

# Várandósság alatti anyai betegségek hatásai az ajak- és szájpadhasadékok előfordulására

Doktori értekezés

**Dr. Ács Lili Judit**

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola  
Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat



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.

## **I. Bevezetés**

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 prae-natalis, vagy perinatalis elvesztése. Magyarországon a congenitalis abnormitások születési prevalenciája 3-5%-ra tehető, és ezek a rendellenességek állnak a perinatalis mortalitás 25%-ának hátterében. Minden olyan kutatómunka, amely a fejlődési rendellenességek kialakulásának megelőzésében bármely csekély eredményt elér, alapvetően javíthatja a társadalom perinatalis mutatóit.

A fogorvoslásban az egyik leggyakoribb megoldandó fejlődési rendellenességet az ajak- és szájpadhasadékok jelentik. Az ajak- szájpadhasadékok magyarországi incidenciája 1/680 (1,47/1000) élveszülött gyermek, 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. A sebészti kezelésekkal 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 terápiától kezdve a felnőttkori dysgnath műtétekig.

## II. 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, van-e különbség az irodalmi adatok alapján különböző etiológiai hátterű ajak- és szájpadasadékok, illetve az izolált szájpadasadékok kockázati tényezői között?

### **III. Anyag és módszer**

#### **III.1. A Veleszületett 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 Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartását (VRONY) 1970-ben alapították, vezetésével pedig Dr. Czeizel Endrét bízta meg. Czeizel doktor a rendszer működtetését a nemzetközi elvárások, elsősorban a WHO irányelvek alapján szervezte meg. 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:

- 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.

- 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.
- 5) A különböző CA-egységek népegészségügyi jelentőségének megállapítása.
- 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 prenatalis szűrések hatékonyságának elemzéséhez.
- 9) A prevenció elősegítése.

### **III.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, 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 bevásztás:

- 1) A FREKF-ből kizárják azokat az eseteket, akiknek a születeése, illetve terhesség megszakítása és a VRONY-bejelentés között három hónapnál hosszabb idő telt el.
- 2) 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.
- 3) 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).

A Központi Statisztikai Hivatal Népeességnylvántartó 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.

Az adatgyűjtés részeként minden édesanya levelet kapott, melyben részletezték a kutatás mibenlétét és jelentőségét, valamint ehhez mellékelték 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 adatbázisában az esetleges teratogén hatások feltárásához szükséges expozíciós adatok három forrásból származtak:

- 1) Retrospektív, az anyától származó információk. Az édesanyákat egy szerkesztett, nyomtatott kérdőív kitöltésére kérték fel, amely többek között az anyai jellemzőket (életkor, családi állapot, foglalkozás), a családi előzményeket, a terhességi komplikációkat, az anyai betegségeket, az anya által szedett gyógyszereket és vitaminokat (pl. folsav) tartalmazta, figyelembe véve a terhesség hónapjait.
- 2) Prospektív adatok, orvosi dokumentációk. Az esetek és a kontrollok szüleit megkérték a terhességgel, a szüléssel és az újszülöttnel kapcsolatos valamennyi orvosi dokumentáció (terhesgondozási könyv, zárójelentések stb.) másolatának megküldésére.
- 3) A nem-válaszolók családlátogatása során szerzett információk. A CA-val született gyermekek esetében a levélben nem válaszoló, de ismert lakcímmel rendelkező édesanyákat védőnők keresték fel, és segítettek a kérdőív kitöltésében.

### **III.3. Az elemzett expozíciók bemutatása**

Céljaim között az alábbi expozíciók vizsgálata szerepelt:

- a) az ajak- és szájpadhasadékok kritikus időszakában jelentkező heveny anyai betegségek elemzése,
- b) az idült anyai betegségek vizsgálata,

- c) a szülők szociális helyzetére utaló változók feldolgozása: anyai életkor, családi állapot, foglalkozás.

### **III.4. Alkalmazott epidemiológiai módszerek**

A CA-k elemzése során figyelembe kell venni az epidemiológiai alapelveket, és mindent meg kell tenni az ún. zavaró hatások korlátozása érdekében. Erre törekedtünk a vizsgálat tervezésekor, illetve a statisztikai elemzések során is.

A Veszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletének adatbázisából – 1980 és 2007 között – 32 345 CA eset és 57 231 egészséges kontroll adatait dolgoztuk fel.

### **III.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/>).

A bináris változók (például a jelenlevő vagy hiányzó általános vagy specifikus veszületett 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, illetett esélyhányadost (odds ratio, OR) állapítottunk meg 95%-os konfidencia intervallummal (CI). Az esetek és a kontrollok édesanyáinak összehasonlításánál többváltozós feltételes logisztikai regressziós modellt használtunk. Szignifikancia szint  $p < 0,05$ .

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

#### **IV.           Eredmények**

Az adatbázisban 32 345 fejlődési rendellenességgel született gyermek és 57 231 egészséges kontroll újszülött adatai szerepelnek. Összesen 2 503 ajak- és/vagy szájpadasadékos újszülött adatait tudtam feldolgozni, a rendellenességek között 797 izolált szájpadasadék, 693 izolált ajakhasadék és 1 013 ajak- és szájpadasadék volt.

##### **IV.1. Szociodemográfiai tényezők**

A vizsgált csoportokra vonatkozó alapadatokat az 1. és 2. 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 szült anyák száma. Az anya iskolázottsága vonatkozásában látható, hogy az izolált szájpadasadékos csoportban az iskolázottság az átlagost meghaladó, míg az ajakhasadékos gyermekekénél az anyák iskolai végzettsége szignifikánsan alacsonyabb. Az ajak- szájpadasadékos 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 (1. táblázat). Az izolált szájpadasadékos 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 (2. táblázat). A gyermekek neme vonatkozásában az ajakhasadékos és a kontroll csoportokban a fiú-lány arány 65-35% körül alakul, ezzel szemben az izolált szájpadasadékok 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 szájpadasadékok esetén. Az izolált szájpadasadékos 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 szájpadasadékos gyermekek esetén ez nem volt megfigyelhető.

|                        | CL±CP (No.:1,648) |        | Illesztett kontroll<br>(No.:2,654) |        | Populációs kontroll<br>(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   |
| Anya 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 osztállynál kevesebb | 107               | 6.47   | 127                                | 4.78*  | 2,022                                | 3.53*  |
| Szülések száma         | No.               | %      | No.                                | %      | No.                                  | %      |
| 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 neve           | No.               | %      | No.                                | %      | No.                                  | %      |
| Fü                     | 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   | 193.00                             | 7.27   | 5,114                                | 8.94   |

1. táblázat. Szociodemográfiai tényezők a CL±CP, az illesztett és a populációs kontroll csoportban. A szignifikáns értékek csillaggal jelölve (p<0.05)

|                     | CPO<br>(No.:751) |        | Illesztett<br>kontroll<br>(No.:1196) |        | Populációs<br>kontroll<br>(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   |
| Anya 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  |
| Szaktunskázókészítő | 209              | 27.81  | 322                                  | 26.96  | 14,898                                  | 26.03  |
| 8 általános         | 169              | 22.52  | 274                                  | 22.90  | 12,088                                  | 21.12  |
| 8 osztálynál        | 10               | 1.32   | 49                                   | 4.06   | 2,022                                   | 3.53   |
| kevesebb            |                  |        |                                      |        |                                         |        |
| Szülesek száma      | No.              | %      | No.                                  | %      | No.                                     | %      |
| Először szülő       | 371              | 51.46  | 595                                  | 54.19  | 28,301                                  | 54.90  |
| Többeszer szülő     | 350              | 48.54  | 503                                  | 45.81  | 23,249                                  | 45.10  |
| Gyermek neve        | 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*  |

2. táblázat. Szociodemográfiai tényezők a CPO, az illesztett és a és a populációs kontroll csoportban. A szignifikáns értékek csillaggal jelölve (p<0.05)

IV.2. Terhességi szövődmények, anyai betegségek a CL±CP kritikus időszakában

Az ajak- és szájpadhasadékos (CL±CP) újszülöttek esetében az 3. 4. 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 (3. táblázat). Számos akut és krónikus anyai megbetegedés szignifikánsan emelte az ajak- szájpadhasadék (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- szájpadhasadékos csoportban (4. táblázat).

|                         | CL±CP     |      | Illesztett |      | Összehasonlítás |           | Populációs |      | Összehasonlítás |           |
|-------------------------|-----------|------|------------|------|-----------------|-----------|------------|------|-----------------|-----------|
|                         | (N=1,648) |      | (N=2,654)  |      |                 |           | (N=57,231) |      |                 |           |
|                         | No.       | %    | No.        | %    | OR              | 95% CI*   | No.        | %    | OR              | 95% CI*   |
| Terhességi szövődmények |           |      |            |      |                 |           |            |      |                 |           |
| 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 |

3. táblázat. Terhességi szövődmények hatása a CL±CP kialakulásának kockázatára. A szignifikáns értékek kiemelve (p<0.05)

|                                           | CL±CP<br>(N=1,648) |      | Illesztett<br>kontroll<br>(N=2,654) |     | Összehasonlítás |                   | Populációs<br>kontroll<br>(N=57,231) |      | Összehasonlítás |                  |
|-------------------------------------------|--------------------|------|-------------------------------------|-----|-----------------|-------------------|--------------------------------------|------|-----------------|------------------|
|                                           | No.                | %    | No.                                 | %   | OR              | 95% CI            | No.                                  | %    | OR              | 95% CI           |
|                                           |                    |      |                                     |     |                 |                   |                                      |      |                 |                  |
| <b>Akut betegségek</b>                    |                    |      |                                     |     |                 |                   |                                      |      |                 |                  |
| Heveny orr- és garatgyulladás (meghűlés)  | 199                | 12.1 | 76                                  | 2.9 | <b>4.66</b>     | <b>3.55-6.11</b>  | 4,079                                | 7.1  | <b>1.79</b>     | <b>1.54-2.08</b> |
| Felső légúti fertőzés, k.m.n.             | 264                | 16.0 | 123                                 | 4.6 | <b>3.93</b>     | <b>3.14-4.91</b>  | 6,434                                | 11.2 | <b>1.51</b>     | <b>1.32-1.72</b> |
| Heveny mandulagyulladás, k.m.n.           | 22                 | 1.3  | 13                                  | 0.5 | <b>2.75</b>     | <b>1.38-5.47</b>  | 727                                  | 1.3  | 1.05            | 0.69-1.61        |
| Akut garatgyulladás, k.n.m.               | 20                 | 1.2  | 15                                  | 0.6 | <b>2.16</b>     | <b>1.10-4.23</b>  | 636                                  | 1.1  | 1.09            | 0.70-1.71        |
| Heveny gégegyulladás                      | 12                 | 0.7  | 4                                   | 0.2 | <b>4.86</b>     | <b>1.56-15.09</b> | 316                                  | 0.6  | 1.32            | 0.74-2.36        |
| Heveny sinusitis                          | 10                 | 0.6  | 4                                   | 0.2 | <b>4.04</b>     | <b>1.27-12.92</b> | 164                                  | 0.3  | <b>2.12</b>     | <b>1.12-4.03</b> |
| Heveny bronchitis                         | 14                 | 0.8  | 5                                   | 0.2 | <b>4.54</b>     | <b>1.63-12.63</b> | 322                                  | 0.6  | 1.51            | 0.88-2.59        |
| Influenza                                 | 67                 | 4.1  | 47                                  | 1.8 | <b>2.35</b>     | <b>1.61-3.43</b>  | 1,762                                | 3.1  | <b>1.33</b>     | <b>1.04-1.71</b> |
| Hügyúti fertőzés, k.m.n.                  | 38                 | 2.3  | 18                                  | 0.7 | <b>3.46</b>     | <b>1.97-6.08</b>  | 821                                  | 1.4  | <b>1.62</b>     | <b>1.17-2.25</b> |
| Női medence gyulladásos betegsége, k.m.n. | 20                 | 1.2  | 6                                   | 0.2 | <b>5.42</b>     | <b>2.17-13.53</b> | 415                                  | 0.7  | <b>1.68</b>     | <b>1.07-2.64</b> |
| <b>Krónikus betegségek</b>                |                    |      |                                     |     |                 |                   |                                      |      |                 |                  |
| Migrén                                    | 21                 | 1.3  | 14                                  | 0.5 | <b>2.43</b>     | <b>1.23-4.80</b>  | 694                                  | 1.2  | 1.05            | 0.68-1.63        |
| Elsődleges magasvérnyomás                 | 42                 | 2.5  | 32                                  | 1.2 | <b>2.14</b>     | <b>1.35-3.41</b>  | 1,375                                | 2.4  | 1.06            | 0.78-1.45        |

4. táblázat. Anyai betegségek előfordulása és kockázatfokozó hatása az ajak- és szájpadasadékos (CL±CP) és kontroll csoportokban. A szignifikáns értékek kiemelve (p<0.05)

### IV.3. Terhességi szövődmények, anyai betegségek a CPO kritikus időszakában

Az izolált szájpadasadékos (CPO) újszülöttek esetében a 5, 6. 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)) (5. táblázat). Az izolált szájpadasadék esetében az akut és krónikus betegségek előfordulását és kockázatfokozó hatását a 6. 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)).

|                            | CPO<br>(N=751) |      | Illesztett<br>kontroll<br>(N=1,196) |      | Összehasonlítás |                  | Populációs<br>kontroll<br>(N=57,231) |      | Összehasonlítás |                  |
|----------------------------|----------------|------|-------------------------------------|------|-----------------|------------------|--------------------------------------|------|-----------------|------------------|
|                            | No.            | %    | No.                                 | %    | OR              | 95% CI*          | No.                                  | %    | OR              | 95% CI*          |
| Terhességi<br>szövődmények |                |      |                                     |      |                 |                  |                                      |      |                 |                  |
| Hyperemesis                | 262            | 34.9 | 172                                 | 14.4 | <b>3.19</b>     | <b>2.56-3.98</b> | 19,169                               | 33.5 | 1.06            | 0.91-1.24        |
| Fenyegető vetélés          | 69             | 9.2  | 24                                  | 2.0  | <b>4.94</b>     | <b>3.08-7.94</b> | 3,331                                | 5.8  | <b>1.64</b>     | <b>1.27-2.10</b> |
| Anaemia                    | 58             | 7.7  | 52                                  | 4.3  | <b>1.84</b>     | <b>1.25-2.71</b> | 3,942                                | 6.9  | 1.13            | 0.86-1.48        |

5. táblázat. Terhességi szövődmények hatása a CPO kialakulásának kockázatára. A szignifikáns értékek kiemelve (p<0.05)

|                                             | CPO     |      | Illesztett kontroll |     | Összehasonlítás |                   | Populációs kontroll |     | Összehasonlítás |                   |
|---------------------------------------------|---------|------|---------------------|-----|-----------------|-------------------|---------------------|-----|-----------------|-------------------|
|                                             | (N=751) |      | (N=1196)            |     |                 |                   | (N=57231)           |     |                 |                   |
|                                             | No.     | %    | No.                 | %   | OR              | 95% CI            | No.                 | %   | OR              | 95% CI            |
| <b>Akut betegségek</b>                      |         |      |                     |     |                 |                   |                     |     |                 |                   |
| Herpes simplex                              | 5       | 0.7  | 0                   | 0   | n.a.            |                   | 26                  | 0   | <b>14.8</b>     | <b>5.65-38.51</b> |
| Heveny orr- és garatgyulladás (meghűlés)    | 124     | 16.5 | 46                  | 3.8 | <b>4.94</b>     | <b>3.48-7.03</b>  | 4079                | 7.1 | <b>2.58</b>     | <b>2.12-3.13</b>  |
| Felső légúti fertőzés, k.m.n.               | 72      | 9.6  | 22                  | 1.8 | <b>5.66</b>     | <b>3.48-9.21</b>  | 2372                | 4.1 | <b>2.45</b>     | <b>1.92-3.14</b>  |
| Alsó légúti fertőzés, k.m.n.                | 13      | 1.7  | 5                   | 0.4 | <b>4.2</b>      | <b>1.49-11.82</b> | 414                 | 0.7 | <b>2.42</b>     | <b>1.39-4.22</b>  |
| Influenza                                   | 41      | 5.5  | 23                  | 1.9 | <b>2.95</b>     | <b>1.75-4.95</b>  | 1762                | 3.1 | <b>1.82</b>     | <b>1.32-2.50</b>  |
| Pulпитis                                    | 4       | 0.5  | 0                   | 0   | n.a.            |                   | 39                  | 0.1 | <b>7.85</b>     | <b>2.80-22.03</b> |
| Epehólyag gyulladás                         | 4       | 0.5  | 0                   | 0   | n.a.            |                   | 97                  | 0.2 | <b>3.15</b>     | <b>1.16-8.60</b>  |
| Húgyúti fertőzés, k.m.n.                    | 37      | 4.9  | 15                  | 1.3 | <b>4.08</b>     | <b>2.22-7.49</b>  | 1458                | 2.5 | <b>1.98</b>     | <b>1.42-2.77</b>  |
| Női medence gyulladásos betegsége, k.m.n.   | 17      | 2.3  | 7                   | 0.6 | <b>3.93</b>     | <b>1.62-9.53</b>  | 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 | <b>8.06</b>     | <b>2.87-22.64</b> |
| <b>Krónikus betegségek</b>                  |         |      |                     |     |                 |                   |                     |     |                 |                   |
| Thyreotoxicosis diffúz golyvával            | 5       | 0.7  | 0                   | 0   | n.a.            |                   | 89                  | 0.2 | <b>4.30</b>     | <b>1.74-10.62</b> |
| Epilepszia                                  | 10      | 1.3  | 0                   | 0   | n.a.            |                   | 166                 | 0.3 | <b>4.64</b>     | <b>2.44-8.82</b>  |
| Migrén                                      | 14      | 1.9  | 8                   | 0.7 | <b>2.82</b>     | <b>1.18-6.76</b>  | 694                 | 1.2 | 1.55            | 0.91-2.64         |
| Elsődleges magasvérnyomás betegség          | 30      | 4.0  | 21                  | 1.8 | <b>2.33</b>     | <b>1.32-4.10</b>  | 1375                | 2.4 | <b>1.69</b>     | <b>1.17-2.44</b>  |
| Székrekedés                                 | 11      | 1.5  | 3                   | 0.3 | <b>5.91</b>     | <b>1.64-21.26</b> | 571                 | 1.0 | 1.48            | 0.81-2.69         |
| Epekövesség                                 | 5       | 0.7  | 0                   | 0   | n.a.            |                   | 97                  | 69  | <b>5.55</b>     | <b>2.23-13.80</b> |
| Neuro-musculoskeletalis fájdalom szindrómák | 5       | 0.7  | 0                   | 0   | n.a.            |                   | 54                  | 57  | <b>6.72</b>     | <b>2.69-16.82</b> |
| Vesekövesség                                | 5       | 0.7  | 2                   | 0.2 | 4.00            | 0.77-20.68        | 92                  | 0.2 | <b>4.16</b>     | <b>1.69-10.27</b> |

6. táblázat. Anyai betegségek előfordulása és kockázatfokozó hatása az izolált szájpadahasadékos (CPO) és kontroll csoportokban. A szignifikáns értékek kiemelve ( $p<0.05$ )

## **V. Következtetések**

Kutatásaink alapján elmondható, 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- szájpadasadék és az izolált szájpadasadék kialakulásának kockázatát. A tényezők jelentősen eltérő mértékben befolyásolták a CL±CP és a CPO kialakulását, így valószínűsíthető, hogy a két kórkép patomechanizmusa különböző.

A veleszületett fejlődési rendellenességek, így a CL±CP és a CPO megelőzése rendkívül fontos feladat. Érdemes 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 magzatok esetén a rendkívül gondos ultrahang szűrővizsgálat a várandósság első és második trimeszterében.

### **Új megállapítások:**

- 1) Az anyai szocioökonómiai tényezők közül az anyai életkor és az anya iskolázottsága befolyásolják az ajak- és szájpadasadékok kialakulásának kockázatát.
- 2) Az anyai szocioökonómiai tényezők közül a dohányzás, az anyai életkor és az anya iskolázottsága befolyásolják az izolált szájpadasadékok 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 kismedencei 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 epehólyaggyulladás 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 thyreotoxikosis, az epekővesség, a vesekővesség 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.

## **VI. 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, Vaszilko 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**