



A koraszülés és csecsemőhalálozás kockázati tényezőinek epidemiológiai vizsgálata Magyarországon – epidemiológiai és költséghaszon elemzések

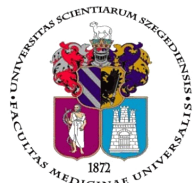
Ph.D Tézisfüzet

Nyári Csaba

**Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet**

Szeged

2014



Az értekezés alapját képező közlemények

- [I] Csaba Nyári, Tibor András Nyári, Richard J.Q, McNally. Trends in infant mortality rates in Hungary between 1963 and 2012. *Acta Paediatrica*, (In press) IF:1.842
- [II] Nyári T, Nyári C, Woodward M, Mészáros G, Deák J, Nagy E, Kovács L. Screening for *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic women in Hungary. An epidemiological and cost-effectiveness analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:300-306.IF: 1.206

Egyéb az értekezéshez kapcsolódó közlemények

- [I] Nyári Tibor, Deák Judit, Nyári Csaba, Mészáros Gyula. A *Chlamydia trachomatis* fertőzés gyakorisága és lehetséges rizikófaktorainak meghatározás epidemiológiai módszerekkel. XXI. Neumann Kollokvium Veszprém, 1998 pp 167-169.
- [II] Nyári Csaba, Nyári Tibor. Ciklikus trendek vizsgálata logisztikus regresszióval. XXVII. Neumann Kollokvium Szeged, 2014: pp 63-66.ISBN 978-963-369-040-0 (in Hungarian)
- [III] Nyári Csaba, Nyári Tibor A csecsemőhalálozás kockázati tényezőinek vizsgálata Magyarországon. XXVII. Neumann Kollokvium Szeged, 2014: pp 149-152. ISBN 978-963-369-040-0

Bevezetés

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai alapján 4,6 millió 1 év alatti csecsemő haláleset történt 2013-ban. Így a csecsemőhalálozási ráta 37,1 per 1 000 élve-születés volt. A csecsemőhalálozási ráta az Afrikai kontinensen (60 per 1 000 élve-születés) több, mint ötszöröse volt az európai átlagnak (11 per 1 000 élve-születés). Magyarországon a csecsemőhalálozási ráta 4,6 per 1 000 élve-születés volt 2013-ban. [1]

Közel 10%-a az újszülötteknek (9,6%) születik a 37. terhességi hét előtt a WHO adatok szerint, amely 2005-ben 12,9 millió koraszülött volt világszerte [2]. Európában fél millió (6,2%), Magyarországon 8 198 (8,4%) koraszülést regisztráltak 2005-ben [3].

A koraszülés egyik lehetséges kockázati tényezője lehet a *Chlamydia trachomatis* fertőzés is. Mindemellett a *Chlamydia trachomatis* fertőzésnek egyéb szövődménye is lehet újszülötteknél: pl: kötőhártyagyulladás, tüdőgyulladás és súlyos fertőzés esetén okozhat újszülöttkori halálozást is. Magyarországon a chlamydia fertőzések száma 2006-óta növekedést mutat [4].

A disszertációmban két epidemiológiai tanulmányt ismertetek. Először (I.tanulmány) a magyarországi csecsemőhalálozás alakulását 1963 és 2012 között ismertetem, majd a *Chlamydia trachomatis* fertőzés szűrésének költség-haszon elemzését (II. tanulmány).

A csecsemőhalálozás kockázati tényezőinek vizsgálata Magyarországon 1963-2012 között (I. tanulmány)

Bevezetés

Magyarországon a csecsemőhalálozások száma az elmúlt évtizedekben csökkenő tendenciát mutat, de még mindig magasabb, mint a Nyugat-európai országokban. Kockázati tényezőiket számos tanulmányban vizsgálták. Ezek közül is kiemelkedik az EURO-PERISTAT projekt, mely rendszeresen publikál az európai perinatális halálozási arányokról, kiemelten a nyugat-európai országokra vonatkozóan [5]. A magyarországi 4,6 per 1 000 élve-születés csecsemőhalálozási ráta 2013-ban alacsonyabb volt, mint a közép-európai átlagos 5,6 per 1 000 élve-születés mortalitás, de magasabb volt, mint a nyugat-európai átlagos 3,2 per 1 000 élve-születés mortalitás.

Célkitűzések

- A csecsemőhalálozások kockázati tényezőinek vizsgálata volt az 1963-2012-es időszakban.
- Az évenkénti mortalitási adatok alapján változásokat leíró trendek megadása
- A szezonális (ciklikus) trendek vizsgálata a csecsemőhalálozásban.

Módszerek

Adatbázisunkat a Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai Évkönyveiben évenként publikált táblázataiból készítettük [3]. A vizsgálatban csecsemőhalálozásokra vonatkozó adatokat használtunk. Rendelkezésre álló faktorok voltak :a csecsemő neme, anyai életkor, az anya iskolai végzettsége, és a születési súly (alacsony születési súly:<2 500 g , illetve normál születési súly:≥ 2 500 g). Az alap populációnak használt élve-születések száma szintén elérhető volt az előbbi faktorok szerinti bontásban, így mortalitási mutatókat számoltunk 1 000 élve-születésre vonatkozóan.

Negatív binomiális regresszió alkalmazásával vizsgáltuk a csecsemőhalálozás kockázatát a magzat neme, anyai életkor, az anya családi állapota, és a születési súly faktorok szerint, illetve az évenkénti mortalitási mutatók változását leíró trendet. Az eredményeknél a relatív kockázat (RR) értékét, a hozzátartozó 95%-os konfidencia intervallumokat (95% KI) és szignifikancia szintet adtuk meg.

A szezonális (ciklikus) trendek vizsgálatát a havonkénti csecsemőhalálozási adatok alapján végeztük logisztikus regressziós modellel [6], illetve a Walter-Elwood [7] statisztikai módszerrel. Statisztikai elemzéseket a STATA 9.0 programmal végeztük.

Eredmények

A tanulmány 50 éves időtartama alatt 6 336 976 élve-születés (3 247 936 fiú és 3 089 040 lány), és 136 537 csecsemőhalálozás történt (77 751 fiú és 58 786 lány). A szülést követő első 24 órában 47 055 (34,5%) és az első héten (korai neonatális időszak) 87 757 (64,3%) újszülött halt meg. Az évenkénti csecsemő mortalitás az 1963-tól 2012-ig közel tizedére csökkent. A csökkenést leíró szignifikáns ($p < 0,001$) trendnél a relatív kockázat értéke (RR) 0,954 volt és a 95% KI [0,953–0,955]. Hasonló szignifikánsan ($p < 0,001$) csökkenő trend volt megfigyelhető a korai neonatális időszakban történt újszülött halálozásoknál. Itt a RR 0.944 volt és a 95% KI [0,941–0,948]. A fiú magzatoknál 1,23 (95% KI [1,19-1,28]; $p < 0,001$)-szer

nagyobb kockázatot találtunk, mint a lányoknál. Az alacsony születési súly volt a legmarkánsabb kockázati tényező, mivel 20-szor magasabb (RR: 20,2; 95% KI [19,9–20,4]; $p < 0,001$) csecsemőhalálozási kockázat volt kimutatható a 2 500 g születési súly alatti újszülötteknél a normál születési súlyú csoporthoz viszonyítva. Mindemellett a 35 évnél idősebb anyai életkor ($p < 0,001$) és az alacsonyabb iskolai végzettség ($p < 0,001$) is szignifikáns kockázatot mutatott a csecsemőhalálozásnál

A csecsemőhalálozás ciklikusságát egy-, illetve kétperiódusú modellekkel vizsgáltuk. Ciklikus szezonális hatást találtunk a magyarországi csecsemőhalálozásnál ahol az egyperiódusú modelnél találtunk szignifikáns ($p < 0,001$) szinusz és koszinusz változókat. Itt az illesztett függvény maximuma február közepére esett. A korai neonatális időszakra vonatkozóan is hasonlóan szignifikáns ciklikus trend volt megfigyelhető ($p < 0,001$), de itt a maximum márciusra esett. A kétperiódusú modelleknél csak a korai neonatális időszakra vonatkozóan találtunk szignifikáns ciklikus trendet májusi és novemberi maximumokkal.

Megbeszélés

Eredményeink alátámasztják korábbi vizsgálatoknál leírt kockázati tényezők szerepét csecsemőhalálozásnál. Új eredményünk a szezonális vizsgálata volt, illetve ez volt az első magyarországi epidemiológiai tanulmány, amely 50 éves időszak populációs adatait elemezte. Ciklikus szezonális hatást találtunk a magyarországi korai neonatális és csecsemőhalálozásoknál. A szignifikáns ciklikus trendek a környezeti hatások szerepét (pl.: fertőzések) sejtetik a csecsemőhalálozásoknál.

A *Chlamydia trachomatis* fertőzés kockázata a koraszülésben, és az esetleges szűrővizsgálatok költség-haszon elemzése (II. tanulmány)

Bevezetés

Az uszoda konjunktivitis már közel 4000 éve ismert betegség, melyet a *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) okoz. Jelentős humánpatogén mikroorganizmus, 3 biotípusa van, a trachomát okozók (A,B,Ba,C), a lymphogranuloma venerum (L1,L2, L2a, L3) ágensei és az okulogénitális fertőzés szerotípusai (D-K). A *C. trachomatis* D-K szerocsoportjai világszerte elterjedten urogenitális megbetegedéseket okoznak. Egyes források szerint a szexuálisan aktív fiatal felnőttek közel 1/3-a egyszer vagy többször átesik a fertőzésen, azaz a nemi úton terjedő megbetegedések közül az egyik leggyakoribb a *C. trachomatis* által okozott megbetegedés. Mindkét nemben, de különösen nőknél fordul elő a fertőzés kevés tünettől, vagy tünetmentesen, ezért a fertőzés epidemiológiai követése nehéz. A kezeletlen fertőzésnek számos súlyos szövődménye lehet. A fertőzés következtében kialakult méhnyak és húgyúti gyulladások közel 50%-a tünetmentesen zajlik, így súlyos akut kórképek alakulhatnak ki. Mivel a fertőzések gyakran tünetmentesen zajlanak ezért a fertőzött személyek orvoshoz sem fordulnak [8]. Éppen ezért a fertőzések felderítése nagyon fontos egyrészt a fertőzött egyén egészsége, másrészt a fertőzés széleskörű terjedésének megállítása szempontjából. A tünetmentes női populáció *C. trachomatis* szűrése kulcsfontosságú a fertőzés és az általa okozott betegségek terjedésének csökkentésében. Biztosítani kell egyfelől a *C. trachomatis* fertőzés, illetve szövődmények szűrését magas érzékenységű diagnosztikus eljárásokkal, másrészt vizsgálni kell a szűrések gazdaságosságát.

Közegészségügyi, társadalmi szempontból érdemes a tünetmentes női populáció *C. trachomatis* teljes vagy szelektív szűrését megvizsgálni egyrészt a költségek, másrészt a szűrési stratégiák kialakítási lehetőségeinek és feltételeinek szempontjából [9].

Európában hazánkat is beleértve, Svédország, Finnország kivételével, évről évre növekszik a fertőzések száma [10].

Célkitűzések

- Tünetmentes női populáción végzett keresztmetszeti epidemiológiai tanulmány a *Chlamydia trachomatis* fertőzés korszülésre vonatkozó kockázatának vizsgálata.
- Felmérésünk eredményeit felhasználva költséghaszon analízist készítettünk, hogy megvizsgáljuk a *Chlamydia trachomatis* szűrésének lehetőségét Magyarországon a 20 évnél fiatalabb nőknél.

Módszerek

A keresztmetszeti szűrő vizsgálatban öt magyarországi központ vett részt 1995-ben. A vizsgálatba bevont reprodukciós korban lévő nők genitális fertőzés szempontjából tünetmentesek voltak. A *Chlamydia trachomatis* fertőzés korszülésre vonatkozó kockázatát logisztikus regresszióval végeztük. A költség-haszon elemzéseknél [11] három szűrési stratégiát vizsgáltunk: a) szűrés ELISA módszerrel (A), b) szűrés amplifikált GEN próba diagnosztikus eljárással (B) és c) "nincs *C. trachomatis* szűrés" (C).

Eredmények

A keresztmetszeti vizsgálatban 1 300 szűrést végeztünk. Összesen 59 esetben (4,5%) volt *Chlamydia trachomatis* pozitív lelet. A 20 év alatti korosztálynál a fertőzés 12,6% volt. Mindemellett területi különbségek is voltak a *Chlamydia trachomatis* fertőzés prevalenciájában. A fiatal életkor ($p=0,014$) és házasságon kívüli kapcsolat ($p=0,0436$) a chlamydia fertőzés lehetséges rizikó faktorai. Az (A) stratégiánál magasabb volt a "megtakarítás", mint nem szűrés esetén. A (B) stratégia költségei viszont magasabbak voltak a nem szűrés költségeinél, ám bizonyos feltételek módosulása esetén viszont a (B) eljárás is megtakarítást eredményezett. Amennyiben a GEN próba eljárás költsége nem haladja meg a 2 500 Ft-ot vagy a fertőzés prevalenciája 16,7%-nál magasabb, akkor a (B) eljárás költsége kedvezőbb lett, mint a nem szűrés (C).

Bár az ELISA módszerrel végzett szűrés költségei kedvezőbbek, mint az amplifikált GEN próbával végzett szűrésé, de az utóbbi módszer alkalmazásával további 10 000 *Chlamydia trachomatis* fertőzést szűrhetünk ki.

Megbeszélés

Az eredmények azt mutatják, hogy érdemes megfontolni a 15-19 éves korosztály a *Chlamydia trachomatis* szűrését amplifikált GEN próbával. Természetesen a szűrés önmagában nem hozza meg az eredményt, elengedhetetlen az adminisztratív eszközök alkalmazása. A felismert pozitív eseteket regisztrálni kell, és évente kontrollálni kell a nőgyógyászati vizsgálatokon. Ha az általános *Chlamydia trachomatis* szűrést az évenkénti ajánlott nőgyógyászati vizsgálattal együtt végzik, a szűréshez kötődő kiadási költségek tovább csökkenthetők.

Megállapítások

- Az évenkénti csecsemőhalálozás egyik leghosszabb időtartamú epidemiológiai vizsgálatát végeztük 1963- 2012 között Magyarországon
- Az évenkénti csecsemő mortalitás az 1963-tól 2012-ig közel tizedére csökkent Magyarországon
- Az alacsony születési súly volt a legmarkánsabb kockázati tényező, mivel 20-szor magasabb csecsemőhalálozási kockázat volt kimutatható a 2 500 g születési súly alatti újszülötteknél a normál születési súlyú csoporthoz viszonyítva
- Ciklikus szezonális hatást találtunk a magyarországi csecsemőhalálozásnál ahol a maximum február közepére esett, amely eredmény a környezeti hatások szerepét (pl: fertőzések) sejtetik a csecsemőhalálozásoknál.
- A fiatal életkor és a gyakori partner változtatás a chlamydia fertőzés kockázatát szignifikánsan növelte. Mindemellett területi különbségek is voltak a *Chlamydia trachomatis* fertőzés prevalenciájában
- Az eredmények azt mutatják, hogy érdemes megfontolni a 15–19 éves korosztály a *Chlamydia trachomatis* szűrését amplifikált GEN próbával Magyarországon.

Köszönet nyilvánítás

Köszönetet mondok dr. Nyári Tibornak témavezetőmnek, hogy segítséget biztosított munkám sikeres elvégzéséhez

Hálásan köszönöm prof. dr. Bari Ferencnek és prof. dr. Hantos Zoltánnak szakmai és emberi támogatását.

Szeretném kifejezni köszönetemet prof dr. Nagymajtényi Lászlónak és prof. dr. Jancsó Gábornak, hogy lehetővé tették számomra, hogy részt vegyek a PhD. programban.

Köszönettel tartozom prof. dr. Nagy Erzsébetnek és prof.dr. Kovács Lászlónak a támogatásukért.

Szeretném megköszönni az Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet munkatársainak is a segítségét.

A kutatás részben 'Nemzeti Kiválóság Program' TÁMOP-4.2.2.A/11/1-KONV-2012-0073 projekt támogatásával készült.

Irodalom

1. Wang H, Liddell CA, Coates MM, Mooney MD, Levitz CE et al. Schumacher AE. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; pii: S0140-6736(14)60497-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60497-9.
2. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88:31-8. doi: 10.2471/BLT.08.062554
3. Demográfiai Évkönyv. Központi Statisztikai Hivatal, 1963-2012, Budapest
4. Országos Epidemiológiai Központ. Epi Info vol 8-20, 2001-2014, Budapest
5. Zeitlin J, Wildman K, Bréart G, Alexander S, Barros H, Blondel B, Buitendijk S, Gissler M, Macfarlane A. PERISTAT: indicators for monitoring and evaluating perinatal health in Europe. *Eur J Public Health* 2003;13:29-37.
6. Stolwijk AM, Straatman H, Zielhuis GA. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53:235-238.
7. Walter SD, Elwood JM. A test for seasonality of events with a variable population at risk. *Br J Prev Soc Med* 1975; 29:18-21.
8. Nyári T, Woodward M, Mészáros G, Karsai J, Kovács L. Chlamydia trachomatis infection and the risk of perinatal mortality in Hungary. *J Perinat Med.* 2001;29:55-59.
9. Nyári T, Deák J, Nagy E, Veréb I, Kovács L, Mészáros Gy, Orvos H and Berbik I: Epidemiological study of Chlamydia trachomatis infection in pregnant women in Hungary. *Sex Transm Inf*, 1998;74:213-215.
10. Kovács L, Nagy E, Berbik I, Mészáros Gy, Deák J, Nyári T. The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor. *Int J Gynec Obst.*1998;62:47-54.
11. Petitti D.B. Meta-Analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. Oxford University Press, Oxford, 1994.