

Várandósság alatti anyai expozíciók összefüggései
három, a magzati emésztőrendszert érintő fejlődési
rendellenességgel.

Doktori tézisek

Dr. Vermes Gábor

Semmelweis Egyetem
Patológiai tudományok Doktori Iskola



Konzulens:	Dr. Ács Nándor PhD, egyetemi tanár
Hivatalos bírálók:	Dr. Major Tamás PhD, egyetemi docens Dr. Papp Csaba PhD, egyetemi docens
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Veres Gábor az MTA doktora, egyetemi docens
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. László Ádám PhD, c. egyetemi tanár Dr. Gidai János PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2016

Bevezetés

A magzati fejlődési rendellenességek születés kori felismerése a mindennapi szülészeti gyakorlat egyik legváratlanabb és legszomorúbb területe. Természetesen a méhen belüli diagnózis időben történő felállításának igénye szakmai oldalról is evidencia, de talán még nagyobb az elvárás a tökéletes prenatális diagnosztikát illetően a várandósok, illetve az egész társadalom részéről. A rendellenességek patogenezisében - amint azt számos korábbi tanulmány is igazolta - a genetikai okoknak tulajdonítunk nagy szerepet, de a várandósság alatti anyai expozíciók is jelentős százalékban állhatnak a háttérben.

A veleszületett rendellenességek, más néven congenitalis anomaliák (CA) tágabb értelemben minden olyan normálistól eltérő, a születés kor már meglévő állapotot magukba foglalnak, amelyek akár már a születés kor, akár csak később kerülnek felismerésre. Ide kell sorolnunk pl. azokat a genetikailag determinált betegségeket is, melyek esetleg csak felnőttkorban manifesztálódnak, bár a szülészeti gyakorlatot elsősorban a születés kor már látható, jellemzően strukturális - morfológiai eltérések érintik.

A veleszületett rendellenességek közegészségügyi és egyben társadalmi jelentőségét előfordulásuk gyakorisága és természetesen az elváltozások súlyossága határozza meg. A CA-k - szűkebb értelmezés szerint is - 6-7%-os gyakoriságuk, illetve még a prenatális diagnosztikának köszönhető 3-5%-os születés kori előfordulásuk mellett is a vezető születés körüli halálokok közé tartoznak. A korai vetélések közel 15%-ában, az érett halvaszülések 50%-ában igazolható valamilyen magzati fejlődési rendellenesség, de a szelekciót túlélő magzatoknál is rendszeres az adaptációs zavar, aminek gyakran oka a méhen belüli növekedési elégtelenség. A morfológiai elváltozások jelentős része olyan állapotot jelent, ahol általában csak részleges gyógyulás valósítható meg, ezért a lehetséges okok feltárása és a - lehetőség szerinti - primer prevenció szükségessége megkérdőjelezhetetlen.

A megelőzés első szintjét, mely a betegség létrejöttének megakadályozására irányuló tevékenységet jelenti, a másodlagos (secundær) prevenció követi. Itt a felismert súlyos, illetve az étellel nem összeegyeztethetőnek vélelmezett és 24. terhességi hét alatti esetekben a várandósság művi megszakítása jöhet szóba. Jelenlegi jogi környezetünkben, igazolt CA esetén a terhesség annak bármely szakában megszakítható, de ha progresszív és egyben operálható az elváltozás, érdemes a cost-benefit elve alapján már a jó eséllyel életben tartható koraszülés tartományban kiemelni a magzatot. A harmadlagos (tercier) preventio a már kialakult állapot romlását, előrehaladását illetve az esetlegesen előforduló társbetegségeket, illetve szövődmények kialakulásának megelőzését célozza meg.

A CA-kat gyakoriságuk szerint három csoportba soroljuk, ezek nyilván korrelálnak klinikai súlyukkal is. Az 1 ezrelékes, illetve ennél nagyobb gyakorisággal előforduló Down-szindrómát, a veleszületett csípőficamot, lágyéksérvet, dongalábat, rejtettheréjűséget, kamrai szívsvényhiányt, ajakhasadékot, velőcső-záródási rendellenességet, húgycsőhasadékot és veleszületett gyomorkimenet-szűkületet a gyakori rendellenességek között tartjuk számon, míg a 0,1-0,99 ezrelékes tartományba mintegy 25 betegség tartozik. A többi, kb. 3000 leírt kórkép jelenti a 0,1 ezrelékes előfordulás alatti ritka kategóriát.

A veleszületett rendellenességek súlyosság szerinti osztályozásánál az úgynevezett minor anomáliák jelentik a túlnyomó többséget. Ezek tulajdonképpen olyan, az életminőséget nem befolyásoló, komolyabb egészségügyi következménnyel nem járó, apróbb, vagy szokatlan morfológiai megjelenések, melyek izolált előfordulás esetén leginkább normál variánsként aposztrofálhatók. Klinikai jelentőségük abban van, hogy együttes, időnként csoportos előfordulásuk esetén felhívják a diagnosztika figyelmét egy esetleges komolyabb kórképre, melynek kísérői, vagy egy szindróma esetén részesei lehetnek. Az enyhe és súlyos anomáliákat a gyógyításukhoz szükséges beavatkozás nagysága alapján osztályozzuk. A legkisebb arányban az étellel nem összeegyeztethető betegségek fordulnak elő.

A CA-k kórokainak jelentős része ismert. Akár öröklött, akár szerzett genetikai oka van az elsődlegesen kóros fejlődésnek, malformációról beszélünk. A disruptívot a primeren élettanilag fejlődő szerv teratogen bántalma jelenti, míg a normálisan fejlődő testrész (ritka, maternalis) mechanikai hatásra történő sérülését deformációnak nevezzük. Fentieknek megfelelően az eddig ismertté vált okok genetikai eredetűek, vagy kémiai-fizikai-biológiai környezeti bántalom következményei, illetve ezek együttes hatására multifaktoriális módon alakulnak ki.

A CA-k megjelenési formáját tekintve önálló, vagy izolált rendellenességről beszélünk, ha az elváltozás egy szervet vagy esetleg egy szervrendszert érint. A multiplex megbetegedések több, egymástól független szervet érintenek. Speciális formájuk a szindróma, amely több, függetlennek tűnő, de rendszerint és szinte kötelező jelleggel együtt előforduló fejlődési hibát foglal magába.

Célkitűzés

Kutató munkánk célja - a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) adatbázisának felhasználásával - három, a gasztrointesztinális (GI) traktust érintő veleszületett rendellenesség (izolált oesophagus atresia (IOA), infantilis hypertrophias pylorus stenosis (IHPS) és izolált anorectalis malformatio (IARM)), valamint a várandósság ideje alatti anyai tényezők közötti összefüggések felmérése és értékelése volt. Választ kerestünk arra, hogy a terhesgondozási dokumentumokban rögzített akut és krónikus anyai megbetegedéseknek és az azok kezelésében használt gyógyszereknek van-e bármilyen hatása az IOA, IHPS és IARM kialakulására. Különös tekintettel vizsgáltuk a folsav szerepét, mivel protektív hatása egyes rendellenességek kialakulása vonatkozásában korábbról jól ismert. Elemezni kívántuk továbbá a szociális-demográfiai háttér jelentőségét is. Alapvető kérdéseink a következők voltak:

1. Befolyásolja-e az anyai szociális státusz a magzati GI rendszer fejlődési rendellenességeit?
2. Az IOA eseteiben milyen anyai megbetegedések (akut és krónikus) állhatnak a háttérben?
3. Az IOA eseteiben milyen anyai gyógyszerexpozíciók állhatnak a háttérben?
4. Az IHPS eseteiben milyen anyai megbetegedések (akut és krónikus) állhatnak a háttérben?
5. Az IHPS eseteiben milyen anyai gyógyszerexpozíciók állhatnak a háttérben?
6. Az IARM eseteiben milyen anyai megbetegedések (akut és krónikus) állhatnak a háttérben?
7. Az IARM eseteiben milyen anyai gyógyszerexpozíciók állhatnak a háttérben?
8. Van-e bármilyen (védő)szerepe a magzati GI rendszer fejlődési rendellenességeinek kialakulásában a folsav szedésének?

Módszerek

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY)

Az első, teljes magyar népességet alapjául vevő, veleszületett rendellenességeket regisztráló adatbázist a VRONY-t 1962-ben alapították. Dr. Sárkány Jenő, a Heim Pál Gyermekkorház főigazgatójának javaslatára a magyar Egészségügyi Minisztérium – a világon először – rendeletben kötelezte az orvosokat a születéskor, illetve a csecsemők egy éves koráig felismert CA-k bejelentésére. A nyilvántartás vezetésével 1970-től Dr. Czeizel Endrét bízták meg, aki nagy hangsúlyt helyezett a nemzetközi elvárásokra, elsősorban a WHO irányelvekre.

A kötelező jellegű orvosi bejelentés miatt az adatbázis nagyon jó hatáskokkal rögzítette és rögzíti ma is a hazai CA-k előfordulását. A legtöbb ilyen esetet a szülészek és gyermekorvosok jelentik be, mivel Magyarországon a szülések nagy többsége kórházi körülmények között zajlik, szülész-nőgyógyász felügyelete mellett, ahol az újszülött ellátását gyermekorvosok végzik. Emellett nagy szerepük van a terápiába bevonásra kerülő különböző szakirányú gyermekgyógyászati intézmények, például gyermekkardiológiai járó- és fekvőbeteg intézetek orvosainak.

A csecsemőhalálozások esetén kötelező volt, míg a halva születettek esetében mintegy 80%-ban történt meg a boncolás a vizsgálati időszakban. Ezen eredmények, amennyiben veleszületett rendellenességet igazoltak, szintén bekerültek a VRONY adatbázisába. 1984 óta a magzati diagnosztikai centrumok is szolgáltatnak adatot az észlelt rendellenességekről, függetlenül a terhesség kimenetelétől. Az összes regisztrált eset alapján - beleértve az élve- és halvaszületéseket, valamint a megszakított terhességeket is 1980 és 1996 között a veleszületett rendellenességek prevalenciája 1000 kontroll esetre vonatkoztatva 35 volt és az összes rendellenesség mintegy 90%-a bejelentésre került a VRONY felé.

Bejelentésre kötelezettek

- 1) Szülészeti intézmények, ahol a rendellenes gyermekek születése történik
- 2) Gyermekgyógyászati intézmények, ahol a rendellenes gyermekeket kezelik
- 3) Kórbonctani intézmények. A rendellenességgel sújtott csecsemő-halottak és halvaszületések esetén a patológusok jelentenek, és a boncjegyzőkönyv részletes másolatát megküldik a VRONY részére

- 4) 1984-től a magzati diagnosztikai központokban felismert magzati rendellenességek is jelentéskötelezettek

A fejlődési rendellenességekkel született gyermekek szülei kérésének megfelelően a VRONY intézetében 1980 és 1996 között létrehozták ezen gyermekek és szüleik számára az évenként megrendezett szülői találkozókat. A VRONY munkatársai ezeken a találkozásokon a meglévő információkat a rendellenességekről, azok lehetséges okairól, és ismételt kialakulásuk valószínűségéről megosztották a szülőkkel. Két, külön erre specializálódott genetikus vizsgálta a szülőket és gyermekeket, a további kezelések szükségessége vonatkozásában. A fizikális vizsgálatok segítették a rendellenességek meglétének megerősítését, valamint további alcsoportokra való beosztását.

A Fejlődési Rendellenességek Eset-kontroll Felügyelete (FREKF)

Azon CA eseteket, beleértve az IOA-t, IHPS-t és IARM-ot is, melyek megfeleltek az alább felsorolt kritériumoknak, bevonták a FREKF-be.

- 1) Születés, vagy terhességmegszakítás után 3 hónapon belül bejelentették a VRONY felé.
- 2) Génmutáció, és kromoszóma rendellenesség nem volt igazolható a fejlődési rendellenesség hátterében.
- 3) Nem tartoznak azon három enyhe fokú rendellenesség közé (veleszületett csípőficam, congenitális ingualis hernia, nagy hemangioma), melyek kialakulásának tényezői jól ismertek, és klinikai jelentőségük kicsi.

A kontrollcsoportot olyan újszülöttekből állították össze, akiknél nem volt fejlődési rendellenesség, viszont megegyező neműek voltak, szüleik azonos földrajzi régióban laktak, és megegyező terhességi héten születtek.

Fontos megjegyezni, hogy bár a FREKF-et 1980-ban alapították, az adatgyűjtés 1997. évi változtatása óta a rögzített adatokat értekezésem megírásáig nem validálták. Ez a magyarázata annak, hogy miért e 17 év adatait dolgoztuk fel kutatásunkban. Az adatok három forrásból származtak:

1. Prospektív, terhesgondozói dokumentáció alapján.

A központ munkatársai levelet küldtek az érintett és a kontrollcsoportba beválasztott édesanyáknak, melyben leírták a vizsgálat lényegét, és arra kérték őket, hogy a saját maguk és magzatuk egészségi állapotára vonatkozó, várandósságuk során kapott leleteiket, a fejlődési rendellenesség detektálására vonatkozóan általuk ismert információkat, valamint terhesgondozói kiskönyvüket küldjék el az intézetnek. A dokumentumok begyűjtése jellemzően 4 héten belül meg is történt. Tekintettel arra, hogy Magyarországon a terhesgondozás gyakorlatilag kötelező, a kismamák közel 100%-a járt körülbelül 7 alkalommal ellenőrző vizsgálaton, a 6-8. terhességi héttől a szülésig bezárólag. A szülészek feladata az volt, hogy a terhesség ideje alatt a várandóست érintő összes betegséget, illetve az esetlegesen javasolt gyógyszereket és azok expozíciós időintervallumát feljegyezzék.

2. Retrospektív, édesanyák által adott információ alapján.

Előre elkészített kérdőívek és tájékoztatók, valamint beleegyező nyilatkozatok készültek, melyeket már a szülés után közvetlenül elküldtek az édesanyáknak. Ezekben a kérdőívekben főként a terhesség alatt jelentkezett betegségekre, szedett gyógyszerekre és táplálékkiegészítőkre irányultak a kérdések.

Az átlag \pm S.D. idő a terhesség vége és az információs csomag megérkezése között (beleértve a terhesgondozói kiskönyvet, zárójelentést, kérdőíveket és a beleegyező nyilatkozatokat) melyeket előre felbélyegzett válaszborítékban küldtek, az érintettek esetében $3,5 \pm 2,9$, míg a kontrollcsoportba tartozók között $5,2 \pm 2,1$ hónap volt.

3. Kiegészítő adatgyűjtés során.

A védőnők személyesen felkeresték azokat családokat, amelyek nem válaszoltak a megkeresésekre, segítettek nekik a kérdőívek kitöltésében, valamint összegezték a rendelkezésre álló terhesgondozási dokumentumaikat. Ezen adatgyűjtés legfőbb korlátját a megkereséseket zavarónak és aggályosnak minősítő kutatásetikai bizottság jelentette, ezért a védőnők mindösszesen 200 nem válaszoló és 600 további édesanyát tudtak meglátogatni.

Vizsgálataink során a STATA[®] szoftvert használtuk az elemzésekhez. Az anyai életkor és a paritás felméréséhez Student féle t-paraméteres próbát használtunk. Chi négyzet teszt segítségével elemeztük az édesanyák családi állapotára és munkahelyére vonatkozó adatokat. A határozott változók számításakor (terhességi szövődmények, anyai megbetegedések,

gyógyszerek és terhességi táplálékkiegészítők) a korrigált esélyhányadosokat (OR) 95%-os konfidencia-intervallumok (CI) mellett állapítottuk meg.

Az érintett édesanyák és a kontrollcsoport tagjainak összehasonlítására többváltozós feltételes logisztikus regressziós illesztési modellt alkalmaztunk. Emellett az anyai behatás eseteit a népességi adatokkal többváltozós, feltétel nélküli logisztikus regressziós modell segítségével hasonlítottuk össze, valamint az előzőekhez hasonlóan, korrigált OR-t számoltunk 95%-os CI-ra.

Eredmények

Az érintett CA-s esetek 96,3%-ától sikerült begyűjteni a szükséges információkat (84,4% válaszolt a kiküldött kérdőívekre, 11,9%-t a védőnői látogatás során sikerült elérni), valamint a kontroll esetek 83%-a adott választ (81,3 % a kérdőíveken, 1,7% a védőnői látogatások során).

Az édesanyák 98%-a aláírta a beleegyező nyilatkozatokat, így csak 2%-nál történt meg a személyes adatok megsemmisítése.

Izolált oesophagus atresia

Az IOA csoportban a FREKF adatai alapján 1980. és 1996. között 221 IOA eset fordult elő Magyarországon. Az IOA által érintett esetekben egyszer fordult elő halvaszülés és a vizsgált időszakban prenatalisan egyszer sem került felfedezésre IOA. 220 élveszületett esetből 30-at (13,6%) vizsgáltak a szülői találkozások során a VRONY-ban, és az eset-kontroll csoportba 356 alanyt vontak be a 221 érintett mellé. Bár eredetileg minden érintetthez 2 kontrollt rendeltek, a nem válaszolók miatt ez az arány 1,0:1,8 maradt. 1980. és 1996. között 2 138 151 élveszülés volt Magyarországon, melyet a 38 151 tagú populáció-kontroll csoport képviselt, ez a szülések 1,8%-ának felelt meg. Az anyák paritásbeli megoszlása szignifikáns különbséget mutatott, az érintettek között nagyobb számban fordultak elő primiparák.

A foglalkoztatottsági adatok alapján azt észleltük, hogy az érintettek csoportjában nagyobb arányban fordultak elő rosszabb szociális körülmények között élők. Felsőfokú végzettséggel rendelkező, vezető beosztású édesanyák a vizsgálati csoportban kisebb arányban (32,6%) fordultak elő, míg ez a megoszlás az eset-kontroll csoportban 42,4%, a populáció-kontrollban 38,5% volt. A betanított munkásként dolgozók, képzetlen, vagy háztartásbeli édesanyák aránya ennek megfelelően nagyobb volt (33,9%) a kontrollcsoportban kapott (28,4%) és a populáció-kontrollban megfigyelt (28,0%) értékekhez képest.

Az akut megbetegedések közül csak a légúti betegségek esetében figyeltünk meg magasabb kockázatot az IOA kialakulására. Ebből a 7 esetből 4 édesanyának zajlott le mandulagyulladás, 1-1 esetben pedig arcüreggyulladás, gégegyulladás, hörgőgyulladás fordult elő a terhesség során.

A krónikus betegségeknél csak az esszenciális magas vérnyomás bizonyult gyakoribbnak, ezt 22 esetben (10,0%) jegyezték fel, míg az eset-kontroll csoportban összesen 13 esetben

igazolódott (3,7%; OR 95% CI:2,1, 1,2-3,8). A populáció-kontroll csoportban 1579 esetben fordult elő esszenciális magasvérnyomás (4,1%; OR 95% CI 2,4, 1,6-3,8).

A gyógyszeres terápiát illetően a populáció-kontrollhoz viszonyítva csak egy gyógyszer, a nifedipin mutatott összefüggést az IOA kialakulásának kockázatával (OR 95% CI:3,12, 1,45-6,71), míg a folsav szedése a kritikus időszakban nem bírt jelentőséggel.

Infantilís hypertrophias pylorus stenosis

A vizsgált időszakban 241 élve született izolált IHPS esetet regisztráltak a FREKF adatbázisában. A 241 esetből 206 (85,5%) volt fiú. A kontrollcsoportba 357 eset került, melyből 303 volt fiú (84,9%). Bár minden esethez itt is először két kontroll esetet választottak, a nem válaszolók miatt ez az arány 1,0:1,5-re csökkent.

A heveny és a krónikus anyai megbetegedések elemzése is a terhességi kiskönyvek orvosi bejegyzései alapján történtek. Míg az akut betegségek esetében jelentős ok-okozati összefüggést nem találtunk, addig a pajzsmirigy betegségeit gyakoribbnak észleltük az érintett édesanyák körében. Ez a betegség mindösszesen 4 esetben fordult elő, de fontos megemlíteni, hogy 3 közülük a pajzsmirigy túlműködése volt (1,2%), melynek gyakorisága a kontrollcsoportban 0% volt, míg a populáció-kontrollban is csupán 0,4%-nak mutatkozott. Két édesanyánál a hipertireózis jelen volt a terhesség első hónapjában is (fogantatás előtt is fennált), míg egyikük esetében a 3. hónapban jelentkezett. E várandósok gyógyszeres kezelésben nem részesültek.

A 22 gyógyszer közül, melyet legalább 5 édesanya szedett várandóssága alatt, egyedül a nalidixsav mutatott erős összefüggést az IHPS-sel (OR 95%CI 6,53 3,03-14,06).

Izolált anorectalis malformatio

A FREKF-ben regisztrált 231 IARM eset közül 28 alkalommal (12,1%) végeztek további vizsgálatokat a szülői találkozások kapcsán, a VRONY intézetében. Ezen esetek közül egyszer sem fordult elő halvaszülés, és az IARM diagnózisát egyik esetben sem sikerült intrauterin megállapítani. Az így kapott 231 élve született IARM esethez 361 kontroll pácienszt választottak. Az eredendően 1,0:2,0-re tervezett arány a bevonásra kiválasztott eset-kontrollok együttműködési hiánya miatt végül 1,0:1,6 lett. A populáció-kontroll csoportot továbbra is az 1980. és 1996. között születettek 1,8%-a, azaz 38.151 fő jelentette.

Általánosságban elmondható, hogy az IARM kialakulása szempontjából kritikus időben jelentkező akut anyai betegségek nem hozhatók kapcsolatba az IARM megjelenésének szignifikáns emelkedésével. Ez alól 2 kivételt találtunk: a gasztrointesztinális traktust (GIT)

és húgyutakat (UT) érintő akut betegségeket. Az esetcsoportból négy anyának volt akut GIT betegsége, de csak 2-nek volt gyomor/nyombélgulladás a kritikus időszakban. Az orvosi dokumentációban feljegyzésre kerülő, a második gesztációs hónapban jelentkező UT-t érintő betegségek az IARM kockázatának emelkedésével jártak (OR 95%CI 3,36 1,24-9,15). Az 5 esetből 2 anyának hólyaggyulladás, 2-nek vesekövessége, egynek pedig vesegyulladás jelentkezett.

Az anyákat érintő krónikus betegségeket tekintve nem volt különbség az esetcsoport, eset-kontroll csoport, és populációs kontrollok között.

Következtetések

Elvégzett elemző vizsgálataink alapjául a FREKF adatbázisa szolgált, amely egy nemzetközi vonatkozásban is kiemelkedő nagyságrendű, etnikailag homogénnek tekinthető magyar (kaukázusi) populációt foglal magába. Mindhárom megvizsgált újszülöttkori fejlődési rendellenesség (IOA, IHPS, IARM) diagnózisának megbízhatósági aránya is igen magas tekintettel arra, hogy az adatgyűjtők jól regisztrált orvosi dokumentációból dolgoztak munkájuk során, és az eseteknek kb. 1/10-ét személyesen is ellenőrizték és vizsgálták a szülői vizitek alkalmával. A FREKF adatbázisában szereplő esetek diagnózisai ilyen módon $3,5 \pm 2,1$ hónap különbséggel megerősítésre kerültek. Következtetéseink levonása céljából a vizsgálatokban a terhesség során a várandósokat érintő összes akut és krónikus betegséget, minden általuk szedett gyógyszert és táplálék kiegészítőt összesítettünk ambuláns lapjaik és a terhesgondozói kiskönyvek feljegyzései alapján, melyek prospektív orvosi adatokkal láttak el bennünket. A megbízhatónak vélt széles adatbázis és a korrekt, világos eredményekre törekvő matematikai analízis mellett is voltak azonban torzításra alkalmas pontjai vizsgálatainknak. A várandósokat érintő akut megbetegedések és a szedett táplálékkiegészítők feljegyzése az anyai emlékezet (retrospektív adatok) alapján történt, melynek nyilván számos torzító tényezője lehet.

Mindazonáltal az adatbázis teljes feldolgozását követően a következő új megállapításokat tettük:

1. Az anya szociális státusza és paritása negatív korrelációt mutatott az izolált oesophagus atresia előfordulásával.
2. A várandósság alatt kialakult akut légúti fertőzések esetében emelkedett az IOA kialakulásának kockázata.
3. Az anyai magas vérnyomás nifedipinnel történő kezelése esetén emelkedett az IOA kialakulásának kockázata.
4. A várandósság során fennálló anyai pajzsmirigy túlműködés emeli az IHPS kialakulásának kockázatát.
5. A várandósság idején szedett nalidixsav (Nevigramon) esetén emelkedik az IHPS kialakulásának kockázata.
6. Az anyai akut húgyúti infekció emeli az IARM kialakulásának kockázatát.
7. A várandósság első trimeszterében szedett folsav a vizsgált három betegség egyikének kialakulási kockázatát sem csökkenti (ellentétben az ismert velőcsőzáródási-, szív-, és húgyúti fejlődési rendellenességekkel).

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

1. **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 Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(9):804-13. doi: 10.1002/bdra.23383.
IF: 2,089
2. **Vermes G**, László D, Czeizel AE, Ács N. Maternal Factors in the Origin of Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis - a Population-based Case-control Study. *Congenit Anom (Kyoto).* 2016;56(2):65-72. doi: 10.1111/cga.12134.
IF: 1,083
3. **Vermes G**, László D, Mátrai Á, Czeizel AE, Ács N. Maternal factors in the origin of isolated anorectal malformations - a population-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(14):2316-21. doi:10.3109/14767058.2015.1085014.
IF: 1,367
4. **Vermes G**, László D, Czeizel AE, Ács N. Birth outcomes of patients with isolated anorectal malformations - a population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto).* 2016;56(1):41-5. doi: 10.1111/cga.12130.
IF: 1,083
5. **Vermes G**, Mátrai Á, Czeizel AE, Ács N. Birth outcomes of male and female patients with infantile hypertrophic pyloric stenosis - a population-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1777-82. doi: 10.3109/14767058.2015.1063606.
IF: 1,367

A dolgozat témájához nem kapcsolódó, angol nyelvű közlemények:

1. **Vermes G**, Acs N, Szabó I, Langmár Z, Járay B, Bánhidly F. Simultaneous bilateral occurrence of a mixed mesodermal tumor and cystadenocarcinoma in the ovary. *Pathol Oncol Res.* 2004;10(2):117-20.
2. **Vermes G**, Bánhidly F, Acs N. The effects of remifemin on subjective symptoms of menopause. *Adv Ther.* 2005 Mar-Apr;22(2):148-54.
IF: 0,667
3. Arányi Z, Polyák I, Tóth N, **Vermes G**, Göcsei Z. Ultrasonography of sciatic nerve endometriosis. *Muscle Nerve.* 2016 Apr 22. doi: 10.1002/mus.25152.
IF: 2,283

A dolgozat témájához nem kapcsolódó, magyar nyelvű közlemények:

1. **Vermes G.** Fogamzásgátlás más gyógyszerekkel együtt. Praxis 1999:8 jun:51-58.
2. Ács N, Mericli M, **Vermes G**, Langmár Z. Menopauzális hormonterápia – érvek és ellenérvek. Csaláadorvosi Fórum 2004:3:29-34.
3. Ács N, Mericli M, **Vermes G**, Langmár Z. A progesztagének szerepe és hatásai menopauzális hormonterápia során. Ca és Csont 2004:7(2):35-42.
4. **Vermes G**, Bánhidly F, Ács N. A Remifemin (izopropanolos Cimicifuga racemosa extractum) hatása a változókorú szubjektív panaszokra Magyar Nőorvosok Lapja 2004:67(5):307-312.
5. **Vermes G**, Ács N, Szabó I, Járny B, Bánhidly F. Rosszindulatú kevert mesodermális daganat és serosus cystadenocarcinoma együttes előfordulása petefészekben. Magyar Nőorvosok Lapja 2005;68:195-9.

Könyvrészletek:

1. Siklósi Gy, Gimes G, Olajos F, **Vermes G**. Changes of serum levels of steroid and hyphophyseal hormones in the luteal phase after clomiphene citrate treatment. Advances in Steroid Analysis. Akadémiai kiadó, Bp.1993.
2. Kaptay G, **Vermes G**. Interfacial forces: classification, Encyclopedia of Surface and Colloid Science, Taylor & Francis, 2009, pp.1-19, doi: 10.1081/E-ESCS-120044936.