesekövesség, és a pajzsmirigy megnagyobbodás.

A fenti tényezők vonatkozásában jelentős különbséget találtunk a két hasadékos csoport között, így valószínűsíthetjük, hogy a két veleszületett fejlődési rendellenesség, ugyan hasonló megjelenésű, de különböző etiológiájú kórkép.

A veleszületett fejlődési rendellenességek, így a CL±CP és a CPO megelőzése, és a perinatalis mutatók javítása rendkívül fontos feladat, ezért szeretném kiemelni a primer prevenció jelentőségét. A korábbiakban említett betegségek megelőzésével, megfelelő kezelésével csökkenthetjük a hasadékok kialakulásának kockázatát.

9. Summary

The aim of this study was to estimate the role of maternal lifestyle factors, acute or chronic maternal diseases in the origin of cleft lip and palate during the critical period of pregnancy. Moreover, to clarify whether there is a difference in risk factors between the aetiology of cleft lip with or without cleft palate and isolated cleft palate.

Cases and controls were evaluated from The Hungarian Case–Control Surveillance of Congenital Abnormalities, and comparing our results with international publications, several assumptions were confirmed.

Among socio-demographic data, we have found significant differences between maternal age, employment, and smoking. Medically recorded maternal anaemia, excessive vomiting and threatened abortion were associated with a higher risk of CL±CP and CPO. An elevated risk was also found in various acute and chronic illnesses such as upper and lower respiratory diseases, urinary tract infections, influenza, epilepsy, migraine, hypertension, urolithiasis, cholelithiasis and hyperthyroidism.

Regarding the factors mentioned above, we found a significant difference between the two cleft groups, so it can be assumed that CL±CP and CPO are similar in appearance, however, they have different aetiologies.

Prevention of congenital malformations, such as cleft lip and palate, and the improvement of perinatal indicators is an extremely important task, so I would like to highlight the importance of primary and secondary prevention. By preventing and treating the diseases mentioned earlier, we can reduce the risk of orofacial clefts.

Irodalomjegyzék

1. Papp Z, Ádám Z. Dysmorfológiai alapfogalmak. In: Papp Z, editor. Klinikai genetika. Budapest: Golden Book Kiadó; 1995. p. 372-7.
2. Métneki J, Puhó E, Czeizel AE. Maternal diseases and isolated orofacial clefts in Hungary. Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology. 2005;73(9):617-23.
3. Alois CI, Ruotolo RA. An overview of cleft lip and palate. JAAPA. 2020;33(12):17-20.
4. Horváth-Puhó E. Az archasadékok epidemiológiai vizsgálata. Pécs: Pécsi Tudományegyetem; 2009.
5. Czeizel AE. First 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. Teratology. 1997;55(5):299-305.
6. Cohen MM. Syndromes with orofacial clefting. In: Wyszynski D, editor. Cleft Lip and Palate: From Origin to Treatment. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 53-65.
7. Phippen G. Articulating the issues: speech assessment and intervention in cleft lip and palate. Br Dent J. 2023;234(12):912-7.
8. Seto-Salvia N, Stanier P. Genetics of cleft lip and/or cleft palate: association with other common anomalies. Eur J Med Genet. 2014;57(8):381-93.
9. Fonseca-Souza G, de Oliveira LB, Wambier LM, Scariot R, Feltrin-Souza J. Tooth abnormalities associated with non-syndromic cleft lip and palate: systematic review and meta-analysis. Clinical oral investigations. 2022;26(8):5089-103.
10. Lewis CW, Jacob LS, Lehmann CU, Krol D, Gereige R, Karp J, Fisher-Owens S, Braun P, Jacob L, Segura A. The Primary Care Pediatrician and the Care of Children With Cleft Lip and/or Cleft Palate. Pediatrics. 2017;139(5).
11. Alansari N, Abed H, Abid M. Oral flora and functional dysbiosis of cleft lip and palate patients: A scoping review. Spec Care Dentist. 2024;44(2):255-68.
12. De Cuyper E, Dochy F, De Leenheer E, Van Hoecke H. The impact of cleft lip and/or palate on parental quality of life: A pilot study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;126:109598.

13. Putri FA, Pattamatta M, Anita SES, Maulina T. The Global Occurrences of Cleft Lip and Palate in Pediatric Patients and Their Association with Demographic Factors: A Narrative Review. *Children (Basel)*. 2024;11(3).
14. Kawalec A, Nelke K, Pawlas K, Gerber H. Risk factors involved in orofacial cleft predisposition - review. *Open Med (Wars)*. 2015;10(1):163-75.
15. Burg ML, Chai Y, Yao CA, Magee W, 3rd, Figueiredo JC. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Isolated Cleft Palate. *Frontiers in physiology*. 2016;7:67.
16. Czeizel E, Hirschberg J, Nagy E. [Incidence and outcome of facial clefts in Hungary]. *Orvosi hetilap*. 1986;127(11):639-45.
17. Gilbert SF. *Developmental Biology*, 6th edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. 709 p.
18. Simões-Costa M, Bronner ME. Establishing neural crest identity: a gene regulatory recipe. *Development*. 2015;142(2):242-57.
19. Sadler TW. *Langman's medical embryology*. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p. 71-94.
20. Hammond NL, Dixon MJ. Revisiting the embryogenesis of lip and palate development. *Oral diseases*. 2022;28(5):1306-26.
21. Babai A, Irving M. Orofacial Clefts: Genetics of Cleft Lip and Palate. *Genes (Basel)*. 2023;14(8).
22. Reynolds K, Kumari P, Sepulveda Rincon L, Gu R, Ji Y, Kumar S, Zhou CJ. Wnt signaling in orofacial clefts: crosstalk, pathogenesis and models. *Dis Model Mech*. 2019;12(2).
23. Reynolds K, Zhang S, Sun B, Garland MA, Ji Y, Zhou CJ. Genetics and signaling mechanisms of orofacial clefts. *Birth Defects Res*. 2020;112(19):1588-634.
24. Deshpande AS, Goudy SL. Cellular and molecular mechanisms of cleft palate development. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019;4(1):160-4.
25. Ueharu H, Mishina Y. BMP signaling during craniofacial development: new insights into pathological mechanisms leading to craniofacial anomalies. *Frontiers in physiology*. 2023;14:1170511.
26. Rahimov F, Jugessur A, Murray JC. Genetics of nonsyndromic orofacial clefts. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2012;49(1):73-91.

27. Gallatz K. Az arc, a szájúreg és a nyak fejlődése. In: Fehér E, editor. Maxillofaciális anatómia. 3. ed. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2014. p. 113-22.
28. Graham A, Richardson J. Developmental and evolutionary origins of the pharyngeal apparatus. *Evodevo*. 2012;3(1):24.
29. Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: Early face and lateral nasal cavities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(12):2233-40.
30. Dworkin S, Boglev Y, Owens H, Goldie SJ. The Role of Sonic Hedgehog in Craniofacial Patterning, Morphogenesis and Cranial Neural Crest Survival. *J Dev Biol*. 2016;4(3).
31. Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 2: Late development of the fetal face and changes in the face from the newborn to adulthood. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(1):10-8.
32. Nelson-Moon ZL. Craniofacial growth, the cellular basis of tooth movement and anchorage. In: Mitchell L, editor. An introduction to orthodontics. 34-37. 4th ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press Oxford; 2013.
33. Cordero DR, Brugmann S, Chu Y, Bajpai R, Jame M, Helms JA. Cranial neural crest cells on the move: their roles in craniofacial development. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155a(2):270-9.
34. Levi B, Brugman S, Wong VW, Grova M, Longaker MT, Wan DC. Palatogenesis: engineering, pathways and pathologies. *Organogenesis*. 2011;7(4):242-54.
35. Belloni E, Muenke M, Roessler E, Traverso G, Siegel-Bartelt J, Frumkin A, Mitchell HF, Donis-Keller H, Helms C, Hing AV, Heng HH, Koop B, Martindale D, Rommens JM, Tsui LC, Scherer SW. Identification of Sonic hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nature genetics*. 1996;14(3):353-6.
36. Wallis DE, Roessler E, Hehr U, Nanni L, Wiltshire T, Richieri-Costa A, Gillessen-Kaesbach G, Zackai EH, Rommens J, Muenke M. Mutations in the homeodomain of the human SIX3 gene cause holoprosencephaly. *Nature genetics*. 1999;22(2):196-8.
37. Niemann S, Zhao C, Pascu F, Stahl U, Aulepp U, Niswander L, Weber JL, Müller U. Homozygous WNT3 mutation causes tetra-amelia in a large consanguineous family. *Am J Hum Genet*. 2004;74(3):558-63.

38. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009;374(9703):1773-85.
39. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, Ichida F, Joo K, Kimura M, Imamura S, Kamatani N, Momma K, Takao A, Nakazawa M, Shimizu N, Matsuoka R. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*. 2003;362(9393):1366-73.
40. Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk KP, Vissers LE, Baas AF, Kapusta L, van Hagen JM, Donnai D, de Ravel TJ, Veltman JA, Geurts van Kessel A, De Vries BB, Brunner HG, Hoefsloot LH, van Ravenswaaij CM. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *Journal of medical genetics*. 2006;43(4):306-14.
41. Benko S, Fantes JA, Amiel J, Kleinjan DJ, Thomas S, Ramsay J, Jamshidi N, Essafi A, Heaney S, Gordon CT, McBride D, Golzio C, Fisher M, Perry P, Abadie V, Ayuso C, Holder-Espinasse M, Kilpatrick N, Lees MM, Picard A, Temple IK, Thomas P, Vazquez MP, Vekemans M, Roest Crollius H, Hastie ND, Munnich A, Etchevers HC, Pelet A, Farlie PG, Fitzpatrick DR, Lyonnet S. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence. *Nature genetics*. 2009;41(3):359-64.
42. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Watanabe Y, Howard E, de Lima RL, Daack-Hirsch S, Sander A, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Lammer EJ, Aylsworth AS, Ardinger HH, Lidral AC, Pober BR, Moreno L, Arcos-Burgos M, Valencia C, Houdayer C, Bahuau M, Moretti-Ferreira D, Richieri-Costa A, Dixon MJ, Murray JC. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nature genetics*. 2002;32(2):285-9.
43. Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet*. 1998;75(2):126-37.
44. Iwata J, Parada C, Chai Y. The mechanism of TGF- β signaling during palate development. *Oral diseases*. 2011;17(8):733-44.
45. Movva VC, Spangler B, Young AJ, Paglia MJ, Angras K. A retrospective review of the association between maternal body mass index and the risk of congenital anomalies. *Congenital anomalies*. 2024;64(1):17-22.

46. Bhagirath AY, Medapati MR, de Jesus VC, Yadav S, Hinton M, Dakshinamurti S, Atukorallaya D. Role of Maternal Infections and Inflammatory Responses on Craniofacial Development. *Front Oral Health*. 2021;2:735634.
47. Cho BC. Unilateral complete cleft lip and palate repair using lip adhesion combined with a passive intraoral alveolar molding appliance: surgical results and the effect on the maxillary alveolar arch. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(5):1510-29.
48. Kamble VD, Parkhedkar RD, Sarin SP, Patil PG. Presurgical nasoalveolar molding (PNAM) for a unilateral cleft lip and palate: a clinical report. *Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists*. 2013;22(1):74-80.
49. Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA. Cleft Lip and Palate. *Clinics in perinatology*. 2018;45(4):661-78.
50. Pool R, Farnworth TK. Preoperative lip taping in the cleft lip. *Annals of plastic surgery*. 1994;32(3):243-9.
51. Nemes B, Fábíán G, Nagy K. Management of prominent premaxilla in bilateral cleft lip and alveolus. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2013;50(6):744-6.
52. Tollefson TT, Gere RR. Presurgical cleft lip management: nasal alveolar molding. *Facial plastic surgery : FPS*. 2007;23(2):113-22.
53. Levy-Bercowski D, Abreu A, DeLeon E, Looney S, Stockstill J, Weiler M, Santiago PE. Complications and solutions in presurgical nasoalveolar molding therapy. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2009;46(5):521-8.
54. Wadde K, Chowdhar A, Venkatakrishnan L, Ghodake M, Sachdev SS, Chhapane A. Protocols in the management of cleft lip and palate: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2023;124(2):101338.
55. Nagy K, Mommaerts MY. Advanced s(t)imulator for cleft palate repair techniques. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2009;46(1):1-5.
56. Martin SV, Van Eeden S, Swan MC. The role of primary surgery in the management of orofacial clefting. *Br Dent J*. 2023;234(12):859-66.

57. Czeizel AE, Elek C, Gundy S, Métneki J, Nemes E, Reis A, Sperling K, Tímár L, Tusnády G, Virágh Z. Environmental trichlorfon and cluster of congenital abnormalities. *Lancet*. 1993;341(8844):539-42.
58. Gréger J, Czeizel E, Rác J. A terhesség alatti gyógyszereszedés értékelése a Veleszületett Rendellenesség Felügyelet Kóroki Monitora alapján. *Orvosi hetilap*. 1992;133(7):407-8, 13-5.
59. Rockenbauer M, Olsen J, Czeizel AE, Pedersen L, Sørensen HT. Recall bias in a case-control surveillance system on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology*. 2001;12(4):461-6.
60. Czeizel AE, Petik D, Vargha P. Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2003;12(5):409-16.
61. Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction*: Oxford University Press; 2002.
62. Swan SH, Shaw GM, Schulman J. Reporting and selection bias in case-control studies of congenital malformations. *Epidemiology*. 1992;3(4):356-63.
63. 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.
64. Werler MM, Pober BR, Nelson K, Holmes LB. Reporting accuracy among mothers of malformed and nonmalformed infants. *Am J Epidemiol*. 1989;129(2):415-21.
65. Czeizel AE. Specified critical period of different congenital abnormalities: a new approach for human teratological studies. *Congenital anomalies*. 2008;48(3):103-9.
66. J. Mark Elwood JL, J. Harold Elwood. *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*. Oxford: Oxford University Press; 1992.
67. Fekete Zoltán PC, Tóth-Pál Ernő. Az izolált nyúlajak és/vagy farkastorok ismétlődési kockázata genetikai tanácsadásunk anyagában. *Gyermekegyógyászat*. 1996;47(1):27-31.
68. Hwang SJ, Beaty TH, Panny SR, Street NA, Joseph JM, Gordon S, McIntosh I, Francomano CA. Association study of transforming growth factor alpha (TGF alpha) TaqI polymorphism and oral clefts: indication of gene-environment interaction in a population-based sample of infants with birth defects. *Am J Epidemiol*. 1995;141(7):629-36.

69. Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology*. 1996;53(5):309-17.
70. Pethő B, Mátrai Á, Agócs G, Veres DS, Harnos A, Váncsa S, Bánhidly F, Hegyi P, Ács N. Maternal age is highly associated with non-chromosomal congenital anomalies: Analysis of a population-based case-control database. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2023;130(10):1217-25.
71. Csermely G, Susánszky É, Czeizel AE. Association of young and advanced age of pregnant women with the risk of isolated congenital abnormalities in Hungary - a population-based case-matched control study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015;28(4):436-42.
72. Loane M, Dolk H, Morris JK. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *Bjog*. 2009;116(8):1111-9.
73. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997-2007. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2012;94(12):1010-8.
74. Croen LA, Shaw GM. Young maternal age and congenital malformations: a population-based study. *American journal of public health*. 1995;85(5):710-3.
75. Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, Braskhøj Lauridsen LL, Roos L, Ramlau-Hansen CH, Ekelund CK. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(3):457-63.
76. Ahn D, Kim J, Kang J, Kim YH, Kim K. Congenital anomalies and maternal age: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(5):484-98.
77. Goetzinger KR, Shanks AL, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. *Am J Perinatol*. 2017;34(3):217-22.
78. Berg E, Lie RT, Sivertsen Å, Haaland Ø A. Parental age and the risk of isolated cleft lip: a registry-based study. *Annals of epidemiology*. 2015;25(12):942-7.e1.

79. Herkrath AP, Herkrath FJ, Rebelo MA, Vettore MV. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. *J Dent*. 2012;40(1):3-14.
80. Green RF, Devine O, Crider KS, Olney RS, Archer N, Olshan AF, Shapira SK. Association of paternal age and risk for major congenital anomalies from the National Birth Defects Prevention Study, 1997 to 2004. *Annals of epidemiology*. 2010;20(3):241-9.
81. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta--1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk? *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2004;70(9):572-9.
82. Taghavi N, Mollaian M, Alizadeh P, Moshref M, Modabernia S, Akbarzadeh AR. Orofacial clefts and risk factors in tehran, iran: a case control study. *Iran Red Crescent Med J*. 2012;14(1):25-30.
83. Wang Z, Li L, Lei XY, Xue J, Mi HY. [Effect of advanced maternal age on birth defects and postnatal complications of neonates]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(11):1084-9.
84. Zīle I, Villeruša A. Maternal age-associated congenital anomalies among newborns: a retrospective study in Latvia. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(1):29-35.
85. Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM. Maternal age and oral cleft malformations: data from a population-based series of 576,815 consecutive livebirths. *Teratology*. 1994;49(6):448-51.
86. Vieira AR, Orioli IM, Murray JC. Maternal age and oral clefts: a reappraisal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(5):530-5.
87. Kalaskar R, Kalaskar A, Naqvi FS, Tawani GS, Walke DR. Prevalence and evaluation of environmental risk factors associated with cleft lip and palate in a central Indian population. *Pediatr Dent*. 2013;35(3):279-83.
88. Acuña-González G, Medina-Solís CE, Maupomé G, Escoffie-Ramírez M, Hernández-Romano J, Márquez-Corona Mde L, Islas-Márquez AJ, Villalobos-Rodelo JJ. Family history and socioeconomic risk factors for non-syndromic cleft lip and palate: a matched case-control study in a less developed country. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2011;31(3):381-91.
89. Kruppa K, Krüger E, Vorster C, der Linde JV. Cleft Lip and/or Palate and Associated Risks in Lower-Middle-Income Countries: A Systematic Review. *The Cleft*

palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association. 2022;59(5):568-76.

90. Ali MAM, Hamid MMM. Risk factors of non-syndromic orofacial clefts in Sudan during 2016-2017. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2019;9(1).

91. Charoenvicha C, Wongkawinwoot K, Sirikul W, Khwanngern K, Sirimaharaj W. Predisposing factors of non-syndromic cleft lip and cleft palate in the northern Thai population: A 10-year retrospective case-control study. *Congenital anomalies*. 2023;63(5):147-53.

92. Lei RL, Chen HS, Huang BY, Chen YC, Chen PK, Lee HY, Chang CW, Wu CL. Population-based study of birth prevalence and factors associated with cleft lip and/or palate in Taiwan 2002-2009. *PLoS One*. 2013;8(3):e58690.

93. Kianifar H, Hasanzadeh N, Jahanbin A, Ezzati A, Kianifar H. Cleft lip and Palate: A 30-year Epidemiologic Study in North-East of Iran. *Iranian journal of otorhinolaryngology*. 2015;27(78):35-41.

94. Gage TB, Fang F, O'Neill E, Dirienzo G. Maternal education, birth weight, and infant mortality in the United States. *Demography*. 2013;50(2):615-35.

95. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, Correa A. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology*. 2007;18(2):226-33.

96. Angulo-Castro E, Acosta-Alfaro LF, Guadron-Llanos AM, Canizalez-Román A, Gonzalez-Ibarra F, Osuna-Ramírez I, Murillo-Llanes J. Maternal Risk Factors Associated with the Development of Cleft Lip and Cleft Palate in Mexico: A Case-Control Study. *Iranian journal of otorhinolaryngology*. 2017;29(93):189-95.

97. Ebadifar A, Hamed R, KhorramKhorshid HR, Kamali K, Moghadam FA. Parental cigarette smoking, transforming growth factor-alpha gene variant and the risk of orofacial cleft in Iranian infants. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2016;19(4):366-73.

98. Martelli DR, Coletta RD, Oliveira EA, Swerts MS, Rodrigues LA, Oliveira MC, Martelli Júnior H. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(5):514-9.

99. Seidman DS, Ever-Hadani P, Gale R. Effect of maternal smoking and age on congenital anomalies. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(6):1046-50.

100. Lorente C, Cordier S, Goujard J, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HE, Knill-Jones R. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. American journal of public health. 2000;90(3):415-9.
101. Sabbagh HJ, AlSharif MT, Abdulhameed FD, Aljohar AJ, Alhussain RM, Alghamdi SM, Alrejaye NS, AlGudaibi LY, Sallout BI, Albaqawi BS, Alnamnakani EA, Brekeit LK, Basri OA, Almalik MI, Al Soqih NS, Alshaikh AB, Aburiziza AJ, Al Qahtani FA, Alghamdi BM, Alraddadi AK, Khaja HH, Alamoudi RA. Maternal Exposure to Stress During Covid-19 and Non-Syndromic Orofacial Clefts: A Cohort Retrospective Study. The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association. 2024;10556656231224198.
102. Yang L, Wang H, Yang L, Zhao M, Guo Y, Bovet P, Xi B. Maternal cigarette smoking before or during pregnancy increases the risk of birth congenital anomalies: a population-based retrospective cohort study of 12 million mother-infant pairs. BMC Med. 2022;20(1):4.
103. Vu GH, Warden C, Zimmerman CE, Kalmar CL, Humphries LS, McDonald-McGinn DM, Jackson OA, Low DW, Taylor JA, Swanson JW. Poverty and Risk of Cleft Lip and Palate: An Analysis of United States Birth Data. Plastic and reconstructive surgery. 2022;149(1):169-82.
104. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA. Maternal cigarette smoking during pregnancy in relation to oral clefts. Am J Epidemiol. 1990;132(5):926-32.
105. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and congenital defects. American journal of public health. 1992;82(1):91-3.
106. Natsume N, Sugimoto S, Yoshida K, Kawai T. Influence of maternal anaemia during early pregnancy on the development of cleft palate. The British journal of oral & maxillofacial surgery. 1999;37(4):330-1.
107. Silva H, Arruda TTS, Souza KSC, Bezerra JF, Leite GCP, Brito MEF, Lima V, Luchessi AD, Bortolin RH, Ururahy MAG, Rezende AA. Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. Brazilian oral research. 2018;32:e24.
108. Chou HH, Chiou MJ, Liang FW, Chen LH, Lu TH, Li CY. Association of maternal chronic disease with risk of congenital heart disease in offspring. CMAJ :

Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2016;188(17-18):E438-e46.

109. Xiu XH, Yuan L, Wang XM, Chen YH, Wan AH, Fu P. [Case-control study on influence factors of birth defects]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011;46(7):481-6.

110. Nagaoka R, Okuhara S, Sato Y, Amagasa T, Iseki S. Effects of embryonic hypoxia on lip formation. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2012;94(4):215-22.

111. Nakatomi M, Ludwig KU, Knapp M, Kist R, Lisgo S, Ohshima H, Mangold E, Peters H. *Msx1* deficiency interacts with hypoxia and induces a morphogenetic regulation during mouse lip development. *Development*. 2020;147(21).

112. K  chler EC, Silva LAD, Nelson-Filho P, Sab  ia TM, Rentschler AM, Granjeiro JM, Oliveira D, Tannure PN, Silva RAD, Antunes LS, Tsang M, Vieira AR. Assessing the association between hypoxia during craniofacial development and oral clefts. *J Appl Oral Sci*. 2018;26:e20170234.

113. Alvizi L, Brito LA, Kobayashi GS, Bischain B, da Silva CBF, Ramos SLG, Wang J, Passos-Bueno MR. *mir152* hypomethylation as a mechanism for non-syndromic cleft lip and palate. *Epigenetics*. 2022;17(13):2278-95.

114. Vieira AR, Dattilo S. Oxygen, Left/Right Asymmetry, and Cleft Lip and Palate. *J Craniofac Surg*. 2018;29(2):396-9.

115. Koren G, Madjunkova S, Maltepe C. The protective effects of nausea and vomiting of pregnancy against adverse fetal outcome--a systematic review. *Reprod Toxicol*. 2014;47:77-80.

116. Huxley RR. Nausea and vomiting in early pregnancy: its role in placental development. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(5):779-82.

117. Czeizel AE, Puh   E, Acs N, B  nhidy F. Inverse association between severe nausea and vomiting in pregnancy and some congenital abnormalities. *American journal of medical genetics Part A*. 2006;140(5):453-62.

118. Lu Q-B, Wang Z-P, Gao L-J, Gong R, Sun X-H, Wang M, Zhao Z-T. Nausea and Vomiting in Early Pregnancy and the Risk of Neural Tube Defects: a Case-Control Study. *Scientific Reports*. 2015;5(1):7674.

119. Zhu S, Zhao A, Lan H, Li P, Mao S, Szeto IM-Y, Jiang H, Zhang Y. Nausea and Vomiting during Early Pregnancy among Chinese Women and Its Association with Nutritional Intakes. *Nutrients*. 2023;15(4):933.
120. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, Desai RJ, Mogun H, Bateman BT. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *Jama*. 2018;320(23):2429-37.
121. Picot C, Berard A, Grenet G, Ripoché E, Cucherat M, Cottin J. Risk of malformation after ondansetron in pregnancy: An updated systematic review and meta-analysis. *Birth Defects Res*. 2020;112(13):996-1013.
122. Saxén I. Epidemiology of cleft lip and palate. An attempt to rule out chance correlations. *Br J Prev Soc Med*. 1975;29(2):103-10.
123. Hong Y, Xu X, Lian F, Chen R. Environmental Risk Factors for Nonsyndromic Cleft Lip and/or Cleft Palate in Xinjiang Province, China: A Multiethnic Study. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2021;58(4):489-96.
124. Eshete M, Butali A, Abate F, Hailu T, Hailu A, Degu S, Demissie Y, Gravem PE, Derbew M, Mossey P, Bush T, Deressa W. The Role of Environmental Factors in the Etiology of Nonsyndromic Orofacial Clefts. *J Craniofac Surg*. 2020;31(1):113-6.
125. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Epidemiological and genetic study in 207 cases of oral clefts in Alsace, north-eastern France. *Journal of medical genetics*. 1991;28(5):325-9.
126. Czeizel AE, Puho EH, Acs N, Banhidy F. High fever-related maternal diseases as possible causes of multiple congenital abnormalities: A population-based case-control study. *Birth Defects Res A*. 2007;79(7):544-51.
127. Edwards MJ. Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2006;76(7):507-16.
128. Hutson MR, Keyte AL, Hernández-Morales M, Gibbs E, Kupchinsky ZA, Argyridis I, Erwin KN, Pegram K, Kneifel M, Rosenberg PB, Matak P, Xie L, Grandl J, Davis EE, Katsanis N, Liu C, Benner EJ. Temperature-activated ion channels in neural crest cells confer maternal fever-associated birth defects. *Sci Signal*. 2017;10(500).

129. Li H, Long D, Lv G, Cheng X, Wang G, Yang X. The double-edged sword role of TGF- β signaling pathway between intrauterine inflammation and cranial neural crest development. *Faseb j.* 2022;36(1):e22113.
130. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, Burd I, Kapur R, Jacobsson B, Wang C, Mysorekar I, Rajagopal L, Adams Waldorf KM. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):549-62.
131. Koenig D, Spreux A, Hiéronimus S, Chichmanian RM, Bastiani F, Fénichel P, Brucker-Davis F. Birth defects observed with maternal carbimazole treatment: Six cases reported to Nice's Pharmacovigilance Center. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010;71(6):535-42.
132. Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia.* 2017;58(2):274-81.
133. Bánhidý F, Puhó EH, Czeizel AE. Efficacy of medical care of epileptic pregnant women based on the rate of congenital abnormalities in their offspring. *Congenital anomalies.* 2011;51(1):34-42.
134. Castilla-Puentes R, Ford L, Manera L, Kwartá RF, Jr., Ascher S, Li Q. Topiramate monotherapy use in women with and without epilepsy: pregnancy and neonatal outcomes. *Epilepsy research.* 2014;108(4):717-24.
135. Dolk H, Wang H, Loane M, Morris J, Garne E, Addor MC, Arriola L, Bakker M, Barisic I, Doray B, Gatt M, Kallen K, Khoshnood B, Klungsoyr K, Lahesmaa-Korpinen AM, Latos-Bielenska A, Mejnartowicz JP, Nelen V, Neville A, O'Mahony M, Pierini A, Reißmann A, Tucker D, Wellesley D, Wiesel A, de Jong-van den Berg LT. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology.* 2016;86(18):1716-25.
136. Ornoy A, Echefu B, Becker M. Valproic Acid in Pregnancy Revisited: Neurobehavioral, Biochemical and Molecular Changes Affecting the Embryo and Fetus in Humans and in Animals: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1).
137. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. Associations between particular types of fetal malformation and antiepileptic drug exposure in utero. *Acta Neurol Scand.* 2013;128(4):228-34.

138. Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Postgrad Med J.* 1978;54(628):98-102.
139. Bánhidý F, Acs N, Horváth-Puhó E, Czeizel AE. Maternal severe migraine and risk of congenital limb deficiencies. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology.* 2006;76(8):592-601.
140. Mines D, Tennis P, Curkendall SM, Li DK, Peterson C, Andrews EB, Calingaert B, Chen H, Deshpande G, Esposito DB, Everage N, Holick CN, Meyer NM, Nkhoma ET, Quinn S, Rothman KJ, Chan KA. Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2014;23(10):1017-25.
141. Rafi SK, Goering JP, Olm-Shipman AJ, Hipp LA, Ernst NJ, Wilson NR, Hall EG, Gunewardena S, Saadi I. Anti-epileptic drug topiramate upregulates TGF β 1 and SOX9 expression in primary embryonic palatal mesenchyme cells: Implications for teratogenicity. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246989.
142. Da Silva AM, De Lavôr JR, Freitas VS, Vieira AR. Risk of orofacial clefts in relation to maternal body mass index, diabetes and hypertension. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine.* 2024;17:41-8.
143. Bánhidý F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Chronic hypertension with related drug treatment of pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: a population-based study. *Hypertens Res.* 2011;34(2):257-63.
144. Boato RT, Aguiar MB, Mak RH, Colosimo EA, Simões ESAC, Oliveira EA. Maternal risk factors for congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. *J Pediatr Urol.* 2023;19(2):199.e1-.e11.
145. Vermes G, Mátrai Á, Czeizel AE, Ács N. Maternal factors in the origin of isolated oesophageal atresia: A population-based case-control study. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology.* 2015;103(9):804-13.

Saját publikációk jegyzéke

A doktori értekezés témájában megjelent közlemények:

Ács L, Bányai D, Nemes B, Nagy K, Ács N, Bánhid F, Rózsa N. Maternal-related factors in the origin of isolated cleft palate-A population-based case-control study. Orthod Craniofac Res. 2020 May;23(2):174-180. doi: 10.1111/ocr.12361. Epub 2020 Jan 20. PMID:31854100

IF: 1,826

Ács L, Nemes B, Nagy K, Ács M, Bánhid F, Rózsa N. Maternal factors in the origin of cleft lip/cleft palate: A population-based case-control study. Orthod Craniofac Res. 2024;27 Suppl 1:6-13. doi:10.1111/ocr.12738

IF: 3,1

Egyéb – nem a doktori értekezés témájában megjelent - eredeti közlemények:

Bányai D, Végh D, Vaszilkó M, Végh Á, Ács L, Rózsa N, Hermann P, Németh Z, Ujpál M. A 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciájának változása szájüregi carcinomás betegek körében [Incidence of type 2 diabetes among oral cancer patients in Hungary]. Orv Hetil. 2018 May;159(20):803-807. Hungarian. doi: 10.1556/650.2018.31076. PMID: 29754510.

IF: 0,564

Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretném megköszönni témavezetőimnek Dr. Nagy Krisztián Docens Úrnak, Dr. Rózsa Noémi Katinka Docens Asszonynak és klinikai tutoromnak, Dr. Nemes Bálintnak a rengeteg segítséget, támogatást és útmutatást a kutatásom és a klinikai munkám során.

Szeretném megköszönni Dr. Bányai Dorottya adjunktus asszonynak, kedves barátnőmnek, hogy kitaposta előttem az utat és tapasztalataival segítette az előre haladásomat, illetve Dr. Sklánitz Réka és Dr. Macsali Réka kolléganőimnek, barátnőimnek a lelki és szakmai támogatást.

Köszönöm a hasadékos csoportnak és minden kollégámnak a segítségét, aki valamilyen módon hozzájárult a kutatásomhoz. A statisztikai feldolgozásban Dr. Kaposi András docens úr és Dr. Mátrai Ákos adjunktus úr munkája volt pótolhatatlan.

Legnagyobb köszönettel a családomnak tartozom, akikre mindig számíthatok. Köszönöm apukámnak, hogy felkeltette az érdeklődésem az orvosi pálya és a tudomány iránt, hogy mindig motivált, segített, és este 11-kor is kereshettem kérdésekkel. Köszönöm, hogy olyan példát mutatott, amire mindig felnézhetek és büszke leszek. Köszönöm anyukámnak, hogy megszerettette velem a tanulást, megtanított a kitartásra és a precíz munkára. Köszönöm, hogy áldozatosan segít, ahol csak tud. Köszönöm testvéreimnek, Sárinak és Marcinak, hogy mindig megnevettetnek, és mindenben támogatnak. Köszönöm a nagyszüleimnek a fáradhatatlan drukkolást, és hogy mindig büszkék rám. Köszönöm Istinek a végtelen türelmet, szeretetet, hogy megszerelte a laptopomat, és hogy mindig jobb kedvre derít.