

## Szülői foglalkozási expozíciók szerepe a veleszületett szívrendellenességek kialakulásában

Article review: The role of parental occupational exposures in the development of congenital heart defects

<b>Ismertető:</b>	Fazekas-Pongor Vince, Csáky-Szunyogh Melinda, Pártos Katalin, Dósa Norbert, Péntes Melinda
<b>Ismertetett cikkek:</b>	Fazekas-Pongor, V., Csáky-Szunyogh, M., Fekete, M., Mészáros, Á., Cseh, K., & Péntes, M. (2021). Congenital heart diseases and parental occupational exposure in a Hungarian case-control study in 1997 to 2002. <i>Congenital Anomalies</i> , 61(2), 55-62. <a href="https://doi.org/10.1111/cga.12401">https://doi.org/10.1111/cga.12401</a> Fazekas-Pongor, V., Fekete, M., Csáky-Szunyogh, M., Cseh, K., & Péntes, M. (2021). Parental occupational exposure and congenital heart diseases in a Hungarian case-control study. <i>International Archives of Occupational and Environmental Health</i> , 94(3), 515-527. <a href="https://doi.org/10.1007/s00420-020-01589-4">https://doi.org/10.1007/s00420-020-01589-4</a>
<b>Kulcsszavak:</b>	veleszületett szívrendellenesség; foglalkozási expozíció; endokrin diszruptor; eset-kontroll vizsgálat
<b>Keywords:</b>	congenital heart disease; occupational exposure; endocrine disruptor; case-control study

Beküldve: 2023. 07. 18. | Elfogadva: 2023.11.29. | doi: <https://doi.org/10.24365/ef12106>

### BEVEZETÉS

Az utóbbi 50 évben ugrásszerűen megemelkedett az előállított vegyszerek és kémiai vegyületek száma (Gorini et al., 2014). Mára már több mint 10 millió különböző vegyi anyagot tartanak számon, ebből hozzávetőlegesen 100 000 anyaggal találkozik az ember a mindennapjai során (Tomba, 2020). Becslések szerint ezen anyagok csupán felének vizsgálták meg az emberi szervezetre kifejtett hatását, és csak 8%-uk esetében végeztek olyan kutatásokat, amelyekben a vegyszerek gyermekekre és magzatokra kifejtett hatását vizsgálták volna (Gorini et al., 2014).

Az ember számos vegyszerrel találkozik foglalkozása során, amelyek ráadásul nem vagy csak ritkán fordulnak elő a munkahelyén kívül. Ezért is összpontosít számos kutatás a foglalkozás szerepére az egyes betegségek, így például a veleszületett rendellenességek kialakulásában. A vizsgálatok szerint bizonyos foglalkozások esetében előforduló kémiai anyagok fokozhatják a veleszületett rendellenességek előfordulását (Snijder et al., 2012). Az anyai expozíciót vizsgálva ezen kutatások azt találták, hogy például az egészségügyi dolgozók gyermekei körében

gyakrabban fordul elő az agyvelő hiánya, a főverőér szűkülete, valamint a nemi szervek és húgyutak fejlődési rendellenessége; a bőriparban dolgozók, takarítók vagy gondnokok körében az ajakhasadékok; a mezőgazdasági munkások körében az ajak-szájpadhasadék mellett a nyitott velőcső, valamint a végtagok fejlődési rendellenességei; a nehézfémekkel foglalkozók körében pedig a neurális cső rendellenességei és a veleszületett szívrendellenességek (Shi & Chia, 2001). Az apai foglalkozás legalább olyan fontosnak tűnik a veleszületett rendellenességek kialakulása szempontjából, mint az anyai foglalkozása. Gondnokok utódjai körében például gyakoribb az agyvérzés, a kamrai sövényhiány és a Down-szindróma; a tűzoltók utódjai körében az ajakhasadék, a veleszületett szívrendellenességek, valamint a húgycsőhasadék; az autóiiparban dolgozók utódjai körében a gyomor-bélrendszert érintő fejlődési rendellenességek; míg a festékiparban foglalkoztatottak, az ékszerkészítők, a hegesztők és az ácsok utódjai körében a veleszületett szívrendellenességek előfordulása magasabb (Chia & Shi, 2002).

Globálisan az újszülöttek 3–6%-a jön világra valamilyen veleszületett rendellenességgel, amelyek közül leggyakoribbak a szívrende-

nességek (Gorini et al., 2014; World Health Organization, 2020; Center for Disease Control and Prevention, 2021), amelyek összességében az élve születtek ~1%-át érintik, és az egy év alatti halálzásának a 30%-áért lehetnek felelősek (Gorini et al., 2014). Az Európai Unióban működő EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins) – amely 21 tagország veleszületett rendellenesség regisztereinek eredményeit összegezi – megállapította, hogy a veleszületett szívrendellenességek születési prevalenciája 1980 óta folyamatosan növekszik (Morris et al., 2018). Magyarországon a kiindulási értékhez képest 12%-os emelkedés figyelhető meg valamennyi veleszületett szívrendellenesség esetében. Az egyes altípusok közül a sövényhiányok száma majdnem 20%-kal, a Fallot-tetralógia (négy szívfejlődési rendellenesség összetett együttállása) pedig közel 15%-kal emelkedett meg, ráadásul – az európai tendenciákkal ellentétben – a nyitott Botallo-vezeték is hozzávetőlegesen 5%-os növekedést mutatott (Morris et al., 2018). Bár a megfigyelt tendenciákért a javuló diagnosztikai eszközök, valamint a vizsgálat kezdetén a hazánkban mért alacsonyabb gyakoriság (prevalencia) lehet a felelős, mégis keresni kell a megfigyelt esetszám-növekedés hátterében húzódó genetikai, életmódbeli és környezeti faktorokat (Botto & Correa, 2003; Morris et al., 2018).

A magzati szívfejlődés a várandósság első trimeszterének végére fejeződik be, vagyis ebben az időszakban a magzatot érő különböző károsító hatások kedvezőtlenül befolyásolhatják a szív fejlődését (Gorini et al., 2014). A jelenlegi tudásunk szerint a veleszületett szívrendellenességek 20%-át okozza valamilyen ismert tényező, a többi etiológiája ismeretlen, de feltételezhető a genetikai tényezők és a környezeti expozíció bonyolult kölcsönhatásának a szerepe, ami többek között a DNS szerkezetében, a DNS-metiláció, a hisztonok és a nem kódoló mikroRNS-ek szintjén valósul meg (Dietz, 1994; Gorini et al., 2014). Mindezek mellett a szülők szociodemográfiai jellemzői – például az előrehaladottabb életkor, alacsonyabb szocioökonómiai helyzet –, fertőző (pl. rubeola) és nem fertőző betegségei (pl. elhízás, cukorbetegség), legális és illegális szerhasználat, gyógyszerhasználat, a légszennyező anyagok (pl.  $PM_{2,5}$ ,  $PM_{10}$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2$ ) és az ivóvíz egyes összetevői is növelhetik a veleszületett szívrendellenességek kialakulásának kockázatát (Botto et al., 2001; Broussard et al., 2011; Czeizel et al., 2001; Grazuleviciene et al., 2013; Jenkins et al., 2007; Nicoll, 2018; Nieuwenhuijsen

et al., 2009; Paterno et al., 2017; Reefhuis et al., 2011; Rudnai et al., 2014; Yang et al., 2015; Yu et al., 2014). Érdemes külön kiemelni az endokrin diszruptorok teratogén hatását. Az endokrin diszruptorok olyan kémiai vegyületek, melyek az emberi szervezetben a hormonreceptorokhoz kapcsolódva képesek megzavarni a hormonrendszer működését (Csaba, 2017), de emellett oxidatív károsodást, epigenetikai elváltozásokat is okozhatnak, valamint befolyásolhatják a sejtszintű méregtelenítést, a programozott sejthalált és a mitokondriumok energiatermelését (Jacobs et al., 2017; Nicoll, 2018; Tompa, 2020). Ha mind ezen hatások a magzat fejlődése során jelentkeznek, úgy lényeges károsodások alakulhatnak ki, amelyek magzatelhaláshoz, veleszületett rendellenességek, szellemi elmaradottság vagy valamilyen funkciózavar megjelenéséhez vezethetnek (Tompa, 2020).

Magyarországon a veleszületett rendellenességek hat évtizede bejelentendő betegségeknek számítanak, és az adatokat a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) gyűjti, rögzíti és elemzi (NNK, 2015). Kezdetben az egy éves kor előtt felismert veleszületett rendellenességek, majd később a szülés előtti diagnosztika során azonosított rendellenes magzatok kerültek bejelentésre, míg 2015-től a magzati kortól élethosszig tartó esetregisztrációval bővült a VRONY (NNK, 2015). A veleszületett rendellenességek kialakulásának okai az úgynevezett Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorozása (VREKM) adatbázisból kutathatók, aminek esetei a VRONY-ból származnak. A VREKM-ben minden beválogatott veleszületett rendellenesség esethez további három egészséges kontrollt illesztettek meghatározott szempontok szerint (Mavrogenis, 2017).

Számos foglalkozásban érheti a dolgozókat endokrin diszruptorokkal való expozíció, amely fokozhatja a veleszületett szívrendellenességek előfordulását az utódjaik körében. Ezt két hazai cikk is vizsgálta már (Fazekas-Pongor, Csáky-Szunyogh, et al., 2021; Fazekas-Pongor, Fekete, et al., 2021), így jelen cikkismertetés célja összefoglalni ezen két publikáció eredményeit, amelyek a VREKM adatait felhasználva vizsgálták, hogy a szülők foglalkozása milyen összefüggésben áll az utódok körében megjelenő veleszületett szívrendellenességekkel.

## MÓDSZERTAN

Az ismertetésre kerülő cikkek a VREKM-be 1997–2002, illetve a 2007–2008 években rögzített esetek adataira támaszkodnak, mivel ezen két időszak során került részletesebb feltárára a szülők foglalkozása. Az esetek és kontrollok 1:3 arányban vannak illesztve születési év, nem és a lakhely településének nagysága alapján. A szerzők megvizsgálták, hogy a szülők foglalkozása hogyan áll összefüggésben az egyben vizsgált veleszületett szívrendellenességekkel, illetve a következő altípusokkal külön-külön: kamrai sövényhiány, pitvari sövényhiány, jobb kamra kiáramlási akadályok [pulmonális atrézia, pulmonális szűkület, pulmonális billentyűk szűkülete, pulmonális billentyűk atréziája és Fallot-tetralógia], bal kamra kiáramlási akadályok [aortabillentyűk szűkülete, aorta szűkülete, aorta atréziája és coarctatio aortae], illetve nyitott Botallo-vezeték. A szülők foglalkozással kapcsolatos változóit a szerzők a Foglalkozások Egységes Osztályozási Rendszere (FEOR) alapján kódolták (Cseh et al., 2014) aszerint, hogy előfordulhat-e vagy sem az adott szülői foglalkozásban endokrin diszruptorokkal (kártevőirtó szerekkel vagy másnéven peszticidekkel, poliklórozott szerves vegyületekkel, ftalátokkal, alkilfenolokkal, bifenolokkal, nehézfémekkel, oldószerrel) történő expozíció (Hadkhale et al., 2017; Van Tongeren et al., 2002). A 2007–2008. évi vizsgálatban emellett rendelkezésre állt a szülők önbevalláson alapuló foglalkozási expozíciója is, mégpedig a következő anyagcsoportokra vonatkozóan: kártevőirtó szerek, műanyagok, nehézfémek, oldószer, illetve egyéb anyagok. Az esetek és kontrollok összehasonlításához egy-, illetve többváltozós logisztikus regressziót végeztek. Az elemzés módszertanának részletes leírása Fazekas-Pongor és mtsai publikációiban olvashatók (Fazekas-Pongor, Csáky-Szunyogh, et al., 2021; Fazekas-Pongor, Fekete, et al., 2021).

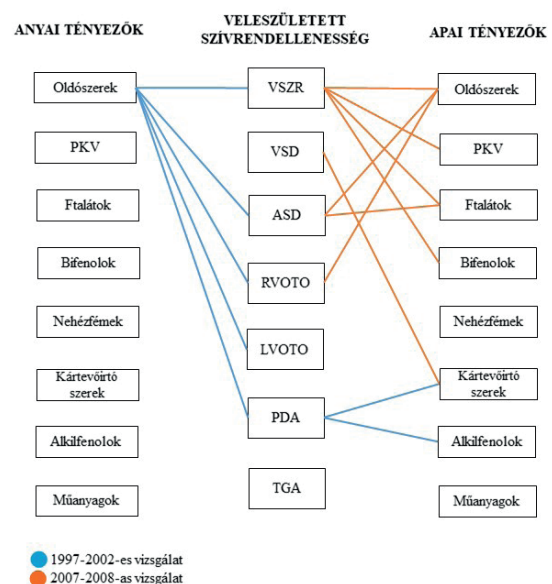
## EREDMÉNYEK

Az 1997–2002. évi eset-kontroll vizsgálatban ( $n_{\text{eset}}=2263$ ,  $n_{\text{kontroll}}=6789$ ) Fazekas-Pongor és mtsai kapcsolatot találtak az anyai oldószer expozíció és az összevontan vizsgált veleszületett szívrendellenességek között, továbbá a pitvari sövénydefektusok, a jobb és bal kamrai kiáramlási akadályok, valamint a nyitott Botallo-vezeték altípusok esetében. Az apai hatások-

ról elmondható, hogy a kártevőirtó szerekkel és alkilfenolokkal történő expozíciók csak a nyitott Botallo-vezeték előfordulásával mutattak szignifikáns összefüggést (Fazekas-Pongor, Csáky-Szunyogh, et al., 2021; Fazekas-Pongor, 2022).

A 2007–2008. évi adatokat vizsgáló cikk eredményei alapján elmondható ( $n_{\text{eset}}=577$ ,  $n_{\text{kontroll}}=1731$ ), hogy egyetlen anyai tényező sem mutatott szignifikáns kapcsolatot az összevontan vizsgált veleszületett szívrendellenességekkel. Az apai hatások közül a poliklórozott vegyületekkel, ftalátokkal, bifenolokkal és oldószerrel történő expozíciók emelték szignifikánsan az összevontan vizsgált veleszületett rendellenességek esélyét. Az apai kártevőirtó szer expozíció továbbá növelte a kamrai sövénydefektusok előfordulását, míg az apai ftalát- és oldószer-expozíciók növelték a pitvari sövénydefektusok előfordulását. Az apai oldószer-expozíció emellett a jobb kamrai kiáramlási akadályokkal is szignifikáns összefüggésben állt. Az eredményeket az 1. ábra foglalja össze (Fazekas-Pongor, Fekete, et al., 2021; Fazekas-Pongor, 2022).

**1. ábra:** Az 1997-2002-es (kék színnel) és a 2007-2008-as vizsgálat (narancssárga színnel) szignifikáns eredményeinek összegzése



*Forrás: saját szerkesztés*

*Rövidítések: ASD: pitvari sövénydefektus; LVOTO: bal kamrai kiáramlási akadály; PDA: nyitott Botallo-vezeték; PKV: poliklórozott szerves vegyületek; RVOTO: jobb kamrai kiáramlási akadályok; TGA: nagyartériák transzpozíciója; VSD: kamrai sövénydefektus; VSZR: veleszületett szívrendellenességek.*

## MEGBESZÉLÉS

Összességében elmondható, hogy az ismertetett két cikk kapcsolatot talált egyes szülői endokrin diszruptorokkal történő expozíciók és a veleszületett rendellenességek, illetve azon belül egyes altípusok előfordulása között. A megbeszélés során elsősorban azokat az endokrin diszruptorokat foglaljuk össze, amelyek más cikkekben is fokozták a veleszületett szívrendellenességek megjelenését, így például a kártevőirtó szerek, poliklórozott szerves vegyületek, ftalátok, alkilfenolok, bifenolok és oldószerek.

A kártevőirtó szerekkel történő foglalkozási expozíció leginkább a mezőgazdasági munkavállalókat érinti, akik a kártevőirtó szerek előkészítése, valamint a permetezés és az ehhez használt eszközök tisztítása során nagyobb koncentrációban exponálódnak ezekkel az anyagokkal (Damalas & Koutroubas, 2016). Korábbi vizsgálatokkal egybehangzóan, az ismertetett cikkek is kapcsolatot találtak az apai kártevőirtó szerrel történő expozíció és a nyitott Botallo-vezeték, valamint a kamrai sövénydefektusok előfordulásával (Carmichael et al., 2014; El-Helaly et al., 2011; Fazekas-Pongor, Csáky-Szunyogh, et al., 2021; Fazekas-Pongor, Fekete, et al., 2021; Fazekas-Pongor, 2022; Rappazzo et al., 2016). Az ismertetett két cikkben a kártevőirtó szerrel történő expozíció különösen férfiak körében volt gyakoribb. A kártevőirtó szerek a férfi reprodukív rendszerre komplex módon hatnak: egyrészt a spermiumok differenciálódási folyamatának teljes spektrumát képesek befolyásolni, másrészt örökítőanyagára is hatással vannak, pl. DNS-töréseket, kromoszómák számbeli elváltozását, mikronukleóluszok sérülését okozhatják (Bolognesi, 2003; Bretveld et al., 2007; Fazekas-Pongor, 2022; Perry, 2008).

Az ismertetett cikkek megerősítik azokat a vizsgálatokat, amelyek kimutatták, hogy egyes veleszületett szívrendellenesség-altípusok, mint például a kamrai sövénydefektusok előfordulása gyakoribb, amennyiben a szülők perikonceptiónálisan kapcsolatba kerültek poliklórozott szerves vegyületekkel (Nicoll, 2018). A poliklórozott szerves vegyületekkel történő expozíció leginkább az elektroműszereseket és elektromos berendezésekkel dolgozókat érintheti (Fazekas-Pongor, Fekete, et al., 2021; Fazekas-Pongor, 2022). Ezek a vegyületek ugyanis gyakran fordulnak elő elektromos vezetékek szigetelésében,

transzformátorokban, feszültség szabályozókban, áramsűrítőkben vagy elektromágnesekben (United States Environmental Protection Agency, 2019). Miután a poliklórozott vegyületek fokozhatják a kromoszóma-aberrációkat és DNS-töréseket (Ludewig & Robertson, 2013), így hozzájárulhatnak a veleszületett szívrendellenességek kialakulásához is.

Az ismertetett cikkek eredményeihez hasonlóan más vizsgálatokban is azonosították már a szülők ftalát-expozíciója és az utód veleszületett sövénydefektusa közötti kapcsolatot (Nicoll, 2018). A ftalátokat leggyakrabban műanyagok lágyítására alkalmazzák, de kozmetikumokban, festékekben és építkezési anyagokban is előfordulnak, ami magyarázhatja a veleszületett szívrendellenességek gyakoribb előfordulását például kozmetikusok, fodrászok, elektromos berendezésekkel foglalkozók vagy szobafestők-mázolók körében (Bergman et al., 2013; International Agency for Research on Cancer, 2012; Pecht et al., 2018).

Az alkilfenolok gyakori összetevői az ipari tisztítószernek, de egyes esetekben előfordulhatnak háztartásokban használt tisztítószerekben, festékekben vagy éppen kártevőirtó szerekben, illetve éttermekben használt detergenszekben is (Acir & Guenther, 2018; Dunagan et al., 2011; Peremiquel-Trillas et al., 2019). A két részletezett cikk eredményei alapján az alkilfenol-expozíció leginkább a mezőgazdasági dolgozók, festők és vendéglátóipari egységekben foglalkoztatottak között fordult elő. Az apai alkilfenol-expozíció és a nyitott Botallo-vezeték között – csakúgy, mint más tanulmányban – a szerzők is összefüggést találtak (Nicoll, 2018).

A bifenolok leggyakrabban a műanyagokban fordulnak elő, többek között a fogászatban is használt egyes kompozitokban, lehetséges magyarázatot adva Fazekas-Pongor és mtsai fogorvosokkal és fogtechnikusokkal kapcsolatos megfigyeléseire (Fleisch et al., 2010; Vandenberg et al., 2007). Emellett a bifenolokat gyakran alkalmazzák vivőanyagokként is a különböző hajfestékekben, ami megmagyarázhatja az ismertetett cikkekben megfigyelt veleszületett szívrendellenességekkel kapcsolatos gyakoribb előfordulást a fodrászok körében is (Turesky et al., 2003). Az elektronikus berendezésekben használt égéskeltők is tartalmazhatnak halogénezett bifenolokat (Diamanti-Kandarakis et al., 2009; Sharma et al., 2019), amik az ezekkel foglalkozó apák körében

oxidatív stresszt képesek okozni, ami DNS-törésekhez vagy a hímvarsejtekben mutációkhoz vezethet, valamint megzavarhatja a DNS-javító mechanizmusokat, illetve epigenetikai változásokat is okozhat a spermiumokban (Aitken et al., 2003; Lombó et al., 2019; Sharma et al., 2019).

Az olyan oldószerekkel, amik például toluolt, alifás-, aliciklikus-, valamint aromás szénhidrogéneket tartalmaznak, leggyakrabban festők és lakkozók kerülnek kapcsolatba a munkájuk során (Hadhale et al., 2017), de előfordulnak a műanyag-előállításban, tisztítószerekben, illetve cipőkészítéshez használt ragasztókban is (International Agency for Research on Cancer, 2017; Gerster et al., 2014; Rastogi, 1992). Az ismertetett két kutatásban az anyai és apai oldószerezpozíció egyaránt növelte a veleszületett szívrendellenességek kockázatát. Az oldószerezpozíció leginkább a cipőelőállítással foglalkozók, elektroműszerész, műanyag-feldolgozó, mosónő és vasalónő munkakörben foglalkoztatottak, festők és lakkozók körében fordult elő, illetve fodrászok körében is. A fodrászok számos olyan vegyszerrel dolgoznak, amelyek az utódnemzés szempontjából káros hatásúak – például a benzol, toluol, metoxipropanol – és oxigéngyökök által indukált DNS-károsodást, a DNS-javító mechanizmusok megzavarását és DNS-metilációt (a DNS építőköveinek nevezett nukleotidok módosításai metilcsoportok által) is okozhatnak (McHale et al., 2012; Ronda et al., 2009). Bár a fodrászok körében mért vegyi anyagok egyenként nem feltétlenül haladják meg az előírt szinteket, ez az alacsony, de folyamatos expozíció mégis hatással lehet az emberi szervezet genetikai állományára (Ronda et al., 2009).

Ráadásul, miután a fodrászok számos anyaggal találkoznak mindennapjaik során, ezen anyagok akár additív, de akár szinergista módon is hathatnak egymásra (Ronda et al., 2009).

## AJÁNLÁSOK A HAZAI SZAKEMBEREK SZÁMÁRA

Összefoglalásként elmondható, hogy az ismertetett cikkekben azonosításra kerültek olyan foglalkozások, mint például elektroműszerész, műanyag-feldolgozó, mezőgazdasági és vendéglátóipari munkakörök, festő, fodrász, fogorvos és fogászati technikus, amelyek mind hajlamosíthatnak az utódokban a veleszületett szívrendellenességek kialakulására. A megfelelő munkahelyi kémiai biztonsági és munkahigiénés szabályok betartásával csökkenteni lehetne a munkavállalók endokrin diszruptorokkal történő expozícióját. Különösen fontos lenne egyes veszélyeztetett munkahelyek és munkavállalók folyamatos, környezeti és biológiai monitorozása. A várandósgondozás során egyes betegségek jelenléte vagy gyógyszerek szedése részletesebb kivizsgálás indikációja lehet, így akár egyes foglalkozások is hasonló figyelemfelkeltő hatással rendelkezhetnének. A várandósság alatti szűrővizsgálatok során nagyobb hangsúlyt kellene fektetni a szülők foglalkozási anamnézisére, illetve bizonyos munkakörben foglalkoztatott szülők esetében a szűrővizsgálatok során indokolt lehet magzati szív-ultrahangvizsgálat készítése is, ami elősegíthetné a veleszületett szívrendellenességek korai felismerését.

## HIVATKOZÁSOK

Acir, I. H., & Guenther, K. (2018). Endocrine-disrupting metabolites of alkylphenol ethoxylates - A critical review of analytical methods, environmental occurrences, toxicity, and regulation. *Sci Total Environ*, 635, 1530-1546. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.079>

Aitken, R. J., Baker, M. A., & Sawyer, D. (2003). Oxidative stress in the male germ line and its role in the aetiology of male infertility and genetic disease. *Reprod Biomed Online*, 7(1), 65-70. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61730-0](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61730-0)

Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K., Zoeller, T. R., & Organization, W. H. (2013). *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012*. World Health Organization. Elérve 2023.07.13. innen <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505031>



- Bolognesi, C. (2003). Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutat Res*, 543(3), 251-272. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(03\)00015-2](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(03)00015-2)
- Botto, L. D., & Correa, A. (2003). Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Progress in Pediatric Cardiology*, 18(2), 111-121. [https://doi.org/10.1016/S1058-9813\(03\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S1058-9813(03)00084-5)
- Botto, L. D., Loffredo, C., Scanlon, K. S., Ferencz, C., Khoury, M. J., Wilson, P. D., & Correa, A. (2001). Vitamin A and cardiac outflow tract defects. *Epidemiology*, 12(5) 491-496. <https://doi.org/10.1097/00001648-200109000-00005>
- Bretveld, R., Brouwers, M., Ebisch, I., & Roeleveld, N. (2007). Influence of pesticides on male fertility. *Scand J Work Environ Health*, 33(1), 13-28. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1060>
- Broussard, C. S., Rasmussen, S. A., Reefhuis, J., Friedman, J. M., Jann, M. W., Riehle-Colarusso, T., & Honein, M. A. (2011). Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol*, 204(4), 314.e311-311. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.039>
- Carmichael, S. L., Yang, W., Roberts, E., Kegley, S. E., Padula, A. M., English, P. B., Lammer, E. J., & Shaw, G. M. (2014). Residential agricultural pesticide exposures and risk of selected congenital heart defects among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Environ Res*, 135, 133-138. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.030>
- Center for Disease Control and Prevention(2021). *World Birth Defects Day*. Elérve 2023.07.13. innen <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/features/birth-defects-day.html>
- Chia, S. E., & Shi, L. M. (2002). Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. *Occup Environ Med*, 59(3), 149-155. <https://doi.org/10.1136/oem.59.3.149>
- Czeizel, A. E., Rockenbauer, M., Sørensen, H. T., & Olsen, J. (2001). The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*, 15(6), 637-646. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(01\)00178-2](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(01)00178-2)
- Csaba, G. (2017). A hormonális rendszer válsága: az endokrin diszruptorok egészségügyi hatásai. *Orvosi Hetilap OH*, 158(37), 1443-1451. <https://doi.org/https://doi.org/10.1556/650.2017.30855>
- Cseh, K., Zs, N., Szellő, J., & Tibold, A. (2014). Kézikönyv a foglalkozások egészségi szempontjainak meghatározásához. *Pécsi Tudományegyetem, Pécs*.
- Damalas, C. A., & Koutroubas, S. D. (2016). Farmers' Exposure to Pesticides: Toxicity Types and Ways of Prevention. *Toxics*, 4(1). <https://doi.org/10.3390/toxics4010001>
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 30(4), 293-342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>
- Dietz, H. (1994). Epidemiology of congenital heart disease: The baltimore-washington infant study 1981–1989, C. Ferencz, J.D. Rubin, C.A. Loffredo, and C.A. Magee, eds., Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company, 353 pages, \$75.00. *Genetic Epidemiology*, 11(5), 455-456. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/gepi.1370110509>
- Dunagan, S. C., Dodson, R. E., Rudel, R. A., & Brody, J. G. (2011). Toxics Use Reduction in the Home: Lessons Learned from Household Exposure Studies. *J Clean Prod*, 19(5), 438-444. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2010.06.012>

El-Helaly, M., Abdel-Elah, K., Haussein, A., & Shalaby, H. (2011). Paternal occupational exposures and the risk of congenital malformations--a case-control study. *Int J Occup Med Environ Health*, 24(2), 218-227. <https://doi.org/10.2478/s13382-011-0019-x>

Fazekas-Pongor, V., Csáky-Szunyogh, M., Fekete, M., Mészáros, Á., Cseh, K., & Péntes, M. (2021). Congenital heart diseases and parental occupational exposure in a Hungarian case-control study in 1997 to 2002. *Congenit Anom*, 61(2), 55-62. <https://doi.org/10.1111/cga.12401>

Fazekas-Pongor, V., Fekete, M., Csáky-Szunyogh, M., Cseh, K., & Péntes, M. (2021). Parental occupational exposure and congenital heart diseases in a Hungarian case-control study. *Int Arch Occup Environ Health*, 94(3), 515-527. <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01589-4>

Fazekas-Pongor, V. T. (2022). *A veleszületett szív-és érrendszeri rendellenességek epidemiológiája, különös tekintettel a szülők foglalkozási expozíciójára*. Semmelweis Egyetem, Központi Könyvtár Repozitórium, <https://repo.lib.semmelweis.hu/handle/123456789/9339?show=full>

Fleisch, A. F., Sheffield, P. E., Chinn, C., Edelstein, B. L., & Landrigan, P. J. (2010). Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics*, 126(4), 760-768. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2693>

Gerster, F., Vernez, D., Wild, P., & Hopf, N. (2014). Hazardous substances in frequently used professional cleaning products. *International journal of occupational and environmental health*, 20, 46-60. <https://doi.org/10.1179/2049396713Y.0000000052>

Gorini, F., Chiappa, E., Gargani, L., & Picano, E. (2014). Potential effects of environmental chemical contamination in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*, 35(4), 559-568. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-0870-1>

Grazuleviciene, R., Kapustinskiene, V., Vencloviene, J., Buinauskiene, J., & Nieuwenhuijsen, M. J. (2013). Risk of congenital anomalies in relation to the uptake of trihalomethane from drinking water during pregnancy. *Occup Environ Med*, 70(4), 274-282. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101093>

Hadkhale, K., Martinsen, J. I., Weiderpass, E., Kjaerheim, K., Sparen, P., Tryggvadottir, L., Lynge, E., & Pukkala, E. (2017). Occupational exposure to solvents and bladder cancer: A population-based case control study in Nordic countries. *Int J Cancer*, 140(8), 1736-1746. <https://doi.org/10.1002/ijc.30593>

International Agency for Research on Cancer (2012). *Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 100F* <https://publications.iarc.fr/123>

International Agency for Research on Cancer (2017). *Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, No. 110*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436263/>

Jacobs, M. N., Marczylo, E. L., Guerrero-Bosagna, C. M., & Rüegg, J. (2017). Marked for Life: Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals. *Annual Review of Environment and Resources*, 42, 105-160. <https://doi.org/10.1146/annurev-environ-102016-061111>

Jenkins, K. J., Correa, A., Feinstein, J. A., Botto, L., Britt, A. E., Daniels, S. R., Elixson, M., Warnes, C. A., & Webb, C. L. (2007). Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 115(23), 2995-3014. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.183216>

Lombó, M., Fernández-Díez, C., González-Rojo, S., & Herráez, M. P. (2019). Genetic and epigenetic alterations induced by bisphenol A exposure during different periods of spermatogenesis: from spermatozoa to the progeny. *Sci Rep*, 9(1), 18029. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54368-8>

- Ludewig, G., & Robertson, L. W. (2013). Polychlorinated biphenyls (PCBs) as initiating agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 334(1), 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.11.041>
- Mavrogenis, S. (2017). A férfi nemi-szerv két gyakori congenitalis abnormalitásának (hypospadiasis és rejtettheréjűség) kórerediti vizsgálata. Pécsi Egyetemi Archívum, <https://pea.lib.pte.hu/handle/pea/16210>
- McHale, C. M., Zhang, L., & Smith, M. T. (2012). Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. *Carcinogenesis*, 33(2), 240-252. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr297>
- Morris, J. K., Springett, A. L., Greenlees, R., Loane, M., Addor, M. C., Arriola, L., Barisic, I., Bergman, J. E. H., Csaky-Szunyogh, M., Dias, C., Draper, E. S., Garne, E., Gatt, M., Khoshnood, B., Klungsoyr, K., Lynch, C., McDonnell, R., Nelen, V., Neville, A. J., . . . Dolk, H. (2018). Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PLoS One*, 13(4), e0194986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194986>
- Nicoll, R. (2018). Environmental Contaminants and Congenital Heart Defects: A Re-Evaluation of the Evidence. *Int J Environ Res Public Health*, 15(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph15102096>
- Nieuwenhuijsen, M. J., Martinez, D., Grellier, J., Bennett, J., Best, N., Iszatt, N., Vrijheid, M., & Toledano, M. B. (2009). Chlorination disinfection by-products in drinking water and congenital anomalies: review and meta-analyses. *Environ Health Perspect*, 117(10), 1486-1493. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900677>
- Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ. (2015). *Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása*. Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ. Eléréve 2023.07.14 innen <http://regi.oefi.hu/vrony/vrony.htm>
- Patrono, E., Huybrechts, K. F., Bateman, B. T., Cohen, J. M., Desai, R. J., Mogun, H., Cohen, L. S., & Hernandez-Diaz, S. (2017). Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *New England Journal of Medicine*, 376(23), 2245-2254. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612222>
- Pecht, M. G., Ali, I., & Carlson, A. (2018). Phthalates in Electronics: The Risks and the Alternatives. *IEEE Access*, 6, 6232-6242. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2017.2778950>
- Peremiquel-Trillas, P., Benavente, Y., Martín-Bustamante, M., Casabonne, D., Pérez-Gómez, B., Gómez-Acebo, I., Oliete-Canela, A., Diéguez-Rodríguez, M., Tusquets, I., Amiano, P., Mengual, L., Ardanaz, E., Capelo, R., Molina de la Torre, A. J., Salas Trejo, D., Fernández-Tardón, G., Lope, V., Jimenez-Moleon, J. J., Marcos-Gragera, R., . . . Costas, L. (2019). Alkylphenolic compounds and risk of breast and prostate cancer in the MCC-Spain study. *Environ Int*, 122, 389-399. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.007>
- Perry, M. J. (2008). Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 14(3), 233-242. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm039>
- Rappazzo, K. M., Warren, J. L., Meyer, R. E., Herring, A. H., Sanders, A. P., Brownstein, N. C., & Luben, T. J. (2016). Maternal residential exposure to agricultural pesticides and birth defects in a 2003 to 2005 North Carolina birth cohort. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 106(4), 240-249. <https://doi.org/10.1002/bdra.23479>
- Rastogi, S. C. (1992). Organic solvents in shoe- and leather glues. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 35(3-4), 213-217. <https://doi.org/10.1080/02772249209357817>
- Reefhuis, J., Honein, M. A., Schieve, L. A., & Rasmussen, S. A. (2011). Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005. *Hum Reprod*, 26(2), 451-457. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq313>



- Ronda, E., Hollund, B. E., & Moen, B. E. (2009). Airborne exposure to chemical substances in hairdresser salons. *Environ Monit Assess*, 153(1-4), 83-93. <https://doi.org/10.1007/s10661-008-0338-y>
- Rudnai, T., Sándor, J., Kádár, M., Borsányi, M., Béres, J., Métneki, J., Marácz, G., & Rudnai, P. (2014). Arsenic in drinking water and congenital heart anomalies in Hungary. *Int J Hyg Environ Health*, 217(8), 813-818. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.05.002>
- Sharma, P., Chadha, P., & Saini, H. S. (2019). Tetrabromobisphenol A induced oxidative stress and genotoxicity in fish *Channa punctatus*. *Drug Chem Toxicol*, 42(6), 559-564. <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1441864>
- Shi, L., & Chia, S. (2001). A review of studies on maternal occupational exposures and birth defects, and the limitations associated with these studies. *Occupational medicine (Oxford, England)*, 51, 230-244. <https://doi.org/10.1093/occmed/51.4.230>
- Snijder, C. A., Vlot, I. J., Burdorf, A., Obermann-Borst, S. A., Helbing, W. A., Wildhagen, M. F., Steegers, E. A. P., & Steegers-Theunissen, R. P. M. (2012). Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Human Reproduction*, 27(5), 1510-1517. <https://doi.org/10.1093/humrep/des043>
- Tompa, A. (2020). *Környezeti toxikológia*. Semmelweis Kiadó.
- Turesky, R. J., Freeman, J. P., Holland, R. D., Nestorick, D. M., Miller, D. W., Ratnasinghe, D. L., & Kadlubar, F. F. (2003). Identification of aminobiphenyl derivatives in commercial hair dyes. *Chem Res Toxicol*, 16(9), 1162-1173. <https://doi.org/10.1021/tx030029r>
- United States Environmental Protection Agency(2019). *Learn about Polychlorinated Biphenyls (PCBs)*. Elérve 2021.09.09. innen <https://www.epa.gov/pCBS/learn-about-polychlorinated-biphenyls-pCBS>
- Van Tongeren, M., Nieuwenhuijsen, M. J., Gardiner, K., Armstrong, B., Vrijheid, M., Dolk, H., & Botting, B. (2002). A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *Annals of Occupational Hygiene*, 46(5), 465-477. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mef053>
- Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., & Welshons, W. V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, 24(2), 139-177. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.010>
- World Health Organization (2020). *Congenital Anomalies Fact Sheet*. Retrieved 2023.07.13. from <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
- Yang, J., Qiu, H., Qu, P., Zhang, R., Zeng, L., & Yan, H. (2015). Prenatal Alcohol Exposure and Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 10(6), e0130681. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130681>
- Yu, D., Feng, Y., Yang, L., Da, M., Fan, C., Wang, S., & Mo, X. (2014). Maternal socioeconomic status and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of 33 studies. *PLoS One*, 9(10), e111056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111056>

## Információk a szerzőről

### Fazekas-Pongor Vince

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet

### Csáky-Szunyogh Melinda

Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Vezérelt Rendellenességek Országos Nyilvántartása és Ritka Betegségek Központja

### Pártos Katalin

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet

### Dósa Norbert

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet

### Pénzes Melinda

Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Közzolgálati Kar, Egészségügyi Menedzserképző Központ

[penzes.melinda@emk.semmelweis.hu](mailto:penzes.melinda@emk.semmelweis.hu)

Copyright © 2023 Fazekas-Pongor Vince, Csáky-Szunyogh Melinda, Pártos Katalin, Dósa Norbert, Pénzes Melinda. Kiadó: Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ. Ez egy nyílt hozzáférésű cikk a CC-BY-SA-4.0 licenyszerződés alapján.