

DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

Bártfai Liza

Mosonmagyaróvár

2014

**NYUGAT-MAGYARORSZÁGI EGYETEM
MEZŐGAZDASÁG- ÉS ÉLELMISZERTUDOMÁNYI KAR
MOSONMAGYARÓVÁR
ÉLELMISZERTUDOMÁNYI INTÉZET**

**UJHELYI IMRE ÁLLATTUDOMÁNYI
DOKTORI ISKOLA**

**AZ ÁLLATI EREDETŰ TERMÉKEK FELDOLGOZÁSA
ÉS MINŐSÉGBIZTOSÍTÁSA
PROGRAM**

DOKTORI ISKOLAVEZETŐ:

**PROF. DR. SZABÓ FERENC, MTA DOKTORA
EGYETEMI TANÁR**

PROGRAMVEZETŐ:

**PROF. DR. SZIGETI JENŐ, CSc
EGYETEMI TANÁR**

TÉMAVEZETŐ:

**DR. AJTONY ZSOLT PhD
EGYETEMI DOCENS**

**AZ E-VITAMIN HATÁSA A TERHESSÉG
KIMENETELÉRE**

KÉSZÍTETTE:

BÁRTFAI LIZA

MOSONMAGYARÓVÁR

2014

AZ E-VITAMIN HATÁSA A TERHESSÉG KIMENETELÉRE

**Írta:
Bártfai Liza**

**Készült a Nyugat-magyarországi Egyetem Mezőgazdaság-
és Élelmiszertudományi Kar**

Ujhelyi Imre Állattudományi Doktori Iskola

**Az állati eredetű termékek feldolgozása és minőségbiztosítása
programja keretében**

Témavezető: Dr. Ajtony Zsolt Ph.D.

Elfogadásra javaslom (igen / nem)

(aláírás)

A jelölt a doktori szigorlaton.....%-ot ért el.

Mosonmagyaróvár,

.....
a Szigorlati Bizottság Elnöke

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom (igen/nem)

Első bíráló (Dr.) igen/nem

(aláírás)

Második bíráló (Dr.) igen/nem

(aláírás)

Esetleg harmadik bíráló (Dr.) igen/nem

(aláírás)

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján%-ot ért el.

Mosonmagyaróvár,

A Bírálóbizottság elnöke

Doktori (PhD) oklevél minősítése.....

Az EDT elnöke

AZ E-VITAMIN HATÁSA A TERHESSÉG KIMENETELÉRE

KIVONAT

A jelölt munkája során az E-vitamin hatását vizsgálta a terhesség kimenetelére, a pre-eclamsziára és a fejlődési rendellenességekre, közülük is különös tekintettel a szív- és érrendszeri fejlődési malformációkra. A vizsgálatok célja a rendelkezésre álló irodalmi adatok ellentmondó eredményeinek tisztázása, az evidenciákat nélkülöző mindennapi gyakorlati terhekre gyakorolt hatásának elemzése volt.

A szerző kutatása során egy világviszonylatban egyedülálló, populáció alapú, magyarországi adatokra támaszkodott, a Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorjára (VREKM). A VREKM a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása adatbázisán alapul. Kiemelkedő előnyei közé tartozik a rendkívül nagy, populáción alapuló adatbázis, egy rasszra homogén európai-kaukázusi lakosságban, az esetekhez társított populációs kontroll, a beteg kontrollok használata, a kérdőívre válaszoló anyák igen jó együttműködése, a vizsgálati csoportok egy részénél elérhető prospektív és egészségügyileg dokumentált adat, az expozíciós idő és az egyéb befolyásoló tényezők ismerete, valamint a veleszületett rendellenességek diagnózisának nagy validitása.

Vizsgálati eredmények szerint a koraszülés előfordulása ritkább, a terhesség időtartama 0,2 héttel hosszabb volt E-vitamin terápia esetén. Ennek alapján kijelenthető, hogy terhességben az E-vitamin terápia előzetes vetelés és fenyegető abortusz/koraszülés esetén hozzájárul a koraszülések arányának csökkenéséhez, ezért javasolt a koraszülés megelőzésében történő alkalmazása. A szerző kutatásai alapján az E-vitamin terápiának nem volt hatása a pre-eclampsia incidenciájára, azonban hatékonynak bizonyult a pre-

eclampsziás csoportban az egyébként gyakoribb koraszülés mérséklésére. Az E-vitamin terápia nem volt képes csökkenteni az alacsony születési súly, vagyis az intrauterin magzati növekedés retardációját. A vizsgálatok szerint az E-vitamin terápia nem fokozza a veleszületett rendellenességek, beleértve a szív-és érrendszeri eredetűek gyakoriságát.

A szerző által végzett vizsgálatok eredményei a kitűzött kérdésekre választ adtak. Az alkalmazott metodika nemzetközi szinten egyedülálló adatokra támaszkodik, azonban a kapott eredményeket mindig kritikus szemmel kell értékelni. Ennek tudatában azonban kijelenthető, hogy további vitaminok, ásványi anyagok hasonló elemzését is hasznos lenne elvégezni.

THE EFFECT OF VITAMIN E INTAKE IN PREGNANCY FOR BIRTH OUTCOMES

ABSTRACT

The author investigated the effect of vitamin E intake in pregnancy for birth outcomes, for pre-eclamptic women and for congenital malformations, especially for cardiovascular abnormalities. The aim of this studies was to clear the inconsistent data from the literature and to analyse the effect of evidences lacking everyday practice.

The candidate used a worldwide unique, a population-based large data set of the Hungarian Case-Controll Survaillance of Congenital Abnormalities (HCCSCA). The HCCSCA is based on the Hungarian Congenital Abnormality Registry. The most important benefits of this method are the population based large data, in a homogenous Caucasian population, the large number of index cases and negative controls from population based cohort, the matching of index cases and their controls, the good compliance of the mothers, who answered the questionnaire, the prospective and medically documented data of a part of the study groups, the data about the exposure time and other factors and the high validity of the diagnosis of congenital malformations.

According to the studies, in case of Vitamin E therapy the probability of premature birth is rarer, the period of pregnancy is 0,2 week longer. On this basis, the E-vitamin therapy can facilitate the reduction of the rate of premature births in case of previous or threatening abortion or premature birth, therefore it is proposed to use as prevention. Based on the studies of the author Vitamin E therapy had no effect on the incidence of pre-

eclampsy however it was effective in the pre-eclamptic group to moderate the otherwise frequent premature birth. The Vitamin E therapy was unable to reduce the low birth weight, ie. the retardation of the intrauterin fetal growth. Based on the studies the Vitamin E therapy do not increase the frequency of congenital malformations including cardiovascular abnormalities.

The studies of the author answered the hypothesis. The method is based on a unique, international database, but the results must be critical evaluated. Aware of this, further studies are needed to analyse the effect of vitamins and minerals.

RÖVIDÍTÉSEK

α -TE - alfa-tokoferol-ekvivalens

E 306 - tokoferol-keverék

E 307 - α -tokoferol

E 308 - γ -tokoferol

E 309 - δ -tokoferol

EK - korrigálatlan esélyhányados

KT - konfidencia tartomány

N - esetszám

NE - nemzetközi egység

PE - pre-eclampsia

PUFA - többszörösen telítetlen zsírsav

RDA - Recommended Dietary Allowance

SD - szórás

TE - tokoferol-ekvivalens

UL - tolerable upper intake level

VR - veleszületett rendellenességek

VREKM - Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorjára

VRONY - Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	11
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	13
2.1. VITAMINOK	13
2.2. A VITAMINOK CSOPORTOSÍTÁSA	19
2.2.1. VÍZBEN OLDÓDÓ VITAMINOK	20
2.2.2. ZSÍRBAN OLDÓDÓ VITAMINOK	21
2.3. E-VITAMIN (TOKOFEROLOK)	22
2.3.1. AZ E-VITAMIN HATÁSAI	24
2.3.2. AZ E-VITAMIN HATÁSA TERHESSÉGBEN	25
2.3.3. AZ E-VITAMIN FORRÁSAI	27
2.3.4. AZ E-VITAMIN HIÁNYA, TÚLADAGOLÁSA	29
2.3.5. AZ E-VITAMIN AZ ÉLELMISZERIPARBAN	32
2.4. A TÁPLÁLKOZÁS JELENTŐSÉGE TERHESSÉGBEN	34
2.5. A VITAMINOK SZEREPE TERHESSÉGBEN	35
2.6. AZ ÁSVÁNYI ANYAGOK SZEREPE TERHESSÉGBEN	41
3. SAJÁT VIZSGÁLATOK	45
3.1. A KÍSÉRLETEK CÉLKITŰZÉSE	45
3.2. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	45
3.3. A VREKM ELŐNYEI	50
3.4. A VREKM KORLÁTAI	50
3.5. AZ E-VITAMIN TERÁPIA KIÉRTÉKELÉSÉNEK ALAPJAI	51
3.6. A PRE-ECLAMPSIA DIAGNOSZTIKUS KRITÉRIUMAI	52
3.7. VELESZÜLETETT FEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEK	52
3.8. STATISZTIKAI ELEMZÉSEK	53

3.8.1. AZ E-VITAMIN TERÁPIA HATÁSA A TERHESSÉG KIMENETELÉRE	53
3.8.2. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A PRE-ECLAMPSIA ...	54
3.8.3. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A VELESZÜLETETT FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEK	55
4. A KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS AZOK ÉRTÉKELÉSE	56
4.1. AZ E-VITAMIN TERÁPIA HATÁSA A TERHESSÉG KIMENETELÉRE	56
4.2. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A PRE-ECLAMPSIA	64
4.3. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A VELESZÜLETETT FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEK	74
5. KÖVETKEZTETÉSEK ÉS JAVASLATOK	86
5.1. AZ E-VITAMIN TERÁPIA HATÁSA A TERHESSÉG KIMENETELÉRE	86
5.2. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A PRE-ECLAMPSIA	89
5.3. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A VELESZÜLETETT FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEK	90
6. ÖSSZEFOGLALÁS	92
7. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK	94
8. TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK JEGYZÉKE	95
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	98
10. FELHASZNÁLT IRODALOM	99

1. BEVEZETÉS

A vitaminok az emberi szervezet számára alapvetően fontos vegyületek, amelyek szinte minden biológiai reakcióban részt vesznek. Az ember a vitaminokat néhány kivételtől eltekintve általában nem képes szintetizálni, így azokat a táplálékkal kell bevinni, ennek megfelelően az élelmiszerek elkészítése, tárolása és fogyasztása során a megfelelő mennyiség bevitelére, a vitaminok épségének megóvására fokozott figyelmet kell fordítani. A vitaminok oldékonyságuk alapján vízben és zsírban oldódókra oszthatók fel. Az E-vitamin, melyet elsősorban antioxidánsként tartanak számon, a zsírban oldódó vitaminok közé tartozik, és több molekula, a tokoferolok tartoznak hozzá. A tokoferolok könnyen oxidálódó tulajdonságuknak köszönhetően az emberi szervezetben található legaktívabb antioxidánsok. Az E-vitamin antioxidánsként védelmet nyújt a szabad gyökök károsító hatásától, így alkalmazása szerepet játszhat számos betegség kialakulásának megelőzésében.

Az E-vitamin terhességre gyakorolt hatása még teljes mértékben nem tisztázott, ennek ellenére számos adat áll rendelkezésre. Így például jelentősen javítja a placenta-, valamint a miométerium mikrocirkulációját és a terhességet védő hormonok termelését is jótékonyan befolyásolja. Az E-vitamin hiány viszonylag ritka terhesekben, a megfelelő mennyiség bevitelére azonban figyelmet kell fordítani. Az E-vitamint régebben terhesekben gyógyszerként is alkalmazták. Az egyik ilyen indikáció a visszatérő és fenyegető abortusz kezelése, azonban az ezzel kapcsolatos adatok ellentmondásosak, ugyanis néhány vizsgálat nem igazolta ezen terápiás hatást. A másik indikáció a pre-eclampsia megelőzése, mely szintén évek óta vita tárgyát képezi. A pre-eclampsia (PE) gyakori és súlyos komplikáció terheségben, így érthetően minden olyan kezelés, mely

hozzájárulhat a betegség prevenciójához, komoly figyelemben részesül. Az E-vitamin adásának pozitív eredményei ellenére az egyik vizsgálat nagyobb anyai E-vitamin bevitel esetén a szív-és érrendszeri malformációk gyakoriságának növekedését találták. A hazánkban alkalmazott igen nagy dózis miatt ennek megfelelően különös figyelmet érdemel a fejlődési rendellenességek tanulmányozása terhességben alkalmazott E-vitamin terápia mellett. Ráadásul Magyarországon (mindezek mellett) az E-vitamin indikációi között szerepel a sterilitás, ismételt és fenyegető abortusz és a koraszülés annak ellenére, hogy nem támasztják alá egyértelműen irodalmi adatok ezen hatását.

Vizsgálatainkban mindezek alapján az E-vitamin terápia hatását elemeztük terhességben, elsősorban a nemzetközi publikációk szerint vitás kérdésekben. PhD dolgozatom alapját az „E-vitamin hatása a terhesség kimenetelére” című diplomamunkám képezi, melyet a Nyugat-magyarországi Egyetem, Mezőgazdaság- és Élelmiszertudományi Karán, az Élelmiszertudományi Intézetben, az Élelmiszer-minőségbiztosítása Tanszéken nyújtottam be, mint okleveles mérnökjelölt. A kutatási eredmények akkor már rendelkezésre álltak, azonban a tudományos publikációk még folyamatban voltak.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. VITAMINOK

A vitaminok az emberi szervezet számára nélkülözhetetlen, kis molekulatömegű, különféle kémiai összetételű, biológiailag aktív szerves vegyületek, amelyek a szervezet számára igen kis mennyiségben, de feltétlenül fontosak. A vitaminok biokémiai reakciókban vesznek részt, enzimatisz folyamatok láncszemei, fontos szerepet játszanak a különböző oxidációs folyamatokban, az alaptápanyagok beépülésében, fehérje molekulákhoz kapcsolódóan a hormonháztartás szabályozásában. A vitaminokra jellemző a komplexitás, vagyis az egyik vitamin hatékony működéséhez szükség lehet egy másik vitamin jelenléte is (pl. az A-vitamin – C-vitamin kapcsolata). Az összes szerepüket valószínűleg még ma sem ismerjük teljes mértékben, és ez a sokféle funkció, amely a szervezetünk egész működésére hatással van, jelentős mértékben nehezítette felfedezésüket. A XX. század elején vált nyilvánvalóvá, hogy a tápláléknak az energiát szolgáltató tápanyagokon, az ásványi sókon és a vízen kívül egyéb járulékos anyagokat is kell tartalmaznia, amelyek nélkülözhetetlenek az egészség fenntartásához, így az egyoldalú táplálkozás miatti hiánybetegségek segítették azonosításukat. Ezeket az anyagokat Kazimierz Funk (1884-1967) lengyel biokémikus nevezte el vitaminoknak 1912-ben. A kifejezés a latin vita (élet) és az amin (nitrogéntartalmú vegyület) szavakból származik. Később nyilvánvalóvá vált, hogy nem minden vitamin nitrogéntartalmú vegyület, de a vitamin szó addigra már elterjedt. (Ursel 2004, Smith 2008, Silverman 2009, Rodler 2006, Ormai 2004)

Később kísérleti úton megállapították, hogy a patkányok zavartalan fejlődéséhez legalább kétféle vitaminra van szükségük. Az egyik zsírban

vagy zsíroldószerekben, a másik pedig vízben oldódik. Ekkor nevezték el az elsőt A-, a másodikat B-vitaminnak. A vízben oldódó vitaminról kiderült, hogy a skorbutra hatástalan – tehát kell lennie egy harmadik vízben oldódó anyagnak is. Ezt nevezték el C-vitaminnak. Majd az A-vitaminról állapították meg, hogy két vitamin keveréke. A tökehealmáj olaj (csukamájolaj) több órán át 100°C-on tartva elveszti szaruhártyafekély (xeroftalmia) gyógyító hatását, de az angolkórra még így is hatásos, ezért ezt D-vitaminnak nevezték el. Később a harmadik zsírban oldódó anyagot E-vitaminnak nevezték, majd a K-vitamin következett. Ezzel majdnem egy időben felfedezték, hogy a B-vitamin sem egységes, így jutottak a B₁-vitamin, majd később a hevítési kísérletek után a B₂-, B₆-, és B₁₂-vitaminok felfedezéséhez. Találtak még más alkotórészeket is, amelyek kémiai szerkezetét már ismerték, ezeket kémiai nevekkel látták el (például: biotin, nikotinsav, pantoténsav), de emellett B-komplexen belüli számmal is (sőt, egyeseket több jelöléssel is, például biotin: B₇-vitamin, H-vitamin). Később természetesen a többi vitamin szerkezetét is meghatározták. (Ursel 2004, Smith 2008, Silverman 2009, Ormai 2004)

Az ember a vitaminokat általában nem képes szintetizálni, így azokat a táplálékkal kell bevinni. Bár van itt is némi kivétel, például amikor a szervezetben egyes vitaminok a kémiailag hasonló szerkezetű anyagokból, az elővitaminokból (provitaminokból) képződnek, mint az A-vitamin, vagy mint a D-vitamin, amelyet az ember a napfénynek kitett bőrében koleszterinből képes előállítani. A belekben élő baktériumoknak köszönhetően ugyancsak képes az emberi szervezet vitaminok előállítására (például K-vitamin, pantoténsav, biotin, folsav, B₁₂ vitamin). (Ursel 2004, Smith 2008, Silverman 2009)

Optimális vitaminszükséglet az, amely teljes mértékben kielégíti a szervezet vitamin igényét és az ennél nagyobb bevitt vitamin mennyiség, már nem javítja a szervi funkciókat. Minimális vitaminszükséglet az a vitamin mennyiség, melynek bevitelére esetén vitaminhiány tünetek még nem jelentkeznek. A vegyes táplálkozás megfelelő mennyiségű folyadékbevitel mellett általában fedezi a vitaminszükségletet, de az étrend összeállításánál nem csak arra kell törekedni, hogy a táplálék nyersanyaga vitaminban gazdag legyen, hanem figyelemmel kell lenni arra is, hogy a vitaminok különböző mértékben, de érzékeny vegyületek, így például az élelmiszergyártásban, az ételek elkészítése során, az étkeztetésben, a vendéglátásban – főleg a hevítés hatására – a vitaminok 10-50%-a is elbomolhat, elveszhet. Éppen ezért alapvetően fontos a megfelelő áruismerethez kapcsolódóan a felhasználható nyersanyagok vitamintartalma, valamint, hogy az alkalmazott konyhatechnológiai eljárások milyen veszteségeket eredményeznek, vagyis a korszerű táplálkozás fontos feltétele a megfelelő vegyes táplálkozás biztosítása, az érett, friss zöldségek, gyümölcsök majdnem nyers állapotú kínálata és a húskételek kíméletesebb sütése. Az egészség megtartásához az étrendnek tartalmaznia húst, húsféléket, vagyis vegetáriánus táplálkozás esetén gondosan és szakszerűen összeállított étrendre van szükség, hogy a megfelelő mennyiségű és minőségű fehérje bekerüljön a szervezetbe, de a gabonaféléket, zöldség- és főzelékféléket, gyümölcsöket és elegendő folyadékot is biztosítani kell. Egyre többször merül fel az a kérdés is, hogy napjaink agrokultúrája által termelt zöldségek, gyümölcsök, gabonafélék, takarmányok, de ezáltal az állati eredetű élelmiszerek is tartalmazzák-e olyan mennyiségben a vitaminokat és ásványi anyagokat, mint régen. Ugyancsak kérdéses, hogy fokozott vitaminszükséglet esetében lehet-e olyan minőségű, mennyiségű és

összetételű élelmiszert fogyasztani, ami fedezheti a szervezet igényeit. Amennyiben nem oldható meg valamilyen okból táplálkozással a szükséges vitaminbevitel, mesterséges vitaminkészítményekkel szükséges pótolni a hiányt, és tekintetbe venni azt a tényt, hogy a természetes formában fogyasztott vitaminok felszívódási képessége nagyobb, jobban hasznosulnak, mint a kapszula, tablettá vagy por alakú, laboratóriumban készített változatok. Mindezek miatt is megállapításra került az egészséges embereknek ajánlott napi felvétel (Recommended Dietary Allowance; RDA), ami a vitaminok többségénél meghatározott, egyes vitaminoknál pedig a biztonságos felső határt is megállapították. (Ursel 2004, Smith 2008, Silverman 2009, Rodler 2006, Ormai 2004)

Az egészséges szervezet működéséhez nemcsak vitaminokra, hanem ásványi anyagokra, kofaktorokra és nyomelemekre is szükség van. Figyelembe kell venni azt is, hogy léteznek antivitaminok (*vitamin-antagonista*), vagyis a vitaminhoz kémiaileg hasonló, biológiailag azonban velük nem egyenértékű vegyületek, amelyek elfoglalhatják a vitaminok helyét ezekben az enzimekben (pl. a tiamináz, mely egyes halféleségekben található meg). Ilyenkor bőséges vitamin ellátottság mellett is kialakulhat hypovitaminosis, esetleg avitaminosis. Az antivitaminok jelenléte azonban nem feltétlenül alakít ki hiánybetegséget, többségében csak megnöveli a vitaminszükségletet. Egyoldalú és/vagy vitaminhiányos táplálkozás esetén azonban kóros tünetek jelentkezhetnek (pl. a fertőzésre, gyulladásokra való hajlam, emésztési zavarok, fáradékonyság, stb.). Enyhébb esetben a vitaminszegénység (*hipovitaminózis*); súlyosabb esetben vitaminhiány (*avitaminózis*) léphet fel (pl. farkasvakság - A-vitamin, Beri-beri - B₁-vitamin, vészes vérszegénység, zsibbadás - B₁₂-vitamin, skorbut - C-vitamin, angolkór - D-vitamin, véralvadási zavar - K-vitamin, pellagra -

niacin, azaz B₃-vitamin). Vitaminhiányos állapotot nem csak a bevitel csökkenése vagy megszűnte okozhat, hiszen mint előbb említésre került, az emberben a B₁₂- és K-vitamin vitaminhiányos állapotát hiányos étrenddel nem lehet létrehozni, mert a normális bélbaktérium-flóra ezeket képes előállítani. Ha azonban a szervezetben (pl. a tápcsatorna egy részének műtéti eltávolítása miatt) felszívódási zavarok lépnek fel, vagy antibiotikus kezelés következtében sérül vagy elpusztul a bél baktériumflórája, kialakulhat a hiánybetegség. Ugyancsak károsan befolyásolja a vitaminok felszívódását és beépülését a dohányzás (a dohányfüsttel bekerülő anyagok egy része - kadmium - megköt egyes vitaminokat -főleg a C-vitamint), az alkoholizmus (az alkoholisták emésztőrendszere folyamatosan gyulladt, majd sorvad állapotban van, így elégtelen az emésztő- felszívó mechanizmusa). A fertőzések, fertőző betegségek, a gyulladásos állapotok, a gyakori hányásos és hasmenéses állapotok, és az élősködők jelenléte mivel kivonják a maguk számára a vérből és a testnedvekből a számukra szükséges vitaminokat, szintén gátolják a vitaminok felszívódását és beépülését a sejtekbe (paraziták, élelmiszer okozta fertőzések). Az elégtelen vitamin ellátás tüneteinek nem kell okvetlenül jellegzetes vitaminhiány betegségben jelentkezniük, sőt gyakorlatilag az általánosnak mondható tünetek miatt, nehezebben diagnosztizálható mint alap probléma, ellentétben a kifejezett és jellegzetes tünetekkel járó avitaminózis (valódi vitaminhiány) tüneteivel szemben. Ugyanakkor túlzott bevitelük is káros lehet, ilyenkor hipervitaminózisról beszélünk, mely szintén súlyos betegség tünetekkel járhat (pl. a bőr besárgulása – A-vitamin). Túladagolás elsősorban a zsírban oldódó vitaminok esetén állhat elő, mert a vitaminok kötődnek és nagyon lassan ürülnek ki, azaz kumulálódnak a szervezetben. Kizárólag természetes élelmiszer-fogyasztással általában nem érhető el a túladagolás, de

vitamintabletták mértéktelen szedése előidézhet ilyen helyzetet. A folyamatosan adagolt mesterséges vitaminkészítmények esetén ezért mindig ügyelni kell a kontrollált és optimális vitamin mennyiségre. A mellékhatások annál erősebbek, minél nagyobb a túladagolás mértéke. A hipervitaminózis maradandó betegséget csak ritkán okoz. Az észlelt tünetek lehetnek az adalékanyagok mellékhatásai is. A tolerált mennyiség személyfüggő, korreláció mutatkozik a kor, nem, egészségi terheltség és a vitaminszükséglet között. Mindez vezetett oda, hogy megállapították a „tolerable upper intake level”-t (UL), azt az adagot, amelyet a lakosság még a mellékhatások jelentkezése nélkül elfogyaszthat egy nap. A vitaminozott élelmiszerek és vitamintabletták nem mindig jelentenek garanciát arra, hogy elégséges vitamin szívódik fel a szervezetbe. Ha nincs szükség gyors, mesterséges vitaminpótlásra (pl. betegség, stressz, terhesség, túlterheltség, éhezés, kialakult hiányállapot miatt), akkor a vitamintabletták által a szervezetben vitamin - túlkínálat alakulhat ki, a bélcsatorna falában működő vitaminfelvevő mechanizmusok működése a túlkínálat miatt csökken, a vese és máj vitaminküürítő funkciója pedig erőteljesen növekszik. Így amikor a fölöslegesen bevett vitamin tabletták beszedését abbahagyjuk, az egyensúly felborul, és relatív hiány alakulhat ki az adott vitaminból vagy vitaminokból. A vízben oldódó vitaminokat naponta kell biztosítani a szervezet számára (lehetőleg természetes vitaminforrásokból), mert a vese kiüríti a felesleges mennyiséget, azaz a szervezet nem képes tartalékot belőlük. A zsírban oldódó vitaminok azonban raktározódnak, így kevesebb mennyiség is biztosítja a szükséges mennyiséget (Szollár 2005, Harrison 2005, Tulassay 2001).

2.2. A VITAMINOK CSOPORTOSÍTÁSA

Elsősorban a felszívódásukhoz és hatékonyságukhoz szükséges közegből kapták a nevüket. A vízben, ill. zsírban oldódó elkülönítés utal a molekula stabilitására és a szükséges mennyiségére is (Ursel 2004, Smith 2008, Silverman 2009, Rodler 2006, Ormai 2004). Bizonyos kémiai feltételek esetén (pl. taurin közreműködése), az E- és a K vitamin zsírban és vízben egyaránt oldódik.

Bár a vízben és zsírban oldódás a legelterjedtebb elkülönítési forma, melyet a következőkben sorolok fel, egyéb módszerek is ismertek. Hővel szembeni viselkedés alapján beszélhetünk hőlabil, vagyis hő hatására elbomló vitaminokról (B₁-, B₂-, B₆-vitamin, pantoténsav, folsav és C-vitamin), valamint hőstabil, csak nagy hőmérsékleten bomló molekulákról (A-, D-, E-vitamin, biotin). (Takács 2006)

Ugyancsak fel lehet osztani a vitaminokat kémiai tulajdonságaik lapján, enzim és/vagy koenzim funkcióikat figyelembe véve (oxidoreduktázok, transzferázok, izomeráz, karboxiláz, antioxidánsok csoportjaira. A hormon és/vagy hormonszerű hatásokat is figyelembe kell venni. A koleszterin származék D₃-vitamin (kolekalciferol) prohormon kalcitriol hormonná alakul át. Az E-vitamint (tokoferolok) a szexuálhormonokhoz vegyi rokonság fűzi, ezért a hipofízissel együttműködve részt vesz azok irányításában. Hiányában az adenohipofízisben csökken a nemi mirigyek működését szabályzó (gonadotrop) hormon termelése. Hatására nő az ösztrogén- és progeszteron szintézis, E-vitaminokban gazdagabb a hipofízis. (Takács 2006)

2.2.1. VÍZBEN OLDÓDÓ VITAMINOK

- C-vitamin (aszorbinsav)
- B₁-vitamin (tiamin)
- B₂-vitamin (riboflavin)
- B₃-vitamin (niacin, nikotinamid, PP- (Pellagra Preventív faktor))
- B₅-vitamin (pantoténsav)
- B₆-vitamin (piridoxin)
- B₉-vitamin (folsav)
- B₁₀-vitamin (M-vitamin)
- B₁₂-vitamin (kobalamin)
- B₁₃-vitamin (orotsav)
- F-vitamin
- Biotin (H-vitamin)
- Pantoténsav
- F-vitamin
- H1-vitamin
- P-vitamin
- U-vitamin

A vízben oldódó vitaminok fontosságát a napi szükséglet jelzi egyrésről, amely 10-30 mg-ig is terjed. Jellegzetességük, hogy szervezetünk nem képes a tárolásukra, így fontos hogy minden nap biztosítjuk szükségletünket.

A kiválasztó rendszerünk a többletbevitt rendszeresen kiüríti szervezetünkől. Érzékeny vegyületek, a feldolgozás, tárolás, fizikai behatások jelentős mértékben károsítják, így pl. egyes számítások szerint a kiinduló ún. nyers alapanyag C-vitamin tartalmának kb. 80%-a megsemmisül, vagyis 20% ami a szervezetünkben hasznosul. A vízben oldódó vitaminok elsősorban a növényi eredetű élelmiszerekben, táplálékainkban találhatóak meg, kiemelkedően a zöld levélzöldségekben, burgonyában, mely tartaléktápanyag és az ún. lédús gyümölcsökben, főleg a citrusfélékben. – Bvitamin - csontképződés elősegítése (Ursel 2004, Smith 2008, Silverman 2009, Rodler 2006, Ormai 2004).

2.2.2. ZSÍRBAN OLDÓDÓ VITAMINOK

- A-vitamin (retinol)
- D-vitamin (kalciferol)
- E-vitamin (tokoferolok)
- K-vitamin (fillokinon)

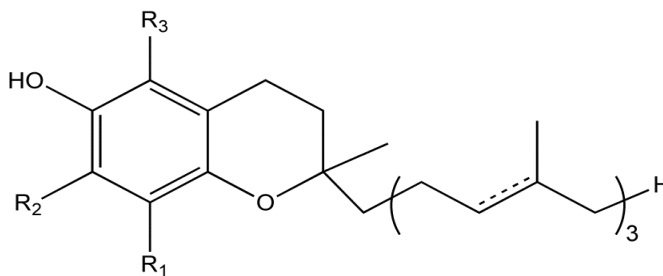
A zsírban oldódó vitaminok felszívódásához zsiradékokra, zsírszerű anyagokra van szükség, ez a tulajdonságuk teszi lehetővé, hogy szervezetünk hosszabb ideig is tárolni képes ezeket a tartaléktápanyagot jelentő zsírszövetekben. Ez is magyarázat arra, hogy elsősorban állati eredetű élelmiszereinkben találhatóak, ezek közül is fontos a belsőségek fogyasztása. Kivéve bizonyos elővitaminokat, amelyek a színes zöldegekben is megtalálhatóak. Pl.: karotinok – A vitamin. A zsírban oldódó vitaminok napi szükséglete 1-2 mg közötti és a tárolhatóságuk miatt nem alapvető a napi pótlásuk. A fizikai hatásokra való érzékenységük kevésbé jellemző.

A zsírban oldódó vitaminok esetében vigyázni kell a pótlásra szánt mennyiség bevitelével, mert felhalmozódhatnak a szervezetben, ami a vitamin túladagolás tüneteinek kialakulásához vezethet (Ursel 2004, Smith 2008, Silverman 2009, Rodler 2006, Ormai 2004).

2.3. E-VITAMIN (TOKOFEROLOK)

Az E-vitamin a vitaminok családjának fiatal tagja, hiszen története csak a XX. század elejére nyúlik vissza. 1911-ben Hart és munkatársai állatkísérleteik alapján írtak először az antisterilitás faktorról. 1922-ben Evans és Bishop számoltak be egy, a patkányok szaporodásához nélkülözhetetlen vegyületről, amelyet aztán 1936-ban búzacsírából is izoláltak. Kémiai szerkezetének leírása 1943-ban Fernholz nevéhez fűződik. A vitamin az abc-sorrendnek megfelelően az E-vitamin elnevezést kapta. Az antioxidáns hatását feltételező első teória szintén állatkísérletek alapján 1945-ben született meg.

Az E-vitamin tulajdonképpen 8 kémiai vegyületet összefoglaló neve: 4 tokoferol és 4 tokotrienol, amelyeket α , β , γ , δ betűkkel jelölnek. A szerkezeti képleteik az 1. ábrán láthatók.



α -tocopherol, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$
 α -tocotrienol, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$

γ -tocopherol, $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ $R_3 = \text{H}$
 γ -tocotrienol, $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ $R_3 = \text{H}$

β -tocopherol, $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$
 β -tocotrienol, $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$

δ -tocopherol, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$
 δ -tocotrienol, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

1. ábra: Az egyes tokoferolok szerkezeti képletei

A tokotrienolok (négy d-izomerek) is az E-vitamin-család tagjai. Ugyanolyan szerkezetük van, mint a négy tokoferolnak, vagyis mindegyik rendelkezik egyik végén kromatolgyűrűvel, mely egy hidroxil-csoportot tartalmaz (az innen származó hidrogénatom köti meg a szabadgyököket), valamint egy hidrofób oldallánccal, mely az élő szervezetekben található különböző membránokon való átjutást teszi lehetővé. A különbség csupán annyi, hogy a három darab izoprén egységben, melyek a hidrofób oldalláncon találhatóak, a tokotrienolok kettős kötést tartalmaznak. Mindegyik tokoferolnak és tokotrienolnak alfa, béta, gamma és delta formája is létezik (ezt a kromatolgyűrűn található metilcsoportok száma határozza meg). Mindegyik változatnak egy kicsit másféle biológiai hatása van. A természetben leggyakrabban az α , a δ és a γ -tokoferol fordul elő. A tokoferol szó a görög tocos (születés) és a pherein (világra hoz) szóból ered, az -ol végződés a vegyületben előforduló alkohols csoportot jelöli. Az elnevezés arra utal, hogy számos állatfaj szaporodóképességéhez nélkülözhetetlen. Zsírolékony vitamin lévén a májban, zsírszövetekben és az izmokban raktározódik; de a szív, a méh, a mellékvesék, a herék, az agyalapi mirigy, a petefészkek és a vörösvértestek E-vitamin-koncentrációja is jelentős (Ursel 2004, Smith 2008, Silverman 2009, Rodler 2006, Ormai 2004).

2.3.1. AZ E-VITAMIN HATÁSAI

A tokoferolok könnyen oxidálódnak, az emberi szervezetben található legaktívabb antioxidánsok, így pl. megakadályozzák a többszörösen telítetlen zsírsavak oxidációját (Machlin 1980, Lubin 1982, Rumbold 2005). Az E-vitamin antioxidáns vitaminként – a C-vitaminnal és a béta-karotinnal egymás hatását erősítve – megvédi a szervezetet a szabad gyökök károsító hatásától, amelyek egyrészt az anyagcsere-folyamatok során, másrészt a környezeti ártalmak hatására keletkeznek. A szabad gyökök károsíthatják a nukleinsavakat, fehérjéket, lipideket és a szénhidrátokat, melynek következtében szerepet játszhatnak számos betegség, így például daganatok, cukorbetegség, szív- és érrendszeri betegségek, szürke hályog, stb. kialakulásában. Az E-vitamin csökkenti a prostata carcinoma (Neuhouser 2008), valamint a cardiovascularis betegségek kockázatát (Hodis 2008). Gátolja a többszörösen telítetlen zsírsavak lipidperoxidációját, valamint az A-vitamin, a szelén, és a C-vitamin oxidációját, védi a biológiai membránok épségét. Az E-vitaminnak szerepe lehet a szív- és érrendszeri betegségek kockázatának csökkentésében, mert gátolja az LDL-koleszterin oxidációját, amely az érlemezés kialakulásának egyik fő okozója. Csökkenti a vér koleszterin szintjét. Szerepe van a szaporodó képesség (spermaképzés, megtermékenyülés, magzatkihordás) folyamatában. E-vitamin adására szignifikánsan erősebb az immunválasz (Meydani 2003). Nélkülözhetetlen eleme a sejtlégzésnek és részt vesz a genetikai információ továbbításában is. Hozzájárul a vörösvértestek hosszabb élettartamához és elősegíti a vas felszívódását azáltal, hogy könnyebben felszívódó formában tartja. Befolyásolja a véralvadást (gátolja a vérlemezke aggregációt, a K-vitamin hatását), amit figyelembe kell venni az erre ható gyógyszeres kezelés alkalmazásakor. Tágítja az ereket, csökkenti az izomrángás mértékét,

enyhíti az izomgörcsöket. Helyileg alkalmazva jól felszívódik a bőrön át, meggyorsítja az égési sérülések gyógyulását, kozmetikai készítményekben a bőr hidratáltságának növelésére és az UV-sugarak káros hatásának csökkentésére alkalmazzák. (Rodler, 2006, Packer 2001).

2.3.2 AZ E-VITAMIN HATÁSA TERHESSÉGBEN

Az E-vitamin jelentősen javítja a placenta-, valamint a miometrium mikrocirkulációját, nagymértékben növeli a terhes szervezet progeszteronszintjét, stabilan szinten tartja annak termelődését a terhesség egész ideje alatt, növeli a terhességi sárgatest aktivitását, biztosítja a méhlepény spirális artériáinak teljes értékű fejlődését és működését. Terhesség alatt az emberi vérben található alfa-tokoferol mennyisége az átlagérték 150%-a (Leonard 1972).

Az E-vitamin hiány viszonylag ritka terhesekben, a különböző vizsgálatokban kevesebb, mint 10%-ban fordult elő, anyai és magzati komplikációk szempontjából pedig nem jelentett kockázati tényezőt (Leonard 1972, Kaminetzky 1973, Baker 1975, Villar 2009)

Régebben terhességben az E-vitamint a visszatérő és fenyegető abortusz kezelésére alkalmazták, azonban néhány vizsgálat nem igazolta ezen terápia hatást (Kotz, 1941, Shute 1942, Polyzos 2007, Rahimi 2009, XU 2010, Roberts 2010).

Az E-vitamin alkalmazása a pre-eclampsia megelőzésében évek óta visszavisszatérő kérdés. A pre-eclampsia (PE) gyakori és súlyos komplikáció terhességben, mely a második felében jelenhet meg több szervrendszer érintve, nagy vérnyomás és proteinuria kíséretében. (Brown 2001). A pre-eclampsia egyrészt súlyos anyai komplikációkat okoz, mint például rángógörcs, és a HELLP szindróma, melyek mortalitása igen nagy (Villar

2003). Mivel a szülés a pre-eclampsia egyetlen kezelési lehetősége, a koraszülés rizikója 15% körüli, fokozott magzati mortalitással és morbiditással (Meis 1998).

A pre-eclampsia patogenézisére számos hipotézis született, ezek egyike az oxidatív stresszre alapult (Hubel 1989). Egy randomizált, placebo kontrollált vizsgálat kimutatta, hogy a pre-eclampsziára nagy rizikójú terhesekben a C és E-vitamin alkalmazása mellett a pre-eclampsia előfordulási aránya 17%-ról 8%-ra csökkent (Chappel 1999). Ugyanakkor más vizsgálatok nem tudták megerősíteni ezen eredményeket (McChance 2010).

A magzati növekedésre gyakorolt jótékony hatása is kimutatható volt (Scholl 2006).

Az E-vitamin előnyös hatásai mellett meglepő módon egy vizsgálatban Smedts és munkatársai (Smedts 2009) nagyobb anyai E-vitamin bevitel esetén a szív- és érrendszeri fejlődési rendellenességek gyakoriságának növekedését találták.

Magyarországon mindezek mellett az E-vitamin indikációi között szerepel többek között a sterilitás, ismételt és fenyegető abortusz, koraszülés (Borvendég 2000). Észak-Amerikában és a legtöbb európai országban azonban nem található ilyen jellegű ajánlás.

2.3.3. AZ E-VITAMIN FORRÁSAI

A természetes élelmiszerek a különböző tokoferol-izomereket változó arányban tartalmazzák, részben ez is magyarázza az eltérő E-vitamin aktivitásukat. Emellett az eltérő kémiai szerkezetből adódóan az egyes tokoferolok biológiai aktivitása is más. Az E-vitamint korábban a tömege alapján mérték, de az előbbieket miatt összehasonlításukhoz szükséges volt egy új fogalom, a tokoferol-ekvivalens (TE) bevezetésére, melynek mértékegysége a nemzetközi egység (NE) és a biológiai aktivitást sokkal jobban kifejezi.

1 mg TE = 1,49 nemzetközi egység (NE):

1 mg α -, δ -tokoferol

2 mg β -tokoferol

10 mg γ -tokoferol

3,33 mg α -tokotrienol

A humán vizsgálatok azonban később kimutatták, hogy a vitamin különböző formái nem konvertálhatók, miután a kilomikronok révén eljutnak ugyan a májba, de a lipoproteinek nem veszik fel azokat, s így nem jutnak el a szövetekhez. Ezért az E-vitamin-szükségletet ma nem tokoferol-ekvivalensben, hanem alfa-tokoferolban adják meg. Amennyiben az élelmiszer E-vitamin-tartalma alfa-tokoferol-ekvivalensben (α -TE) van feltüntetve, úgy az értéket 0,8-cal meg kell szorozni:

1 mg alfa-tokoferol az élelmiszerben = az élelmiszerben lévő α -TE x 0,8.

A vegyes táplálék E-vitamin-tartalma nagymértékben függ a benne lévő zsír mennyiségétől és minőségétől (állati zsír vagy növényi olaj). Az E-vitamin-

szükségletet az étrend többszörösen telítetlen zsírsav (PUFA) tartalma is meghatározza. Az ilyen zsírsavakat tartalmazó növényi olajok E-vitaminban is gazdagok. Ideálisnak tekinthető az arány, ha 1 gramm PUFA-bevitelre 0,6 mg TE jut. Az E-vitamin szedésekor minden 200 NE E-vitamin mellé 25 µg szelént javasolt adagolni, mely a hatását erősíti. A vas-szulfát azonban károsítja, ezért ilyen tartalmú gyógyszerek alkalmazása esetén az E-vitamint 8 órával előtte vagy utána kell bevenni. A többi vaskészítmény (glukonát, peptonát, citrát vagy fumarát) nem okoz ilyen jellegű problémát. Rendszeresen klórozott ivóvíz fogyasztása esetén is több E-vitamin bevitelére van szüksége. Ellentétben a többi zsírolékony vitaminnal, az E-vitamin aránylag rövid ideig marad meg a szervezetben. Az E-vitamin hőnek ellenáll, de fényre érzékeny, könnyen károsodhat erős napsugárzás, de oxigén és egyéb oxidálószeres hatására is.

Legjobb E-vitamin források a növényi olajok, tehát a napraforgó-, búzacsíra-, tökmag-, olíva-, kukoricaolaj, a búzacsíra és az egyéb gabonacsírák, a zöld növények, a hús, a máj és a tojás, a zöld növények, virágpor, méhpempő, méz, gabonamagvak, de főleg a csíráztatott magvakból nyert olajok, homoktövis, szója, csipkebogyó, gesztenye, dió, mogyoró, mandula, mák. A különböző élelmiszerek E-vitamin tartalma az 1. táblázatban látható. A hús, a máj, a tojás E-vitamin tartalma az állatok takarmányozásától függ (Rodler, 2006). Az ételkészítés során a főzési veszteség 10%. A szájon át elfogyasztott E-vitamin 20–40%-a szívódik fel, a többi a széklettel távozik (Ursel 2004, Smith 2008, Silverman 2009, Rodler 2006, Ormai 2004).

1. táblázat: Különböző élelmiszerek E-vitamin tartalma (Rodler, 2006)

Élelmiszerek	E-vitamin tartalom (mg/100g)
Sajtok	0-1
gabonafélék és őrleményeik	0,1-12
hüvelyesek, pékáruk	0,1-12
Tésztafélék	0-0,6
sajtot, túrót tartalmazó sütemények	0,05-1
Halak	0,2-3,5
Diót vagy mákot tartalmazó sütemények	0,3-3
Zöldségek, gyümölcsök	0-3
Húsok, húskészítmények	0,5-2,5
Tej	0,1-1,6
Túró, tojás	0,5-1,5
Vaj, margarinfélék, szalonna, növényi olaj	0,5-84

2.3.4. AZ E-VITAMIN HIÁNYA, TÚLADAGOLÁSA

Mivel csak a növények képesek az E-vitamin szintézisére, az állatok és az ember csak a növények, vagy a növényevő állatok fogyasztásával jutnak hozzá. Ennek ellenére változatos táplálkozás esetén felnőttkorban igen ritkán fordulnak elő hiánytünetek. E-vitamin-hiány elsősorban újszülött

korban fordul elő, de felléphet rosszul táplált idősebb gyermekeknél is. Felnőtteknél az E-vitamin-hiány oka legtöbbször az elégtelen bevitel és a felszívódási zavar. Hiánya többek között idegrendszeri zavarokat, lassú sebgyógyulást, fáradékonyságot vörösvértest-károsodást, vérszegénységet, izomsorvadást és a nemi érés után csökkenő nemi vágyat, terméketlenséget, az immunrendszer működésének sérülését, emiatt a fertőző betegségekre mutatott fokozott érzékenységet (Meydani 2003) okozhat. Magyarországi adatok arra utalnak, hogy az A-vitaminhoz hasonlóan az E-vitaminnál is határértékhiány figyelhető meg, azaz az E-vitamin fogyasztás nem éri el a kívánatos mennyiséget. A biztonsági tartalékkal megnövelt ajánlott napi alfa-tokoferol beviteli értékek az 2. táblázatban láthatók.

Az E-vitamin nem tekinthető toxikusnak, a napi ajánlásnál – amely felnőtt ember számára 10 mg – akár 8-10-szer nagyobb mennyiséget is képes szervezetünk elviselni. Ugyanakkor állatkísérletek és emberi megfigyelések arra figyelmeztetnek, hogy nagy mennyiségű, hatékony tokoferol fogyasztása tabletták vagy vitaminozott élelmiszerek útján korlátozza az anyagcserét. Megfigyelték az emésztőrendszer és a pajzsmirigy zavarait, izomgyengeséget, fáradtságot és hányingert. Nagyon nagy dózisú tokoferol adagolásnál (800 mg/nap fölött) véralvadási zavarok léphetnek fel (Szollár 2005, Harrison 2005, Tulassay 2001).

2. táblázat: Biztonsági tartalékkal megnövelt ajánlott napi alfa-tokoferol beviteli értékek (Rodler 2006)

Életkor	alfa-tokoferol (mg)
Csecsemők, gyermekek*	
0-6 hó	4
7-12 hó	5
2-3 év	6
4-6 év	7
7-10 év	9
Fiúk	
11-14 év	11
15-18 év	15
Férfiak	
19-30 év	15
31-60 év	15
60 év felett	15
Lányok	
11-14 év	11
15-18 év	15
Nők	
19-30 év	15
31-60 év	15
60 év felett	15
Terhesség	15
Szoptatás	19
Megerőltető fizikai jellegű munka végzésénél	12
Stressz esetén	15
Alkoholfogyasztás esetén	18
Dohányosok esetén	18

*Az értékek a nem anyatejjel táplált csecsemők vonatkozásában érvényesek.

2.3.5. AZ E-VITAMIN AZ ÉLELMISZERIPARBAN

Olcsósága miatt igen széles körben alkalmazzák elsősorban tartósítószerként, antioxidánsként vagy vitaminkészítményekben.

Élelmiszer-adalékanyagként a következő jelöléseket használják:

- **E 306** (tokoferol-keverék)
- **E 307** (α -tokoferol)
- **E 308** (γ -tokoferol)
- **E 309** (δ -tokoferol)

E 306 – TOKOFEROL (E-VITAMIN)

Egyéb elnevezések: tokoferoltartalmú természetes kivonatok, kevert természetes tokoferolok. A megjelölés mögött legalább hét különféle tokoferol rejlik, vitaminhatásuk eltérő erősségű. A tokoferoltartalmú természetes kivonatokat olajos növények magvaiból, elsősorban búzából, kukoricából, szójából, valamint gyapotból és rizsből nyerik, és dúsítják. Dúsított természetes kivonatok esetében az E 306 keveréket jelöl. Genetikailag módosított anyagok alkalmazása is lehetséges.

A tokoferol az összes élelmiszerben általánosan engedélyezett. Kivételt csupán a kezeletlen élelmiszerek jelentenek, valamint néhány egyéb termék, amely a jogalkotók szándéka szerint adalékanyagokkal nem módosítható.

A tokoferol egyebek mellett a következő termékekben engedélyezett:

- Étolajok, és zsírok (mennyiségi korlátozás nélkül)
- Sütőzsírok (mennyiségi korlátozás nélkül)
- Öntetek és desszertek (mennyiségi korlátozás nélkül)
- Rágógumi (mennyiségi korlátozás nélkül)
- Csecsemőételek (max. 10 mg/l)

Számos élelmiszert – például ún. ACE italokat – a vitamintartalom növelése érdekében tokoferollal dúsítanak. Ez csak ebben az esetben tüntethető fel E-vitaminként. Ha más tulajdonsága miatt használják, tokoferolként kell feltüntetni.

A fentiekén kívül vitaminként vagy antioxidánsként alkalmazzák táplálékkiegészítők, kozmetikumok és takarmányok előállításakor is (MÉ 1-2-95/2 Az élelmiszerekben használható adalékanyagok, az édesítőszer és színezékek kivételével. 4. kiadás. MÉ 1-2-96/77 Az élelmiszerekben használható egyes adalékanyagok tisztasági követelményei, az édesítőszer és színezékek kivételével 2/2005 FVM rendelet).

Elfogadható napi beviteli mennyiség (ADI): 2,0 mg/kg (a vitaminként ható tokoferolra vonatkoztatva)

E 307 – ALFA-TOKOFEROL

Egyéb elnevezések: α -tokoferol, szintetikus tokoferol. Nagy vitaminhatása miatt gyakran használják az élelmiszerek vitaminozására. Genetikailag módosított anyagok alkalmazása is lehetséges. Az alfa-tokoferolra ugyanazok érvényesek, mint a természetes eredetű tokoferol (E 306) esetén.

E 308 – GAMMA-TOKOFEROL

Egyéb elnevezések: γ -tokoferol, szintetikus tokoferol. Csak gyenge vitaminhatása van, antioxidáns hatása azonban erős. Genetikailag módosított anyagok alkalmazása is lehetséges. A gamma-tokoferol használatára ugyanazok a szabályok érvényesek, mint a természetes eredetű tokoferol esetén.

E 309 – DELTA-TOKOFEROL

Egyéb elnevezések: δ -tokoferol, szintetikus tokoferol, csak gyenge vitaminhatása van, antioxidáns hatása azonban erős. Genetikailag módosított anyagok alkalmazása is lehetséges. A delta-tokoferol használatára ugyanazok a szabályok érvényesek, mint a természetes eredetű tokoferol (E 306) esetén.

2.4. A TÁPLÁLKOZÁS JELENTŐSÉGE TERHESSÉGBEN

Több mint 50 éve ismerjük azt a tényt, hogy az anyai táplálkozás minősége jelentős hatással rendelkezik a terhesség kimenetele szempontjából. A szegényes étkezés (kevés fehérje bevitel, kalcium-, gyümölcs- és zöldséghiány) kapcsolatban lehet gyakoribb vetéléssel, intrauterin retardációval, méhen belüli elhalással, és a korai neonatalis halálózással. (Hostetler 2003, Osada 2002) Még váradósság nélkül is előfordulhat hiányos vitamin és/vagy ásványi anyag bevitel, de kiemelten fontos tisztában lenni azzal, hogy a magzat fejlődése és növekedése, valamint az ilyenkor fokozott alpanyagszere az anyai szervezet számára többlet vitamin és mikro-tápanyag igényt jelent. (Rigó 1999, Gimes 2011, Csomai 2011, Kissné 2012, Martos 2012a, Sarkadi-Nagy 2012, Lugasi 2012, Martos 2012b, Csomai 2013) Sőt, ideális esetében már a családtervezés időszakában az optimális életvitel, esetlegesen meglévő káros szokások elhagyása mellett olyan étrendet kellene összeállítani, hogy minél sokoldalúbban, kiegyensúlyozottabban étkezzenek a gyermekvállalást tervező nők. Fontos a rendszeres étkezés és a magzat fejlődése szempontjából kockázatosnak tekintendő nyersanyagok, élelmiszerek kerülése. Mindig mérlegelendő, hogy az elfogyasztott vagy elhagyott táplálék milyen következményekkel járhat a baba szervezetére. Ugyanez

érvényes a kismamára is, hiszen a várandós női szervezetből kerül át a babába minden egyes molekula, és elképzelhető, hogy a magzat még éppen hozzájut az egészséges fejlődéshez szükséges anyagokhoz, de a kismama szervezete a terhesség végére megterhelő, de akár már egészségét veszélyeztető módon is kiürül. A rendszeres orvosi ellenőrzések mellett ezért is lenne fontos, hogy a dietetikusok is részévé váljanak a gyermekvállalást tervező és a várandós nők gondozásának (Bázingné 2003, Schmidt 2010, Polyák 2012). Ugyancsak a várandósságra való felkészülés része a gyógyszeres és az ú.n. védőszeres kezelés, amikor a pre- és perikoncepcionális időszakban a legnagyobb óvatossággal figyelünk a teratogenitás elkerülése, valamint a védőszeres, pl. a folsav és a folsav tartalmú vitaminok, vaskészítmények, stb. alkalmazására. (Elek 2000, Czeizel 2004a, Hajnáczy 2010) Ennek részét képezi a különböző vitaminok, multivitaminok, magzatvédő vitaminok, ásványi anyagok, és az egyre népszerűbb étrendkiegészítők, táplálékkiegészítők, gyógynövények összetételének pontos ismerete is. (Szepezdi 2000, Endre 2001, Olson 2003, Elek 2003a, Elek 2003b, Rácz 2009, Lugasi 2009a, Lugasi 2009b, Izsák 2012)

2.5. A VITAMINOK SZEREPE TERHESSÉGBEN

Az anyai szervezet és a magzat igényeinek megfelelő egészséges táplálkozás nem mindig biztosítja a kellő vitamin és ásványi anyag bevitelt, ezért szükség lehet és szükség is van pótlásra. Fontos tisztában lenni azzal, hogy a pótlást már a fogantatás előtti időszakban, tehát perikoncepcionálisan el kell kezdeni. Hazánkban a terhességek körülbelül 55%-át nem tervezik, ezért csak a kimaradó havivérzés alapján észlelik a nők, hogy áldott állapotban vannak. Ekkor azonban már késő a folsav vagy a magzatvédő

vitaminok szedését megkezdeni, mivel az idegcső-záródási rendellenesség már kialakulóban lehet. (Czeizel 2004a) A másik probléma, hogy még a terhességüket tervező nők is csak ritkán kezdik el a folsav vagy a multivitaminok szedését a fogamzás előtt legalább egy hónappal. Ennek oka a felvilágosítási kampány hiánya, a több szintű tájékozatlanság. Magyarországon általában a várandósgondozás során írják fel a folsavat, a nők többsége azonban csak a terhesség 8.-10.- hete után keresi fel a terhesgondozót. Ezt követően a folsav szedésének már semmiféle indoka nincs, mivel hazánkban megaloblastos anémia nem fordul elő. A jelenlegi gyakorlat tehát hibás és pénzpocsékoló. Élelmiszeripari szempontból is mérföldkőnek tekinthető, hogy ezen probléma jelentőségének súlyát felismerve, az Amerikai Egyesült Államokban, Kanadában, Chilében, de egyre több országban kötelezővé tették a liszt dúsítását folsavval, az eredmények pedig minden várakozást felülmúltak. (Czeizel 2004b) Újabb gondot okoz, hogy a multivitaminok ára viszonylag nagy és a biztosító anyagilag nem támogatja alkalmazásukat. Pedig egy spina bifidában szenvedő gyermek orvosi ellátási költsége az első évben több millió forintba kerül. Szomorú tény, hogy az idegcső-záródási rendellenesség magzati diagnosztikáját, majd ha az ezt követő orvosi javaslat alapján történő terhesség-megszakítást a biztosító finanszírozza, de a megelőzést szolgáló multivitaminok adását nem. (Czeizel 2004a) A folsav kapcsán még érdemes azon elgondolkodni, hogy önmagában folsavat, vagy folsav tartalmú multivitamint érdemes-e szedni. Az egyik publikáció szerint 0,8 mg folsavat tartalmazó multivitamin az idegcső-záródási rendellenességek körülbelül 90%-át védi ki, míg a napi 1 mg dózis alatti folsav önmagában mintegy 60%-át. Ezenkívül a többi fejlődési rendellenesség megelőzhetősége

egyenlőre a multivitaminok alkalmazásával igazolt. Így a folsavtartalmú multivitamint helyes javasolni. (Czeizel 2004b)

A folsav jelentőségének felfedezése, és a megfelelő módon történő alkalmazásával elért eredmények hatalmas jelentőséggel bírnak, de érdemes röviden a többi vitamin és ásványi anyag szerepét is áttekinteni, valamint élelmiszeripari szempontból a táplálékkal felvehető forrásokat megnevezni.

Az A-vitamin terhesség alatti szükséglete 750-800 mg/nap (2500-2664 nemzetközi egység (NE)/nap). A magzat A-vitamin igénye a harmadik trimeszterig kicsi, ezután közel 10%-al emelkedik, amit az anyagi májraktár fedezni képes. Csökkent A-vitamin felvétel társulhat koraszüléssel, intrauterin retardációval. Számos fejlődő országban (ázsiai államok) az A-vitamin hiány súlyos látáskárosodást okoz az újszülöttekben. Tartós túladagolása esetén fejlődési rendellenességek (hidrokefalusz, mikrokefalusz, kardiovaszkuláris rendellenességek) előfordulása léphet fel. Rutinszerű A-vitamin pótlás szövődménymentes terhességben nem indokolt. Az A-vitamin egyik provitaminja a béta-karotin, amely megtalálható a sárgarépbában, a sütőtökben, a céklában, a brokkoliban, a zellerben, a parajban, kelkáposztában, sárgabarackban, a sárgadinnyében, a tojás sárgájában, a sajtban, a májban, a tőkahalmáj olajban. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A B-vitaminok népes családot képviselnek, közülük a folsavról a fentiekben már esett szó. A B-vitaminok szerepet játszanak a homocisztein lebontásában, hiányukban nő a terhességi komplikációk előfordulása, mint például a vetélés, a koraszülés, az kis születési tömeg, a pre-eclampsia, a velőcső-záródási rendellenességek. A megemelkedett plazma-homocisztein szint emeli a szabadgyökök mennyiségét a szervezetben, és csökkenti a dinitrogén-oxid mennyiségét, ezáltal endotél diszfunkciót okozhat. A

gyulladásos válaszreakciók is fokozódnak, ami az endotélsejtek károsodásához vezet. Rendszerbetegségben, így például diabetes mellitusban megnő a szervezet B-vitamin igénye. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A B₁-vitamin (tiamin) terhesség alatti napi szükséglete 1,5 mg. A nyúlajak és farkastorok kivédésében jelentőséggel bír. B₁-vitaminban gazdag a teljes kiőrlésű rozsliszt, a kukorica, az élesztő, a zöldborsó, a káposzta, az olajos magvak, a gesztenye, a hús, a máj, a búzacsíra, a vese, a szív, az aszalt szilva, a gesztenye, a dió, a mogyoró, a napraforgó mag. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A B₂-vitamin (riboflavin) napi szükséglete 1,5-1,6 mg. A magzati vérképzés és anyagcsere fontos eleme. Riboflavin nagyobb mennyiségben található a tojássárgájában, az élesztőben, a májban, a búzában, a kukoricában, a burgonyában, az aszalt szilvában, a tejben, a sajtban, a salátában, a káposztában, a paradicsomban, a parajban, a vesében. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A B₃-vitamin (nikotinamid) különös fontossággal bír az egész terhesség alatt, ugyanis fokozza a mikrocirkulációt, így jelentős a placenta egészséges keringésének fenntartásában. Hiánya a méhlepény korai előregedését, illetve a magzat elégtelen fejlődését okozhatja. Terhességben napi 20-25 mg a szükséges mennyiség. Nikotinamidban gazdag a karalábé, a gomba, a hús, a máj, a hal. A teljes kiőrlésű gabonákban is megtalálható, de ezekből nehezebben szívódik fel. A kukorica olyan enzimet tartalmaz, ami lebontja a nikotinamidot. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A B₅-vitamin (pantoténsav) a tápanyagok lebontásában, a hormonok előállításában játszik szerepet. A pantoténsav részt vesz a D-vitamin anyagcseréjében, és a magzati metabolikus folyamatokban is. Várandósan a

napi javasolt bevétel 10 mg. A teljes kiőrlésű gabonák, a gomba, az élesztő, a dinnye, a hal, a hús és a máj tartalmaz nagyobb mennyiséget. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A B₆-vitamin (piridoxin) az első trimeszterben különösen jótékony hatású a terhességi hányás ellen. A folsav és a magnézium felszívódásához, beépüléséhez, a porcképzés és a csontfejlődéshez is szükséges a piridoxin. Feszültség, ingerlékenység, görcsök esetén gondoljunk B₆-vitamin és magnézium hiányra. Kismamák adagja 2-5 mg. A fokozott fehérjebevitel emeli a szükségletet. Terhességi hányás és többes terhességben ugyancsak emelni kell a napi dózist (10-25 mg) Fő forrásai a búzacsíra, az élesztő, a napraforgómag, a vöröshagyma, a káposzta, az élesztő, a gabonafélék, a hús, a máj, a hüvelyesek, kisebb mértékben a tej és a tojás is tartalmaz piridoxint. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A folsavról már részletesebben esett szó. Folsavban gazdag az élesztő, a máj, a vese, a zöldségfélék, a gyümölcsök, a dió, a mandula, a mogyoró és a banán. A folsav hőre érzékeny, ezért inkább nyersen fogyasztható élelmiszerekkel lehet bevinni a szervezetbe.

A B₁₂ vitamin az állati eredetű élelmiszerekben fordul elő, ezért a szigorú vegán (kizárólag növényi) étrendet követők számára mindenképpen szükséges a pótlása, napi 2 mg-os dózisban. Hiányában anaemia perniciosa fejlődik ki. Kitűnő forrása a máj, a vese, a hús, a tej és a tojás. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A C-vitamin terhesség alatti szükséglete 60-70 mg/nap. A C-vitamin hatása sokrétű. Hiánya megfelelő táplálkozás, zöldségek, gyümölcsök fogyasztása esetén ritkán fordul elő. A C-vitamin főzéssel nagyrészt tönkremegy, ezért az említett élelmiszereket nyersen érdemes fogyasztani. Ismerten nagy a savanyú káposzta C-vitamin tartalma is. Többes terhességben, alkohol-

és/vagy drogfogyasztó anyák terhességében, acidum acethylsalicylicum tartós alkalmazása esetén javasolt a tartós C-vitamin pótlás. Ha a kismama gyümölcs és zöldség fogyasztási szokása kicsi, vagy a szezon miatt ez nem megoldható, szintén javasolt a C-vitamin szupportáció.

A terhesség alatti D-vitamin szükséglet 400-1000 NE/nap. Hiányában oszteomalácia, emelkedett alkalikus foszfatáz szint, és hipokalcémia észlelhető az újszülöttben, utóbbi tetánia formájában is megnyilvánulhat. Mindezek mellett az újszülöttekben fokozódhat az I.-es típusú cukorbetegség előfordulása. Túladagolás esetén mentális és szomatikus retardáció, hipercalcémia, aorta sztenózis, koponya-fejlődési rendellenességek alakulhatnak ki. Vegetáriánus terhéseknek napi 400 NE, kevés tejet fogyasztó gravidáknak napi 200 NE D-vitamin pótlás javasolt. A téli hónapokban D-vitamin suplementáció tanácsos. Nyári időszakban néhány órát reggel vagy délután a szabadban töltve már elegendő D-vitaminhoz juthat a szervezet. D-vitamin található többek között a zabpehelyben, a búzacsírában, a hidegen sajtolt olajokban, a tej és tejtermékekben, a májban, Különösen nagy mennyiségű D-vitamint tartalmaz egyes halfajták mája („csukamáj-olaj”). Az ehető kalapos gombák több fájában is jelentős mennyiségű D-vitamin van. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

2.6. AZ ÁSVÁNYI ANYAGOK SZEREPE TERHESSÉGBEN

Az ásványi anyagok, nyomelemek legfontosabb funkciói a sav-bázis egyensúly fenntartása, enzimműködések segítése, az ideg- és izomműködés fenntartása, valamint a csontok és fogak építőelemei is. A magzatvédő vitaminok egy része tartalmaz ásványi anyagokat is, azonban sokszor a szükségleteknek megfelelően ezeket célzottan pótolni kell.

A vas nélkülözhetetlen az élethez, a vérben az oxigént szállító hemoglobin, az izomfehérjékben és az enzimek alkotóelemeként, valamint a vasraktárakban (máj, lép, csontvelő) található meg. Vashiány szempontjából fokozott rizikót jelent a terhesség II. és III. harmada, a terhesség előtti erős menstruációs vérzés, húsban, C-vitaminban szegény étrend, többes terhesség, fiatalkorúak várandóssága, tartós acetilszalicilsav terápia. A vas felszívódásához C-vitamin szükséges. Hiányában vérszegénység, fáradtság, hajhullás, szapora pulzus, ellenállóképesség csökkenése alakul ki. A vashiányos anaemia gyakran társul kis születési súllyal, koraszüléssel, emelkedett perinatalis mortalitással. A terhesség II. harmadától vas szupplementáció javasolt, 25-60 mg/nap adagban. A vas fő forrásai a húsok, belsőségek. Kisebb mennyiségben, de vasat tartalmaznak a színes, bogyós gyümölcsök, szamóca, cékla, olajos magvak, mák, tojás, dió, körte, barack, szőlő, azonban a növényekből jelentősen szerényebb mértékben szívódik fel a vas. A vas felszívódását csökkenti a kávé, tea és a gabonafélék fogyasztása. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A kalcium elengedhetetlen a magzat csontjainak, az izomrendszerének egészséges fejlődéséhez, a szív működéséhez. kalciumszupplementáció esetén a pre-eclampsia és a szülés utáni depresszió gyakorisága csökken. A kalcium az ásványi anyagok közül a legnagyobb mennyiségben van jelen a szervezetben, szerepe széles körű, épít, erősít és szabályoz. Beépülését a D-vitamin, a

tejcukor és a jó minőségű fehérje segíti. Terhesség alatt napi 1200 mg kalciumszükséglettel lehet számolni, a tartós preventív dózisa 1500-2000 mg/nap. Laktóz intolerancia miatt tejet és tejterméket nem, vagy csak csökkent mennyiségben fogyasztó terheseknél feltétlenül kalcium pótlás javasolt. Kalciumban gazdagok a tej és tejtermékek, a savanyú káposzta, a paradicsom, a citrom, a narancs, a petrezselyemgyökér- és zöld, a kelkáposzta, a káposzta, a hagyma, a szárazbab, a sóska, fogas, busa, az olajos magvak (szezám, dió, mogyoró). (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A foszfor az egészséges csontképzéshez, az izomműködéshez és egyes tápanyagok felszívódásához nélkülözhetetlen. A túlzott foszforbevitel gátolja a kalcium, a vas, a cink és a magnézium felszívódását. A táplálékban a kalcium és a foszfor egyenlő arányára kell törekedni, vagyis a napi foszforszükséglet 1200 mg-ra tehető normál esetben terhességben. Általában a táplálékkal több foszfor jut a szervezetünkbe, mint kalcium, ezért különösen hasznosak azok a táplálékok, melyekben ez az arány kissé fordított. Ilyen élelem például a szezám, a szezám, a szezám. A foszfor fontos forrásai közé tartozik a tej és tejtermékek, a gyümölcsök, a zöldségek, zöldborsó, száraz hüvelyesek, burgonya, olajos magvak, a kakaó. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A korai vetélések, a koraszülések oka részben a magnézium hiánya lehet. Magnézium pótlás esetén a spontán vetélés, a koraszülés, az intrauterin retardatio és a pre-eclampsia előfordulási aránya csökken. Terápiás dózisban tokolitikumként és pre-eclampsias állapotban ideg-izomingerlékenységet csökkentő szerként használatos. Ha a kismama éjszakai lábikragörcsökkel küzd, mindig gondolni kell magnézium hiányra. A magnézium felelős az idegrendszer egészséges működéséért is, jótékonyan hat a B₁- és B₁₂ vitaminok megfelelő funkciójára. Fontos, hogy a szervezet kalcium-magnézium aránya 2:1 legyen, így ha valaki csak kalcium készítményt szed,

az relatív magnézium hiányt okozhat. Magyarországon az ásványvizek kis magnézium tartalommal bírnak. A magnézium felszívódásához szükséges B₆-vitamin is. Terhességben a napi szükséglet 300-400 mg. Magnézium nagyobb mennyiségben található az olajos magvakban, a csipkebogyóban, a déli gyümölcsökben, a zöldségekben, a gyümölcsökben, a zabpehelyben, a tej és tejtermékekben, halakban, hüvelyesekben, a húspanban, a gabonafélékben, a parajban, a sóskában, a banánban, a mákban. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A cink minden sejtben megtalálható, számos enzim alkotórésze. Szerepet játszik a petesejtek érésben, növeli a spermiumok számát, javítja a minőségüket. Segít a fertőzések leküzdésében és a sebgyógyulásban. A nagyobb mennyiségű vas bevétele akadályozza a cink felszívódását. A cink szupplementáció jelentősen csökkenti a vas és a réz felszívódását. A folsav pótlása kedvezőtlenül befolyásolja a cink abszorpcióját. Cinkhiányban a fejlődési rendellenességek, az intrauterin retardatio és a koraszülés kockázata megnő. Kismamáknak napi 15-45 mg a javasolt adagja. Cink található a rozscsírában, a búzakupában, a zabpehelyben és a mandulában. (Rigó 1999, Csomai 2013)

Magyarország nagy része jóddhiányos terület, amin a jódozott konyhasó használata némileg segít. Ezért fordulhat elő, hogy terhességi hipertónia, ödémák esetén a sótilalom – pótlás nélkül – jóddhiányt okozhat. A jódd szükséges a pajzsmirigyhormonok képzéséhez, az anyai tiroxin pedig a magzat egyik legfontosabb növekedési hormonja. Jóddhiány esetén emelkedik a spontán vetélések és a koraszülés kockázata, a magzatban mentális retardatio az újszülöttben golyva alakulhat ki, manifeszt vagy szubklinikai hipotireózis jelentkezhet. A túlzott jóddbevitel akár tireotoxikózist is okozhat, gyakrabban hipertireózishoz vezethet. Az utóbbi

szerencsére általában nem jár súlyos tünetekkel, néhány hónap alatt spontán gyógyul. Terhességben a napi jódszükséglet 175 mg. Jódban gazdagok a tengeri halak, kagylók, algák. A legkevesebb jódot a gyümölcsök tartalmazzák. A szükséglet biztosításánál nagy jelentősége van a jódozott kenyhasó használatának. A legbiztosabb azonban a magzatvédő vitaminok alkalmazása, azonban ilyen esetben is mindig ellenőrizni kell az összetevőket és a dózist, ugyanis van olyan készítmény, amely nem tartalmaz jódot. (Rigó 1999, Bázingné 2003, Csomai 2013)

A szelén fontos antioxidáns, erősíti az immunrendszert. Hiánya okozhat fáradtságot, ízületi- és csontfájdalmakat, akár szívpanaszokat is. Súlyos hiányállapota a Keshan-betegség, mely az újszülött számára életveszélyes kardiomiopátiával és szívelégtelenséggel járhat. Magyarországon a lakosság szelénellátottsága nem elégséges, ugyanis a talaj sok helyen szelénhiányos, emiatt a növények sem tartalmazzak elegendő mennyiségben szelént. Terhesség alatt ezért is különösen fontos ennek pótlása. A napi szükséglet 65 µg. Szelén általában gabonacsírákban, magvakban, tengeri halakban fordul elő. (Rigó 1999, Csomai 2013)

Az omega-3 zsírsavak szerepét is érdemes ismertetni, hiszen elengedhetetlenül fontosak a magzat idegrendszerének fejlődéséhez, éréséhez. Régi megfigyelés volt, hogy azoknál a nőknél, akik sok halat ettek, hosszabb ideig tartott a várandósság, nagyobb tömegű újszülöttek születtek és kevesebb pre-eclampsia fordult elő. Anyai oldalról pedig fontos szempont, hogy megfelelő omega-3 zsírsav pótlás esetén a várandósságban, illetve gyermekágyban előforduló hangulatingadozások és gyermekágyi depresszió ritkábban jelentkezett. Az omega-3 zsírsavak megtalálhatók a tengeri halakban, olajos magvakban, növényi olajokban. (Gimes 2011, Csomai 2013)

3. SAJÁT VIZSGÁLATOK

3.1. A KÍSÉRLETEK CÉLKITŰZÉSE

Az antioxidánsok és közöttük az E-vitaminnal kapcsolatos, előzőekben ismertetett kutatási eredmények alapján vizsgálatunk célja az E-vitamin hatásának elemzése volt a terhesség kimenetelére és a magzati fejlődésre egy populáció alapú, a magyarországi adatokra támaszkodó Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorjának (VREKM) alkalmazásával (Czeizel 2001). Mint a bevezetőben említettem, PhD dolgozatom alapját az „E-vitamin hatása a terhesség kimenetelére” című diplomamunkám képezi, melyet a Nyugat-magyarországi Egyetem, Mezőgazdasági és Élelmiszertudományi Karán, az Élelmiszertudományi Intézetben, az Élelmiszer-minőségbiztosítása Tanszéken nyújtottam be, mint okleveles mérnökjelölt. A kutatási eredmények akkor már rendelkezésre álltak, azonban a tudományos publikációk még folyamatban voltak.

3.2. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A VREKM a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) adatbázisán alapul (Czeizel 1997). Vizsgálatunk során a VRONY adatai alapján felállított Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorjának 1980 és 1996 közötti csoportjából emeltük ki az esetcsoport tagjait (az adatgyűjtés módszere ezt követően megváltozott). Az „eseteket” a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásának bejelentett, fejlődési rendellenességgel sújtottak jelentik, míg a nem, születési idő és hely alapján illesztett, fejlődési rendellenességben nem szenvedő kontrolok nevét és címét a Központi

Statisztikai Hivatal Népegészségnyilvántartási Intézete bocsátotta rendelkezésünkre. Magyarországon a veleszületett fejlődési rendellenességeket a kezelőorvos köteles bejelenteni. A legtöbb adatot a szülész-nőgyógyászok (hazánkban gyakorlatilag az összes szülés kórházi fekvőbeteg osztályon történik) illetve gyermekgyógyászok (a szülészeti osztályon dolgozó neonatológus, vagy különböző a járó illetve fekvőbeteg ellátásban tevékenykedő gyermekorvos) szolgáltatja. Emellett a boncolás minden halvaszülés esetén kötelező, illetve az elhalt magzat miatt szüléssel befejezett terhességek esetén is igen gyakori. Ha a boncolás során a patológus veleszületett fejlődési rendellenességet talál, a boncolási jegyzőkönyv egy példányát elküldi a VRONY részére. A veleszületett fejlődési rendellenességek összprevalenciája a teljes befejezett terhességre (élve születettek, halvaszületettek, elektív abortusz malformáció miatt) nézve 35 az 1000-hez, és a vizsgálat 17 éve alatt a nagyobb születési rendellenességek 90%-a a VRONY számára jelentésre került (Czeizel 2001). Az adatbázis jelentőségét kiemeli az a tény, hogy ehhez hasonló nyilvántartás gyakorlatilag világviszonylatban egyedülálló.

A VREKM NÉGY LÉPÉSE

1. Az első lépés azonosítani a betegeket és a kontrolokat a VRONY adatbázisából, akik a szülés, vagy a terhesség befejezését követő három hónapon belül kerültek jelentésre. Ezek az esetek a VRONY 77%-át tették ki. Az izolált és a többszörös fejlődési rendellenességek a VREKM adatbázisába kerülnek. Kizárásra került három enyhe fejlődési rendellenesség (a csípőficam, a veleszületett lágyéksérv és a hemangiómák), minor variánsok (pl. köldöksérv) és a kromoszóma rendellenességek (a Down szindrómát kivéve). Ugyancsak kizártuk a major génmutációkat vagy

kromoszóma aberrációkat, melyek preconceptionális eredetűek. A Down szindrómás eseteket képezték a kontroll csoportot, így szintén kizárásra kerültek.

2. A második lépés megtalálni a megfelelő kontrolokat, akik a Központi Statisztikai Hivatal Anyakönyvi Nyilvántartásából kerültek kiválasztásra. Általában minden esethez két rendellenesség nélkül született újszülött kontroll lett társítva, akiknél azonos volt a nem, a születési hete, és a szülők lakhelye megyei szinten az eset jelentését követő 1-2 hónapban. (1986-1992 között minden esethez három újszülött kontrollt választottunk).

3. A harmadik lépés az expozíciós adatok megállapítása három forrásból: Az esetek és kontrolok kiválasztását követően egy kérdőív, egy gyógyszer és betegséglista került postázásra magyarázó levél kíséretében minden szülőnek. A kérdőív többek között a terhesség alatti gyógyszerfogyasztásra (gyógyszer, táplálék kiegészítő és vitamin, pl. E-vitamin), terhességi szövődményekre, anyai betegségek gesztációs hónap szerinti előfordulására, és a veleszületett rendellenességek családi anamnézisére kérdezett rá. A válaszok standardizálása érdekében az anyák egy gyógyszer és betegség listát kaptak, amit a válaszok megadása előtt el kellett olvasniuk. A kérdőív visszaérkezésének ideje a születéstől számított $3,5 \pm 1,2$, $3,8 \pm 2,0$ és $5,2 \pm 2,9$ hónap volt a vizsgálati, beteg kontroll és a populációs kontroll csoportban. Emellett az anyákat megkértük, hogy a Terhes Gondozási Kiskönyvüket, minden terhesség alatti betegségükkel és a gyermek veleszületett fejlődési rendellenességével kapcsolatos egészségügyi dokumentációt beküldjék. A szülész-nőgyógyászok a terhes gondozás során a Terhes Gondozási Kiskönyvben kötelesek dokumentálni minden felírt gyógyszert, amelyet az

anya terhességi szövődmény, vagy betegség miatt kapott. A gondozási kiskönyvek az esetek 88,4%-ban, a beteg kontrolok 90,0%-ban, a populációs kontrolok 93,8%-ban álltak rendelkezésre. Választ nem adó esetekben és beteg kontroloknál a területileg illetékes védőnőket kértük fel a családok meglátogatására. Így az információ az esetcsoportban 96%-ban (84% válaszból, 12% védőnői vizitből), a beteg kontrol csoportban 94%-ban (84% válaszból, 10% vizitből) elérhetővé vált. A populációs kontrol csoport válaszaránya 83% volt, de a területileg illetékes védőnők csak 200 nem válaszoló és 600 válaszoló családot tudtak felkeresni, mivel az etikai bizottság az utánkövetést az egészséges gyermekek szülei számára zavarónak ítélte meg.

a) A gesztációs kor, melyet az utolsó menstruáció első napjától számoltunk. Három időintervallumot határoztunk meg: (i) a terhesség első hónapja, mint az organogenesis megelőző szakaszt. Az első két hét a fogamzás előtt, és a második két hét az implantáció és az azt megelőző periódus. (ii) a terhesség második-harmadik hónapja. Ez a leginkább érzékeny, ún. kritikus periódus a nagyobb veleszületett rendellenességek szempontjából. Minden állapotos nő, akit a terhessége második és harmadik hónapjában gyógyszerhatás ért, ebbe a csoportba került, függetlenül attól, hogy mikor kezdték szedni a gyógyszert. (iii) a negyediktől a kilencedik terhességi hónap.

b) Lehetséges befolyásoló tényezők: anyai életkor, terhességi sorrend, szülési sorrend, családi állapot és foglalkozás, anyai rendellenességek és egyéb idült vagy heveny betegségek, terhességgel kapcsolatos rendellenességek, egyéb gyógyszer használat (gyógyszer, táplálék kiegészítők és vitaminok, pl. E-vitamin), beleértve a pre-eclampsziára vagy egyéb terhességi anomáliára alkalmazott kezelés is kiértékelésre került. A

dohányzási és alkohol fogyasztási szokások felmérésénél az anyán kívül a közeli hozzátartozókat is megkérdeztük és ennek alapján egy „családi konszenzus” került regisztrálásra. Három csoportot különítettünk el: (i) absztinens vagy alkalmi ivó (kevesebb, mint heti egy ital), (ii) rendszeres alkohol fogyasztók (heti egytől napi egy italig), (iii) súlyos alkoholisták (több mint napi egy ital). A kiegészítő szerek alkalmazása a terhesség megóvására és az egészséges gyermek megszületésére vonatkozó motivációra utalhat az anya részéről.

4. A negyedik lépés az adatok statisztikai kiértékelése volt, amelyhez a SAS 8.02 statisztikai szoftver csomagot használtuk (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)

3.3. A VREKM ELŐNYEI

1. Nagy, populáción alapuló adatbázis, egy rasszra homogén európai-kaukázusi populációban.
2. Az esetekhez populációs kontroll volt társítható.
3. Beteg kontrolok használata.
4. A kérdőívre válaszoló anyák együttműködése.
5. A vizsgálati csoportok egy részénél elérhető prospektív és egészségügyileg dokumentált adat.
6. Az expozíciós idő és az egyéb befolyásoló tényezők ismerete.
7. A veleszületett rendellenességek diagnózisának nagy validitása.

3.4. A VREKM KORLÁTAI

Az adatbázisnak természetesen vannak korlátai is, melyek a következők:

1. Az egyéb befolyásoló tényezők.
2. A válaszarány 84% volt az esetcsoportban és 83% a populációs kontroll csoportban. Az eset csoportban működött ugyan aktív utánkövetés a választ elmulasztók között, de a populációs kontroll csoportban csak 200 esetben történt utánkövetés azok közül, akik a kérdőívet nem küldték vissza.
3. Az eset csoportban a populációshoz viszonyítva kisebb arányban állt rendelkezésre egészségügyi dokumentáció az expozícióról.
4. Az ún. anyai „homály” vagy emléktorzulás. Veleszületett rendellenességgel rendelkező gyermek születése súlyos, fájdalmas esemény a legtöbb anya számára, aki emiatt magyarázatot keres a kiváltó okra, mint

pl. a terhesség alatti gyógyszerhasználat, míg ugyanez nem történik meg egészséges gyermek születése esetén. Ez az emléktorzulás az, ami megváltoztathatja egyes gyógyszerek kockázatként való értékelését az érintett veleszületett rendellenességre vonatkozóan. Ugyanakkor az emléktorzulás hatása csökkenthető független adatforrásokkal, mint pl. az egészségügyi dokumentáció, amely arany standardnak tekinthető. A beteg kontrol csoporttal történő összehasonlítása ugyancsak segíthet kizárni az emléktorzulást.

3.5. AZ E-VITAMIN TERÁPIA KIÉRTÉKELÉSÉNEK ALAPJAI

1. Az E-vitamin terápiára vonatkozó információ forrásai: (a) csak a Terhes Gondozási Kiskönyv és/vagy más egészségügyi dokumentáció, (b) kérdőív, (c) mindkét forrás egybehangzó adatai
2. A kezelés típusa: (a) E-vitamin önmagában, (b) E-vitamin és egyéb gyógyszer
3. Az alkalmazás módja. Magyarországon Vitamin E[®] (Richter) volt forgalomban. Szájon át szedhető kiszereelésben a tabletták/kapszula 100 mg, injekciós kezelésre 1 ampulla 30 mg tokoferol acetátot tartalmazott.
4. Az E-vitamin kezelés adagja. Terhességben fenyegető abortusz /koraszülés esetén az ajánlott dózis hetente 1-2 alkalommal 1-3 tabletták vagy 5-6 ampulla intramuszkuláris injekció volt.
5. A kezelés ideje a terhességi kor tükrében.
6. A kezelés időtartama.

3.6. A PRE-ECLAMPSIA DIAGNOSZTIKUS KRITÉRIUMAI

A terhesgondozás során vérnyomásmérés és a proteinuria ellenőrzése rutinszerűen megtörténik. Ha a 20. terhességi hetet követően proteinuriára derül fény, akkor részletes kivizsgálásra van szükség. A pre-eclampsia diagnózisa magasvérnyomás, proteinuria és ödéma megjelenésével mondható ki. Vizsgálatunkban úgy tapasztaltuk, hogy a pre-eclampsia diagnózisát a kérdőívek és a retrospektív információk alapján nem lehetett megbízhatóan elfogadni, ezért csak az egészségügyi dokumentumokat tartottuk hitelesnek.

Négy vizsgálati csoport felállítására került sor: (i) pre-eclampsia mentes terhesség, E-vitamin terápia nélkül, (ii) pre-eclampsia mentes terhesség, E-vitamin terápiával, (iii) terhesség pre-eclampszával, E-vitamin terápiával, (iv) terhesség pre-eclampszával és E-vitamin terápia nélkül.

Az alacsony születési súly (kisebb, mint 2500 gram) és a koraszülés (kevesebb, mint 37 teljes terhességi hét vagy kevesebb, mint 259 nap) szintén vizsgálatunk tárgyát képezte. Mindkét esetben egészségügyi dokumentáció állt rendelkezésünkre.

3.7. VELESZÜLETETT FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEK

A veleszületett rendellenességeket három csoportra osztottuk: halálos, súlyos (gyógyszeres beavatkozás nélkül fogyatékossgal vagy halállal jár), és enyhe (gyógyszeres beavatkozás szükséges, de jók az életkilátások). A halálos és a súlyos veleszületett rendellenességek együtt alkotják a major veleszületett rendellenességeket. A minor anomáliák vagy morfológiai variánsok, melyek nem igényelnek komoly orvosi vagy kozmetikai beavatkozásokat, kikerültek a veleszületett rendellenességek közül. Két

további kategória ismert még ezen kívül: izolált (csak egy szerv érintett) és többszörös (két vagy több szervet érintő).

3.8. STATISZTIKAI ELEMZÉSEK

A kapott adatok statisztikai kiértékeléséhez a SAS 8.02 statisztikai szoftver csomagot használtuk (SAS Institute Inc. Cary, North Carolina, USA).

Bár a statisztikai elemzések alapvetően egységesek voltak, bizonyos esetekben előfordultak eltérések a téma jellege miatt, melyekre az alábbiakban térek ki.

3.8.1. AZ E-VITAMIN HATÁSA A TERHESSÉG KIMENETELÉRE

Elsőként a vizsgálati csoportban szereplő, E-vitamin terápiában részesülő anyák és a kontrol csoportot képező, E-vitamin terápiában nem részesülő anyák jellemzőiről készítettünk táblázatot. A Student-féle t próbát használtuk a kvantitatív változók összehasonlítására, míg a chi-négyzet tesztet a kategória változókra alkalmaztuk. Következő lépésben az E-vitamin terápiában részesülő és nem részesülő anyák esetén a terhességi komplikációk és az akut anyai betegségek incidenciáját, valamint a krónikus anyai betegségek, a gyógyszeres kezelések és egyéb terhességben alkalmazott szupportációk prevalenciáját hasonlítottuk össze a korrigálatlan esélyhányados (EH) és 95%-os konfidencia tartománya (KT) segítségével. Végül az E-vitamin terápiában részesülő és nem részesülő terhes nők esetén a terhesség kimenetelét, a szülést magát hasonlítottuk össze logisztikus regresszió segítségével. Az EH-t és 95%-os KT-át az anyai életkorra (<20 év versus 20-29 év versus 30 év vagy több, a szülési sorrendre (első szülő versus egy vagy több előző szülés), az anyai foglalkozási státuszra

(diplomás – vezető – szakmunkás - betanított munkás – szakképzetlen - háztartásbeli versus egyéb), a fenyegető vetélés és koraszülés kezelésére/megelőzésére gyakrabban alkalmazott gyógyszerekre (igen/nem) és a folsav/multivitamin első trimeszterben történő szupplementációjára (mint dichotomus változó) korrigáltuk.

3.8.2. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A PRE-ECLAMPSIA

Terhességben a pre-eclampsia és az E-vitamin terápia alkalmazását vagy hiányát több kombinációban elemeztük, egyrészt pre-eclampsias és egészséges terhesekben, valamint mindkét esetben további bontásban az E-vitamin terápia alkalmazását vagy hiányát. A vizsgálat fő változóira leíró táblázatokat készítettünk. Elsőként a terhes nők különböző alcsoportjainak jellegzetességeit hasonlítottuk össze a referencia csoportokkal, melyhez chi-négyzet tesztet használtunk a kategóriák változóira, míg Student-féle t-tesztet a kvantitatív változókra. Ezt követően az anyai betegségek előfordulási gyakoriságát, a terhességi komplikációkat és az ezzel összefüggő gyógyszeres kezeléseket hasonlítottuk össze a különböző vizsgálati csoportokban, melyhez logisztikus regressziót alkalmaztunk, a korrigálatlan esélyhányados és 95%-os konfidencia tartománya segítségével. Végül a terhességi kimenetelét a pre-eclampsias terhesekben E-vitamin terápiával vagy anélkül elemeztük a referencia csoportokkal együtt illesztett Student-féle t próbával, korrigálatlan esélyhányados és 95%-os konfidencia tartománya segítségével, logisztikus regresszióval.

3.8.3. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A VELESZÜLETETT FEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEK

Elsőként a vizsgálati csoportban szereplő, E-vitamin terápiában részesülő anyák és a kontrol csoportot képező, E-vitamin terápiában nem részesülő anyák jellemzőiről készítettünk táblázatot. A Student-féle t próbát használtuk a kvantitatív változók összehasonlítására, míg a chi-négyzet tesztet a kategória változókra alkalmaztuk. Ezt követően az akut és krónikus anyai betegségeket, az ezzel összefüggő gyógyszeres kezeléseket és egyéb terhességi szupplementációkat vizsgáltuk, a korrigálatlan esélyhányados és 95%-os konfidencia tartománya segítségével. Harmadik lépésben az E-vitamin terápia előfordulását elemeztük a terhesség minden szakaszában, különböző veleszületett rendellenességek esetén, valamint a második és/vagy harmadik terhességi hónapban. Ezt a prevalenciát összehasonlítottuk az illesztett kontroll csoport E-vitamin terápias gyakoriságával illesztett logisztikus regresszióval. Az illesztés a Kóroki Monitorban születési évre, nemre és területre történt. Illesztett esélyhányados és 95%-os konfidencia tartomány segítségével dolgoztunk, és feltételes logisztikus regressziót alkalmaztunk. Az EH-kat az anyai életkorhoz (<20 év versus 20-29 év versus 30 év vagy több), a szülési sorrendhez (első szülő versus egy vagy több előző szülés), az anyai foglalkozási státuszhoz (diplomás – vezető – szakmunkás - betanított munkás – szakképzetlen - háztartásbeli versus egyéb), a fenyegető vetélés és koraszülés kezelésére/megelőzésére gyakrabban alkalmazott gyógyszerekhez (igen/nem) és a folsav/multivitamin első trimeszterben történő szupplementációjához (mint dichotomus változó) korrigáltuk.

4. A KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS AZOK ÉRTÉKELÉSE

4.1. AZ E-VITAMIN TERÁPIA HATÁSA A TERHESSÉG KIMENETELÉRE

A vizsgálati periódusban 2 146 574 gyermek született Magyarországon, a közülük kialakított 38 151 fős, fejlődési rendellenességek nélkül született kontrol csoport a magyarországi születések 1,8%-át teszi ki (2. ábra). A kontrol csoportban 2 287 (5,99%) kismama szedett szájon át E-vitamint, 1 438 (62,9%) esetben egészségügyi dokumentációval igazoltan. Az E-vitamin terápia dózisa a terhesek körülbelül egyharmadánál nem került dokumentálásra, csak az anyák elmondása alapján került rögzítésre. A terhesek körülbelül fele napi 600 mg (2x3 tablettá) E-vitamint, a többiek 2x1-2 tablettát szedtek. Mindezeknek megfelelően az átlagos napi dózis 450 mg volt. Az E-vitamin terápia átlagos időtartama $3,3 \pm 2,5$ hónap volt. Csupán 12 anya szedett E-vitamint önmagában, a többiek esetében más gyógyszer is szerepelt a listán.

Az első terhességi hónapban E-vitamin terápiát alkalmazó terhesek 10%-ánál előzetesen ismétlődő vetélések fordultak elő, és ők a terhesség későbbi szakaszában is folytatták az E-vitamin szedését. Az E-vitamin terápia második és a harmadik gesztációs hónapra eső gyakori alkalmazása az indikációnak megfelelően a fenyegető abortusznak, a későbbi pedig a fenyegető koraszülésnek köszönhető. Az E-vitamin terápia későbbi alkalmazása fenyegető koraszúlással állt összefüggésben.

Az 3. táblázat a terhes anyák jellemző tulajdonságait tartalmazza E-vitamin terápiával és anélkül. Az anyai átlagos életkorban nem volt különbség, de a szülési sorrend E-vitamin terápia esetén kisebb volt, ami előzetes

vetélésekre utal. A házassági és a foglalkoztatottsági státuszban nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.

A folsav használata sokkal gyakoribb volt az E-vitamin terápiás csoportban, csakúgy, mint egyéb terhességben alkalmazott táplálék kiegészítőké. Ez a megállapítás különösen igaznak bizonyult a kifejezetten gyakran alkalmazott B₆ és D-vitaminokra.

Az otthonában is felkeresett 800 terhesből 41 (5,1%) részesült EVT-ban és 6 (14,6%) dohányzott, míg a maradék 759 EVT nélküli terhesből 146 (19,2%) dohányzott. A rendszeresen/erősen alkoholizáló anyák aránya mindkét csoportban igen kicsi, körülbelül 1% volt.

Az E-vitamin terápiában részesülő és azt nem alkalmazó anyák között a heveny és idült betegségek előfordulási gyakorisága szempontjából nem volt különbség.

A terhességben előforduló szövődményeket a 4. táblázat tartalmazza. A fenyegető abortusz EVT-ás csoportban előforduló rendkívül nagy aránya érthető, hiszen az EVT fő indikációját éppen ez az eltérés képezi. A fenyegető koraszülés ugyancsak nagyobb volt az EVT-ás anyák között. Említésre méltó, hogy 2 287 EVT-s kismamából 276 (12,1%) esetben mind a fenyegető abortusz, mind a koraszülés veszélye fennállt. A súlyos hányinger, hányás és a placenta betegségek szintén gyakoribbak voltak az EVT-ás csoportban, ami szintén érthető, hiszen ilyen esetekben is jellemzőbb volt az E-vitamin terápia elkezdése. A pre-eclampsia, eclampsia aránya nem szignifikáns mértékben, de nagyobb volt EVT esetén (EH és 95%-os KT: 1,3, 0,8-1,7), ami szintén logikus, hiszen a pre-eclampsia esetén az E-vitamin terápia alkalmazása indokolt lehet, de a részletesebb eredmények és ezek értelmezése a megfelelő alfejezetben található.

A fenyegető abortusz (alliösztrenol, diazepam, drotaverin, prometazin) és fenyegető koraszülés (magnézium, terbutalin, aminofillin) kezelésére jellemzően indikált gyógyszerek sokkal gyakoribbak voltak az EVT-ás csoportban. A klotrimazol (11,2% vs. 7,9%) ugyancsak gyakoribb volt EVT esetén. A diménhidrinát (6,3% vs. 4,4%) és a B₆ vitamin (3. táblázat) gyakoribb használata EVT mellett az előzetesen terhességben gyakrabban tapasztalt súlyos hányinger és hányás meglétével magyarázható.

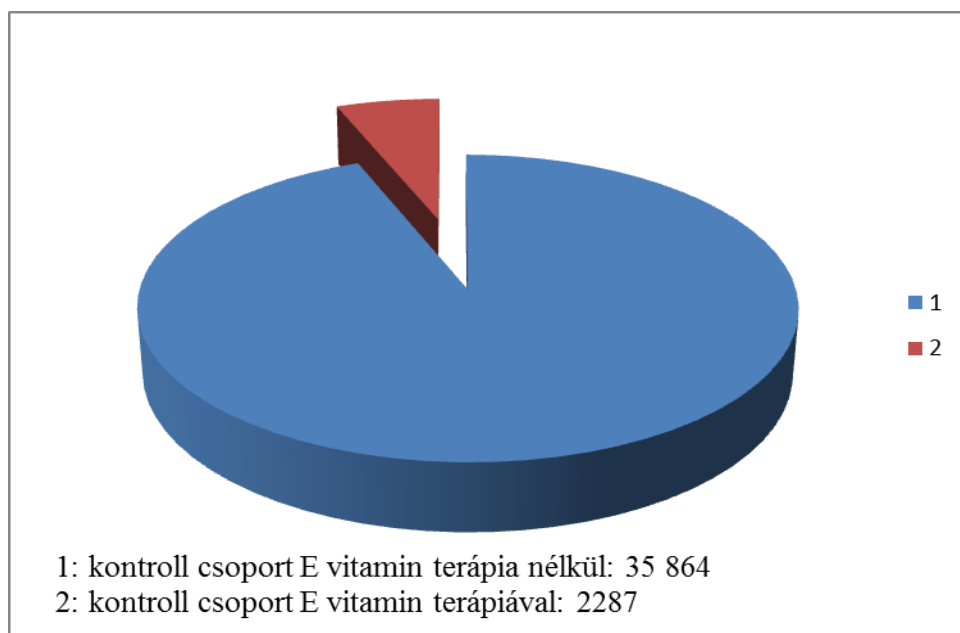
Az 5. táblázat az újszülöttek adatait tartalmazza EVT-val és anélkül. Nemi eltérést nem észleltünk. Az EVT esetén az átlagos terhességi hét 0,2 héttel hosszabb (3. ábra), míg az újszülöttek átlagos születési súlya 7 grammal kisebb volt, mint EVT nélkül. A 0,2 héttel hosszabb terhességi hét első hallásra nem tűnik jelentősnek, azonban ennyi idő elég lehet arra, hogy már ne legyen koraszülött a baba, vagy elég arra, hogy szükséges esetén gyógyszeres kezelést alkalmazzunk, például a magzati éréshez, a tüdő fejlődéséhez szükséges szteroidokat. A születési súlyban észlelt különbség nem mutatott szignifikáns eltérést, és alapvetően ennek a statisztikai adatnak nincs a klinikum szempontjából komoly jelentősége. **Ugyanakkor a koraszülések aránya szignifikánsan kisebb volt EVT esetén (korrigálatlan EH és 95%-os KT: 0,68, 0,58-0,81)** (4. ábra).

Következő lépésben a koraszülés gyakoriságát a szerint vizsgáltuk, hogy az E-vitamin terápia alátámasztott-e egészségügyi dokumentációval (99/1439; 6,9%), vagy az anya elmondására (51/848; 6,0%) alapul. Ebben az esetben az egészségügyi dokumentáción alapuló EVT esetén a koraszülés aránya nem szignifikánsan, de valamivel nagyobb volt (korrigálatlan EH és 95%-os KT: 0,87, 0,61-1,23). Ennek okát abban látjuk, hogy ebbe a csoportba a legkritikusabb esetek tartoztak, ahol számos egyéb egészségügyi probléma is szerepet játszott.

Harmadik lépésben a koraszülést abból a szempontból elemeztük, hogy az E-vitamin terápiában részesülő anyák részesültek-e fenyegető abortusz vagy koraszülés megakadályozására szolgáló gyógyszeres kezelésben. A terápiás (6,7%) és gyógyszermentes (6,8%) csoportok között nem volt szignifikáns különbség (korrigálatlan EH és 95%-os KT: 1,05, 0,74-1,51).

Külön figyelmet szenteltünk az EVT csoportban a folsav/multivitamin kiegészítő kezelésben részesülő (4,0%) és nem részesülő (7,2%) anyák koraszülési arányát illetően. Kiegészítő kezelés esetén egyértelműen kisebb volt a koraszülés aránya (korrigálatlan EH és 95%-os KT: 0,53, 0,32-0,88). A folsav átlagos napi adagja 5,6 mg volt, multivitaminban alkalmazva pedig 0,95 mg.

Végezetül, minden figyelembe vett befolyásoló tényező alapján elvégeztük a számításokat, melyeknek az eredményét az 5. táblázatban ismertetem.



2. ábra: Kontrol csoport E vitamin terápiával (35864 fő) és anélkül (2287 fő).

3. táblázat: Az E-vitamin terápiaiban (EVT) részesülő és anélküli terhesek jellemező tulajdonságai (N: esetszám, SD: szórás)

	Terhes nők			
	EVT nélkül (N=35 864)		EVT (N=2 287)	
	N°	%	N°	%
Anyai életkor (évek)				
19 vagy kevesebb	3 136	8,7	141	6,2
20 – 29	25 934	72,3	1688	73,8
30 vagy több	6 794	18,9	458	20,0
Átlag±SD	25,4±4,9		25,7±4,9	
Szülési sorrend				
1	16 943	47,2	1266	55,4
2 vagy több	18 921	52,8	1021	44,6
Átlag±SD.	1,8±0,9		1,6±0,8	
Terhességi sorrend				
1	15 360	42,8	960	42,0
2 vagy több	20 504	57,2	1327	58,0
Átlag±SD.	2,0±1,2		1,9±1,2	
Családi állapot				
Hajadon	1 407	3,9	65	2,8
Foglalkoztatási státusz				
Diplomás	4 154	11,6	269	11,8
Vezető	9 565	26,7	700	30,6
Szakmunkás	11 174	31,2	734	32,1
Betanított munkás	5 778	16,1	383	16,7
Szakképzetlen	2 085	5,8	102	4,5
Háztartásbeli	2 283	6,4	71	3,1
Egyéb	825	2,3	28	1,2

Táplálék kiegészítők

Vas	24 932	69,5	1 839	80,4
Kalcium	3 357	9,4	226	9,9
Folsav	19 376	54,0	1 399	61,2
B ₆ -vitamin	3 565	9,9	521	22,8
D-vitamin	9 070	25,3	1 080	47,2
C-vitamin	1 313	3,7	372	16,3
Multivitaminok	2 327	6,5	182	8,0

4. táblázat: A terhességi komplikációk előfordulása E-vitamin terápia (EVT) esetén és anélkül (N: esetszám)

Terhességi komplikációk	Terhes nők			
	EVT nélkül (N=35 864)		EVT (N=2 287)	
	N°	%	N°	%
Fenyegető vetélés	5 512	15,4	998	43,8
Hányinger/hányás, súlyos	3 504	9,8	351	15,3
Preeclampsia-eclampsia	1 065	3,0	93	4,1
Terhességhez kapcsolódó vesebetegség	470	1,3	22	1,0
Ödéma/jelentős testtömeg növekedés hipertenzió nélkül	870	2,4	42	1,8
Terhességi cukorbetegség	209	0,6	20	0,9
Placenta rendellenességek*	505	1,4	88	3,8
Poly/oligohydramnion	175	0,5	32	1,4
Fenyegető koraszülés**	4 819	13,4	628	27,5
Vérszegénység	5 949	16,6	409	17,9
Egyéb***	615	1,7	60	2,6

* beleértve a placenta previa-t, korai placenta leválás és antepartum hemorrhagia

** beleértve a méhnyak elégtelenséget is

*** pl. trauma, mérgezés, izoimmunizáció, stb.

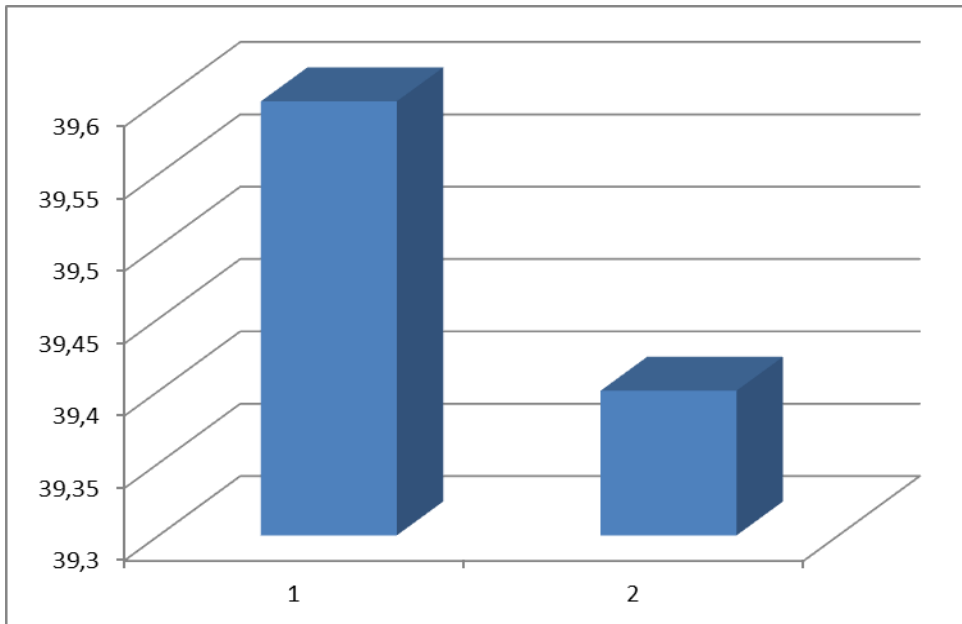
5. táblázat: Az élve született újszülöttek szülési eseményei anyai EVT-val és anélkül (SD: szórás, N: esetszám, t és p: a t-próba által meghatározott értékek, EH: korrigálatlan esélyhányados, KT(95%): EH 95%-os konfidencia tartománya)

	Anyák				Az anyák összehasonlítása	
	EVT nélkül (N=35 864)		EVT (N=2 287)		EVT +/-	
	<i>Átlag</i>	<i>SD</i>	<i>Átlag</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
A terhesség ideje/hét*	39,4	2,1	39,6	2,0	4,2	<0,0001
Születési súly/g**	3 276	51 0	3 269	530	0,6	0,54
	<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>EH</i>	<i>K (95%)</i>
Koraszülések száma*	3 346	9,3	150	6,6	0,2	(0,63 – 0,84)
Alacsony születési súly**	2 023	5,6	144	6,3	1,10	(0,94 – 1,33)

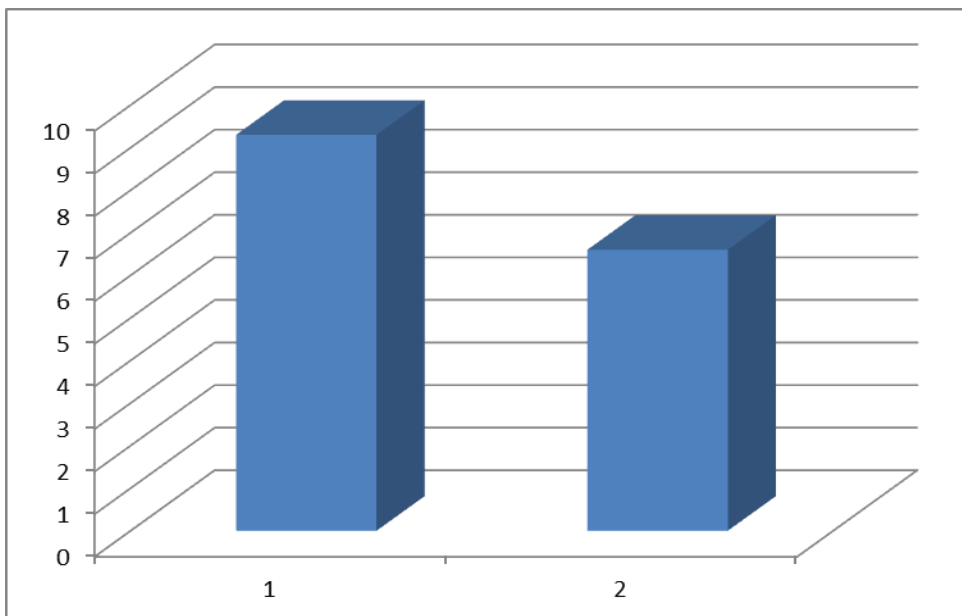
* az anyai életkorra, paritásra, foglalkoztatási státuszra, egyéb gyógyszerekre és folsavra/multivitaminokra illesztve

** az anyai életkorra, paritásra, foglalkoztatási státuszra, terhességi időre, egyéb gyógyszerekre és folsavra/multivitaminokra illesztve

A vastagított számok a szignifikáns eredményeket mutatják.



3. ábra: Terhesség ideje/hét. 1: kontrol anyák E vitamin terápiával (39,6 hét), 2: kontrol anyák E vitamin terápia nélkül (39,4 hét)



4. ábra: Koraszülések százalékos aránya: 1: kontrol anyák E vitamin terápia nélkül (9,3%), 2: kontrol anyák E vitamin terápiával (6,6%)

4.2. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A PRE-ECLAMPSIA

A vizsgálati periódusban 2 146 574 gyermek született Magyarországon, a közülük kialakított 38 151 fős, fejlődési rendellenességek nélkül született kontrol csoport a magyarországi születek 1,8%-át teszi ki. A 38 151 fős csoportban 1 017 (2.7%) anyának volt egészségügyi dokumentumok által igazolt pre-eclamsiája (5. ábra).

A 37 134 pre-eclamsia (PE) nélküli terhesből 2 206 (5,9%) részesült E-vitamin terápiában (EVT), az 1 017 pre-eclamsiás terhesből 81 (8,0%) kapott E-vitamint (6. ábra). Mint az már említésre került, az E-vitamin alkalmazásának egyik indikációja a pre-eclamsia, ennek megfelelően a pre-eclamsia aránya nagyobb volt az E-vitamint alkalmazó terhesekben.

A 2206 PE nélküli EVT terhesből 1 388 (62,9%), míg a 81 PE EVT terhesből 51 (63,0%) rendelkezett dokumentált EVT-val a Terhes Gondozási Kiskönyvben (7. ábra). Az EVT oka előző vetélés vagy fenyegető abortusz volt, ami megmagyarázza, hogy miért esett az EVT csúcsa a második és a harmadik terhességi hónapra (65,0%). A terhesség későbbi szakaszában az E-vitamin terápia előfordulási gyakoriságának a fenyegető koraszülés lehetett az oka. Az EVT átlagos időtartam 3,3 hónap volt. Az EVT dózisa a terhesek körülbelül egyharmadánál nem került dokumentálásra, csak az anyák elmondása alapján került rögzítésre. A terhesek körülbelül fele napi 600 mg E-vitamint szedett, vagyis 2x3 tablettát, a többiek 2x1-2 tablettát szedtek.

Az anyák jellemző tulajdonságait a 6. táblázat mutatja. Az anyai átlag életkorban nem volt különbség, a szülési sorrend azonban sokkal kisebb volt a PE csoportban. Ezzel ellentétében az átlagos terhességi sorrend nagyobb volt a PE nélküli, de EVT melletti kismamákban. A szülési és terhességi sorrend közötti különbség a referencia csoportban csak 0,1 volt, míg a PE

terhesek között, VET mellett vagy anélkül ez az érték 0,4-nek mutatkozott, ami gyakoribb vetélésekre, koraszülésekre utal az előzményben. A diplomások aránya valamivel kisebb, míg a vezető és szakmunkások aránya nagyobb volt a PE csoportban.

A folsav és a multivitamin alkalmazása sokkal gyakoribb volt EVT esetén, mint az EVT nélküli PE csoportban.

Az otthonukban felkeresett 800 anya közül 29-nek (3,6%) volt PE-ja, és ezek közül 11 (37,9%) dohányzott, míg a 771 PE nélküli anyák közül 141 (18,3%) volt dohányos.

A heveny és idült anyai betegségeket illetően nem volt szignifikáns különbség a PE terhesek és a többiek között.

A terhességi komplikációk a 7. táblázatban kerültek felsorolásra. A fenyegető vetélés incidenciája valamivel nagyobb volt a PE csoportban EVT nélkül, mint a PE és EVT nélküli referencia csoportban (18,7% versus 15,3%), míg a fenyegető koraszülés valamivel ritkábban fordult elő ugyanebben az összehasonlításban (11,4% versus 13,5%). Ugyanakkor a fenyegető vetélés 45,7% versus 15,3%, EH és 95%-os KT: 2,8, 2,1-3,5), és a koraszülés (27,2% versus 13,5%, EH és 95%-os KT: 2,0, 1,3-2,7) sokkal gyakoribb volt a PE és EVT terhesekben a referenciához képest. Ugyancsak említésre méltó, hogy a 2 206 EVT anyából 276 (12,5%) esetén mind fenyegető vetélés, mind koraszülés előfordult. A placenta betegsége (EH és 95%-os KT: 2,7, 1,2-4,2), a súlyos hányinger és hányás (EH és 95%-os KT: 1,6, 1,1-2,1) szintén gyakoribb volt EVT esetén, mint a kontrolokban. Ezeket az eredményeket részben az E-vitamin indikációs köre képezi, de emellett fontos annak is a tudomásul vétele, hogy a pre-eclampsia rendkívül súlyos kórkép, ahol korlátozottak a beavatkozási lehetőségek, a terhesség tervezett befejezésén kívül.

Gyakorlatilag az összes PE-ás kismama vérnyomáscsökkentő kezelésben részesült, míg az allilósztrenol, a diazepam, a drotaverin, a prometazin a fenyegető vetélés és koraszülés megelőző gyógyszereként került alkalmazása.

A 8. táblázat a szüléssel és az újszülöttekkel kapcsolatos adatokat tartalmazza. A nemi arányban nem volt különbség a csoportok között.

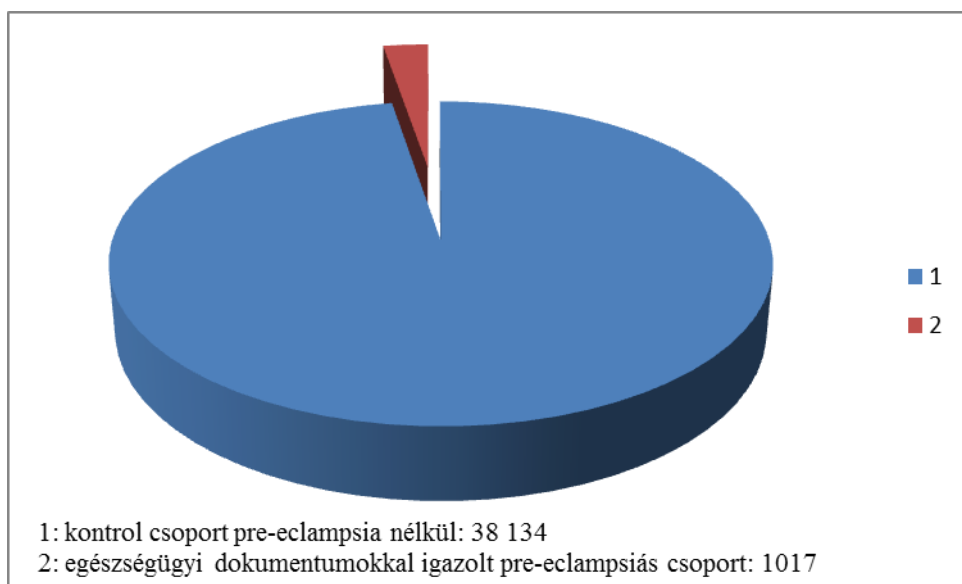
Elsőként a PE nélküli kismamákat elemeztük EVT-vel vagy anélkül, az utóbbiakat referenciaként. Az átlagos terhességi hetekben az EVT-ás csoport értékei 0,2 héttel hosszabbak voltak ($t=4,2$; $p<0,0001$), ráadásul mindez szignifikánsan kevesebb koraszüléssel is járt (EH és 95%-os KT: 0,7, 0,6-0,8). Az EVT-s anyák újszülötteinek súlya 8 grammal kisebb volt ($t=0,6$; $p=0,54$), ami nem jár érdemi klinikai következménnyel, azonban az alacsony születési súly előfordulása ugyan nem szignifikáns mértékben, de valamivel gyakoribb volt közöttük (EH és 95%-os KT: 1,1, 0,9-1,3). Ha csak az egészségügyi dokumentumokkal alátámasztott EVT-t vesszük figyelembe, akkor hosszabb terhesség (40,0 hét), kicsi koraszülési ráta (4,4%) volt megfigyelhető a PE nélküli csoportban.

Következő lépésben a PE-s és EVT nélküli csoportot hasonlítottuk össze a referenciával. Az átlagos terhességi idő valamivel rövidebb volt (0,1 hét), és mindez nagyobb koraszülési rátával párosult (10,4%, EH és 95%-os KT: 1,1 0,9-1,4). Az átlagos születési súly PE-s anyák esetén nagyobb volt (40 g) ($t=2,5$; $p=0,01$), azokban a PE kismamákban, aki nem részesültek EVT-ban, az alacsony születési súly gyakrabban fordult elő (7,8%) (EH és 95%-os KT: 1,4 1,1-1,8).

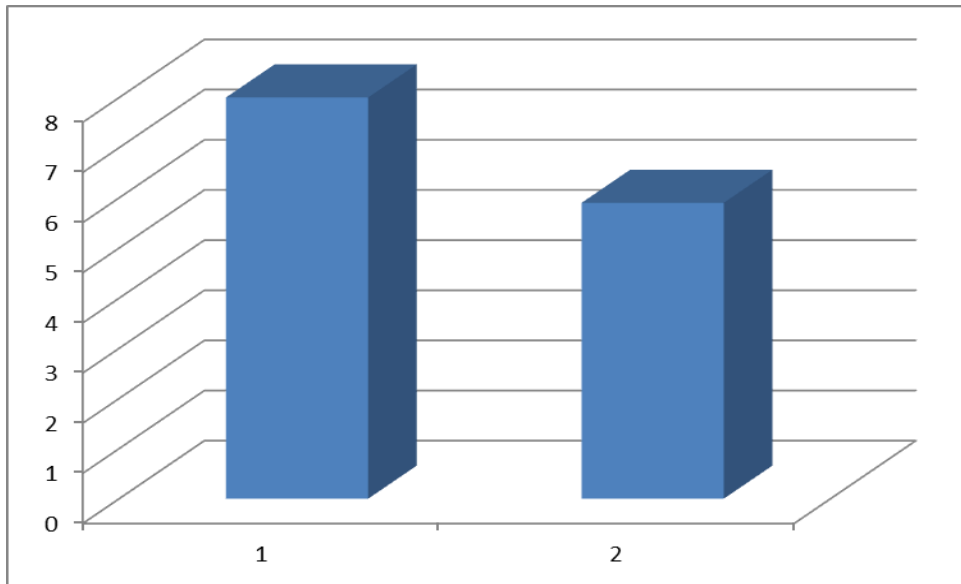
Ezt követően az EVT hatását vizsgáltuk PE-s terhesekben. **A terhesség átlagos időtartama hosszabb volt (0,2 hét) EVT esetén (8. ábra), valamint a koraszülési arány is kisebbnek bizonyult (8,6% vs. 10,4%);**

EH és 95%-os KT: 0,8 0,7-0,9) (9. ábra). Az átlagos születési súly csekély különbséget mutatott (plusz 16 g), de az alacsony születési súlyú újszülöttek arányában szignifikáns különbség nem igazolódott (8,6%; EH és 95%-os KT: 1,1 0,8-1,4). Korlátozott volt azon terhesek száma, ahol a PE és az EVT orvosi dokumentációval is alátámasztható volt.

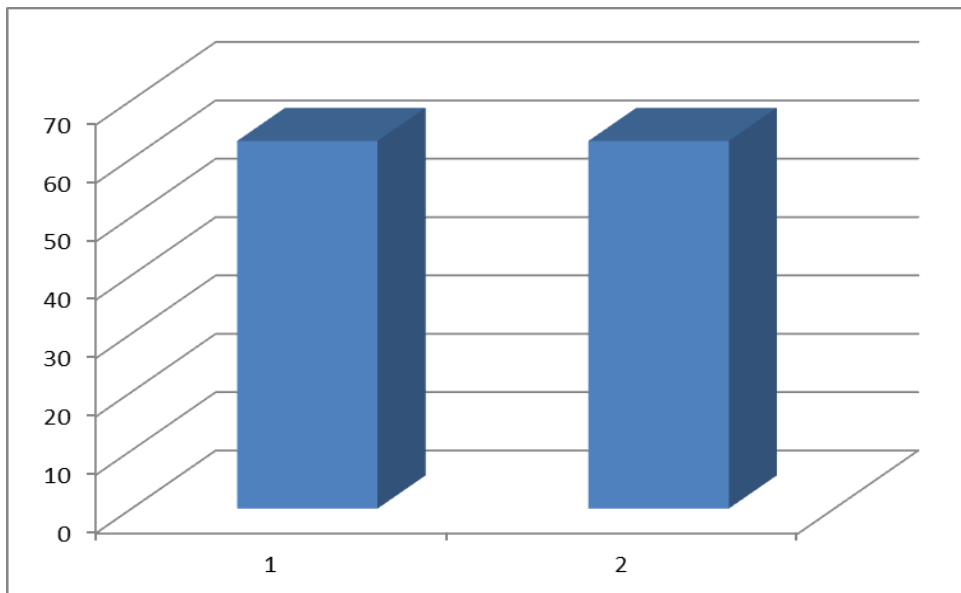
Az adatokat elemezve úgy tűnik, hogy a PE jelenléte a döntő a terhesség kimenetelét illetően, amit az EVT nem tud jótékony hatása ellenére sem kompenzálni, hiszen a koraszülés és az alacsonyabb születési súly gyakoribb volt PE esetén, mint PE nélküli anyákban még akkor is, ha utóbbiak nem alkalmaztak EVT-t.



5. ábra: Pre-eclampsia nélküli kontrol csoport és egészségügyi dokumentumokkal igazolt pre-eclampsziás csoport



6. ábra: 1: A pre-eclampsziás terhesek közül 8,0%, 2: a pre-eclampsia nélküli terhesek közül 5,9% részesült E-vitamin terápiában



7. ábra: A pre-eclampsia nélküli E vitamin terápiában részesülő terhesek közül 62,9%, míg a pre-eclampsziás E vitamin terápiában részesülő terhesek közül 63,0% rendelkezett dokumentált E vitamin terápiával a Terhes Gondozási Kiskönyvben

6. táblázat: A vizsgálati csoportok anyai jellemzői (PE:pre-eclampsia, N: esetszám, SD: szórás)

	Terhes nők									
	PE nélkül EVT nélkül (N=34 928)		PE nélkül EVT (N=2 206)		PE EVT (N=81)		PE EVT nélkül (N=936)		PE EVT +/- (N=1017)	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Anyai életkor (év)										
19 vagy kevesebb	3 055	8,7	136	6,2	5	6,2	81	8,7	86	8,5
20-29	25 263	72,3	1 615	73,2	53	65,4	672	71,7	725	71,2
30 vagy több	6 610	18,9	455	20,6	23	28,4	183	19,7	206	20,3
Átlag±SD	25,4	4,9	25,7	4,9	26,5	5,3	25,4	4,9	25,5	5,0
Szülési sorrend										
1	16 387	46,9	1 218	55,2	48	59,3	658	64,7	706	69,4
2 vagy több	18 641	53,1	988	44,8	33	40,7	278	29,7	392	38,5
Átlag±SD	1,8	0,9	1,6	0,8	1,4	0,9	1,4	0,9	1,4	0,9
Terhességi sorrend										
1	14 859	42,5	921	41,7	39	48,1	501	53,5	540	53,1
2 vagy több	20 069	57,5	1 285	58,3	42	51,9	435	46,5	477	46,9
Átlag±SD	1,9	1,2	2,0	1,2	1,8	1,0	1,8	1,2	1,8	1,2
Családi állapot										
Hajadon	13 80	4,0	63	2,9	2	2,5	27	2,9	29	2,9
Foglalkoztatási status										
Diplomás	4 072	11,7	259	11,7	10	12,3	83	8,9	93	9,1
Vezető	9 291	26,6	669	30,3	31	38,3	274	29,3	305	30,0
Szakmunkás	10 841	31,0	711	32,2	23	28,4	334	35,7	357	35,1
Betanított munkás	5 626	16,1	372	16,9	11	13,6	152	16,2	163	16,0
Szakképzelten	2 040	5,8	100	4,5	2	2,5	45	4,8	47	4,6

70

Háztartásbeli	2 245	6,4	67	3,0	4	4,9	36	3,9	40	3,9
Egyéb	813	2,3	28	1,3	0	0,0	12	1,3	12	1,2

Terhességi
táplálék
kiegészítők

Vas	24 264	69,5	1 772	80,3	68	84,0	670	71,6	738	72,6
Kalcium	3 276	9,4	2 17	9,8	9	11,1	81	8,7	90	8,8
Folsav	18 850	54,0	1 345	61,0	54	66,7	526	56,2	580	57,0
C-vitamin	1 266	3,6	355	16,1	17	21,0	47	5,0	64	6,3
Multivitaminok	2 270	6,5	176	8,0	6	7,4	57	6,1	63	57,0

7. táblázat: A terhességi komplikációk előfordulási gyakorisága a vizsgálati csoportokban (PE: pre-eclampsia, N: esetszám)

Terhességi komplikációk	Terhes nők									
	PE nélkül EVT nélkül (N=34 928)		PE nélkül EVT (N=2 206)		PE EVT (N=81)		PE EVT nélkül (N=936)		PE EVT +/- (N=1 017)	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Fenyegető vetélés	5337	15,3	961	43,6	37	45,7	175	18,7	212	20,8
Hányinger, hányás	3407	9,8	341	15,5	11	13,6	97	10,4	108	10,6
Pre-eclampsia	0	0,0	0	0,0	81	100,0	936	100,0	1 017	100,0
Terhességi hipertonia	8	0,0	2	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Terhességhez kapcsolódó vesebetegség	420	1,2	16	0,7	6	7,4	50	5,3	56	5,5
Ödéma (jelentős testtömeg növekedés hipertenzió nélkül)	799	2,3	36	1,6	6	7,4	71	7,6	77	7,6
Terhességi cukorbetegség	203	0,6	19	0,9	1	1,2	6	0,6	7	0,7
Placenta rendellenességek*	486	1,4	85	3,9	13	16,0	29	3,1	42	4,1
Polyhydramnion	158	0,5	27	1,2	0	0,0	6	0,6	6	0,6
Oligohydramnion	9	0,0	4	0,2	1	1,2	0	0,0	1	0,1
Fenyegető koraszülés**	4712	13,5	606	27,5	22	27,2	107	11,4	129	12,7
Vérszegénység	5769	16,5	393	17,8	16	19,8	180	19,2	196	19,3
Egyéb***	582	1,7	58	2,6	2	2,5	33	3,5	35	3,4

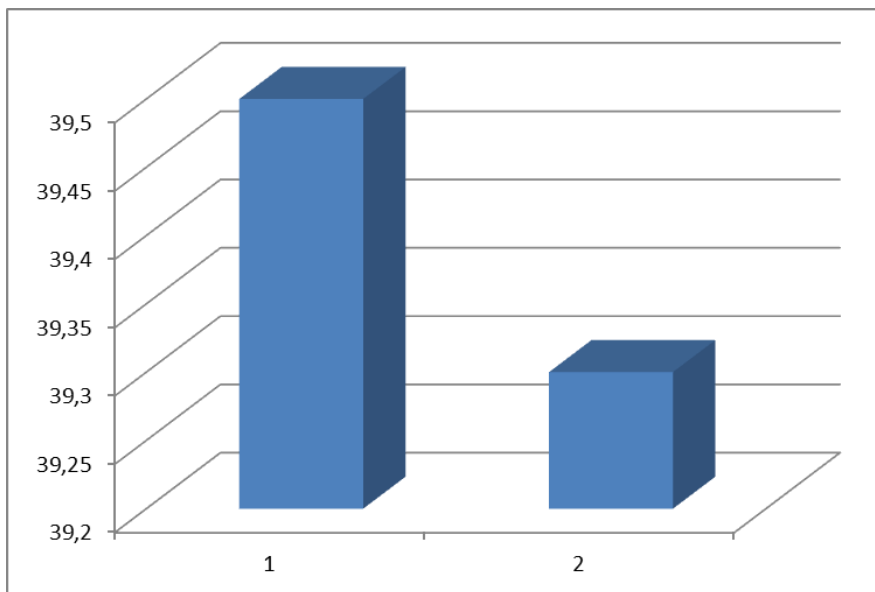
* beleértve a placenta previa-t, korai placenta leválást és az antepartum hemorrhage-t

** beleértve a méhnyak elégtelenséget is

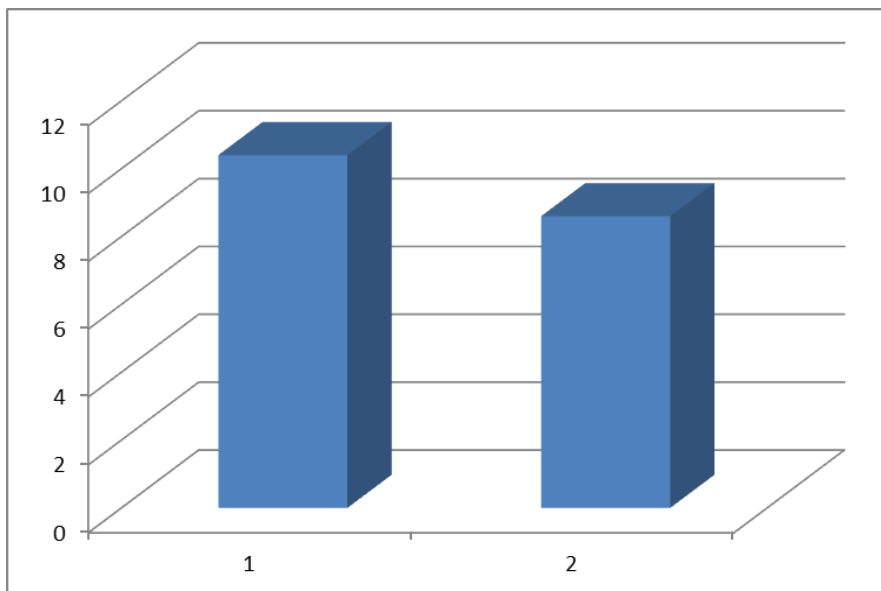
*** pl. trauma, mérgezés, izoimmunizáció, stb.

8. táblázat: A szülési események a vizsgálati csoportokban
(PE: pre-eclampsia, N: esetszám, SD: szórás)

	Terhes nők									
	PE nélkül EVT nélkül (N=34 928)		PE nélkül EVT (N=2 206)		PE EVT (N=81)		PE EVT nélkül (N=936)		PE EVT +/- (N=1 017)	
	<i>Átlag</i>	<i>SD</i>	<i>Átlag</i>	<i>SD</i>	<i>Átlag</i>	<i>SD</i>	<i>Átlag</i>	<i>SD</i>	<i>Átlag</i>	<i>SD</i>
Terhességi idő/hét	39,4	2,1	39,6	2,0	39,5	2,0	39,3	2,1	39,4	2,0
Születési súly/g	3 275	508	3 267	524	3 331	666	3 315	578	3 316	586
	<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Koraszü- lés	3 249	9,3	143	6,5	7	8,6	97	10,4	104	10,2
Alacsony születési súly	1 950	5,6	137	6,2	7	8,6	73	7,8	80	7,9



8. ábra. Pre-eclampsias anyák csoportja, terhességi idő/hét,
1: pre-eclampsias anyák E vitamin terápiaival (39,5 hét),
2: pre-eclampsias anyák E vitamin terápia nélkül (39,3 hét)



9. ábra. Pre-eclampsias anyák csoportja, koraszülés százalékos aránya,
1: pre-eclampsias anyák E vitamin terápia nélkül (10,4%),
2: pre-eclampsias anyák E vitamin terápiaival (8,6%).

4.3. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A VELESZÜLETETT FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEK

A vizsgálati periódusban 2 146 574 gyermek született Magyarországon, a közülük kialakított 38 151 fős, fejlődési rendellenességek nélkül született kontrol csoport a magyarországi születések 1,8%-át teszi ki. A kontrol csoportban (egészséges, veleszületett fejlődési rendellenesség nélküli csoport) 2 287 (5,99%) kismama szedett szájon át E-vitamint, 1 438 (62,9%) esetben egészségügyi dokumentációval igazoltan. Az esetcsoportba 22 843 veleszületett fejlődési rendellenességgel világra jött újszülött vagy magzat tartozott, akik közül 1418 (6,21%) esetben részesült az anya szájon át alkalmazott E-vitamin terápiában. A beteg kontrol csoport 834 Down szindrómás újszülöttet vagy magzatot foglalt magában, akik közül 43 (5.16%) esetben szedett az anya E-vitamint. (10., 11. ábra) Az EVT monoterápia az eset csoportban 2, a kontrol csoportban 12 esetben fordult elő, míg a beteg kontrol csoportban nem volt ilyen anya. Éppen ezért az EVT-t és az egyéb gyógyszereket együtt vizsgáltuk.

Az 1 418 fős esetcsoportból 631 (44.5%), a 2 287 fős kontrol csoportból 1 438 (63.0%) és a 43 fős beteg kontrol csoportból 23 (53.5%) anya részesült egészségügyi dokumentációval is alátámasztott E-vitamin terápiában (12. ábra). Az E-vitamin dózisában nem volt különbség a különböző csoportok között. Csak 2 eset és 12 kontrol anya részesült mono EVT-ban, a többiek egyéb gyógyszereket is használtak. A beteg kontrol csoportban nem fordult elő EVT, mint monoterápia.

Az E-vitamin terápia alkalmazását a terhességi hónapok tükrében a 9. táblázatban mutatjuk be. Az eredmények értékelése megegyezik az előzetesen már ismertettekkel. Az első hónapban E-vitamin terápiában részesülő asszonyok meddőség, vagy az előzményekben szereplő ismételt

vetélések miatt szedtek E-vitamint, és ezekben az esetekben a terhesség későbbi szakaszában is folytatták a kezelést. Az E-vitamin terápia leggyakrabban a második és harmadik terhességi hónapban került alkalmazásra, melynek legfőbb oka a fenyegető vetélés volt. A várandósság későbbi szakaszában az E-vitamin terápia elsődleges indikációja a fenyegető koraszülés volt. A terápia elkezdése és időtartam szempontjából nem volt szignifikáns különbség az eset és a kontrol csoport között.

A 10. táblázatban láthatók az anyai adatok csoportonként E-vitamin terápiával és anélkül. Az átlagos anyai életkorban nem volt szignifikáns különbség a csoportok között, de az átlagos szülési sorrend kisebb volt az E-vitamin terápiában részesülők között. Az átlagos terhességi sorrendet az eset anyáknál nem befolyásolta az EVT, és a kontrol anyáknál is minimális volt az eltérés. Az átlagos szülési és terhességi sorrend szempontjából 0,4 hét volt az eltérés az eset anyáknál EVT-val, és 0,3 hét a kontrol anyáknál EVT-val, azonban csak 0,2 hét az eset és kontrol anyáknál EVT EVT nélkül. Az átlagos terhességi sorrend az előzetes szülések és vetélések számán alapul, így érthető, hogy az EVT anyáknál nagyobb arányban fordult elő az anamnézisben vetélés.

A házassági státusz szempontjából sem mutatkozott szignifikáns eltérés, azonban a foglalkoztatottság tekintetében a kontroll csoport jobb szociális-gazdasági helyzettel rendelkezett, mint az eset csoport. Ugyanakkor az EVT terápia és anélküli csoport figyelembe vételekor nem volt különbség az eset és a kontrol csoport között a munkakör tekintetében. Az EVT-ban részesülőknél nem volt eltérés az orvosi dokumentáció és az önbevallás szempontjából sem.

Az egyéb kiegészítő szerek tekintetében a helyzet a fentiekben már említettekkel egyező volt. A folsav használata jelentősen gyakoribb volt E-

vitamin terápia esetén, különösen a második és harmadik gesztációs hónaptól kezdődően. Alapvetően minden terhességben alkalmazott kiegészítő szer gyakoribb volt az EVT-ás anyákban.

A nem válaszoló 2 640 eset csoport anyát kerestek fel otthonában, akik közül 150 fő (5,7%) szedett E-vitamint. A 150 közül 22 (14,7%) dohányzott terhessége alatt, míg a 2 490 EVT nélküli anyából 550 (22,1%). A kontrol csoportban csak 800 főt kerestek fel otthonában. Közülük 41 (5,1%) anya szedett E-vitamint és 6 (14,6%) dohányzott, míg 759 EVT nélküli kismamából 146 (19,2%) dohányzott várandóssága alatt. A terhesség alatti rendszeres/erős alkoholfogyasztók aránya matematikailag kicsi, 1,0% körüli volt, azonban véleményünk szerint ez is elszomorítóan nagy szám.

A heveny és az idült anyai betegségek tekintetében nem volt különbség a csoportok között.

A gyógyszerhasználatot a 11. táblázat tartalmazza. Minden olyan gyógyszer, mely a fenyegető abortusz megelőzésére/kezelésére (allilösztrenol, diazepam, drotaverin, prometazin), valamint a fenyegető koraszülés esetén alkalmazott (magnézium, terbutalin, aminofillin), sokkal gyakoribban fordult elő E-vitamin terápiával együtt. Ezek mellett néhány antibiotikum, mint a klotrimazol és az ampicillin szintén sokkal gyakoribb volt E-vitamin terápia esetén. A diménhidrinát EVT esetén a súlyos hányás és hányinger nagyobb incidenciájával magyarázhatóan szerepel többször.

A 12. táblázat tartalmazza a különböző veleszületett fejlődési rendellenességekkel rendelkező csoportokat az illesztett kontrolokkal összehasonlítva. Vizsgálatunkban 25 (24 izolált és egy többszörös) veleszületett rendellenességgel rendelkező csoportot állítottunk fel. A VREKM adatbázisa nem alkalmas a különböző nyelőcső és rectalis/analís atresia/stenosis alcsoportjainak differenciál diagnózisának megadására, de a

kardiovaszkuláris és a multiplex veleszületett rendellenességek esetén el lehet különíteni alcsoportokat.

Az első elemzésünk azt igazolta, hogy a terhességben alkalmazott E-vitamin terápia esetében a teljes veleszületett fejlődési rendellenességekre vonatkoztatva nagyobb kockázat igazolódott, különösképpen az izolált nyelőcső atresia/stenosis, rectalis/anal is atresia/stenosis, és eltérés volt a kardiovaszkuláris veleszületett fejlődési rendellenesség és multiplex veleszületett rendellenesség esetén. Ennek okát abban látjuk, hogy a E-vitamin terápia indikációját éppen azok a terhességek jelentik, ahol problémák jelentkeznek, és ilyen esetek azok, ahol a fejlődési rendellenességek is gyakoribbak.

A veleszületett szív- és érrendszeri fejlődési rendellenességek esetén az E-vitamin terápia mutatózott gyakoribb előfordulás kedvezőtlen eredménye további elemzésekre készítetett minket. Azt szerettük volna tudni, hogy ez egy statisztikai számítás eredménye, vagy a klinikumra nézve is releváns adat. Következő lépésben mind a 306, szív-és érrendszeri eredetű veleszületett fejlődési rendellenességgel rendelkező, élve született babát a rendellenesség jellege alapján további alcsoportokra osztottuk, megadva az esetszámot, valamint megfigyelt/várható rátákat. Ennek alapján a következő eredmények születtek: kamrai szeptum defektus: 125 (40,8%/34,9%), II-es típusú pitvari szeptum defektus: 27 (8,8%/10,3%), Fallot tetralógia: 18 (5,9%/1,9%), a nagyerek transzpozíciója: 15 (4,9%/3,4%), aorta coarctation: 11 (3,6%/2,6%), patent ductus arteriosus: 10 (3,3%/3,9%), nem specifikus szív-és érrendszeri fejlődési rendellenesség: 50 (16,3%/19,9%), **Számításaink alapján a veleszületett szív-és érrendszeri fejlődési rendellenességek egyik alcsoportjában sem igazolódott szignifikáns eltérés anyai E-vitamin terápia esetén.**

A 97 multimalformációs eset elemzése során nem találtunk jellegzetes különbségeket.

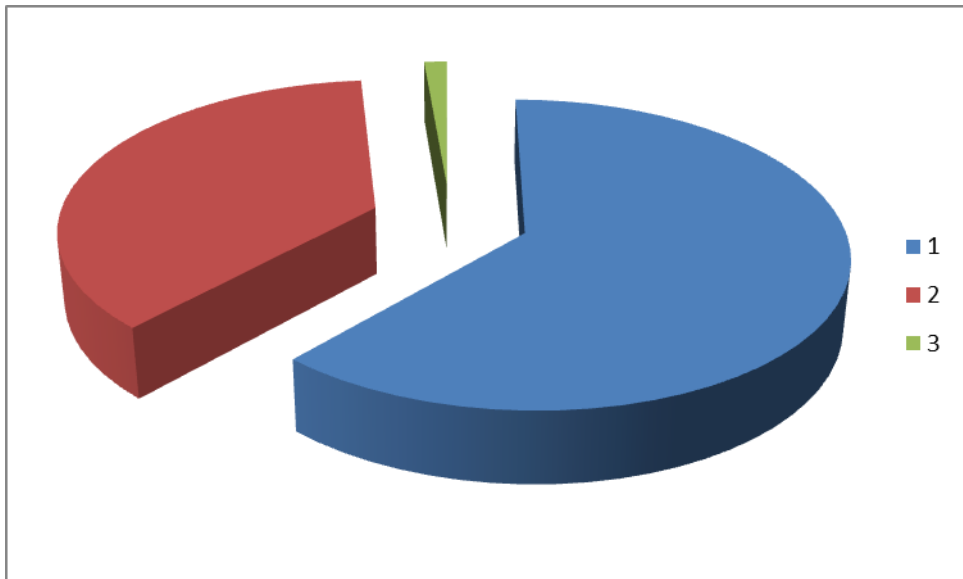
Következő lépésben az **E-vitamin terápiát** csak akkor értékeltük, amikor az kizárólag a **második és/vagy harmadik terhességi hónapban** alkalmazták, vagyis a nagyobb veleszületett rendellenességek szempontjából kritikus periódusban. Ennek alapján az előbbieken említett **veleszületett fejlődési rendellenességek közül egyik esetben sem igazolódott szignifikáns eltérés**, egyedül a rectalis/analís atresia/stenosis esetén találtunk nagyobb rizikót. Az utóbbi adat annak tükrében, hogy az összes többi veleszületett fejlődési rendellenesség esetén nem találtunk eltérést, meglepett minket, így ennek további elemzését tervezzük.

Az elemzéseket megismételtük akkor is, amikor **csak az egészségügyi dokumentációval igazolt E-vitamin terápiát** vettük figyelembe, vagyis a lehető legobjektívebb adatokat és illesztett esélyhányadost számoltunk. Ezen számítások alapján **sem a teljes, sem a specifikus veleszületett fejlődési rendellenességek esetén nem találtunk semmiféle eltérést.**

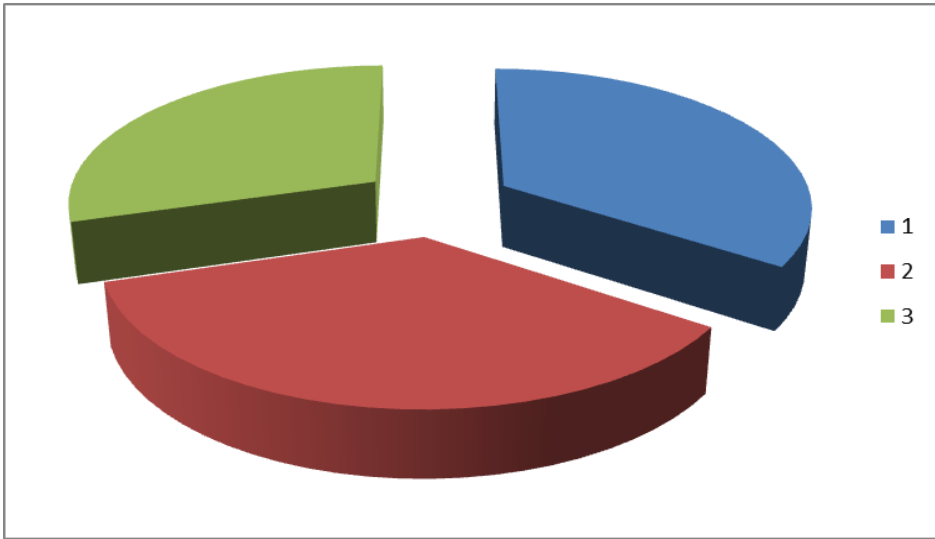
Minden egyes kezelés esetén fontos tudni azt, hogy milyen dózist alkalmazzunk, és mellékhatás tekintetében van-e különbség a különböző alkalmazott adagok között. 101 olyan anya közül, akinek veleszületett szív- és érrendszeri fejlődési rendellenességgel született gyermeke volt, 70 esetben találtunk egészségügyi dokumentációval alátámasztott E-vitamin terápiát, ahol rögzítésre került a pontos adagot és egy hétre vonatkoztatott kezelési napok száma. 38 olyan anya volt közöttük, akinél az E-vitami napi átlagos dózisa 322,2 mg volt, és 32, akinél 84,4 mg, mindkét csoportban azonos volt a kezelés időtartama. **A számítások alapján nem volt statisztikai különbség a veleszületett szív- és érrendszeri fejlődési rendellenességek tekintetében a magasabb és az alacsonyabb dózisu**

csoportok között (korrigálatlan esélyhányados: 1,2, 95%-os konfidencia tartomány: 0,5 – 1,8).

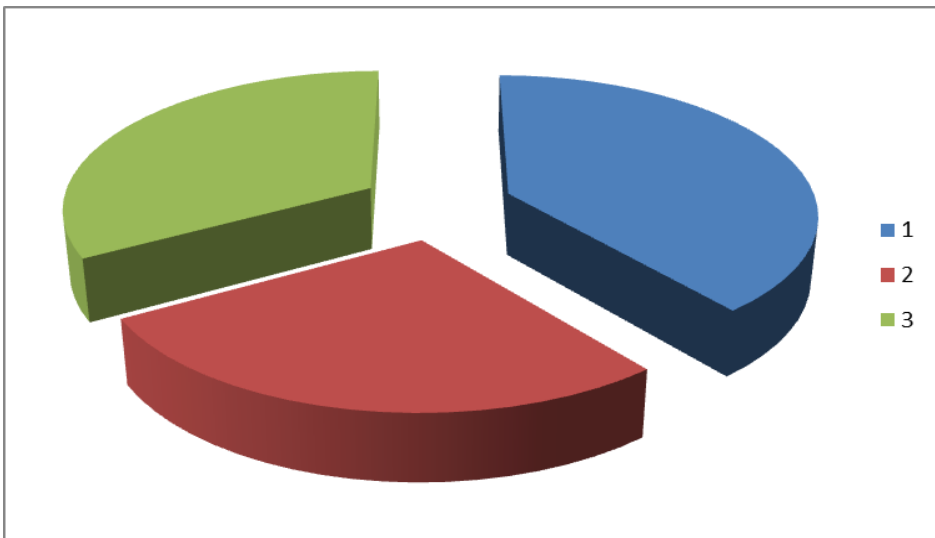
Végezetül összehasonlítottuk az E-vitamin terápia gyakoriságát az eset és beteg kontrol csoport kismamáit a különböző veleszületett fejlődési rendellenességek szempontjából, melynek során egyik veleszületett fejlődési rendellenesség csoportokban sem találtunk nagyobb kockázati tényezőt, beleértve a veleszületett szív-és érrendszeri fejlődési rendellenességeket sem. (Ezeket az adatokat a kis esetszámok miatt külön nem szerepeltettük.)



10. ábra: A vizsgálati csoportok: 1: kontrol csoport, 38 151 fős, fejlődési rendellenességek nélkül született, 2: eset csoport, 22 843 veleszületett fejlődési rendellenességgel világra jött újszülött vagy magzat, 3: beteg kontrol csoport, 834 Down szindrómás újszülött vagy magzat



11. ábra: A vizsgálati csoportok E vitamin terápiában részesülő tagjainak százalékos aránya: 1: kontrol csoport, 2 287 fő, 5,99% kismama szedett szájon át E-vitamint, 2: eset csoport, 1 418 fő, 6,21% kismama szedett szájon át E-vitamint, 3: beteg kontrol csoport, 43 fő, 5,16% kismama szedett szájon át E-vitamint.



12. ábra: Egészségügyi dokumentációval igazolt E vitamin terápia százalékos aránya, 1: kontrol csoport, 1 438 fő, 63,0%, 2: eset csoport, 631 fő, 44,5%, 3: beteg kontrol csoport, 23 fő, 53,5%.

9. táblázat. Az E-vitamin terápia alkalmazása a terhességi hónapok alapján a vizsgálati csoportokban. (SD: szórás)

Terhesség i hónapok	Kontrol anyák			Eset anyák			Beteg kontrol anyák		
	N°	%	Időtartam Átlag±SD	N°	%	Időtartam Átlag±SD	N°	%	Időtartam Átlag±SD
I.	274	12,0	4,5±3,0	130	9,2	4,9±3,1	3	7,0	3,3±1,5
II.	618	27,0	3,8±2,6	366	25,8	3,7±2,6	12	27, 9	4,8±3,1
III.	648	28,3	3,0±2,5	423	29,8	2,6±2,3	13	30, 2	1,6±0,8
IV.	259	11,3	3,0±2,2	186	13,1	2,9±2,1	7	16, 3	4,1±2,0
V.	203	8,9	3,0±1,8	130	9,2	3,0±1,8	2	4,7	1,0±0,0
VI.	116	5,1	2,5±1,4	83	5,9	2,5±1,4	3	7,0	3,0±1,7
VII.	91	4,0	1,8,0,9	55	3,9	2,0±1,0	1	2,3	3,0±0,0
VIII.	41	1,8	1,5±0,5	20	1,4	1,5±0,5	1	2,3	1,0±0,0
IX.	9	0,4	--	9	0,6	--	1	2,3	--
Ismeret- len	28	1,2	--	16	1,1	--	0	0,0	--
Összes	2 287	100,0	3,3±2,5	1 418	100,0	3,1±2,4	43	100,0	3,1±2,3

10. táblázat: Az eset és kontrol anyák jellegzetességei E-vitamin terápiával (EVT) és anélkül (N: esetszám, SD: szórás)

Anyai változók	Eset anyák				Kontrol anyák			
	EVT nélkül (N=21 425)		EVT (N=1 418)		EVT nélkül (N=35 864)		EVT (N=2 287)	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Anyai életkor (év)								
19 vagy kevesebb	2 388	11,1	118	8,3	3 136	8,7	141	6,2
20 – 29	14 567	68,0	1 026	72,4	25 934	72,3	1 688	72,9
30 vagy több	4 470	20,9	274	19,3	6 794	18,9	478	20,9
Átlag ± SD	25,5±5,3		25,5±4,9		25,4±4,9		25,7±4,9	
Szülési sorrend								
1	9 949	46,4	759	53,5	16 943	47,2	1 266	55,4
2 vagy több	11 476	53,6	659	46,5	18 921	52,8	1 021	44,6
Átlag ± SD	1,9±1,2		1,7±0,9		1,8±0,9		1,6±0,8	
Terhességi sorrend								
1	8 919	41,6	588	41,5	15 360	42,8	960	42,0
2 vagy több	12 506	58,4	830	58,5	20 504	57,2	1 327	58,0
Átlag ± SD	2,1±1,4		2,1±1,3		2,0±1,2		1,9±1,2	
Családi állapot								
Hajadon	1 207	5,6	62	4,4	1 407	3,9	65	2,8
Foglalkoztatási státusz								
Diplomás	1 847	8,6	130	9,2	4 154	11,6	269	11,8
Vezető	4 774	22,3	323	22,8	9 565	26,7	700	30,6
Szakmunkás	6 042	28,2	459	32,4	11 174	31,2	734	32,1
Betanított munkás	3 897	18,2	300	21,2	5 778	16,1	383	16,7
Szakképzetlen	1 679	7,8	97	6,8	2 085	5,8	102	4,5
Háztartásbeli	2 326	10,9	80	5,6	2 283	6,4	71	3,1
Egyéb	860	4,0	29	2,0	825	2,3	28	1,2
Terhességi táplálék kiegészítők								
Vas	13 629	63,6	1 113	78,5	24 932	69,5	1 839	80,4
Kalcium	1 697	7,9	106	7,5	3 357	9,4	226	9,9
Folsav	10 441	48,7	838	59,1	19 376	54,0	1 399	61,2

B ₆ -vitamin	1 714	8,0	299	21,1	3 565	9,9	521	22,8
D-vitamin	5 406	25,2	695	49,0	9 070	25,3	1 080	47,2
C-vitamin	708	3,3	204	14,4	1 313	3,7	372	16,3
Multivitaminok	1 221	5,7	109	7,7	2 327	6,5	182	8,0

11. táblázat: Az eset és a kontrol csoportban gyakran használt gyógyszerek E-vitamin terápiával (EVT) és anélkül (N: esetszám)

Gyógyszerek	Eset anyák				Kontrol anyák			
	EVT nélkül		EVT		EVT nélkül		EVT	
	(N=21 425)		(N=1 418)		(N=35 864)		(N=2 287)	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Allilösztrenol	2 925	13,7	556	39,2	4 513	12,6	844	36,9
Aminofillin	1 242	5,8	132	9,3	2 066	5,8	218	9,5
Ampicillin	1 515	7,1	129	9,1	2 450	6,8	174	7,6
Klotrimazol	1 473	6,9	168	11,8	2 820	7,9	257	11,2
Diazepám	2 467	11,5	279	19,7	3 698	10,3	432	18,9
Diménhidrinát	829	3,9	85	6,0	1 581	4,4	145	6,3
Dipirone	1 298	6,1	84	5,9	1 804	5,0	107	4,7
Drotaverin	1 863	8,7	190	13,4	3 192	8,9	289	12,6
Magnézium	1 044	4,9	143	10,1	1 746	4,9	204	8,9
Penamecillin	1 493	7,0	103	7,3	2 108	5,9	138	6,0
Foledrin	714	3,3	54	3,8	1 372	3,8	137	6,0
Kálium + magnézium*	639	3,0	133	9,4	1 236	3,4	169	7,4
Promethazin	3 170	14,8	478	33,7	5 271	14,7	754	33,0
Terbutalin	2 092	9,8	258	18,2	3 570	10,0	424	18,5

*Panangin[®]

12. táblázat: A különböző veleszületett fejlődési rendellenességek (VR) kockázatának felbecsülése az eset és a hozzá illesztett kontroll anyák esetén E-vitamin terápiával (EVT) és anélkül a terhesség bármely időszakában, valamint a második és/vagy harmadik terhességi hónapban feltételes logisztikus regressziós modell használatával (EH: korrigálatlan esélyhányados, KT: 95%-os konfidencia tartomány)

Vizsgálati csoportok	Összes eset.	A terhesség bármely időszaka				Második és/vagy harmadik hónap				Második és/vagy harmadik hónap (eü. dokumentációval)			
		N°	N°	%	<i>E</i> <i>H</i>	<i>KT</i>	N°	%	<i>E</i> <i>H</i>	<i>KT</i>	N°	%	<i>EH</i> <i>KT</i>
Kontrollok	38 151	2 287	6,0	-	-	1 487	3,9	-	-	965	2,5	-	-
Idegcső-záródási rendellenességek	1 202	58	4,8	1,1	0,8-1,6	42	3,5	1,5	0,9-2,4	25	2,1	1,3	0,7-2,3
Nyúlajak± farkastorok	1 375	75	5,5	0,9	0,7-1,3	51	3,7	1,0	0,7-1,4	27	2,0	1,0	0,6-1,6
Farkastorok	601	26	4,3	0,9	0,6-1,5	16	2,7	0,9	0,5-1,7	10	1,5	0,9	0,4-2,0
Nyelőcső atresia/stenosis	217	25	11,5	2,2	1,1-4,4	15	6,9	1,5	0,7-3,5	9	4,2	1,7	0,6-4,6
Pylorus stenosis, veleszületett	241	15	6,2	0,7	0,3-1,4	11	4,6	0,9	0,4-2,0	6	2,5	0,9	0,3-2,9
Intestinalis atresia/stenosis	158	6	3,8	0,7	0,3-2,0	2	1,3	0,3	0,1-1,6	1	0,7	0,3	0,0-2,4
Rectalis/analís atresia/stenosis	231	23	10	2,6	1,2-5,2	16	6,9	3,3	1,4-7,8	8	3,6	2,9	0,9-9,2
Renális a /dysgenesis	126	6	4,8	0,9	0,3-2,8	4	3,2	0,5	0,1-2,0	0	0,0	-	-
Obstruktív VR-ek a húgyutakban	343	28	8,2	1,9	0,9-3,7	20	5,8	2,1	0,9-4,8	9	2,3	2,2	0,6-7,5
Hypospadiasis	3 038	166	5,5	1,0	0,8-1,2	110	3,6	1,0	0,8-1,2	39	1,3	0,6	0,4-0,8
Le nem szállt here	2 052	124	6,0	1,0	0,8-1,2	70	3,4	0,9	0,6-1,2	20	1,0	0,4	0,2-0,6
Exomphalos /gastroschisis	255	19	7,5	1,8	0,9-3,7	11	4,3	1,5	0,6-3,4	7	2,9	1,0	0,4-2,7

Mikrokefália, elsődleges	111	8	7,2	1,4	0,4- 4,7	5	4,5	1,4	0,3- 6,5	3	2,8	2,1	0,3- 16,4
Hidrokefália, congenitalis	314	18	5,7	1,3	0,7- 2,5	15	4,8	2,1	0,9- 4,7	10	3,2	2,0	0,8- 5,1
Szem VR	100	5	5,0	1,2	0,3- 4,5	2	2,0	0,8	0,1- 4,6	2	2,0	2,1	0,3- 15,7
Fül VR	354	26	7,3	1,6	0,9- 2,8	15	4,2	1,9	0,8- 4,1	5	1,4	0,9	0,3- 2,9
Cardiovascula- ris VR	4 480	306	6,8	1,2	1,0- 1,4	190	4,2	1,1	0,9- 1,3	101	2,2	0,8	0,7- 1,1
Ivarszervek VR-e	127	6	4,8	0,9	0,3- 2,8	4	3,1	0,7	0,2- 2,8	2	1,6	1,0	0,2- 6,0
Dongaláb	2 425	127	5,2	1,0	0,8- 1,3	86	3,5	1,1	0,9- 1,5	37	1,5	0,7	0,5- 1,1
Láb rendelle- nességei	548	36	6,6	1,2	0,8- 1,9	24	4,4	1,2	0,7- 2,2	12	2,2	1,0	0,5- 2,0
Poly /syndactyly	1 744	103	5,9	1,0	0,8- 1,3	67	3,8	1,0	0,7- 1,3	28	1,6	0,6	0,4- 0,9
Musculo- skeletalis rendszer VR	585	61	10,4	1,4	0,9- 1,5	44	7,5	1,1	0,7- 1,7	26	4,3	0,9	0,5- 1,5
Diaphragma VR	244	19	7,8	1,6	0,9- 3,0	12	4,9	2,0	0,9- 4,7	7	2,9	2,2	0,8- 6,4
Egyéb izolált VR	623	35	5,6	1,2	0,8- 1,7	21	4,9	1,1	0,7- 1,7	11	1,9	0,9	0,5- 1,7
Többszörös VR	1 349	97	7,2	1,3	1,0- 1,8	66	4,9	1,4	0,9- 2,0	33	2,5	1,1	0,7- 1,7
Összes VR	22 843	1 418	6,2	1,1	1,0- 1,2	919	4,0	1,1	1,0- 1,2	438	1,9	0,7	0,7- 1,0

A vastagon szedett számok a szignifikáns összefüggéseket mutatják.

5. KÖVETKEZTETÉSEK ÉS JAVASLATOK

5.1. AZ E-VITAMIN TERÁPIA HATÁSA A TERHESSÉG KIMENETELÉRE

Vizsgálatunk célja a terhességben alkalmazott E-vitamin terápia, és a terhesség kimenetele közötti összefüggés elemzése volt. Az E-vitamint Magyarországon a kedvezőtlen terhességi események, így például a fenyegető abortusz és a koraszülés esetén igen gyakran alkalmazták megelőző kezelésként. Eredményeink alapján a koraszülés előfordulása ritkább volt E-vitamin terápia esetén, a fenyegető koraszülés azonban gyakrabban fordult elő és kiemelkedően nagy volt a fenyegető abortuszok száma. A fenyegető koraszülés és abortusz gyakoribb előfordulása véleményünk szerint egyértelmű, hogy nem az E-vitamin terápiának köszönhető, inkább arról lehet szó, hogy ezekben az esetekben olyan súlyos magzati károsodás, vagy anyai betegség, kóros állapot igazolható, amelyek miatt már nincs érdemi segítségnyújtásra lehetőség.

Az E-vitamin szintje emelkedik a terhesség során (Hodis 2008). Az E-vitamin passzív diffúzióval jut át a placentán, a magzatba történő bekerülése a plazma lipid koncentrációjától függ (Hill 1980, Martinez 1981, Haga 1982, Gagne 2009). Az E-vitamin koncentráció az anyában a terhesség során körülbelül négyszerese-öttszöröse az újszülöttnél mérhető vérkoncentrációhoz képest (Leonard 1972, Baker 1975, Gagne 2009, Mino 1973, Dostalova 1982). Az E-vitamin jól ismert antioxidáns, néhány vizsgálat alapján a placenta működésére is jótékony hatást gyakorolhat (Tanetta 2008, Roland 2010), márpedig a placenta diszfunkciója szerepet játszhat a koraszülésben (Czeizel 2010). Néhány vizsgálat pozitív összefüggést mutatott ki, az anyai vér nagy E-vitamin koncentrációja és a magzati növekedés között (Scholl 2006), és ugyanakkor

az alacsonyabb születési súly nagyobb kockázatát (vagyis intrauterin magzati növekedésbeli elmaradás) is igazolták (Rahimi 2009).

A National Academy of Sciences' ajánlott étrendi bevitele (recommended dietary allowance (RDA)) 10 mg E-vitamin naponta (AHFS 1997). Egy megfelelő étrendet tartó terhes általában elegendő E-vitaminhoz jut táplálkozása során és nincs szüksége utólagos pótlásra. Természetesen, ha az élelmiszerrel bevitt E-vitamin mennyisége nem elegendő, az RDA ajánlása alapján is pótlásra van szükség. Magyarországon a fenyegető abortusz és/vagy koraszülés esetén az E-vitamint nagyon nagy dózisban (körülbelül napi 450 mg) alkalmazták, bár nem álltak rendelkezésre arra vonatkozó adatok, hogy vannak-e káros hatásai az ilyen adagban alkalmazott E-vitaminnak (Mino 1973, Gyorgy 1952, Hook 1974).

Meg kell jegyezni, hogy továbbra is a kérdés, vajon az E-vitamin terápia okozza a koraszülés kockázatának csökkenését, vagy más gyógyszeres kezeléseknek, életmódbeli tényezőknek, egyéb, esetleg ismeretlen faktoroknak köszönhető.

A gyógyszerek (pl. allilösztreinol, diazepam, prometazin, drotaverin) koraszülésre gyakorolt hatása vizsgálat tárgyát képezi. A clotrimazole preventív hatását kimutatták (Czeizel 1999, Czeizel 2004c), ennek megfelelően sokkal gyakrabban alkalmazták E-vitaminnal együtt, amit figyelembe vettünk az illetett esélyhányados számolásánál a koraszülés rizikója kapcsán.

A vetélések háttérében számos ok állhat, azonban a leggyakrabban a kromoszóma rendellenességek tehetők felelőssé. Az E-vitamin terápia nyilvánvalóan nem alkalmas a kromoszóma rendellenességek okozta vetélések megelőzésére. Természetesen a fenyegető abortusznak számtalan egyéb oka lehet, vizsgálatunkban azonban csak a szülések kimenetelét

vizsgáltuk. Ennek megfelelően logikusnak tűnik az a magyarázat, hogy a súlyosan érintett magzatok még a szülés előtt kiszelektálódtak és csak a túlélők kerültek be vizsgálatunkba, akiknél az E-vitamin terápia jótékony hatással lehetett ezen magzat fejlődésére.

A koraszülésekre gyakorolt jótékony hatás másik oka a sokkal egészségtudatosabb életmód, jobb prenatalis védelem lehetett. Ugyanakkor az egészségesebb életstílus a pre-eclampsziás anyák esetén nem igazolódott, mivel esetükben nagyobb volt a dohányosok aránya. Érdekes módon a nem pre-eclampsziás, E-vitamin terápiában részesülő anyáknál ritkább volt a dohányzás. A folsav és egyéb terhességben alkalmazott kiegészítő szerek E-vitamin terápiával együtt gyakoribb előfordulása is a fokozottabb prenatalis védelemre utal. Éppen ezért a folsavat és a multivitaminokat is a befolyásoló faktorok közé soroltuk. Azt is meg kell jegyezni, hogy egyéb, nem vizsgált tényezők szerepe sem zárható ki.

A VREKM komoly előnye, hogy nagy esetszámú, populáció alapú adatokat szolgáltat, amelyből 2 267 E-vitamin terápiában részesülő terhest lehetett kiemelni az etnikailag homogén, magyar, kaukázusi típusból. További erőssége, hogy kiszűrhetőek a potenciális zavaró faktorok, a terhességi komplikációkat egészségügyi dokumentációk támasztják alá, pontosan ismert a terhességi kor, a szülés ideje és a születési súly.

Természetesen a VREKM hátrányokkal is rendelkezik, például nem alkalmas a vizsgálatban szereplők közül a vetélések kiértékelésére, nem ismerjük az adatgyűjtés előtti időszak koraszülési adatokat és az E-vitamin terápia 37%-a az anyai retrospektív információkra hagyatkozott.

A csecsemőhalálozásban Magyarországon koraszülésnek vezető szerepe van. Éppen ezért kiemelkedően fontos a koraszülésért felelős különböző

faktorok felderítése, valamint a megelőzésére alkalmas eljárások felfedezése, a mindennapi gyakorlatba történő bevezetése.

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy terhességben a az E-vitamin terápia előzetes vetelés és fenyegető abortusz/koraszülés esetén hozzájárul a koraszülések arányának csökkenéséhez, aminek alapján javasoljuk a koraszülés megelőzésében történő alkalmazását.

5.2. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A PRE-ECLAMPSIA

Vizsgálatunk célja az E-vitamin terápia hatásának felmérése volt terhességben a pre-eclampsia előfordulási gyakoriságára, valamint pre-eclampsia vagy anélkül zajló terhesség esetén koraszülésre, alacsony születési súlyra. A pre-eclampsia prevalenciája 2,7% volt, ami kisebb, mint más tanulmányokban, ahol 4 %-nak bizonyult (Villar 2003), azonban mi kizártuk azokat az anyákat, akiknek a terhességet megelőzően is magas vérnyomásuk volt.

Chappell és munkatársai (Chapell 1999) randomizált vizsgálatukban antioxidáns kezelés (1000 mg C-vitamin és 400 nemzetközi egység E-vitamin) hatására a pre-eclampsia kockázatának 61%-os szignifikáns csökkenését találták a kezelt csoportban. A Cochrane adatbázis hasonló eredményt mutatott (Rumbold 2005). Egyes vizsgálók feltételezése szerint az antioxidánsok stabilizálhatják az anyai endotheliumot és a placentát, ennek következtében csökken a pre-eclampsia rizikója. Vizsgálatunk ugyanakkor nem igazolt E-vitamin terápia esetén kisebb rizikót pre-eclampsia szempontjából terhességben, ami megegyezik a legújabb kutatások eredményeivel (Polyzos 2007, Spinnato 2007, Rumbold 2008, Villar 2009, Xu 2010, Roberts 2010).

Az előzetes vizsgálatokkal harmonizálva (Naeye 1979, Buchbinder 2002) PE esetén a koraszülés és főleg az alacsony születési súly gyakoribb volt. **Eredményeink alapján az E-vitamin terápiának nem volt hatása a pre-eclampsia incidenciájára. Az E-vitamin terápia hatékonynak bizonyult a pre-eclampsias csoportban az egyébként ezen anyáknál gyakoribb koraszülés mérséklésére (8,6% vs. 10,4%), de nem volt képes csökkenteni az alacsony születési súlyt.** A hosszabb terhességi idő és a kisebb születési súly együttes előfordulása intrauterin magzati növekedésbeli retardációra utalhat.

Mindezek mellett elmondható, hogy az E-vitamin terápia alkalmazása, akár fennáll pre-eclampsia, akár nem, hasznos lehet terhességben a koraszülés megelőzésére, míg az alacsony születési súlyra nem gyakorol hatást, bár ez utóbbi mértéke a klinikum szempontjából nem releváns.

5.3. AZ E-VITAMIN TERÁPIA ÉS A VELESZÜLETETT FEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEK

Vizsgálatunk célja az E-vitamin terápia és a veleszületett fejlődési rendellenességek, különösen a szív- és érrendszeri eredetűek közötti összefüggés elemzése volt. A kérdésfelvetés számos előzetes tudományos kutatási eredményen alapult.

Állatkísérletekben az E-vitamin hiányának teratogén hatását igazolták (Kalter 1968). Nagy dózisu E-vitamin alkalmazása esetén ugyancsak veleszületett fejlődési rendellenességeket találtak terhes egerekben és patkányokban (Cheng 1953, Cheng 1960, Momose 1972, Steele 1974, Shepard 2004). Ugyanakkor más állatkísérletek nem mutattak ki ilyen jellegű összefüggést (Sato 1973, Hook 1974, Krasavage 1977, Hurley 1983, Shepard 2004), azonban Kappus és Diplock (Kappus 1992) hívták fel rá a

figyelmet, hogy az emberben javasolt dózisok százszorosát, ezerszeresét alkalmazták ezekben az esetekben.

Előzetesen végzett tanulmányok során Smedts és munkatársai, egy holland eset-kontroll vizsgálatban E-vitamin terápia (14,9 mg/nap) esetén néhány veleszületett fejlődési rendellenesség fokozott rizikóját találták, beleértve a szív- és érrendszeri eredetűekét is (Smedts 2009).

A veleszületett fejlődési rendellenességek elemzésekor a pontos eredmény elérése érdekében figyelembe kell venni, hogy az ilyen eltéréssel világrajött újszülött súlyos traumát jelent minden anyának, aki ilyenkor keresi ennek okát, például terhesség alatt alkalmazott gyógyszert, betegséget, stb.-t. Mindez nem történik meg egészséges újszülött esetén. Ennek megfelelően az ún. „anyai homály” komolyan befolyásol minden ilyen jellegű felmérést, hiszen az egyik fél még eltúlozva is felidéz minden eseményt terhessége során, míg a másik oldal hajlamos elfelejteni számos számunkra fontos tényezővel kapcsolatos adatok. Vizsgálatunkban igyekeztünk kiszűrni minden zavaró tényezőt, ennek megfelelően az adatokat többször elemeztük, és a veleszületett fejlődési rendellenességekre kritikus periódusra koncentráltunk az E-vitamin terápiát illetően. Az adatokat feldolgoztuk az E-vitamin terápiát egészségügyi dokumentációval alátámasztott esetekben is, amit arany standardnak tarthatunk. Mindezek mellett beteg kontroll csoportot is használtunk.

A lehetőségekhez képest maximálisan tisztított adatok alapján nem találtunk összefüggést az E-vitamin terápiát és a veleszületett fejlődési rendellenességek, beleértve a szív- és érrendszeri eredetűek, előfordulási gyakorisága között annak ellenére sem, hogy a terhesek által fogyasztott kb. napi 450 mg-os E-vitamin dózis igen nagynek tekinthető. **Tehát az E-vitamin terápia nem fokozza a veleszületett fejlődési rendellenességek, beleértve a szív- és érrendszeri eredetűek gyakoriságát.**

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Az E-vitamin terápia terhességben történő alkalmazásáról valamint annak hatásáról megoszló nemzetközi irodalom adta vizsgálatunk célját, mely a terhességben alkalmazott E-vitamin terápia, és a terhesség kimenetele közötti összefüggés elemzése volt. Kutatásunk során külön figyelmet fordítottunk a pre-eclampsia, valamint a veleszületett fejlődési rendellenességek, ezen belül a szív-és érrendszert érintők és az E-vitamin terápia közötti összefüggésre. Ráadásul Magyarországon terhességben a különböző indikációk alapján, az E-vitamin rendkívül nagy dózisban került alkalmazásra, ami tovább erősítette vizsgálatunk fontosságát.

Munkánk során egy nemzetközi szempontból is egyedülálló lehetőség állt rendelkezésünkre azzal, hogy a populáció alapú, magyarországi adatokra támaszkodó, Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorját alkalmazhattuk. A VREKM a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása adatbázisán alapul, kiemelkedő előnyökkel, így például nagy, populáción alapuló adatbázis, egy rasszra homogén európai-kaukázusi populációban, az esetekhez populációs kontroll volt társítható, beteg kontrollokat használtunk, a kérdőívre válaszoló anyák igen jó együttműködése, a vizsgálati csoportok egy részénél elérhető prospektív és egészségügyileg dokumentált adat, az expozíciós idő és az egyéb befolyásoló tényezők ismerete, valamint a veleszületett fejlődési rendellenességek diagnózisának nagy validitása. Ezek közül is kiemelkedő fontossággal bírt az egészségügyi dokumentációk elérhetőségének lehetősége, melynek köszönhetően jelentős mértékben pontosíthatóbbá váltak az adatok.

Vizsgálati eredményeink szerint a koraszülés előfordulása ritkább, a terhesség időtartama 0,2 héttel hosszabb volt E-vitamin terápia esetén. Ennek alapján kijelenthetjük, hogy terhességben az E-vitamin terápia előzetes vetélés és fenyegető abortusz/koraszülés esetén hozzájárul a koraszülések arányának csökkenéséhez, ezért javasoljuk a koraszülés megelőzésében történő alkalmazását. Meg kell jegyezni, hogy továbbra is a kérdés, hogy vajon a fenyegető abortusz és/vagy fenyegető koraszülés miatt alkalmazott E-vitamin terápia okozza a koraszülés kockázatának csökkenését, vagy más gyógyszeres kezeléseknek, életmódbeli tényezőknek, egyéb, esetleg ismeretlen faktoroknak köszönhető.

Kutatásaink alapján az E-vitamin terápiának nem volt határa a PE incidenciájára, azonban hatékonyak bizonyult a PE-s csoportban az egyébként gyakoribb koraszülés mérséklésére, bár nem volt képes csökkenteni az alacsony születési súlyt, vagyis az intrauterin magzati növekedés retardációját.

Vizsgálataink szerint az E-vitamin terápia nem fokozza a veleszületett fejlődési rendellenességek, beleértve a kardiovaszkuláris eredetűek gyakoriságát.

Eredményeink választ adtak a felvetett kérdésekre. Tisztában vagyunk azzal, hogy a világviszonylatban egyedülálló adatbázis és kutatási metodika ellenére a kapott eredményeket kritikus szemmel kell elemezni. Jelenleg azonban nincs ennél jobb lehetőség az ilyen jellegű vizsgálatokra. Etikai és jogi szempontból ugyanis rendkívül megfontolandó kettős, vak, placebo kontrollált kutatást végezni terhesekben. Éppen ezért szeretnénk további elemzéseket végezni egyéb vitaminok és ásványi anyagok esetén is.

7. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. A koraszülés előfordulása ritkább, a terhesség időtartama 0,2 héttel hosszabb volt E-vitamin terápia esetén.
2. Az E-vitamin terápiának nem volt hatása a pre-eclampsia incidenciájára.
3. Az E-vitamin terápia hatékonynak bizonyult a pre-eclampsias csoportban az egyébként gyakoribb koraszülés mérséklésére
4. Az E-vitamin terápia a pre-eclampsias csoportban nem volt képes csökkenteni az alacsony születési súlyt.
5. Az E-vitamin terápia nem fokozza a veleszületett fejlődési rendellenességek gyakoriságát.
6. Az E-vitamin terápia nem fokozza a veleszületett szív- és érrendszeri fejlődési rendellenességek gyakoriságát.

8. TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK JEGYZÉKE

Táblázatok:

1. táblázat	Különböző élelmiszerek E-vitamin tartalma (Rodler, 2006)	29. oldal
2. táblázat	Biztonsági tartalékkal megnövelt ajánlott napi alfa-tokoferol beviteli értékek (Rodler, 2006)	31. oldal
3. táblázat	Az E-vitamin terápiában (EVT) részesülő és anélküli terhesek jellemező tulajdonságai (N: esetszám, SD: szórás)	60. oldal
4. táblázat	A terhességi komplikációk előfordulása E-vitamin terápia (EVT) esetén és anélkül (N: esetszám)	61. oldal
5. táblázat	Az élve született újszülöttek szülési eseményei anyai EVT-val és anélkül (SD: szórás, N: esetszám, t és p: a t-próba által meghatározott értékek, EH: korrigálatlan esélyhányados, KT (95%): EH 95%-os konfidencia tartománya	62. oldal
6. táblázat	A vizsgálati csoportok anyai jellemzői (PE: pre-eclampsia, N: esetszám, SD: szórás)	69. oldal
7. táblázat	A terhességi komplikációk előfordulási gyakorisága a vizsgálati csoportokban (PE: pre-eclampsia, N: esetszám)	71. oldal
8. táblázat	A szülési események a vizsgálati csoportokban (PE: pre-eclampsia, N: esetszám, SD: szórás)	72. oldal
9. táblázat	Az E-vitamin terápia alkalmazása a terhességi hónapok alapján a vizsgálati csoportokban. (SD: szórás)	81. oldal
10. táblázat	Az eset és kontrol anyák jellegzetességei E-vitamin terápiával (EVT) és anélkül (N: esetszám, SD: szórás)	82. oldal

11. táblázat	Az eset és a kontrol csoportban gyakran használt gyógyszerek E-vitamin terápiával (EVT) és anélkül (N: esetszám)	83. oldal
12. táblázat	A különböző veleszületett rendellenességek (VR) kockázatának felbecsülése az eset és a hozzá illesztett kontroll anyák esetén E-vitamin terápiával (EVT) és anélkül a terhesség bármely időszakában, valamint a második és/vagy harmadik terhességi hónapban feltételes logisztikus regressziós modell használatával (EH: korrigálatlan esélyhányados, KT: 95%-os konfidencia tartomány)	84. oldal

Ábrák:

1. ábra	A tokoferolok szerkezeti képletei	22. oldal
2. ábra	Kontroll csoport E vitamin terápiával és anélkül.	59. oldal
3. ábra	Terhesség ideje/hét. 1: kontrol anyák E vitamin terápiával (39,6 hét), 2: kontrol anyák E vitamin terápia nélkül (39,4 hét)	63. oldal
4. ábra	Koraszülések százalékos aránya: 1: kontrol anyák E vitamin terápia nélkül (9,3%), 2: kontrol anyák E vitamin terápiával (6,6%)	63. oldal
5. ábra	Pre-eclampsia nélküli kontrol csoport és egészségügyi dokumentumokkal igazolt pre-eclampsziás csoport	67. oldal
6. ábra	1: A pre-eclampsziás terhesek közül 8,0%, 2: a pre-eclampsia nélküli terhesek közül 5,9% részesült E-vitamin terápiában	68. oldal

7. ábra	A pre-eclampsia nélküli E vitamin terápiában részesülő terhesek közül 62,9%, míg a pre-eclampsias E vitamin terápiában részesülő terhesek közül 63,0% rendelkezett dokumentált E vitamin terápiával a Terhes Gondozási Kiskönyvben	68. oldal
8. ábra	Pre-eclampsias anyák csoportja, terhességi idő/hét, 1: pre-eclampsias anyák E vitamin terápiával (39,5 hét), 2: pre-eclampsias anyák E vitamin terápia nélkül (39,3 hét)	73. oldal
9. ábra	Pre-eclampsias anyák csoportja, koraszülés százalékos aránya, 1: pre-eclampsias anyák E vitamin terápia nélkül (10,4%), 2: pre-eclampsias anyák E vitamin terápiával (8,6%).	73. oldal
10. ábra	A vizsgálati csoportok: 1: kontrol csoport, 38 151 fős, fejlődési rendellenességek nélkül született, 2: eset csoport, 22 843 veleszületett fejlődési rendellenességgel világra jött újszülött vagy magzat, 3: beteg kontrol csoport, 834 Down szindrómás újszülött vagy magzat	79. oldal
11. ábra	A vizsgálati csoportok E vitamin terápiában részesülő tagjainak százalékos aránya: 1: kontrol csoport, 2 287 fő, 5,99% kismama szedett szájon át E-vitamint, 2: eset csoport, 1418 fő, 6,21% kismama szedett szájon át E-vitamint, 3: beteg kontrol csoport, 43 fő, 5.16% kismama szedett szájon át E-vitamint.	80. oldal
12. ábra	Egészségügyi dokumentációval igazolt E vitamin terápia százalékos aránya, 1: kontrol csoport, 1 438 fő, 63.0%, 2: esetcsoport, 631 fő, 44.5%, 3: beteg kontrol csoport, 23 fő, 53.5%.	80. oldal

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ez úton is szeretnék köszönetet mondani Dr. Ajtony Zsolt docensnek, aki témavezetőként biztosította a kutatómunkámhoz, a publikációk és a dolgozat elkészültéhez szükséges háttérrel.

Hálával tartozom Dr. Czeizel Endre c. egyetemi tanárnak, aki felvetette a számomra rendkívül izgalmas tudományos kérdéseket, munkacsoportunk vezetőjeként végigkísért a válaszokhoz vezető izgalmas, de egyúttal hatalmas erőfeszítéseket igénylő, számos buktatóval járó úton. Ugyancsak pótolhatatlan segítséget nyújtott a közlemények elkészítésében, közzelésében.

Munkacsoportunk minden tagjának köszönettel tartozom a közös munkáért, a támogatásért, azért, hogy igazi csapatként foglalkozhattunk a tudományos kérdésekkel. Név szerint is Dr. Szilasi Mária egyetemi tanárnak, Dr. Bánhidny Ferenc egyetemi tanárnak, Horváth-Puhó Erzsébetnek és Dr. Nedeczky Ivánnak.

Köszönetemet és hálámat szeretném kifejezni Dr. Bártfai Zoltán egyetemi magántanárnak, aki elindított és végig bátorított, támogatott kutató munkámban, a tudományos publikációk elkészítésében, a PhD fokozat védéséig tartó út végigjárásában, aki osztozott velem minden felmerülő nehézségben, és a közben beköszöntött örömeimben is.

Végül, de nem utolsó sorban hálásan köszönöm családomnak, hogy kibírták a tudományos munkával terhelt éveket, hogy mindenben mellettem voltak. Gyermekeimnek köszönöm, hogy igazi tudós palántákként viselkedtek, férjemnek pedig, hogy nem csak a tudományban volt nélkülözhetetlen támaszom, de családapaként is igazi társam.

10. FELHASZNÁLT IRODALOM

A PhD dolgozat alapját képező saját tudományos közlemények:

1. Bártfai Liza: Az E-vitamin hatása a terhesség kimenetelére, Nyugat-magyarországi Egyetem, Mezőgazdasági és Élelmiszertudományi Kar, Élelmiszertudományi Intézet, Élelmiszer-minőségbiztosítása Tanszék, diplomamunka, 2011
2. Szilasi M*, Bártfai L*, Bártfai Z, Bánhidy F, Czeizel AE: No association of maternal vitamin E intake with higher risk of cardiovascular malformation in childre: a population-based case-control study (*These authors contributed equally to this paper), THERAPEUTIC ADVANCES IN DRUG SAFETY 2:(3) pp. 77-86. (2011)
3. Bártfai L, Czeizel AE, Bánhidy F: Birth Outcomes of Pre-Eclamptic Pregnant Women With Vitamin E Supplementation – A Population-Based Study, THE OPEN DRUG SAFETY JOURNAL 2011:(2) pp. 54-60. (2011)
4. Bártfai L, Bártfai Z, Nedeczky I, Puho EH, Bánhidy F, Czeizel AE: Rate of preterm birth in pregnant women with vitamin E treatment - a population-based study, THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE 25:(6) pp. 575-580. (2012)
IMPACT FACTOR: 1,518

A PhD dolgozathoz felhasznált irodalom

1. 2/2006 FVM rendelet
2. AHFS: American Hospital Formulary Service: Drug Information 1997. Bethesda, MD. American Society of Health System Pharmacists, 1997; 2832-2833
3. Baker H, Frank O, Thompson AD et al. Vitamin profile of 174 mothers and newborns of parturition. Am J Clin Nutr 1975; 28: 59-65.
4. Bázingné RE: Táplálkozás terhesség és szoptatás alatt, Nővér Praxis, 2003, 6. évf., 5: 15-20
5. Borvendég J (ed). Gyógyszer compendium (Hungarian). Havas MediMedia Információs KFT, Budapest, 2000 (www.medimedia.hu).
6. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) Hypert Pregnancy 2001; 20: ix-xiv.)
7. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 66-70.
8. Chappell LC, Seed PT, Bailey AI et al. Effects of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. Lancet 1999; 254: 810-816.

9. Cheng DW, Thomas BH. Relationship of time of therapy to teratogenicity in maternal avitaminosis E. *Proc Iowa Acad Sci* 1953; 60: 290-9.
10. Cheng DW, Bairnson TA, Rao SAN, Subbammal S. Effect of variations on the incidence of teratogenicity in vitamin E-deficient rats. *J Nutr* 1960; 71: 54-60.
11. Czeizel AE. The first 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Teratology* 1997; 55: 299-305.
12. Czeizel AE, Rockenbauer M. A lower rate of preterm birth after clotrimazole therapy during pregnancy. *Paediat Perinat Epid*, 1999; 13: 58–64.
13. Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel Cs, Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980-1996. *Teratology* 2001; 63:176-185.
14. Czeizel AE: A várandósok gyógyszer- és védőszerkezelése, *Lege Artis Medicinae*, 2004, 14. évf, 8: 544-553, 2004a
15. Czeizel AE: The primary prevention of birth defects: Multivitamin sor folic acid? *International Journal of Medical Sciences*, 2004, 1: 50-60, 2004b
16. Czeizel AE, Fladung B, Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole surviving treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol*, 2004; 116: 157-163. 2004c
17. Czeizel AE, Puho HE, Langmar Z, Ács N, Bánhidly F. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148: 135-140.

18. Csomai Z: Vitaminok, ásványi anyagok várandós kismamáknak, Medicus Anonymus, 2011, 4: 10-12
19. Csomai Z: Vitaminok, ásványi anyagok szerepe várandósság alatt, Medicus Anonymus, 2013/5-6: 20-22
20. Dostalova L. Correlation of the vitamin status between mother and newborn during delivery. Dev Pharmacol Ther 1982, 4 (Suppl. 1): 45-57.
21. Elek S: Terhesség közben alkalmazott gyógyszerek magzatkárosító hatása, vaskészítmények mellékhatásai, Csaláadorvosi Fórum, 2000, Szept.: 33-34
22. Elek S: Vitaminokról mésképp I., Csaláadorvosi Fórum, 2003, 7: 24-25
23. Elek S: Vitaminokról másképp II., Csaláadorvosi Fórum, 2003, 8: 29-30
24. Endre L: Nyomelemek és vitaminok szerepe az egészség fenntartásában, Gyógyszerészet, 2001. Aug. 45: 411-414
25. Gagné A, Wei SQ, Fraser WD, Julien P. Absorption, transport, and bioavailability of vitamin E and its role in pregnant women. J Obstet Gynaecol Can 2009; 31: 210-7.
26. Gimes G: Az ásványi anyagok és nyomelemek jelentősége terhesség alatt és a laktációs periódusban, Terhesség és Táplálkozás, 2011, 74. évf. 6: 6-9
27. Gyorgy P, Cogan G, Rose CS. Availability of vitamin E in the newborn infant. Proc Soc Exp Biol Med 1952; 81: 536-538.

28. Haga P, Ek J, Kran S. Plasma tocopherol levels and vitamin E/beta-lipoprotein relationship during pregnancy and in cord blood. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1200-4.
29. Hajnáczy K: Újabb ismeretek a várandós nők vas- és folsavhiány-betegsége területén, *Magyar Nőorvosok Lapja*, 2010, 73: 3-9
30. Harrison: *Belgyógyászati Kézikönyv*, Budapest, Medicina, 2005
31. Hill EP, Longo LD. Dynamics of maternal-fetal nutrient transfer. *Fed Proc* 1980; 39: 239-44.
32. Hodis HN, Mack WJ, Sevanian A. Antioxidant vitamin supplementation and cardiovascular disease. In: Bendich A, Deckelbaum RJ. editors. *Preventive Nutrition*. 3rd ed. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2008, pp. 245-277.
33. Hook EB, Healy KM, Niles AM, Skalko RG. Vitamin E: A teratogen of antiteratogen? *Lancet* 1974; i: 809
34. Hostetler CE, Kincaid RL, Mirando MA: The role of essential trace elements in embryonic and fetal development in livestock, *The Veterinary Journals*, 2003 Sep. 166(2):125-39
35. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, et al. Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1025-34
36. Hurley LS, Dungan DD, Keen CL, Lonnerdal B. The effects of vitamin E on zinc deficiency teratogenesis in rats. *J Nutr* 1983; 113: 1875-7
37. Izsáki I, Szegedi A, Tamás F, Kalabay L: A terhességi jóidhiány következményei, *Medicus Anonymus*, 2012, 5-6: 10-13

38. Kalter H. Teratology of the Central Nervous System. Chicago: University of Chicago Press. 1968, pp. 41-3.
39. Kaminetzky HA, Langer A, Baker H et al. The effect of nutrition in teen-age gravidas on pregnancy and the status of the neonate. I. A nutritional profile. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 639-646.
40. Kappus H, Diplock AT. Tolerance and safety of vitamin E: A toxicological report. *Free Radic Biol Med* 1992; 13: 55-74.
41. Kissné FE, Zentai A, Greiner E. Az étrend minőségének értékkövetése speciális indexekkel, I. rész, *Új Diéta*, 2012/3-4: 34-36
42. Kotz J, Parker E, Kaufman MS. Treatment of recurrent and threatened abortion. Report of two hundred and twenty-six cases. *J Clin Endocrinol* 1941; 1: 838-849.
43. Krasavage WJ, Terhaar CJ. d-alpha-Tocopheryl poly(ethylene glycol) 1000 succinate. Acute toxicity, subchronic feeding, reproduction, and toxicological studies in the rat. *J Agric Food Chem* 1977; 25: 273-8.
44. Leonard PJ, Doyle E, Harrington W. Levels of vitamin E in the plasma of newborn infants and of the mothers. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 480-4.
45. Lubin B, Machlin LJ. editors. Vitamin E: Biochemical, Hematological, and Clinical Aspect. The New York Academy of Sciences, New York, 1982
46. Lugasi A: Étrend-kiegészítők összehasonlítva a speciális – gyógyászati célra szánt – tápszerekkel, *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2009, 14: 372-374

47. Lugasi A, Bakacs M, Zentai A, Kovács VA, Martos É: Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP 2009, III. A magyar lakosság vitaminbevitelére, Orvosi Hetilap, 2012, 153. évf., 28: 1106-1117, 2012a
48. Lugasi A, Sarkadi-Nagy E, Zentai A, Bakacs M, Illés E, Baldauf Z, Mertos É: Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP 2009, V. A magyar lakosság mikroelem bevitelére Orvosi hetilap, 2012, 153. évf., 30: 1177-1184, 2012b
49. Machlin LJ.: Vitamin E. A Comprehensive Treatise. Marcel Dekker, Inc, New York-Basel, 1980.
50. Martinez FE, Gonsalves AL, Jorge SM, Desai ID. Vitamin E in placental blood and its interrelationships to maternal and newborn levels of vitamin E. J Pediatr 1981; 99: 298-300.
51. Martos É, Kovács VA, Bakacs M, Kaposvári C, Lugasi A: Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP 2009, I. A magyar lakosság tápláltsági állapota, Orvosi Hetilap, 2012, 153. évf., 26: 1023-1030, 2012a
52. Martos É, Bakacs M, Sarkadi-Nagy E, Ráczkevy T, Zentai A, Baldauf Z, Illés E, Lugasi A: Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP 2009, IV. A magyar lakosság makroelem bevitelére, Orvosi Hetilap, 2012, 153. évf., 29: 1132-1141, 2012b
53. McCance DR, Holmes VA, Maresh MJA et al. Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (SAPIT): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376: 259-66.).

54. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 562-7.).
55. Meydani SN, Chung H, Han SN. Effect of selenium and vitamin E status on host defense and resistance to infection. In: Delange FM, West KP (eds.) *Micronutrient Deficiencies in the First Months of Life*. Nestle Nutrition Workshop Series, Pediatric Program, Vol 52. Karger, 2003. pp.165-180.
56. MÉ 1-2-95/2 Az élelmiszerekben használható adalékanyagok, az édesítőszeres és színezékek kivételével, 4. kiadás
57. MÉ 1-2-96/77 Az élelmiszerekben használható egyes adalékanyagok tisztasági követelményei, az édesítőszeres és színezékek kivételével
58. Mino M, Nishino H. Fetal and maternal relationship in serum vitamin E level. *J Nutr Sci Vitaminol* 1973; 19: 475-82.
59. Momose Y, Akiyoshi S, Mori K et al. On teratogenicity of vitamin E. Report from the Department of Anatomy. Mie Prefectural University School of Medicine. 1972; 20: 27-35.
60. Naeye RL, Friedman EA. Causes of perinatal death associated with gestational hypertension and proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 8-12.
61. Neuhouser ML, Patterson RE, Kristal AR, White E. Dietary supplements and cancer risk. In: Bendich A, Deckelbaum RJ (eds.) *Preventive Nutrition*. 3rd ed. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2008, pp. 89-121.

62. Olson GL: Táplálékkiegészítők és gyógynövények fogyasztása terhesség alatt, Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző szemle, 2003 Jan.: 46-53
63. Ormai Sándor: Élettan – kórélettan, Budapest, Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, 2004
64. Osada H, Watanebe Y, Nishimura Y, Yukawa M, Seki K, Sekiya S: Profile of trace element concentrations in the feto-placental unit in relation to fetal growth, ACTA Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2002, OCT, 81: 931-937
65. Packer L, Weber SU, Rimbach G: Molecular Aspects of α -Tocotrienol Antioxidant Action and Cell Signalling, Journal of Nutrition. 2001;131:369S-373S.
66. Polyák É, Krassói A, Bonyárné MK, Szekeresné SzSz, Papp I, Figler m: A vegetáriánus táplálkozás hatása várandósság alatt, Új Diéta, 2012, 2: 22-23
67. Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. Obstet Gynecol Surv 2007; 62: 202-206.
68. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis on the efficacy and safety of combined vitamin C and E supplementation in preeclamptic women. Hypertens Pregnancy 2009; 28: 417-434.
69. Rác A: Orvosi megfontolások az étrend-kiegészítőkkel kapcsolatban, Házi orvos Továbbképző Szemle, 2009, 14: 639-641
70. Rigó J: A terhesség alatti vitamin- és ásványianyag-pótlás gyakorlata, Praxis, 1999. 8. évf. 4.: 25-30

71. Roberts JM, Myatt L, Spong CY et al., Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010; 362: 1282-1291.
72. Rodler Imre: Tápanyag táblázat, Budapest, Medicina, 2006
73. Roland L, Gagné A, Belanger MC et al. Existence of compensatory defense mechanism against oxidative stress and hypertension in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010; 29: 21-37.
74. Rumbold A, Crowther CA.: Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2): CD004069.
75. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Jan 23;(1): CD004227.
76. Sarkadi-Nagy E, Bakacs M, Illés E, Zentai A, Lugasi A, Martos É: Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat – OTÁP 2009, II. A magyar alkosság energia- és makrotápanyag-bevitele, *Orvosi Hetilap*, 2012, 153. évf., 27: 1057-1067
77. Sato Y. Study of developmental pharmacology on vitamin E (Japanese). *Folia Pharmacol* 1973; 69: 293-8.
78. Schmindt J: A várandós nők táplálkozása, *Családorvosi Fórum*, 2010, 9: 27-29
79. Smith PW: *What You Must Know About Vitamins, Minerals, Herbs and More*, New York, Barnes and Noble, 2008
80. Scholl TO, Chen X, Sims M, Stein TP. Vitamin E: maternal concentrations are associated with fetal growth, *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1442-1448.

81. Shepard Th and Lemire RJ. Catalog of Teratogenic Agents. 11th ed. Johns Hopkins Univ Press. Baltimore, 2004. p. 3124
82. Shute E. Vitamin E and premature labor. Am J Obstet Gynecol 1942; 44: 271-279.
83. Silverman HM, Romano J, Elmer G: The Vitamin Book, New York, The Pill Book, 2009
84. Smedts HP, de Vries JH, Rakhshandehroo M et al. High maternal vitamin E intake by diet or supplements is associated with congenital heart defects in the offspring. Br J Obstet Gynecol 2009; 116: 416-23.)
85. Spinnato JA 2nd, Freire S, Pinto E et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007; 110: 1311-1318.
86. Steele CE, Jeffery EH, Diplock AT. The in vitro study of explanted rat embryos. J Reprod Fertil 1974, 38: 115-23.
87. Szepezdi Zs: Vaskészítmények és terhességben alkalmazott multivitaminok felhasználása Magyarországon, Családoctorvosi Fórum, 2000, Szept.: 31-32
88. Szollár Lajos: Kórélettan, Budapest, Budapest, Semmelweis Kiadó, 2005
89. Takács Sándor: Az élet aminjai a VITAMINOK, Budapest, Medicina, 2006
90. Tanetta DS, Sargent IL, Linton EA, Redman CW. Vitamins C and E inhibit apoptosis of cultured human term placenta trophoblast. Placenta 2008; 29: 690-690.

91. Tulassay Zsolt: A belgyógyászat alapjai I-II, Budapest, Medicina, 2011
92. Ursel A Vitaminok és ásványi anyagok kézikönyve, Budapest, Mérték Kiadó, 2004
93. Villar J, Purwar M, Merialdi M et al. World Health Organization multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *Br J Obstet Gynaecol* 2009; 116: 780-788.
94. Villar J, Say L, Gulmezoglu AM et al. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In: Critchley H, MacLean A, Poston L, Walker J (eds.): *Pre-eclampsia*. RCOG Press, London, England, 2003, 57-72.
95. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X et al., An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP) *Am J Obstet Gynecol* 2010; 239: e1-e10