

MTA Doktori Értekezés

**ALKALMAZOTT ÁLTALÁNOSÍTOTT LINEÁRIS
MODELLEK NÉPEGÉSZSÉGÜGYI VIZSGÁLATOKBAN**

Nyári Tibor András



Szegedi Tudományegyetem

ÁOK

Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet

2016

Tartalom

Tartalom	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
1. Bevezetés és háttér	5
1.1. A perinatális halálozás és a <i>Chlamydia trachomatis</i> fertőzés	6
1.2. Gyermekkori leukémiák és neuroblastoma megbetegedések epidemiológia vizsgálata	7
1.3. Emésztőszervi és női nemi szervi rosszindulatú daganatos megbetegedések okozta halálozások alakulása Magyarországon	7
1.4. Humán papillomavírus fertőzések kockázatának vizsgálata a méhnyakrák kialakulásában	8
2. Célkitűzések.....	9
2.1. A perinatális halálozás és a <i>Chlamydia trachomatis</i> fertőzés	9
2.2. Gyermekkori leukémiák és neuroblastoma megbetegedések epidemiológia vizsgálata	9
2.3. Emésztőszervi és női nemi szervi rosszindulatú daganatos megbetegedések okozta halálozások alakulása Magyarországon	10
2.4. A humán papillomavírus szerepe a méhnyakrák kialakulásában.....	10
3. Módszerek.....	11
3.1. Nyilvános adatforrás	11
3.2. Statisztikai módszerek.....	11
3.2.1. Általánosított lineáris modellek	11
3.2.2. Trend vizsgálatok.....	12
3.2.3. Térbeli klaszter vizsgálatok.....	13
4. A perinatális halálozás és A <i>Chlamydia trachomatis</i> fertőzés.....	14
4.1. Perinatális (születés körüli) halálozás alakulása Magyarországon	14
4.1.1. A késői magzati halálozás (halvaszületés) vizsgálata Magyarországon.....	14
4.1.1. Csecsemőhalálozás alakulás Magyarországon 1963 és 2012 között	17
4.2. A <i>Chlamydia trachomatis</i> fertőzés szerepe a koraszülésben és a perinatális mortalitásban	22
4.2.1. A <i>Chlamydia trachomatis</i> fertőzés kockázata perinatális halálozásban	23
4.2.2. A <i>Chlamydia trachomatis</i> szűrésének lehetősége Magyarországon – költség-haszon elemzés	24
5. Gyermekkori neuroblastoma és akut lymphoid leukémia megbetegedések vizsgálata	34
5.1. A gyermekkori neuroblastoma populációs vizsgálata Magyarországon	34
5.2. A születés körüli fertőzések szerepe a gyermekkori leukémiás betegségek kialakulásában .	40

5.2.1.	Gyermeckori akut lymphoid leukémia megbetegedések vizsgálata	40
5.2.2.	A gyermeckori akut lymphoid leukémia epidemiológiai modellezése Dél-Magyarországon	41
5.2.3.	Környezeti hatások szerepe a gyermeckori akut lymphoid leukémia kialakulásában	44
5.3.	A légúti fertőzések mint lehetséges etiológiai tényezők hatásának vizsgálata a gyermeckori akut lymphoid leukémia kialakulásában	52
5.3.1.	Egyes gyermeckori tumoros megbetegedések fertőzőes eredetének vizsgálata Észak-Kelet Angliában	52
5.3.2.	A légúti fertőzések mint lehetséges etiológiai tényezők hatásának vizsgálata a gyermeckori akut lymphoid leukémia kialakulásában Dél-Magyarországon	54
5.4.	A gyermeckori leukémiás megbetegedések incidenciái és túlélési mutatói	58
6.	Daganatos megbetegedések Magyarországon	60
6.1.	Halálozási trendek az emésztőszervek rosszindulatú daganatos megbetegedéseiben Magyarországon	60
6.2.	Halálozási trendek női rosszindulatú daganatos megbetegedésekben	64
6.2.1.	Szezonális trendek	66
6.3.	Humán papillomavírusok és a méhnyakrák kockázatának vizsgálata	71
6.3.1.	Humán papillomavirus (HPV) fertőzések prevalenciavizsgálata	71
6.3.2.	Humán papillomavirus (HPV) fertőzések szerepe a méhnyak elváltozásokban	73
6.4.	Dohányzás és alkoholfogyasztás szerepe a halálozásban	76
6.4.1.	Dohányzás és alkoholfogyasztási szokások szegedi középiskolások körében	77
7.	Megállapítások, következtetések	79
8.	Összegzés	81
9.	Az értekezést megalapozó közlemények	84
10.	Irodalom	86
11.	Köszönetnyilvánítás	102

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

95% KI	95%-os konfidencia intervallum
ALL	heveny lymphoid leukémia
ASCUS	atípusos laphámsejtes méhnyakelváltozás
<i>C. trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
EH	esélyhányados
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GYOSZ	Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekonkológiai Szekciója
HPV	Humán Papilloma Vírus
HPV-DNS teszt	nukleinsav hibridizáción alapuló diagnosztikus teszt
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
IVF	in vitro fertilizálás
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LSIL	enyhe fokú laphám-eredetű intraepitheliális lézió
OECD	Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet
PIC	perinatális intenzív központban
PID	kismedence gyulladás
PMI	belföldi vándorlási index
RR	relatív kockázat
SHH	standardizált halálozási hányados
SR	túlélési arány
STD	nemi úton terjedő betegség
WHO	Egészségügyi Világszervezet

1. BEVEZETÉS ÉS HÁTTÉR

A demográfiai és epidemiológiai adatok feldolgozása (gyűjtése, értékelése) alapvető módszer a népegészségügyi kutatásokban, melyek közvetlenül vagy közvetve további tudományterületek (pl. biostatisztika, informatika) metodikáját is használják. Mindkettő populációs tudományág. Az orvosi demográfia módszereivel vizsgálhatók a természetes népmozgalom alapvető folyamatai, köztük a halálozások [1].

Az epidemiológia jelentése gyakran a járványtan kifejezéssel kapcsolódik össze, annak ellenére, hogy az epidemiológia a fertőző betegségek mellett a krónikus, nem fertőző betegségek előfordulásának jellemzőit is vizsgálja. Kockázati tényezőket tár fel, illetve ezek következményeit kutatja. Interdiszciplináris orvosi tudományág, melynek eredményei a népegészségügy és a klinikai orvoslás területén is hasznosulnak. A betegséggyakoriságok leírása mellett vizsgálja a betegségek megelőzésének és az egészségi állapot javításának a lehetőségeit is [2].

Magyarország demográfiai helyzetét elsődlegesen a születések és a halálozások számának alakulása határozza meg, amelyet 1981 óta a természetes fogyás jellemzi. Összességében, 2016-ra több mint 880 000 fővel csökkent hazánk népessége 1981 óta, azaz a halálozások száma évtizedek óta meghaladja a születések számát [3].

Hazánkban az elmúlt évtizedekben az egészségügyi hálózat kiépítésével, az orvosi ellátás javításával a hagyományos közegészségügyi problémákkal összefüggő betegségek (pl. tbc, járványok, alultápláltság) előfordulása csökkent, és megemelkedett az úgynevezett civilizációs betegségek gyakorisága. A magyarországi munkaképes lakosság körében az 1980-as évektől jelentősen emelkedett a nem fertőző krónikus betegségek gyakorisága. Kiemelkedik a keringési (szív- és érrendszeri) és a daganatos megbetegedések aránya, és megnövekedett a 65. életév betöltése előtt bekövetkezett halálozások száma is [5-6].

Az értekezésben saját, a népmozgalom és az epidemiológia területén végzett kutatómunkám eredményei kerülnek ismertetésre, amelyek jellemzően magyarországi populációkon végzett kutatásokhoz kapcsolódnak. Az egészségügyi ellátás színvonala a csecsemőhalálozások – az első életév során bekövetkező halálozások – alakulásával mérhető. Elemeztük a halálozások trendjét a születéskörüli és csecsemőhalálozásoknál, valamint daganatos megbetegedéseknél, elsődlegesen a gyermekkori neuroblastoma és a felnőttkori emésztőszervi és női nemi szervi rosszindulatú megbetegedésekhez kapcsolódóan, mivel a lakosság egészségi állapota a korai – 65. életév betöltése előtt bekövetkezett – halálozások mértékével és haláloki struktúrájával jellemezhető [4] Vizsgálataink kiterjedtek kockázati

tényezők feltárására is. A több mint másfél évtizedet átölelő időszakban kutatásainkat a következő témák köré csoportosítva végeztük és tárgyaljuk az értekezésben:

- i. a perinatális (születéskörüli) halálozások alakulása Magyarországon és a *Chlamydia trachomatis* fertőzés szerepe a perinatális halálozásban –A perinatális halálozás és a *Chlamydia trachomatis* fertőzés;
- ii. gyermekkori akut lymphoid leukémia és neuroblastoma daganatos megbetegedésekhez kapcsolódó etiológiai vizsgálatok;
- iii. emésztőszervi és nőgyógyászati rosszindulatú daganatos halálozások magyarországi alakulása;
- iv. a humán papillomavírus szerepe a méhnyakrák kialakulásában.

Az értekezésben ezek a témakörök önálló fejezetekben lesznek tárgyalva, amelyekben az eredmények ismertetését diszkutálás (megbeszélés/összegzés) követ.

Az epidemiológiai vizsgálatokban általában több kockázati tényezőt kell figyelembe venni, ezért az általánosított lineáris modellek alkalmasak az egészséggel kapcsolatos jelenségek és meghatározó tényezők közötti függvénykapcsolatok matematikai reprezentálására, és paramétereik becslésére, illetve a becslések megbízhatóságának tesztelésére.

1.1. A perinatális halálozás és a *Chlamydia trachomatis* fertőzés

A perinatális halálozás a születés körüli halálozást foglalja magában, a késői magzati halálozást és az élve születettek korai neonatális korban (első héten) történt halálozását.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai alapján 4,6 millió csecsemő haláleset történt 2013-ban. Az átlagos csecsemőhalálozási ráta 37,1‰ volt, amely az afrikai kontinensen (60‰) több mint ötszöröse volt az európai átlagnak (11‰). Magyarországon a csecsemőhalálozási ráta 4,6‰ volt 2013-ban [7].

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

A koraszülés egyik lehetséges kockázati tényezője az urogenitális *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) fertőzés [9-10], amelynek egyéb szövődményei is lehetnek újszülötteknél: pl. kötőhártya-gyulladás, tüdőgyulladás, és súlyos chlamydia fertőzés okozhat újszülöttkori halálozást is. Az Európai Unióban 2013-ban 384 555 urogenitális *Chlamydia trachomatis*

fertőzést regisztráltak (incidencia: 1,82‰) [12]. Annak ellenére, hogy a chlamydia fertőzés nem jelentős kötelező fertőzés, a publikált esetszámok alapján, Magyarországon az urogenitális chlamydia fertőzések száma 2004 óta növekedést mutat, mivel az akkori 0,043‰-ról 0,113‰-re emelkedett 2014-ig [11].

1.2. Gyermekkori leukémiák és neuroblastoma megbetegedések epidemiológia vizsgálata

Magyarországon évente átlagosan 240-280 malignus megbetegedésre számíthatunk a 15 év alatti gyermekeknél [13], amelyek közül az egyik leggyakoribb az akut lymphoid leukémia (ALL), a daganatos megbetegedések 23-25%-ban fordul elő. Leggyakrabban 2 és 6 éves kor között diagnosztizálják [14]. Az esetek többségében nem tudjuk a betegség kiváltó okát. Korábbi tanulmányok felvetették környezeti tényezők, elsősorban fertőző betegségek szerepét néhány gyermekkori daganatos megbetegedés (leukémia, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin-kór) kialakulásában [15-16]. Fiúknál gyakrabban (1,35:1) fordul elő, mint leányoknál [17].

Öt éves kor alatti gyermekeknél relatíve gyakori megbetegedés a neuroblastoma, amelynek a prognózisa életkor függő. A csecsemőkorban diagnosztizált eseteknek jelentősen jobb a gyógyulási esélye, az 1 évesnél fiatalabb betegek 60%-ánál lokalizált a betegség, míg az 1 évesnél idősebb betegek 70%-ánál áttét van [18] Fiúknál gyakrabban (1,25:1) fordul elő, mint leányoknál [17].

Kinlen hipotézisét követően számos publikáció jelent meg elsősorban a leukémia (ezen belül is az akut lymphoid leukémia) és a bevándorlási arány (angolul population mixing) között fennálló kapcsolat leírására [19-21]. Kiterjedtek a vizsgálatok a jelentésköteles fertőző betegségek a születés körül (kanyaró, influenza, bárányhimlő, stb.) és egyes gyermekkori daganatos megbetegedések közötti lehetséges kapcsolat vizsgálatára is [22].

1.3. Emésztőszervi és női nemi szervi rosszindulatú daganatos megbetegedések okozta halálozások alakulása Magyarországon

Az elmúlt két évtizedben Európában a legmagasabb összesített daganatos mortalitás a felnőtt populációban Magyarországon történt [23-26].

Ferlay és munkatársai becslést készítettek 40 európai ország daganatos betegségek incidencia és mortalitási mutatóira 2012-es évre vonatkozóan [26] Átlagos becslések

készültek, földrajzi fekvés alapján, illetve a 27 Európai Unió tagállamra összesítve is. Magyarországon a szájüregi és a kolorektális (vastag- és végbélrák) halálozás mindkét nemnél, és férfiaknál a tüdőrák okozta halálozás a legmagasabb volt Európában, de kiemelkedően magas (második) mortalitási arány volt férfiaknál a hasnyálmirigy-daganat és nőknél a tüődaganat okozta halálozás [26].

A 40 európai ország között 2012-ben 17. volt a magyarországi női mellrákhalálozás, és 10. az Európai Unión belül. A női nemi szervi daganatos halálozásoknál a méhnyakrák-halálozás a 40 európai ország között 13., az Európai Unió országai között a 7. helyen állt. A méhtestrák-halálozás az uniós országok között a legalacsonyabb volt, amely az európai országok közül csak Izlandon volt ennél is alacsonyabb [26].

1.4. Humán papillomavírus fertőzések kockázatának vizsgálata a méhnyakrák kialakulásában

A méhnyakrák az egyik leggyakoribb nőgyógyászati daganatos betegség, évente mintegy 490 000 új esetet diagnosztizálnak világszerte [27]. 1975-ben zur Hausen és munkatársai a humán papillomavírus (HPV) két (HPV 16 és 18) típusát mutatták ki méhnyakrák biopsziás mintákban [28]. Napjainkban az egyik leggyakoribb nemi úton terjedő (STD) betegségként ismerjük a HPV fertőzést és a humán papillomavírusok az egyik legfontosabb kórokozói a méhnyakráknak [29]. Hazánkban is a vezető nőgyógyászati betegségek közé tartozik.

A HPV különböző típusai jó- és rosszindulatú elváltozást, betegséget okoznak. Daganatkeltő tulajdonságuk alapján magas (high risk HPV), alacsony (low risk HPV), illetve ismeretlen onkogén kockázatú csoportba soroljuk őket.

A külső nemi szerveken főként jóindulatú elváltozások jönnek létre HPV 6 és 11 fertőzés következtében (pl. condyloma). A magas onkogén kockázatú HPV fertőzés etiológiai szerepe a méhnyak, az anogenitalis, valamint a fej-nyaki régió laphámrákjaiban (különösen az oropharynx rosszindulatú daganataiban) évek óta ismert [30].

A leggyakrabban megfigyelt rosszindulatú elváltozást okozó HPV típus a 16-os, melyet a 18-as vírus követ, Dél-Kelet Ázsiában pedig az 58-as, de idesorolják a HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66 és 68 típusokat is [27].

Epidemiológiai tanulmányok alapján a világon a méhnyakrák kialakulásának közel 90%-ában szerepe van a HPV fertőzésnek [31]. Magyarországon az 1980-as évek végétől végeznek HPV meghatározásokat. Az első publikációk Debrecenből jelentek meg [32-33].

2. CÉLKITŰZÉSEK

Az általánosított lineáris modellek epidemiológiai vizsgálatokban történő alkalmazhatósága mellett a következő kérdésekre kerestünk választ.

2.1. A perinatális halálozás és a *Chlamydia trachomatis* fertőzés

Kutatásunk célja volt:

- i. A késői magzati és csecsemőhalálozások kockázati tényezőinek, illetve az évenkénti mortalitások által meghatározott trendek megadása Magyarországon az 1971-2010, illetve 1963-2012 közötti időszakokban.
- ii. Ciklikus mortalitási (szezonális) trendelemzések elvégzése a neonatális (korai újszülött), illetve csecsemőhalálozásban.
- iii. A fiatalok anyák terhesség-kimeneteleinek vizsgálata.
- iv. A *C. trachomatis* fertőzések szerepének vizsgálata a perinatális mortalitás kockázatában.
- v. A másodlagos megelőzésben hasznosítható, tünetmentes női populáción végzett *C. trachomatis* fertőzés szűrésének költséghatékonysági elemzése.

2.2. Gyermekkori leukémiák és neuroblastoma megbetegedések epidemiológia vizsgálata

Kutatásunk célja volt:

- vi. A magyarországi neuroblastoma betegség incidenciájának, mortalitásának és túlélési arányainak meghatározása életkor és stádium szerint Magyarországon a 15 év alatti gyermek populációban, és a betegség incidenciájának összehasonlítása osztrák, német, francia és egyesült királyságbeli adatokkal.
- vii. Környezeti hatások, illetve fertőzések szerepének vizsgálata a gyermekkori akut lymphoid leukémia etiológiájában epidemiológiai tanulmányokban Dél-Magyarországon:
 - a. a népesség összetételének változása és a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásának kockázata;
 - b. a ciklikusan ismétlődő (szezonális) környezeti hatások és a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásának kockázata és a betegség területi halmozódása;
 - c. a légúti megbetegedések hatása a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulására.

2.3. Emésztőszervi és női nemi szervi rosszindulatú daganatos megbetegedések okozta halálozások alakulása Magyarországon

Kutatásunk célja volt:

- viii. Az emésztőrendszeri (nyelőcső, gyomor, vastagbél, végbél, máj, epeutak, hasnyálmirigy) daganatos betegségek halálozását leíró trendek vizsgálata a teljes népességre, illetve nemekre vonatkozóan,
- ix. A női nemi szervek (méhnyak, méhtest és petefészek) és a női mellrákbetegségek okozta halálozások éves és ciklikus (szezónális) változásainak vizsgálata Magyarországon az elmúlt évtizedekben.

2.4. A humán papillomavírus szerepe a méhnyakrák kialakulásában

Vizsgálatunk célja volt

- x. A genitális HPV-fertőzés prevalenciájának és rizikótényezőinek meghatározása tünetmentes női populációban.
- xi. A HPV-fertőzés szerepének kimutatása a méhnyak enyhe fokú hámelváltozásaiban (LSIL).
- xii. Mindemellett célul tűztük ki a jelentős népegészségügyi vonatkozású dohányzási és alkoholfogyasztási szokások vizsgálatát középiskolásoknál.

3. MÓDSZEREK

3.1. Nyilvános adatforrás

A Központi Statisztikai Hivatal adatgyűjtési tevékenységének része a népegészségügyi vonatkozású demográfiai és mortalitási statisztikák. Kutatásainkhoz használtunk a Demográfiai Évkönyvében publikált éves népmozgalmi adatokat (pl. belföldi vándorlás, elveszületések,...), de az ökológiai vizsgálatokhoz az alapsokaság (populáció) mellett az esetek (halvaszületések, csecsemőhalálozás, daganatos halálozás) megfigyelt gyakoriságát, valamint a szezonális elemzésekhez a havonkénti bontásban elérhető elveszületések, csecsemőhalálozások gyakoriságát is ezekből gyűjtöttük ki.

3.2. Statisztikai módszerek

Általánosított lineáris modelleket alkalmaztunk elsődlegesen tanulmányainkban az epidemiológiai függvénykapcsolatok matematikai reprezentálására, és paramétereik becslésére [2,34], de ezek mellett az adott kutatásban elterjedt specifikusabb statisztikai módszereket (joinpoint (szegmentált) regresszió, Walter–Elwood-teszt, Moran-autokorreláció, Potthoff–Whittinghill- heterogenitás teszt, Kaplan–Meier módszer) is használtunk.

3.2.1. Általánosított lineáris modellek

Az általánosított lineáris modellek az egyszerű lineáris modellek általánosításai, ahol a függő változó eloszlása eltérhet a normális eloszlástól. Leggyakrabban az exponenciális eloszláscsaládba tartozó binomiális, Poisson- és negatív binomiális eloszlások jellemzik. A függő változó várható értéke helyett annak valamilyen függvényét írják le a magyarázó változók lineáris függvényeként (úgynevezett kapcsolati (link) függvény segítségével). A variancia állandóságának feltétele nem olyan szigorú, mint a hagyományos lineáris modelleknél [34]. Az általánosított lineáris modellek családjába tartoznak a kutatásainkban alkalmazott logisztikus-, Poisson- és a negatív binomiális regressziók. Ezeknél az eljárásoknál egy vagy több független magyarázó változó kombinációjával becsüljük a magyarázni kívánt függő (y) változót. A modellek illesztését az úgynevezett legnagyobb valószínűségi becslés (angolul maximum likelihood estimation) eljárással végezzük.

Logisztikus regressziót alkalmaztunk, amennyiben a függő változó dichotom volt [35]. Amikor a vizsgált jelenség statisztikai értelemben ritka előfordulású esemény, olyankor a változó eloszlása többnyire ferde és általában jól közelíthető a Poisson-eloszlással, amelynek egyik fontos tulajdonsága, hogy esetében az átlag egyenlő a varianciával, ekkor az úgynevezett diszperziós paraméter 1-gyel egyenlő. Populációs szintű adatok esetén azonban gyakori a túlszóródás („overdispersion”), amikor a variancia meghaladja az átlagot, nem teljesül a Poisson-regresszió alkalmazhatóságának feltétele, ilyen esetben alkalmazható a negatív binomiális regresszió [36]. A Poisson regressziós elemzéseknél a relatív kockázat (RR) értékét és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumokat (95% KI) és p-értéket adtunk meg.

3.2.2. Trend vizsgálatok

Az általánosított lineáris modellekkel megadhatunk trendkapcsolatokat leíró függvényeket is, de ezek mellett specifikus statisztikai alkalmazásokat is használtunk trendek vizsgálatára. A daganatos mortalitási ráták évenkénti változásai gyakran nem jellemezhetőek egyetlen monoton csökkenő vagy növekvő függvénnyel a teljes vizsgált időtartam alatt, ha a kapcsolat karakterisztikája többször változik jelentősen. Ekkor szegmentált (joinpoint-) regresszió-illesztést végzünk Kim és munkatársai által leírt módszerrel a töréspontok meghatározására, ahol feltételezzük, hogy több, egymásban folytatódó, eltérő meredekségű egyenes illeszthető [37]. A modellek illesztését az úgynevezett rácskereső (angolul grid search) eljárással végezzük.

Egy betegség etiológiájához kapcsolódó szezonális expozíció alapján hipotéziseket lehet generálni, mivel az ismétlődő évszakváltások évről évre számos környezeti változást idéznek elő, amelyek kóros folyamatokat hozhatnak létre a szervezetben [38-39]. Ezen vizsgálatokkal a kiváltó okot nem tudjuk beazonosítani.

A szezonalitást elsődlegesen Stolwijk és munkatársai által leírt, szinusz és koszinusz függvényeket alkalmazó általánosított lineáris modellekkel vizsgáltuk [40], amelyhez a kiválasztott időintervallumban megfigyelt, a naptári év 12 hónapjára vonatkozóan összegzett halálozási és populációs adatokat használtunk. Az értekezésben a Stolwijk által leírt módszert logisztikus modell hivatkozással is használjuk.

Hasonló adatstruktúrát igényelt a szezonális vizsgálatoknál elterjedt Walter–Elwood-módszer alkalmazása is, amellyel azonban csak egy maximum értéket lehet meghatározni, azaz csak egy periódusú ciklikusság vizsgálatára használható [38-39]. Ezzel szemben, az általánosított lineáris modelleknél dupla maximum is meghatározható, így a 12 hónapos

egységben egy-, illetve kétperiódusú modell is illeszthető [41]. Mindkét módszer populációra vonatkoztatott szezonalitást vizsgál. Amennyiben nem áll rendelkezésre az alapsokaság (populáció), akkor az Edwards-módszert alkalmazhatjuk, amely a Walter–Elwood-módszer speciális esetének is tekinthető [42].

3.2.3. Térbeli klaszter vizsgálatok

A vizsgált betegségkockázat földrajzi mintázatának statisztikai módszerek segítségével történő elemzését földrajzi mintázatelemzésnek nevezzük (angol szakirodalomban spatial epidemiology). Az ebben a témakörben alkalmazott statisztikai eljárások egy tesztstatisztika segítségével számszerűsítik a mintázat valamely jellegzetességét. Az Amerikai Járványügyi Hatóság definíciója alapján klaszternek nevezzük az egészséggel kapcsolatos események látszólagos vagy valódi csoportosulását térben és/vagy időben [43]. A módszereket csoportosíthatjuk aszerint, hogy pontszerű vagy területi adatokra alapozott eljárások. Megkülönböztetünk továbbá globális, lokális és fókuszált klaszterelemzési módszereket [44].

A globális klaszterelemzési módszerekkel az esetek földrajzi halmozódására vonatkozóan egy tesztstatisztika értékhez juthatunk, amely alapján eldönthetjük, hogy a vizsgált jelenség földrajzi eloszlása halmozódást mutat-e. A lokális klaszterezési módszerek lehetővé teszik, hogy meghatározzuk a vizsgálati területen belül a halmozódó esetek elhelyezkedését.

Az epidemiológiában használt számos földrajzi térben végzett klaszterelemzések közül a Moran I autokorrelációs és a Potthoff–Whittinghill-heterogenitás-teszt eljárásokat alkalmazzuk [45-46].

4. A PERINATÁLIS HALÁLOZÁS ÉS A *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* FERTŐZÉS

4.1. Perinatális (születés körüli) halálozás alakulása Magyarországon

A perinatális halálozás alakulásában a késői magzati halálozás alakulása mellett vizsgáltuk a korai neonatális időszakban történt újszülött veszteségeket és a csecsemőhalálozások alakulását Magyarországon.

4.1.1. A késői magzati halálozás (halvaszületés) vizsgálata Magyarországon

Magyarországon a késői magzati halálozások (korábbi elnevezéssel halvaszületések) száma az elmúlt évtizedekben csökkenő tendenciát mutat, de még mindig magasabb, mint a Benelux államokban, a skandináv országokban és a szomszédos országok közül Ausztriában, Szlovákiában és Szlovéniában [47]. 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 [48-49].

A tanulmányunk célja a halvaszületések kockázati tényezőit és az 1971-2010-es időszakban történt változásokat leíró trend vizsgálata volt Magyarországon. Az elemzéseket a Demográfiai Évkönyvekben található adatok használatával végeztük [3].

A késői magzati halálozási adatokat a Központi Statisztikai Hivatal által kiadott Demográfiai Évkönyvekből az anya életkora, a magzat neme és születési testtömege szerinti bontásban gyűjtöttük ki¹. Az alappopulációnak használt élveszületések száma az előbbi faktorok szerinti bontásban szintén rendelkezésünkre állt, és ezeket felhasználva határoztuk meg az 1 000 élveszületésre vonatkoztatott mortalitási mutatókat.

Vizsgáltuk a késői magzati halálozás kockázatát feltételezett prognosztikus tényezők (az anyai életkor, az anya családi állapota, a magzat neme és születési testtömege) szerint, illetve az évenkénti mortalitási mutatók változását leíró trendet negatív binomiális regresszió alkalmazásával.

Mindemellett a százalékos reálkereset-változás és a késői magzati halálozási ráta között fennálló kapcsolatot is vizsgáltuk. A reálkereseti adatok szintén a KSH évkönyvekből származnak, a kiindulási alapérték az 1970-es reálkereset volt.

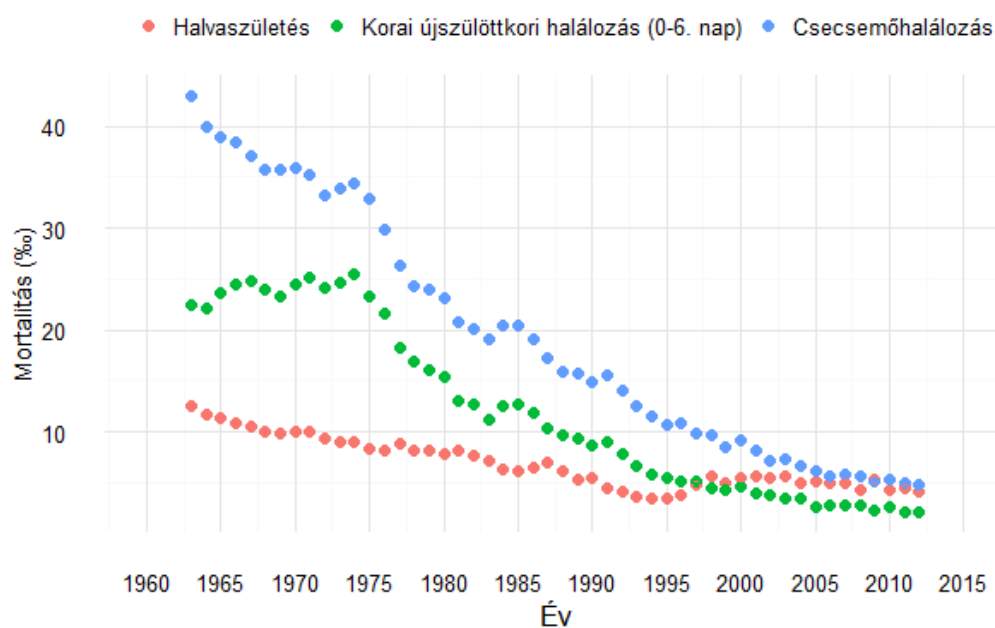
¹ A tanulmány időtartama alatt 1997.12.31-ig a 28. és 1998.01.01-től a 24. terhességi hét után bekövetkezett kései magzati halálozásra vonatkozó adatok álltak rendelkezésre.

A tanulmány 40 éves időtartama alatt 32 714 késői magzati halálozás történt (17 411 fiú és 15 303 leány) (1. táblázat). Az 1. táblázatban látható, hogy a késői magzati halálozások 44%-a (14 539 eset) az 1971-80-as, 70%-a (23 066 eset) az 1971-90-es időszakokban következett be.

1 táblázat. Az élveszületések és késői magzati halálozások megoszlása nemeként az 1971 és 2010 között Magyarországon (fő).

Időszak	Élve- születések (leány)	Élve- születések (fiú)	Élve- születések (összes)	Halva- születések (leány)	Halva- születések (fiú)	Halva- születések (összes)
1971-80	816 307	864 526	1 680 833	6 888	7 651	14 539
1981-90	627 498	659 091	1 286 589	3 979	4 548	8 527
1991-00	528 969	559 812	1 088 781	2 085	2 667	4 752
2001-10	469 028	495 513	964 541	2 351	2 545	4 896
Összesen	2 441 802	2 578 942	5 020 744	15 303	17 411	32 714

Az évenkénti mortalitás az 1971-ben megfigyelt 10,1‰-ról 4,3‰-re csökkent 2010-ben (RR: 0,981 95% KI [0,976–0,985]; $p < 0,001$). A legalacsonyabb 3,5‰-es mortalitási ráta 1995-ben volt megfigyelhető (1. ábra). A nemenkénti késői magzati halálozási ráták hasonlóan változtak a vizsgált időszakban, de a fiú magzatoknál 1,08-szor (95% KI [1,05–1,10]; $p < 0,001$) nagyobb kockázatot találtunk, mint a leányoknál.



1.ábra. A késői magzati halálozás (halvaszületés)*, korai neonatális halálozás és csecsemőhalálozás alakulása Magyarországon 1963-2012 között.

*A halvaszületést 1970-2010-es időszakra vizsgáltuk

Az alacsony születési testtömeg (2500 g alatti születési testtömeg) esetén a késői magzati halálozási kockázata 18-szor volt magasabb (RR: 18,47 95% KI [17,4–19,5]; $p < 0,001$) a normál (2500 g vagy több) testtömegű csoporthoz viszonyítva. Nemenként vizsgálva az alacsony születési testtömeg fiúknál 19-szeres, leányoknál 17-szeres halvaszületés kockázatot jelentett.

A 35 évnél idősebb anyák esetén a halvaszületés kockázata 2,02-szeres volt (95% KI [1,95–2,09]; $p < 0,001$) a 35 évnél fiatalabbakhoz viszonyítva.

A reálkeresetek változása és a késői magzati halálozás alakulása között szignifikáns, negatív (-0,82) korrelációt találtunk, amely azt mutatta, hogy a reálkereset növekedésével egyidejűleg csökkent a késői magzati halálozás kockázata. Ez összhangban van azon vizsgálatok eredményeivel, melyek a szociális tényezők hatását vizsgálták a késői magzati halálozás kockázatára, ugyanis több tanulmányban kimutatták, hogy a rosszabb szociális körülmények között élőknek magasabb a halvaszületés kockázata [40-51].

A késői magzati halálozás besorolásában történt változás ellenére a vizsgált 40 éves időtartam alatt lineárisnak mondható csökkenés volt megfigyelhető a késői magzati halálozási arányokban Magyarországon. Ez a trend hasonló a fejlett országokban leírtakhoz. Cousens és munkatársai [52] a 2007-2009 időszakban késői magzati halálozási arányokat hasonlítottak össze, melyben a 23 európai ország közül a magyarországi mortalitás a 19. helyen volt és magasabb késői magzati halálozási arányt csak Litvániából, Bulgáriából, Romániából és Szerbiából jelentettek. Az általuk megadott magyarországi 3,8‰ azonosnak tekinthető az osztrák, szlovák és észtországi 3,7‰-es aránnyal, de magasabb, mint a csehországi 2,7‰ és horvátországi 3,0‰ arányok, illetve az észak-európai országoknál megfigyelt (Finnország: 2,0‰, Norvégia és Dánia: 2,2‰, Svédország: 2,7‰) arányok.

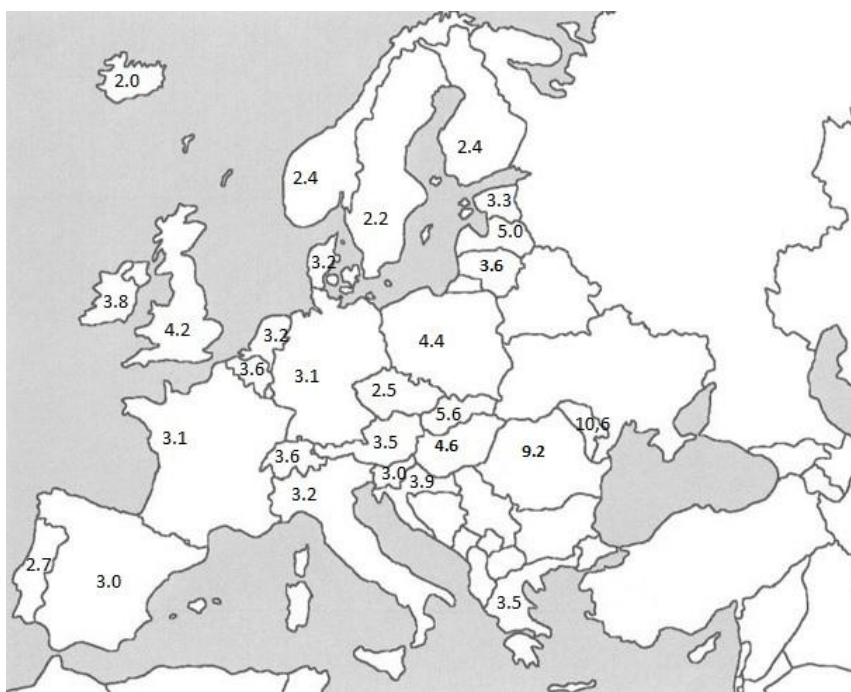
Eredményeink megerősítették egyes kockázati tényezők (alacsony születési testtömeg [53-55]) szerepét a késői magzati halálozás kockázatában, de meg kell jegyeznünk, hogy a kapott kockázat becsléseket egyénekre vonatkoztatnunk nem lehet. Mindemellet meg kell jegyeznünk, hogy még mindig vannak eltérések a halvaszületés besorolásában az Európai Unió országai között, ezért szükség lenne egységes kritériumok kidolgozására a késői magzati halálozás definiálásánál [57-58].

4.1.1. Csecsemőhalálozás alakulás Magyarországon 1963 és 2012 között

A késői magzati halálózásra vonatkozó tanulmányt követően vizsgáltuk az 1 év alatt bekövetkezett halálozások alakulását. A tanulmányunk egyik célja a csecsemőhalálozások kockázati tényezőinek és az 1963-2012-es időszakban történt változásokat leíró trend vizsgálata volt Magyarországon.

A csecsemőhalálozási adatokat a Demográfiai Évkönyvekből az anya életkora, az anya iskolai végzettsége, a magzat neme és születési testtömege szerinti bontásban gyűjtöttük ki. Az alappopulációnak használt élveszületések száma az előbbi faktorok szerinti bontásban szintén rendelkezésünkre állt, és ezeket felhasználva határoztuk meg az 1000 élveszületésre vonatkoztatott mortalitási mutatókat. A vizsgálat időtartama 50 évet foglalt magában.

A Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (OECD) évenként publikál egészségügyi mutatókat, köztük a csecsemőhalálozási rátákat a tagországokra vonatkozólag. Ennek alapján a magyarországi 4,9‰-es csecsemőhalálozási ráta 2012-ben a 23. volt az európai országok között [59], és az Európai Unió országai közül csak Szlovákiában volt magasabb csecsemőhalálozás, mint hazánkban. Wang és munkatársai [7] alapján 2013-ban a magyarországi 4,6‰-es csecsemőhalálozás alacsonyabb volt, mint a közép-európai (5,6‰), de magasabb volt, mint a nyugat-európai átlagmortalitás (3,2‰) (2. ábra).



2. ábra. A csecsemőhalálozás néhány európai országban 2013-ban. [7]

Magyarországon a vizsgált 50 év folyamán 136 537 csecsemőhalálozás történt (77 751 fiú és 58 786 leány). A szülést követő első 24 órában 47 055 (34,5%) és az első héten (korai neonatális időszak) 87 757 (64,3%) újszülött halt meg (2. táblázat).

Az évenkénti csecsemőmortalitás a 42,9‰-ról (1963) 4,9‰-re csökkent 2012-re (RR: 0,954 95% KI [0,953–0,955]; $p < 0,001$). A korai újszülött halálozásnál is csökkenő (RR : 0.944 95% KI [0,941–0,948]; $p < 0,001$) trend volt megfigyelhető (1. ábra). A 4,9‰-es csecsemőhalálozási ráta 2012-ben alig magasabb, mint a 4,2‰-es halvaszületési ráta.

4.1.1.1. A csecsemőhalálozások ciklikusságának vizsgálata

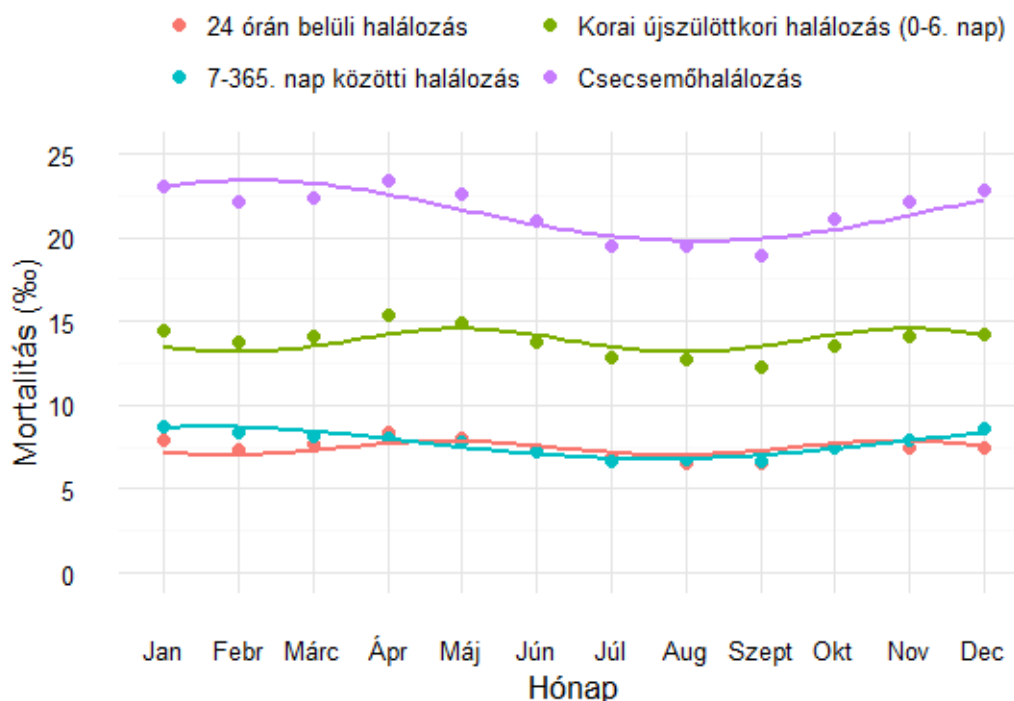
A szezonális (ciklikus) trendek vizsgálatához a KSH évkönyvekben publikált havonkénti csecsemőhalálozási és élveszületési adatokat használtuk. A ciklikus trendelemzéseket a szülést követő első 24 órában, az első héten, a 7-365. nap közti és a teljes 1 év alatt történt csecsemőhalálozásoknál végeztük el. Az összesített csecsemőhalálozási esetszámokat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. táblázat. Az összesített havonkénti halálozások megoszlása a korai neonatális időszak (0-6 nap) és 7-365 nap között.

Hónapok	Halálozás az első 24 órában	Halálozás 0-6 nap között	Halálozás 7-365 nap között	Csecsemő- halálozás
január	4 189	7 682	4 618	12 300
február	3 659	6 858	4 152	11 010
március	4 229	7 793	4 486	12 279
április	4 363	8 010	4 226	12 236
május	4 345	8 101	4 224	12 325
június	3 919	7 369	3 873	11 242
július	3 922	7 345	3 778	11 123
augusztus	3 634	7 017	3 746	10 763
szeptember	3 515	6 579	3 567	10 146
október	3 834	6 959	3 862	10 821
november	3 633	6 840	3 859	10 699
december	3 813	7 204	4 389	11 593
Összesen	47 055	87 757	48 780	136 537

A csecsemőhalálozás, a korai neonatális (0-6 nap) és a 7-365 nap közötti halálozás ciklikusságát egy-, illetve kétperiódusú modellekkel vizsgáltuk. A havonkénti összesített halálozási számokat az 4. táblázatban foglaltuk össze.

Ciklikus szezonális hatást találtunk a magyarországi csecsemőhalálozásban, melyben az egyperiódusú modell szignifikáns ($p < 0,001$) ciklikusságot jelzett. Itt az illesztett függvény maximuma februárra esett. A 7-365. nap között történt halálozásoknál is hasonló szignifikáns ($p < 0,001$) ciklikus trend volt megfigyelhető: a maximum februárban, a minimum augusztusban. A korai neonatális időszakra vonatkozóan szignifikáns kétperiódusú ciklikus trendet találtunk májusi és novemberi maximumokkal (3. ábra).



3.ábra. A csecsemőhalálozás, a korai neonatális (0-6 nap) és a 7-365 nap között halálozás ciklikus változása.

Hare és munkatársai [60] szignifikánsan magasabb neonatális halálozást mutattak ki a téli hónapokban Anglia és Wales területén az 1921-1960 időszakban. Más tanulmányokban is publikáltak szezonálisitást a perinatális halálozásban decemberi/januári maximummal és augusztusi/szeptemberi minimummal [61-62]. Az összes csecsemőhalálozásnál hasonló eredményt kaptunk, azaz a téli időszakban volt a maximum, azonban a korai neonatális időszakban történt halálozásoknál májusi és novemberi maximumokat találtunk.

A szignifikáns ciklikus trendek a környezeti hatások (pl. fertőzések) szerepét sejtetik a csecsemőhalálozásoknál, amelyek az évek azonos időszakában fordulnak elő. A neonatális időszakban történt halálozások közel kétharmadát teszik ki a csecsemőhalálozásoknak, ezért a ciklikus szezonális trendek fennállását tovább kell vizsgálni (elsősorban prospektív tanulmányokban), hogy az eltérések okát feltárhassuk. Vizsgálni lehetne egyéb, feltételezett kockázati tényezőket (pl. születési testtömeg, magzat neme, anyai életkor, terhesség folyamán jelentkezett anyai fertőzés), amelyek magyarázhatják a halálozások ciklikus változását.

A csecsemőhalandóság mutatója jól jellemzi egy adott ország egészségkultúráját, egészségügyi ellátórendszerét és annak fejlettségét. Nemzetközi összehasonlításra is ideális indikátor. Munkánk az első magyarországi epidemiológiai tanulmány, amely a csecsemőhalálozást 50 éves időszak populációs adataival részletesen elemezte, és a neonatális halálozásnál megfigyelt dupla periódusú szezonális modellt is mi definiáltuk először.

4.1.1.2. A csecsemőhalálozások kockázati tényezőinek vizsgálata

Az éves adatok alapján az anya életkora, az anya iskolai végzettsége, a magzat neme és születési testtömege szerinti bontásban vizsgáltuk az újszülött és csecsemőhalálozás kockázatát. Az alacsony születési testtömeg, fiú újszülött és a 35 évnél idősebb anyai életkor a késői magzati halálához hasonlóan a csecsemőhalálra és a korai újszülött halálra vonatkozólag is szignifikáns ($p < 0,001$) tényezők voltak (3. táblázat), ezért az eredményeink a perinatális mortalitást is jellemzik. Mindemellett, a 15-19 éves korú anyáknál is szignifikánsan emelkedett a csecsemőhalálozás kockázata (RR: 1,16 95% KI [1,09–1,24]; $p < 0,001$).

Az anyai alacsonyabb iskolázottság a felsőfokú végzettséghez képest átlagosan 1,31-szeres (95% KI [1,30-1,32]; $p < 0,001$), szignifikáns kockázatot jelent a csecsemőhalálra és a kockázat több mint kétszeres volt azon anyák esetén (3. táblázat, akik nem fejezték be az általános iskolát).

3. táblázat. A csecsemőhalálozás rizikó tényezői regressziós modellben. A meghatározó tényezőknél zárójelben az alap populációt adtuk meg.

Kockázati tényező	Relatív kockázat	95% konfidencia intervallum
Újszülött neme:		
Fiú	1,23	1,19-1,28
Leány	1,00	
Születési testtömeg:		
2 500 g alatt	20,2	19,9–20,4
normál (2 500 g vagy felett)	1,00	
Anyai életkor		
19 évnél fiatalabb	1,16	1,09-1,24
35 évnél idősebb	1,73	1,64-1,83
20-35 éves	1,00	
Iskolai végzettség:		
középfok	1,28	1,25-1,31
általános iskola (8 osztály)	1,72	1,67-1,75
0-7 osztály	2,23	2,17-2,29
felsőfokú	1,00	

A fiatalkorú (18 év alatti) anyáknál részletesen vizsgáltuk a terhességek kimenetelét a szegedi Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán [63]. Az 1991-1996 időszakban nem szignifikánsan (RR:1,11; $p=0,57$) emelkedve 1,19-2,02% között változott a fiatalkorú anyák aránya az összes szülés számhoz viszonyítva. A hat év folyamán 209 élveszülés volt, köztük két esetben volt ikerszülés. A 207 anya átlagos életkora 16,47 év volt (szórás: 0,76 év) Már nem először esett teherbe 76 (36,7%), és 58 (28%) anyának volt már kihordott terhessége. Huszonegy (10,2%) anya nem végezte el az általános iskolát, és mindössze 57 (27,5%) járt középiskolába. A 207 fiatalkorú anya közül 131 (63,3%) egyedül, 76 pedig (36,7%) párkapcsolatban élt (57 (27,5%) férjezett és 19 (9,2%) élettársi kapcsolatban).

Terhesgondozásra 136 (65,7%) anya járt rendszeresen, ezzel szemben 38 (18,4%) egyszer sem jelent meg. A terhesség folyamán 23 (11%) gesztációs diabétesz, 24 (11,6%) preeclampsia és 19 (9,2%) fenyegető koraszülés lépett fel. Koraszülés 18,7%-ban (39/209) és fejlődési rendellenesség 2,4%-ban (5/209) fordult elő. Harmincnégy (16,3%) újszülött született alacsony súllyal és 15-öt (7,2%) szállították át a perinatális intenzív központba. A perinatális időszakban 9 (4,3%) újszülött-halálozás következett be.

Az első szexuális kapcsolat egyre fiatalabb életkorban történik, és az első gyermekek vállalása későbbi életkorra tolódik, így a csecsemőhalálozás kockázata magasabb a fiatalkorú, illetve 35 évnél idősebb anyáknál [64]. A fiatalkorú anyák újszülötteinél

magasabb a koraszülés és egyéb komplikációk aránya is [65-66]. Közülük többen nem folytatják tanulmányaikat, képzetlenek maradnak. Hátrányos helyzetbe kerülnek, mert az iskolázottság általában jelentősen meghatározza az egyén életútját, és ezzel a szociális háttérét, anyagi lehetőségeit is [67-68]. Mindemellett, csak (iskolai, egyéni) tanulással ismerhetjük meg az egészség-tudatos viselkedést, amely az egészséges élet egyik alapvető feltétele.

4.2.A *Chlamydia trachomatis* fertőzés szerepe a koraszülésben és a perinatális mortalitásban

A nemi úton terjedő betegségek egyik leggyakoribb kórokozója a *Chlamydia trachomatis*, amely egy vírusszerűen viselkedő baktérium, amelynek több szerotípusa van. Kezeletlen chlamydia fertőzések okozhatnak méhnyak- és méhnyálkahártya gyulladást, húgycsőgyulladást, petevezeték-gyulladást, melyeknek súlyosabb szövődményei is kialakulhatnak pl. meddőség.

A korábbi eredmények felvetették a fertőzések szerepét a perinatális halálozásoknál. A nemzetközi irodalomban már írtak a *C. trachomatis* fertőzéshez kapcsolódó szülészeti komplikációkról (pl. koraszülés, perinatális halálozás) [69-70], ezért az 1990-es években Magyarországon multicentrikus keresztmetszeti vizsgálattal tanulmányoztuk a *C. trachomatis* fertőzés szerepét a koraszülésben, illetve a perinatális mortalitásban.

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 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 gyakran tünetmentesen. Ezért 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 érzékenységgű diagnosztikus eljárásokkal, másrészt vizsgálni kell a szűrések gazdaságosságát.

4.2.1. A *Chlamydia trachomatis* fertőzés kockázata perinatális halálozásban

A *C. trachomatis* szűrés két keresztmetszeti vizsgálatban történt a Népjóléti Minisztérium támogatásával. A nagyobb esetszámú ($n=6\,156$) tanulmányban terhes nőknél a szülés előtti utolsó héten történt a *C. trachomatis* mintavétel 1994 január 1. és 1995 június 30-a között 7 központban (szegedi Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, SOTE I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (Budapest), debreceni Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (Debrecen), a budapesti MÁV Kórház/jelenleg Magyar Honvédség Egészségügyi Központ II. számú telephely/, miskolci, nyíregyházi és szombathelyi Megyei Kórházak szülészeti és nőgyógyászati osztályai). Részletes kérdőíves adatgyűjtés is történt, ahol az újszülöttekre vonatkozóan is voltak adatok (pl. születési testtömeg, gesztációs kor, perinatális intenzív központba került-e, újszülött halálozás) [71-72].

A 18 hónap alatt 6 156 terhes nő szűrését végeztük, akik *C. trachomatis* fertőzés és más nemi úton terjedő betegségek szempontjából tünetmentesnek számítottak. A *C. trachomatis* fertőzés átlagos előfordulása 5,9% volt, amely a központok között 1,3-9,8% között változott. *C. trachomatis* fertőzés esetén a fenyegető koraszülés 8,1%-ban fordult elő, míg a nem fertőzötteknél 5,3%-ban ($p=0,001$). A vizsgált populációnál 148 esetben történt perinatális halálozás, melynek aránya szignifikánsan magasabb volt a *C. trachomatis* fertőzés esetén (4,1%), mint a nem fertőzött csoportban (2,3%; $p=0,042$). A perinatális halálozás lehetséges rizikótényezőit az 4. táblázatban foglaltuk össze.

4. táblázat. A perinatális mortalitás rizikótényezői logisztikus regressziós modellben

	Összesen (N)	Perinatális mortalitás	Halálozási arány (%)	Esély- hányados (95% KI)	p érték
<i>Chlamydia trachomatis</i>					0,033
fertőzött	362	15	4,1	1,8 (1,0-3,2)	
nem fertőzött	5 794	133	2,3	1,0	
Alacsony születési testtömeg (<2 500 g)*					0,020
igen	645	28	4,3	1,9 (1,3-3,1)	
nem	5 400	120	2,2	1,0	
Korábbi terhesség					0,001
nem volt	3 219	100	3,1	1,9 (1,3-2,8)	
volt	2 937	48	1,6	1,0	

*111 esetben nem volt megadva az újszülött testtömege.

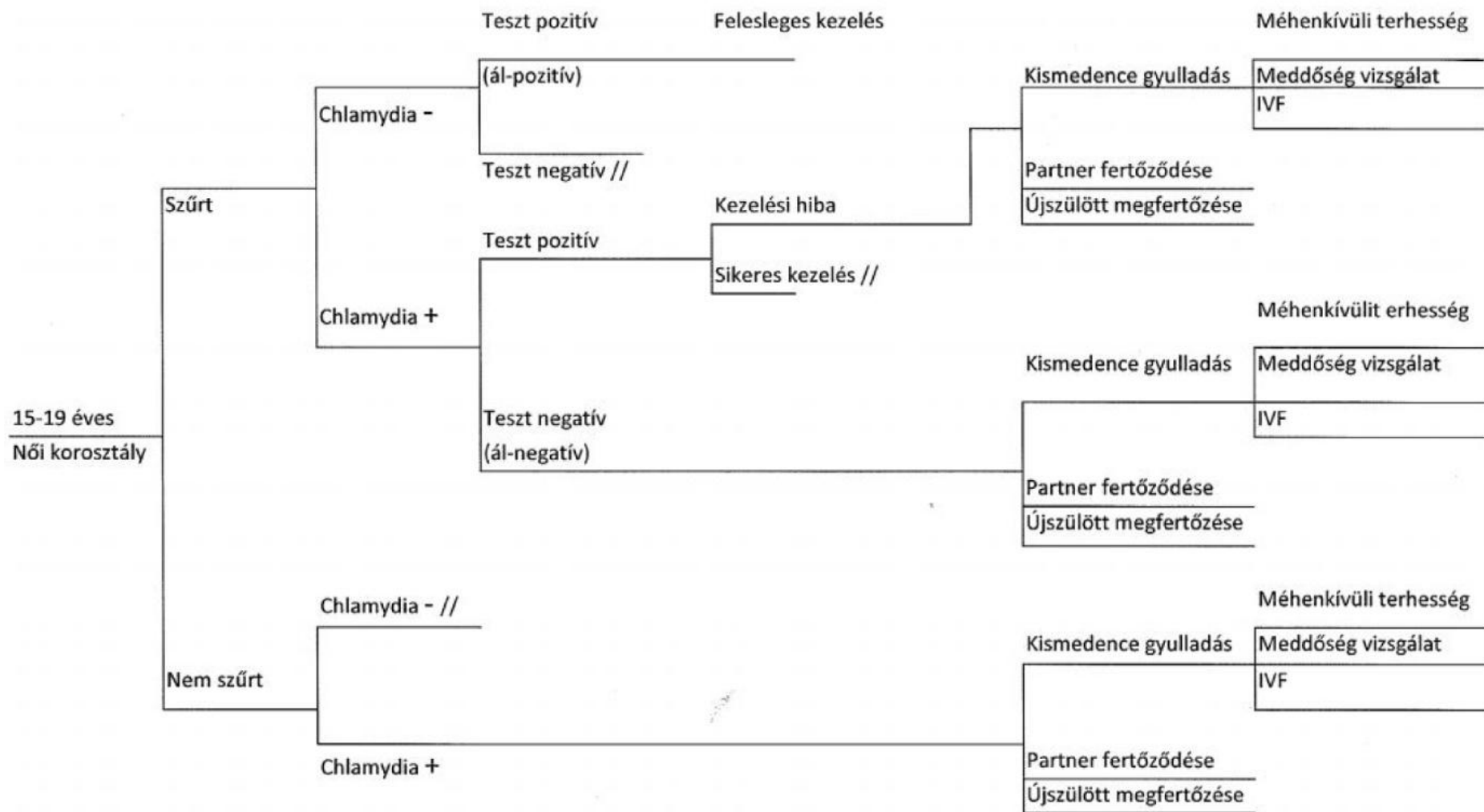
A *C. trachomatis* fertőzés esetén közel kétszeresre (EH: 1,8) emelkedett a perinatális halálozás kockázata, és az ökológiai vizsgálatainkhoz hasonlóan, a 2 500 g alatti születési testtömeg szignifikánsan megnövelte a perinatális halálozás kockázatát. A perinatális halálozás igen fontos indikátor, mert szintjét befolyásolja a terhesgondozás, szülésvezetés és az újszülöttellátás minősége [73-74]. Egyes kutatócsoportok a 90-es években a *C. trachomatis* fertőzést jelölték meg a perinatális mortalitás egyik legpatogénebb kórokozójának [75-76]. Továbbá, a szexuális úton terjedő betegségeknél jellemző az úgynevezett epidemiológia jéghegy jelenség, amelynél egy regisztrált morbiditásra sokszoros rejtett, ellátásra nem kerülő megbetegedés jut [77].

4.2.2. A *Chlamydia trachomatis* szűrésének lehetősége Magyarországon – költség-haszon elemzés

Az elsődleges megelőzésben a nemi úton terjedő betegségeknél kiemelt szerepe van a monogámiának, a szexuálhigiénés szabályok betartásának és az óvszerhasználatnak, melyek részei az egészség-tudatos viselkedésnek. Azonban az első szexuális kapcsolat egyre fiatalabb életkorban történik, így 20 éves kor alatt, a védekezés nélküli nemi élet, illetve a gyakori partnerváltások miatt meglehetősen nagy a fertőzés kockázata.

A másodlagos prevencióban a szűrés lehetőségét kell vizsgálnunk tünetmentes sokaságban, azaz a tünetmentes női populáció teljes vagy szelektív *C. trachomatis* szűrését egyrészt a költségek, másrészt a szűrési stratégiák meghatározásának és feltételeinek szempontjából.

Az előző fejezetben ismertetett tanulmánnyal párhuzamosan keresztmetszeti vizsgálatot végeztek reprodukciós korú, genitális fertőzés szempontjából tünetmentes női populáción 1995. január 1. és 1995. június 30-a között öt magyarországi központban (szegedi Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, SOTE I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (Budapest), miskolci, nyíregyházi és szombathelyi Megyei Kórházak szülészeti és nőgyógyászati osztályai). Itt a mintavétel a harmadik trimeszter elején történt. Pozitív minta esetén kezelést végeztek és kontroll mintavétel is történt. Itt a szűrővizsgálatban 1 300 nő vett részt, azonban a szülészeti eseményre vonatkozóan már csak kb. 400 adatlap lett kitöltve (hiányosan), mivel a szűrésben résztvevők egy része más intézetben vagy 1995. június 30. után szült. Így a terhességek kimenetéről és az újszülöttek sorsáról kevés adat állt rendelkezésre, ezek között nem volt újszülött-halálozás. Az adatbázis prevalencia adataiból készítettük az első nemzetközi folyóiratban megjelent, a magyarországi chlamydia szűréshez kapcsolódó költség-haszon elemzést.



4. ábra A Chlamydia trachomatis fertőzés szűrésénél használt döntési fa.

Előzetes eredményeink alapján 12,6% volt az urogenitális *C.trachomatis* fertőzöttség a 15-19 éves korosztálynál. Három stratégiát elemeztünk. A szűrővizsgálat nélküli („nincs szűrés” lehetőségét vetettük össze két különböző érzékenységu diagnosztikus teszt alkalmazásával végzett szűréssel. Diagnosztikus tesztnek az akkoriban rutin eljárásban használt ELISA és a viszonylag magas érzékenységi paraméterrel rendelkező nukleinsav hibridizáción alapuló amplifikált GEN próba eljárásokat választottuk szűrésre a költségkalkuláció-elemzésnél [78].

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatai alapján számoltuk a költségeket az 1998. évi fekvő- illetve járóbeteg-szakellátás havi teljesítmény listája alapján.

Az elemzéseket Diana B. Petitti könyvében leírt módszertan alapján végeztük [79]. Döntési analízis keretében meghatároztuk a stratégiákat, és elkészítettük a döntési fát. A szövődmények előfordulási gyakoriságát irodalmi adatok alapján határoztuk meg. Ezt követően a szűrések, kezelések és beavatkozások költségeit felhasználva végeztünk számításokat. Majd szenzitivitas elemzéseket végeztünk a modellben használt paraméterekkel a költség-hatékonyságra vonatkozóan.

Az 4. ábrán látható döntési fastruktúra alapján tervezett szűrés költségeit vetettük össze a kezeletlen fertőzések következtében kialakult szövődmények kezelési költségével. A szűrés költségénél csak a diagnosztikus eljárás biztosító által finanszírozott költségeivel számoltunk: az ELISA diagnosztikus eljárás (érzékenysége 70%, specifikussága: 99%) költsége 1 664 Ft/fő, az amplifikált GEN-Próba (érzékenysége 92%, specifikussága: 99%) költsége 3 328 Ft/fő. Pozitív minta esetén a párok (egy férfi partner) kezelési és kontroll szűrési költségével számoltunk (a költségek nőgyógyászati, illetve andrológiai szakrendelésen történő vizsgálatok költségeit is tartalmazzák). Korabeli szakirodalmi ajánlások alapján a Doxycyclin terápiát választottuk 100 mg dózisban naponta 2-szer 14 napon keresztül [80-81]. A kezelt eseteknél 3,5%-ra becsültük mellékhatások jelentkezését mind a férfiaknál, mind a nőknél.

A felmérés során a 15-19 éves terhes női korosztálynál 12,6% volt a fertőzöttség aránya, ezért a szűrés költség-haszon elemzését erre a korosztályra vonatkoztatva végeztük. A vizsgált időszakban (1994-95) a 15-19 éves női populáció közel négyszáz ezres létszámú volt Magyarországon [3].

5. Táblázat. A szűrés alap költségének meghatározása ELISA és amplifikált GEN-Próba módszerek esetén

	Előfordulá s (%)	ELISA Költség/fő (Ft)	GEN-Próba Költség/fő (Ft)
<i>C. trachomatis</i> fertőzés gyakorisága	12,6		
Szűrés és kezelés			
Diagnosztikus eljárás		1 664	3 328
A kezelés hatékonysága	95		
A kezelés során áttérés más gyógyszerre	7	2 000	2 000
Pozitív teszt esetén a kezelés költsége nőknél		4 328	7 656
Partner kezelése		4 328	7 656
<u>Női populáció</u>			
Kismedencei gyulladás (PID) gyakorisága	20		
PID járóbeteg-ellátás (+egy partner)	100	13 464	18 457
PID fekvőbeteg ellátás	20	39 773	39 773
Méhen kívüli terhesség	10	85 703	85 703
Járóbeteg-meddőségi vizsgálat (+partner)	20	17 266	20 594
Meddőségi kezelés	20	680 000	680 000
<u>Férfi partner</u>			
Fertőzés valószínűsége a női partner fertőzése esetén	33		
Húgyúti fertőzések járóbeteg kezelése	40	3 677	5 341
Epididymitis fekvőbeteg kezelése	5	54 397	54 397
<u>Újszülöttek</u>			
Terhesség gyakoriság a 15-19 éves korosztálynál	3		
Újszülöttkori tüdőgyulladás PIC-ben kezelve	7	245 822	245 822
PIC kezelés egyéb okból	10	169 606	169 606

6. Táblázat. A stratégiáknál használt esetszámok 12,6%-os *C. trachomatis* fertőzés esetén a 15-19 éves korosztálynál

	Szűrés nélkül	Szűrés esetén (ELISA)	"Megelő- zött" esetek	Szűrés esetén (GEN)	"Megelő- zött" esetek
A 15-19 éves női populáció nagysága	400 000	400 000		400 000	
A szűrésben résztvevők száma	0	400 000		400 000	
<i>C. trachomatis</i> fertőzött női populáció (szűrés előtt)	50 400	50 400		50 400	
Fertőzés mentes női populáció	349 600	349 600		349 600	
Szűrés eredményessége					
Valódi pozitív esetek száma		35 280		45 360	
Ál-pozitív esetek száma		3 496		3 496	
Valódi negatív esetek száma		346 104		346 104	
Ál-negatív esetek száma		15 120		5 040	
Kezelt pár		38 776		48 856	
Komplikációk a kezelés alatt (áttérés más gyógyszerre)		2 714		3 420	
<i>C. trachomatis</i> fertőzött női populáció (szűrés után)	50 400	16 355	34 045	6 628	43 772
Kismedencei gyulladás (PID) gyakorisága	10 080	3 271	6 809	1 326	8 754
PID járóbeteg-ellátás(+egy partner)	10 080	3 271	6 809	1 326	8 754
PID fekvőbeteg ellátás	2 016	654	1 362	265	1 751
Méhen kívüli terhesség	1 008	327	681	133	875
Járóbeteg-meddőségi vizsgálat (partnerrel)	16 632	5 397	11 235	2 187	14 445
Meddőség kezelése	6 653	2 159	4 494	875	5 778
Férfi húgyúti fertőzés	333	108	225	109	223
Húgyúti fertőzések járóbeteg kezelése	1 008	327	681	133	875
Epididymitis fekvőbeteg kezelése	2 016	654	1 362	265	1 751
Fertőzött újszülöttek	1512	491	1021	199	1313
Újszülöttkori tüdőgyulladás PIC-ben kezelve	106	34	72	14	92
PIC kezelés egyéb okból	151	49	102	20	131

A kezeletlen *C. trachomatis* fertőzések során a gyulladás áttérjedhet a belső női nemi szervekre is, így a fertőzések kapcsán kismencedei gyulladás (PID) kialakulásával kell számolni a méhnyakfertőzések 10-40%-ban [82-85]. Nemzetközi irodalmi adatok alapján 20% a leggyakoribb előfordulási arány, így mi is ezzel számolunk. Ezen eseteknél először ambuláns ellátást (100%), majd az esetek 20%-nál további kórházi fekvőbeteg-kezelést feltételeztünk. Már egyszeri kismencedei gyulladás esetén is 15-20% a meddőség kialakulásának lehetősége, de többszöri ismétlődés esetén a kockázat a 75%-os gyakoriságot is elérheti. Itt az irodalmi adatok alapján a 20%-os infertilitás gyakoriságot választottuk [86]. Bizonyos esetekben, mind nőknél, mind férfiaknál szükséges további, fekvőbeteg-ellátású meddőségi kivizsgálás is. A meddőségi vizsgálatok –nőknél a nőgyógyászati kivizsgálás kiegészítve a női nemi hormonszintek meghatározásával és a belső női nemi szervek esetleges elzáródásának kizárására végzett hysterosalpingographiával, férfiaknál pedig az andrológiai vizsgálat spermaanalízissel és hormonszint-meghatározással együtt– költségeinél a járóbeteg-ellátás költségeivel számoltunk. A meddőségi esetek közel 20%-át in vitro fertilizálással (IVF) próbálják megoldani. Egy beavatkozás akkori költsége 200 000 Ft. A gyógyszerköltségeket egységesen 80 000 Ft-ra becsültük esetenként. Átlagosan három beavatkozás költségével és a gyógyszerköltséggel számoltunk.

A méhen kívüli terhesség kockázata 8-10 szeresére emelkedhet *C. trachomatis* fertőzés esetén [87], kialakulásának gyakoriságát pedig szintén 10%-nak becsültük. Sziller és munkatársai a méhen kívüli terhességek vizsgálatánál 1995-ben 11,9%-os arányt és emelkedő magyarországi tendenciát írtak le a KSH adatok alapján [88]. *C. trachomatis*-szal a magzat a szülőcsatornán történő áthaladás közben fertőződhet (általában a szem illetve a száj a fertőzés kapuja). Neonatalis conjunctivitis a szülést követő 3-7. napon jelentkezik, míg a neonatalis pneumónia általában 3. hét után. Az irodalmi adatok szerint a chlamydia által okozott conjunctivitis gyakorisága 20-40%, a pneumónia gyakorisága 15-20% újszülötteknél [89]. Saját eredményeink alapján a *C. trachomatis* fertőzött anyák újszülötteinek 17%-át kezelték perinatális intenzív központban (PIC) és az esetek 7,1%-nál congenitális pneumónia volt a diagnózis. Itt kell megemlíteni azt a tényt, hogy a betegség kialakulásához több idő kell, ezért a gyakorisága ennél magasabb [90].

Az analízisben használt előfordulási gyakoriság értékeket és beavatkozási költségeket az 5. táblázatban foglaltuk össze.

Tünetmentes nők partnerénél 33%-os fertőzést becsültünk, melyek 40%-ánál tünettel járó húgyúti fertőzést feltételeztünk. Ezen esetek 5%-ánál epididymitis kialakulását feltételeztük [91].

A költség-haszon kalkulációt három stratégiára vizsgáltuk: a) szűrés nélkül, b) szűrés ELISA módszerrel, illetve c) szűrés amplifikált GEN-Próba eljárással. A stratégiák költség vonzatait a "megelőzött" esetekre vonatkoztatva hasonlítottuk össze. A bemutatott költségek az 1990-es évek végére vonatkoznak. Továbbá érzékenységi analízist végeztünk a c) eljárás esetén úgynevezett küszöbértékek megállapítására. Az így módosított értékek esetén a szűrés már gazdaságosnak tekinthető.

A 6. táblázatban a kezeletlen *C. trachomatis* fertőzés szövődményeinek előfordulási gyakoriságait gyűjtöttük össze a különböző stratégiák esetén.

A 7. táblázatból kitűnik, hogy az érzékenyebb diagnosztikus eljárással végzett szűrés esetén majdnem 10 000 esettel több fertőzést tudunk kiszűrni, mint a kevésbé érzékeny ELISA módszerrel. A szűrési stratégiák költségeit a 7. táblázatban összegeztük. A legalacsonyabb az ELISA módszer, majd a "nem szűrés" és legmagasabb az amplifikált GEN-Próba módszer költsége. Számításaink alapján a három stratégia összes költségei a következők: 1 808 919 447 Ft szűrés nélkül, 1 593 748 056 Ft szűrés ELISA módszerrel, illetve 2 323 995 819 Ft szűrés amplifikált GEN-Próba eljárással. A 7. táblázatból jól látható, hogy ELISA módszerrel végzett szűrés esetén 2 430 Ft-ot "takarítunk meg" a szűrés során felismert esetek kezelésével a kezeletlen fertőzések következtében kialakult szövődmények költségeivel szemben. Ezáltal 30 803 esetet "menthetünk meg". Azonban további 10 000 eset kiszűrése már esetenként 12 500 Ft-ba kerülne. Az egyváltozós érzékenységi analízis során több esetben kedvezőbben alakult az amplifikált GEN-próbával végzett szűrés költsége, mint a "nem szűrésé". Ha a fertőzöttség mértéke meghaladná a 17%-ot, akkor a szűrést érdemes elvégezni amplifikált GEN-próbával. Kedvezőbb költséget kapunk akkor is, ha a diagnosztikus eljárás költsége nem haladja meg a 2 000 Ft/fő értéket. Amennyiben a kismencedei gyulladás előfordulása meghaladja a 26%-ot vagy a házaspárok több mint 29%-a meddő vagy az IVF átlagos költsége meghaladja az 1 millió forintot esetenként, akkor a szűrés szintén gazdaságosnak tekinthető.

7. táblázat. A szűrési stratégiák költségei és az inkrementális költséghatékonysági ráta (szűrési stratégiák egységnyi költsége a "nincs szűrés" stratégiához viszonyítva).

	Kiadások (Ft)	Fertőzött esetek	Kiszűrt fertőzések száma	Költség/kiszűrt fertőzés (Ft)
Nincs szűrés	1 808 919 447	50 400	0	
ELISA	1 593 748 056	16 355	34 045	(6 320)*
GEN	2 323 995 819	6 628	43 772	11 767

* A zárójelben megadott összeg a felismert fertőzés kezelése által megtakarított összeget jelöli

Nemzetközi irodalmi adatok alapján megállapítható, hogy a fejlett gazdasággal rendelkező nyugat-európai, illetve észak-amerikai országokban a fertőző betegségek terjedésének megakadályozására komoly gazdasági, egészségügyi elemzések készülnek [92-93]. Ezek hatására, a kormányok jelentős pénzüsszegeket fordítanak a szűrésekre és a megelőzésre. Az elért eredmények Svédországban a legszembetűnőbbek. A költség-haszon elemzésekkel kimutatták, hogy a szűrés kötelező bevezetése, valamint a kiszűrt fertőzések ingyenes kezelése jelentősen csökkentette a *C. trachomatis* fertőzés és a szövődményeinek kialakulását [76]. A rendszer hatékonyságát adminisztratív módszerekkel is fokozták. Kötelezően bejelentendő betegségként kezelték a fertőzést, így a fertőzött személyek csoportja jobban behatárolható lett.

Költség-haszon kalkulációt nem lehet végezni az adott országra vagy régióra vonatkozó fertőzések, illetve a szövődményekkel kapcsolatos információk nélkül. Ezért nagyon fontosak a fertőzés felmérésére készített pontos epidemiológiai elemzések.

Magyarországon 1985 óta végeznek *C. trachomatis* diagnosztizálást, de az adatokból korrekt következtetést a hazai fertőzöttségre vonatkozólag nem lehetett levonni. Azonban 1994-95-ben megtörtént a *C. trachomatis* fertőzöttség epidemiológiai felmérése, mely alapján elkészült az első költség-haszon kalkuláció Magyarországon.

Feltételezhető, hogy érzékenyebb eljárásokkal - mint amivel a vizsgálat történt - például az amplifikált GEN próba vagy PCR diagnosztikus módszerek alkalmazása esetén a kimutatott *C. trachomatis* fertőzöttség magasabb lenne. Más tanulmányokban is a fiatal életkor (20 év alatt) komoly rizikótényezőnek számít [94-95]. A vizsgált populációnál korcsoportonként a 15-19 éves korosztálynál volt a legmagasabb fertőzöttségi arány így a magas fertőzöttségi arány miatt a költség- kalkulációt ennél a korosztálynál végeztük el.

Megállapítható, hogy az amplifikált GEN próbával végzett *C. trachomatis* szűrés 17%-nál magasabb fertőzöttség esetén gazdaságos, még úgy is, hogy az egyes szövődmények aránya - ebből kifolyólag a későbbi szövődmények kezelési költségei - alulbecsültek. Esetünkben 66 037,8 Ft-tal számoltuk a fekvőbeteg ellátás költségeit, amely ma már ennél magasabb, ám a stratégiák költségei is arányosan változnak. A költséghatékonysági számításban használt meddőségi kezelés ára 200 000 Ft körül volt az 1990-es évek végén, és ezt használtuk a számításokban. A Kaáli Intézetnél 2015-ben a komplett IVF program ára 420 000 Ft volt, amely tartalmazta a kivizsgálási költségeket (65 000 Ft) is (személyes közlés alapján).

Az USA-ban már 6%-ot meghaladó fertőzés esetén, költség-haszon elemzések alapján, javasolják a populáció szűrését [76,96]. Ez a különbség az egészségügyi finanszírozási rendszerek különbözőségéből adódhat.

Ujházy és munkatársai 2003-ban 7,9%-os *C. trachomatis* prevalenciát írtak le 16-20 éves szexuálisan aktív fiatalnál (n=234), és szintén javasolták ezen korosztálynál a szűrés bevezetését Magyarországon [97]. A költség-haszon elemzéseket elkészítettük a 15-24 éves korcsoportra vonatkozólag is, ahol 8%-os fertőzöttség esetén a szűrés költségei a „nem szűréssel” volt azonos [98].

A *C. trachomatis* fertőzés valós nagyságát az antibiotikumok gyakran indokolatlan szedése elfedi. Mindemellett, a fertőzés gyakran tünetmentesen zajlik, így a fertőzött személy potenciális fertőző forrássá válik. Továbbá, az elemzésben használt költség értékek is változtak.

Az eredmények azt mutatják, hogy érdemes megfontolni a 15-19 éves korosztály a *C. trachomatis* szűrését amplifikált GEN próbával. Természetesen a szűrés önmagában nem hozza meg az eredményt, elengedhetetlen az adminisztratív eszközök alkalmazása [99-100]. A felismert pozitív eseteket regisztrálni kell, és az évenkénti ajánlott nőgyógyászati vizsgálatokon fokozottan ellenőrizni kell. Ha az általános *C. trachomatis* szűrést az évenkénti ajánlott nőgyógyászati vizsgálattal együtt végzik, a szűréshez kötődő kiadási költségek tovább csökkenthetők.

A költség-hatékonysági elemzések a gyógyszerekre vonatkozóan terjedtek el leginkább, napjainkra egyre bővebb területen (egészségügyi technológiák, komplex népegészségügyi programok) is alkalmazzák a módszert [101]. A költség-hatékonysági elemzések komparatív elemzések, és azt vizsgálják, hogy az egyes technológiák, programok mekkora egészség-nyereséggel járnak egymáshoz képest (vagy a nem beavatkozás képest). Tökéletes modellek nincsenek, a megfelelő minőségű egészség-gazdaságtani modellek ismérvei az átláthatóság, követhetőség és értelmezhetőség, melyek alapján a modell reprodukálható és ellenőrizhető [102]. Az előzőekben ismertetett egészség-gazdaságtani elemzésünk az elsők között készült Magyarországon [103].

A fertőzés terjedésének megelőzését elősegítheti a tájékoztatás. Ennek lehetőségei - a jelenlegi egészségügyi rendszeren belül - a családorvosi, nőgyógyászati, terhesgondozási, bőr- és nemibeteg-gondozási szakrendeléseken végzett felvilágosító munka. Ezt később ki lehetne terjeszteni az általános- és középiskolai oktatásban is, szakképzett tanároknak egészségnevelési és higiénikus életmód témakörű tantárgy keretében [104].

Mindezek együttesen megteremthetik a fertőzés korai szakaszában történő felismerését, a megfelelő kezelést és a kiadások csökkentését is. A szűrés elmaradása esetén számolni kell a fertőzés terjedésével, és az ezzel járó szövődmények kialakulásával, melyek kezelése a későbbiek során jelentős kiadásként jelentkezik [105].

5. GYERMEKKORI NEUROBLASTOMA ÉS AKUT LYMPHOID LEUKÉMIA MEGBETEGEDÉSEK VIZSGÁLATA

5.1. A gyermekkori neuroblastoma populációs vizsgálata Magyarországon

A gyermekkori daganatos megbetegedések közül a neuroblastoma előfordulása 6-10% között változik [16,106]. Csecsemőkorban a leggyakoribb rákféleség, de 1-4 éves korban is magas a betegség aránya [107]. Az idegrendszer valamelyik területén, általában a hasban vagy a mellkasban, leggyakrabban a mellékvesékben alakul ki [108]. Az esetek többségében (80%) öt év alatt diagnosztizálják, néha családi halmozódást mutat és a mortalitása is magas [109]. A betegség oka ismeretlen, de egyes kutatók szerint a daganat kialakulásában a magzati élet utolsó időszakában bekövetkezett változásoknak van jelentős szerepe [110]. Johnson és Spitz eset-kontroll vizsgálatban azt találták, hogy a koraszülöttség „véd” a betegséggel szemben, de terminusra születetteknél az alacsony testtömeg hajlamosít a neuroblastoma kialakulására. Véleményük szerint a terhesség utolsó négy hetében bekövetkező kóros folyamatok indíthatják el a malignus elváltozásokat [111].

A vizsgálatunk egyik célja a neuroblastoma incidenciájának és mortalitásának meghatározása volt életkor és stádium szerint Magyarországon a 15 év alatti gyermek populációban. Mindemellett vizsgáltuk a túlélési arányokat, és összehasonlítottuk a betegség magyarországi incidenciáját osztrák, német, francia és egyesült királysági adatokkal. A Magyar Gyermekonkológiai Regiszter adatbázisából az 1988 január 1. és 1998. december 31. között született és 2004. december 31-ig neuroblastoma diagnózissal regisztrált 15 évnél fiatalabb gyermek lettek bevonva a tanulmányba. A gyermek neme, a betegség stádiuma, a diagnózis, illetve a halálozás időpontja adatokat használtuk a születési dátum mellett. Az életkort a diagnózis időpontjában határoztuk meg, majd négy korosztályba vontuk össze a betegeket, és csoportosítottuk az 1 évnél fiatalabb (<1 év), a betöltött első és negyedik életkor között (1-4 év), a betöltött ötödik és kilencedik életkor között (5-9 év) és a betöltött tizedik és tizennegyedik életkor között (10-14 év) diagnosztizált neuroblastoma eseteket.

Összesen 253 neuroblastomát diagnosztizáltak (147 fiú/106 leány) Magyarországon 1988-1998 között. A megfigyelt neuroblastoma esetek és incidenciák életkor, nem és stádium szerinti bontásban vannak összesítve a 8. táblázatban.

8. táblázat. A neuroblastomával diagnosztizált 0-14 éves gyermekek (n=253) megoszlása, korszpecifikus incidenciája, életkor, nem és stádium szerinti bontásban 1988-1998 között Magyarországon.

Életkor	Stádium	Fiú	Leány	Összesen	Gyakoriság	Fiú	Leány	Összesen
1 évnél fiatalabb	I-II	21	15	36	48%	31,27	25,62	28,45
	III-IV	20	11	31	41%	33,14	18,56	25,85
	IVs	6	2	8	11%	9,02	3,48	6,25
	ismeretlen	0	0	0	0%			
<1 év összesen		47	28	75	30%	73,43	47,66	60,55
1-4 év	I-II	17	14	31	23%	6,43	5,39	5,92
	III-IV	59	43	102	76%	21,96	17,21	19,59
	ismeretlen	1	1	2	1%			
1-4 év összesen		77	58	135	53%	28,39	22,61	25,50
5-9 év	I-II	3	3	6	20%	0,86	0,91	0,88
	III-IV	10	12	22	73%	2,86	3,75	3,31
	ismeretlen	1	1	2	7%			
5-9 év összesen		14	16	30	12%	3,72	4,66	4,19
10-14 év	I-II	3	1	4	31%	0,71	0,29	0,49
	III-IV	6	3	9	69%	1,43	0,75	1,09
	ismeretlen	0	0	0	0%			
10-14 év összesen		9	4	13	5%	2,14	1,04	1,59
0-14 év	I-II	44	33	77	30%	4,01	3,14	3,57
	III-IV	95	69	164	65%	8,71	6,80	7,75
	IVs	6	2	8	3%	0,51	0,21	0,37
	ismeretlen	2	2	4	2%			
0-14 év összesen		147	106	253	100%	13,23	10,15	11,69

A neuroblastoma korszpecifikus és korstandardizált incidenciája 0,01169‰, illetve 0,0128‰ (95%KI [0,0106‰ – 0,0150‰]) volt a 0-14 éves gyermekeknél. A betegség incidenciája a vizsgált időszakban szignifikánsan ($p < 0,001$) emelkedett ($RR=1,07$ 95% KI [1,03 – 1,10]) a 0-14 éveseknél. Ehhez hasonló szignifikáns trend volt megfigyelhető csecsemőknél ($RR=1,12$ 95% KI [1,09–1,15]; $p < 0,001$), és az 1-4 éves korosztályoknál ($RR=1,06$ 95% KI [1,02–1,10]; $p=0,002$), azonban az 5-9 éves, illetve 10-14 éves korcsoportokban nem volt szignifikáns változás.

9. táblázat. A neuroblastomával diagnosztizált 0-14 éves gyermekeknél bekövetkezett halálozások (n=126) megoszlása életkor, nem és stádium szerinti bontásban 1988-1998 között Magyarországon.

Életkor	Stádium	Összesen	Halálozások száma			Gyakoriság (%)
			Fiú	Leány	Összesen	
1 évnél fiatalabb	I-II	36	0	1	1	(3%)
	III-IV	31	4	5	9	(29%)
	IVs	8	1	0	1	(13%)
<1 év összesen		75	5	6	11	(15%)
1-4 év	I-II	31	5	4	9	(29%)
	III-IV	102	48	29	77	(75%)
1-4 év összesen		135	53	33	86	(64%)
5-9 év	I-II	6	1	1	2	(33%)
	III-IV	22	9	7	16	(73%)
5-9 év összesen		30	10	8	18	(60%)
10-14 év	I-II	4	2	0	2	(50%)
	III-IV	9	6	3	9	(100%)
10-14 év összesen		13	8	3	11	(85%)
0-14 év	I-II	77	8	6	14	(18%)
	III-IV	164	67	44	111	(68%)
	IVs	8	4	5	1	(13%)
	Ismeretlen	4	0	0	0	(0%)
0-14 év összesen		253	79	55	126	(50%)

A vizsgált időszakban 126 gyermek (79 fiú és 55 leány) halt meg, a korstandardizált mortalitás 0,0057‰ (95% KI: [0,0042‰-0,0072‰]) volt. A neuroblastomával diagnosztizált gyermekek halálozásának életkor, nem és stádium szerinti megoszlását a 9. táblázat szemlélteti.

A diagnózist követő öt éven belül 121 gyermek (0-14 éves), a diagnózist követő ötéves időszak után öt gyermek halt meg (négy az 1-4 éves és egy az 5-9 éves korban).

A kumulatív túlélési arány a Kaplan–Meier becslés alapján 52% (95%KI [46% -58%]) volt a teljes populációban. Nem volt szignifikáns ($p = 0,59$) az eltérés a nemek közti túlélési aránynál, amely a fiúknál 50% (95%KI [42%-58%]) és a leányoknál 55% (95%KI [45%-64%]) volt.

10.táblázat.A neuroblastomával diagnosztizált 0-14 éves gyermekeknél megfigyelt ötéves túlélési arányok (SR) és 95% konfidencia intervallumok (95%KI), életkor, nem és stádium szerinti bontásban 1988-1998 között Magyarországon.

Életkor	Stádium	Fiú		Leány		Összesen	
		SR	95%CI	SR	95%CI	SR	95%CI
1 évnél fiatalabb	I-II	100%	-	93%	(61%-99%)	97%	(82%-99%)
	III-IV	80%	(55%-92%)	60%	(25%-83%)	73%	(54%-86%)
	IVs	83%	(27%-97%)	100%	-	88%	(39%-98%)
1 évnél fiatalabb összesen		89%	(76%-95%)	81%	(61%-92%)	87%	(76%-92%)
1-4 év	I-II	71%	(43%-87%)	71%	(41%-88%)	71%	(52%-84%)
	III-IV	22%	(13%-33%)	37%	(23%-51%)	28%	(20%-38%)
1-4 év összesen		34%	(24%-44%)	47%	(33%-59%)	39%	(31%-47%)
5-9 év	I-II	67%	(5%-95%)	67%	(5%-95%)	67%	(19%-90%)
	III-IV	10%	(1%-36%)	42%	(15%-67%)	28%	(11%-46%)
5-9 év összesen		29%	(8%-52%)	50%	(25%-71%)	40%	(23%-57%)
10-14 év	I-II	33%	(1%-77%)	100%	-	50%	(6%-85%)
	III-IV	17%	(1%-52%)	0%	-	11%	(1%-38%)
10-14 év összesen		22%	(3%-51%)	25%	(1%-67%)	23%	(6%-47%)
0-14 év	I-II	82%	(67%-90%)	82%	(64%-91%)	82%	(71%-89%)
	III-IV	33%	(23%-42%)	40	(28%-51%)	36%	(28%-43%)
	IVs	83%	(27%-97%)	100%	-	88%	(39%-98%)
0-14 év összesen		50%	(42%-58%)	55%	(45%-64%)	52%	(46%-58%)

Életkor szerinti bontásban vizsgálva szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb túlélési arány volt megfigyelhető az 1 évnél fiatalabb gyermekeknél. Az 5 éves túlélés arányok

korcsoportonként a következőképpen változtak: csecsemőknél 87% (95%KI[76% -92%]), az 1-4 éves gyermekeknél 39% (95%KI[31% -47%]), az 5-9 éves gyermekeknél 40% (95%KI[23%-57%]) és 23% (95%KI[6%-47%]) a 10-14 éves korosztálynál (10. táblázat).

A stádium szerinti bontásban a 0-14 éves gyermeknél 52% volt az öt éves túlélés, amely a III-IV stádiummal diagnosztizált gyermekeknél szignifikánsan ($p<0,001$) alacsonyabb (36%, 95% KI[28%-43%]) volt, mint az I-II stádiummal diagnosztizáltaknál (82%, 95% KI [71%-89%]). Legkedvezőbb prognózis az 1 évnél fiatalabb I-II stádiumú, illetve IVs stádiumú neuroblastomás gyermekeknél volt, ahol az öt éves túlélési arány 97% (95% KI [82%-99%]), illetve 88%, (95% KI[39%-98%]) volt (10. táblázat).

A magyarországi 0,0128‰ (95%KI (0,0106‰–0,0150‰)) korstandardizált incidencia nemzetközi összehasonlításban magasabb volt a 0-14 éves gyermekeknél, mint az osztrák, német, francia, illetve egyesült királyságbeli populáción megfigyelt incidenciák, de a különbség nem volt szignifikáns. Továbbá, Magyarországon az 1-4 év között diagnosztizált neuroblastoma korszpecifikus incidenciája magasabb, mint a négy nyugat-európai országban. A neuroblastoma magyarországi korstandardizált mortalitása (0,0057‰) a 15 év alatti gyermekeknél hasonló volt az egyesült királyságbeli (0,0055‰) mortalitáshoz [112], de magasabb volt, mint a Németországból közölt érték (0,0042‰) [113].

Eredményeink alapján a magyarországi gyermekkori neuroblastomás megbetegedések incidenciája és mortalitása nemzetközileg összehasonlítható lett. A magyarországi 38%-os ötéves túlélési arány (95%KI[28%-49%]) a 0-14 éves korcsoportnál az 1988-1991 időszakban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az 53% nyugat-európai átlag [111], de 1992 után a magyarországi 64%-os ötéves túlélési arány (1992-1994: 64% 95%KI[51%-74%] és 1995-1998: 56% 95%KI[46%-65%]) már nem különbözött szignifikánsan a 61% nyugat-európai átlagtól [114].

A neuroblastoma speciális megjelenési formája a csecsemőknél előforduló IVs stádium, melyben tumor lokalizáltan a test egyik oldalán helyezkedik el, és nincs ellenoldali nyirokcsomó-érintettség. Az áttétek ellenére az 1 éves kor alatt diagnosztizált IVs stádiumú neuroblastoma jól gyógyítható [115]. Eredményeink alapján is kedvezőnek mondható az ötéves túlélési arány (88% 95% KI[39%-98%]) a IVs stádiumú csecsemőknél [116-117].

A betegség kimenetelét befolyásoló tényező a stádiumbeosztáson kívül a gyermek kora. A csecsemőkorban felfedezett betegség jól gyógyítható, de minél későbbi életkorban jelentkezik a betegség, annál nehezebb a gyógyulás [118].

11.táblázat.A korszpecifikus és kor-standardizált incidenciák (per millió) a neuroblastomával diagnosztizált 0-14 éves gyermekeknél Magyarországon (1988-1998) és négy nyugat-európai országban (1987-1991).

Incidencia (95%KI) per millió gyermek											
	Magyarország			Ausztria		Franciaország		Németország		Egyesült Királyság	
Korszpecifikus											
< 1 éves	60,9	(40,6 - 81,1)	65,8	(44,1 - 94,5)	63,7	(55,7 - 71,8)	61,6	(53,2 - 69,9)	33,7	(27,8 - 39,5)	
1-4 éves	25,5	(19,8 - 31,2)	17,0	(11,4 - 24,2)	19,9	(17,6 - 22,1)	18,0	(15,7 - 20,3)	19,9	(17,6 - 22,2)	
5-9 éves	4,2	(2,6 - 5,8)	3,1	(1,2 - 6,4)	3,7	(2,8 - 4,5)	2,7	(1,9 - 3,5)	3,6	(2,7 - 4,4)	
10-14 éves	1,7	(0,8 - 2,4)	1,3	(0,3 - 3,9)	0,7	(0,3 - 1,1)	0,7	(0,3 - 1,2)	0,5	(0,2 - 0,9)	
Kor-standardizált											
	12,8	(10,6 - 15,0)	11,7	(9,0 - 14,5)	12,5	(11,5 - 13,5)	11,4	(10,4 - 12,4)	10,1	(9,2 - 11,0)	

5.2.A születés körüli fertőzések szerepe a gyermekkori leukémiás betegségek kialakulásában

A sellafieldi (Cumbria, Észak-Nyugat Anglia) nukleáris erőmű közelében az 1983-ban megfigyeltek 7 gyermekkori leukémiás megbetegedést. Először a radioaktív sugárzásnak tulajdonították a betegségek megjelenését, de a kutatások nem igazolták ezt az összefüggést [119]. Heasman és munkatársai az 1968-1984-es időszak között vizsgálták a gyermekkori leukémiás esetek gyakoriságát a skóciai Dounreay nukleáris erőmű közelében és a gyermekkori leukémiás esetek halmozódását (5 eset) találták 1978-1984 között [120]. Mivel a Dounreay nukleáris erőmű közelében a radioaktív sugárzás a Sellafield közelében mértnél is alacsonyabb volt, ezért más irányban kezdődtek a kutatások. Mindkét erőmű, kiváltképp Dounreay, elszigetelt környezetben van. Az erőmű dolgozói az ország különböző részeiről érkeztek, ezért Kinlen a nagymértékű migrációt jelölte meg a gyermekkori leukémia kockázatára [121], és ez alapján fogalmazta meg hipotézisét, amely szerint a gyermekkori leukémia a születés körüli környezeti hatásokra (pl. fertőzésekre) adott hibás immunválasz következménye. Kinlen hipotézisét követően számos publikáció jelent meg főleg a leukémia (ezen belül is a heveny lymphoid leukémia) és a népesség cserélődés (bevándorlási/keveredés arány, angolul population mixing) között fennálló kapcsolat leírására, elsősorban az Egyesült Királyságban.

Kinlen hipotézise mellett Greaves 1988-ban felvetette, hogy a prekursor B sejtés altípusú akut lymphoid leukémia legalább két független mutáció eredményeként alakul ki [122]. Az egyik a magzati életben, vagy közvetlenül a születést követő időszakban történik, a második átlagosan 3-4 évvel később, amely részben magyarázná a gyermekkori akut lymphoid leukémia 2-6 éves életkor közötti leggyakoribb kialakulását.

Smith 1997-ben módosította az előző hipotéziseket és a gazdaságilag fejlettebb országokban kialakult 2-6 éves életkor közötti prekursor B-sejtés akut lymphoid leukémia megbetegedésekhez társította az elsődleges in utero fertőzést [123].

5.2.1. Gyermekkori akut lymphoid leukémia megbetegedések vizsgálata

A gyermekkori malignus betegségek közül az egyik leggyakoribb az akut lymphoid leukémia, amely átlagosan a daganatos megbetegedések 23-25%-át teszi ki. Hazai vizsgálatok emelkedő tendenciát találtak több gyermekkori daganatos megbetegedésre vonatkozóan (pl. Wilms-tumor, neuroblastoma, lágyrészsarcoma és a ritka tumorok

heterogén csoportja) [12]. Továbbá, a gyermekkori leukémiás megbetegedéseknél 1980-2000 között enyhe emelkedést írtak le [124]. Jakab és munkatársai emelkedő gyermekkori daganatos megbetegedés incidenciát találtak Észak-Magyarországon 1984-1998 között, mely elsősorban a leukémia és a neuroblastoma betegségek megnövekedett gyakoriságával volt összefüggésben [125].

5.2.2. A gyermekkori akut lymphoid leukémia epidemiológiai modellezése Dél-Magyarországon

Korábbi tanulmányoktól független populációt használva, kutatásainkban az öt, illetve hét éves kor alatt diagnosztizált akut lymphoid leukémiás gyermek populációt vizsgáltuk Dél-Magyarországon, a Dél-Dunántúl és a Dél-Alföld régiók összesen 6 megyéjében. A kutatásunk elsődleges célja a környezeti tényezők, fertőzések szerepének vizsgálata volt epidemiológiai módszerekkel az akut lymphoid leukémia kialakulásának kockázatára vonatkozóan.

5.2.2.1. A születés körüli belföldi vándorlások kockázatának vizsgálata a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásában Dél-Magyarországon

Először a belföldi vándorlások következtében kialakult népességösszetétel-változás és az 5 év alatti akut lymphoid leukémia kialakulása közötti összefüggést elemeztük. Nemzetközileg elterjedten használják a belföldi vándorlás mértékét a fertőzések kockázatának mérésére (angolul population mixing), ahol azt tételezzük fel, hogy a vizsgált területre érkezett populációnak egyes, a területen már lezajlott fertőző betegségekre magasabb a kockázata, mint a területen élőké, illetve a bevándorolt populáció új fertőző betegségeket is terjeszthet (eltérő mikroflóra).

A vizsgálatban az 1981-1997 között született gyermekek populációját vettük alapul. Az élveszülések és belföldi vándorlások területi és nemenkénti megoszlását az adott évre vonatkozó Demográfiai Évkönyvből gyűjtöttük össze [3].

Az akut lymphoid leukémiás esetek közül az analízisbe az 1981-1997 között született, 5 éves kor alatti gyermekek kerültek be, akiket a Gyermekonkológiai Munkacsoport pécsi és szegedi központjaiban 2002. december 31-ig diagnosztizáltak [126].

12. táblázat. Akut lymphoid leukémiás (ALL) (2002. december 31-ig diagnosztizált 5 év alatti) megbetegedések és elveszületések száma (1981-1997), valamint a területi incidenciák (per 100 000 személyi év) nemenként.

Megye	Élve- születések	ALL esetek	ALL 0-4 éves incidencia per 100 000 személyi év	95%KI
Fiú				
Bács-Kiskun	57 661	10	3,4	(1,6- 5,2)
Baranya	42 452	17	8,0	(4,4-11,6)
Békés	40 625	10	4,8	(0,8- 8,7)
Csongrád	43 689	8	3,6	(1,1- 6,1)
Somogy	35 235	12	6,7	(2,9-10,5)
Tolna	27 023	6	4,4	(0,2- 8,7)
Összesen	246 685	63	5,1	(3,7- 6,5)
Leány				
Bács-Kiskun	55 593	15	5,2	(1,8- 8,6)
Baranya	40 675	12	5,7	(1,6- 9,8)
Békés	39 109	11	5,7	(2,2- 9,3)
Csongrád	41 479	7	3,3	(0,4- 6,2)
Somogy	33 183	9	5,4	(0,4-10,4)
Tolna	25 260	4	3,0	(0,0- 6,4)
Összesen	235 299	58	4,7	(3,3- 6,2)
0-4 éves gyermekek				
Bács-Kiskun	113 254	25	4,3	(2,2- 6,3)
Baranya	83 127	29	6,9	(3,9- 9,9)
Békés	79 734	21	5,2	(3,2- 7,3)
Csongrád	85 168	15	3,5	(1,2- 5,7)
Somogy	68 418	21	6,1	(2,4- 9,8)
Tolna	52 283	10	3,6	(0,1- 7,1)
Összesen	481 984	121	4,9	(3,8- 6,0)

A belföldi vándorlásokat korcsoport és területi megoszlás alapján használtuk. A belföldi vándorlás évenkénti területi mértékére kétféle indexet (PMI: population mixing index) használtunk: i) az összes éves bevándorlás az adott megyébe, illetve ii) az 5 év alattiak

bevándorlása az adott megyébe. A PMI értékeket standardizáltuk, így a PMI értékek 0 és 1 közé estek, ahol magasabb PMI érték magasabb migrációs indexet jelentett.

Poisson regresszióval vizsgáltuk a belföldi vándorlások és az ALL közötti kapcsolatot. Az elemzéseket nemenként is elvégeztük.

Összesen 121 (63 (52%) fiú és 58 (48%) leány) 5 évnél fiatalabb akut lymphoid leukémiás esetet diagnosztizáltak 1981 és 1997 között a két dél-magyarországi központban. A 17 vizsgált év alatt a két régióban 481 984 élveszülés történt.

A betegség átlagos incidenciája 4,9 per 100 000 személyi év volt (95%KI[3,8-6,0]) a 0-4 éves korosztálynál (12. táblázat), amely nem-szignifikánsan magasabb volt a fiúknál (5,1 per 100 000 személyi év és 95%KI[3,7-6,5]), mint a leányoknál talált 4,7 per 100 000 személyi év (95%KI: [3,3-6,2]). A területi és nemenkénti incidencia értékeket a 12. táblázatban összesítettük. A belföldi vándorlási arányok 1,5% és 3,5 % között változtak (13. táblázat).

13. táblázat. Belföldi bevándorlási arányok területi megoszlása a vizsgált 1981-1997 időszakban

Megye	Bevándorlási arányok a 17 éves periódus alatt		
	Medián	Minimum	Maximum
Bács-Kiskun	2,0	1,7	2,3
Baranya	2,7	2,4	3,0
Békés	1,7	1,6	1,9
Csongrád	1,8	1,7	2,1
Somogy	2,9	1,5	3,5
Tolna	2,6	2,0	2,8
Összesen	2,1	1,5	3,5

Míg az öt év alatti korcsoportra vonatkozó belföldi vándorlási index és gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulása között nem volt kapcsolat, addig az összes belföldi vándorlás és az 5 év alatti akut lymphoid leukémia kialakulása között szignifikáns összefüggést találtunk (RR: 2,1 95%KI[1,0-4,4]; p=0,043), amely kockázat a fiúknál (RR: 3,1 95%KI[1,1-8.5]; p=0,028) szintén szignifikáns volt, de a leányoknál nem (14. táblázat).

14. táblázat. Relatív kockázat becslés belföldi vándorlási index és gyermekkori akut lymphoid leukémia között a teljes 5 év alatti populációban és nemenkénti bontásban.

belföldi vándorlási index	Relatív kockázat (RR)	95%KI	p-érték
Csoport			
Leány			
5 év alatti bevándorlás	1,91	(0,58 - 6,28)	0,29
Összes vándorlás	1,41	(0,48 - 4,13)	0,53
Fiú			
5 év alatti bevándorlás	2,24	(0,71 - 7,09)	0,17
Összes vándorlás	3,10	(1,13 - 8,51)	0,03
Összesen			
5 év alatti bevándorlás	2,07	(0,91 - 4,75)	0,08
Összes vándorlás	2,13	(1,02 - 4,44)	0,04

5.2.3. Környezeti hatások szerepe a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásában

Abból a feltevésből indultunk ki, hogy a környezeti hatások (pl. éghajlat, fertőzések) egyrészt tartósan jelen vannak, másrészt ciklikusan ismétlődnek. Először a ciklikus tendenciákat vizsgáltuk, majd a betegség térbeli halmozódását.

5.2.3.1. Szezonalitás vizsgálat: a születés körüli fertőzések hatása az akut lymphoid leukémia kialakulásában

Az előző tanulmánynál leírt gyermekpopulációval végeztük az elemzéseket (1981-1997 között Dél-Magyarországon született és 5 éves kor alatt diagnosztizáltak aa kut lymphoid leukémia betegséget). A havonkénti élve születési (populációs) adatot a Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai Évkönyveiből gyűjtöttük ki. A szezonális (ciklikus) trendet logisztikus modellel vizsgáltuk [39].

15. táblázat. Havonkénti akut lymphoid leukémiás (ALL) (2002. december 31-ig diagnosztizált 5 év alatti) megbetegedések és élve születések száma 1981-1997 között Magyarországon

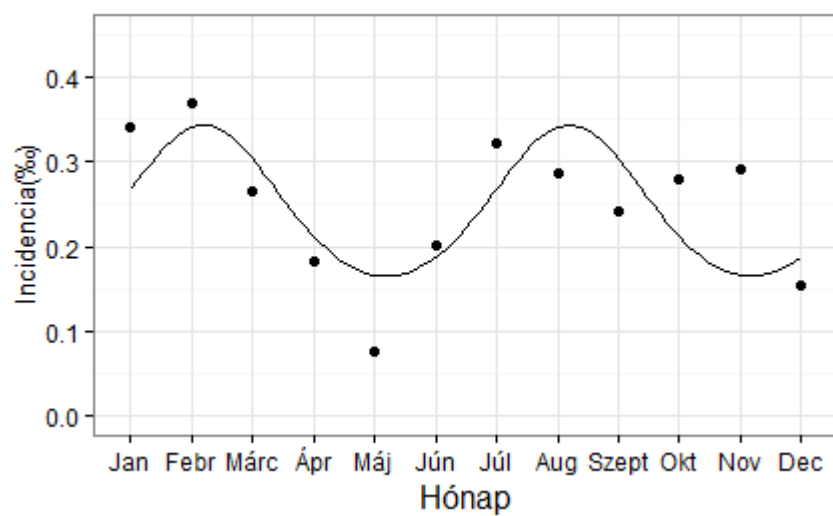
	ALL esetek száma			Élve születések száma		
Hónap	Fiú	Leány	Összesen	Fiú	Leány	Összesen
1	6	8	14	21 093	20 027	41 120
2	8	6	14	19 489	18 490	37 979
3	6	5	11	21 211	20 134	41 345
4	5	2	7	19 637	18 635	38 272
5	2	1	3	20 486	19 428	39 914
6	7	1	8	20 488	19 435	39 923
7	8	6	14	22 376	21 243	43 619
8	5	7	12	21 580	20 481	42 061
9	5	5	10	21 256	20 177	41 433
10	3	8	11	20 214	19 180	39 394
11	5	6	11	19 429	18 434	37 863
12	3	3	6	20 039	19 022	39 061
Összesen	63	58	121	247 298	234 686	481 984

A 15.táblázatban látható a 17 éves időszakban megfigyelt öt éves kor alatti akut lymphoid leukémia esetek havonkénti megoszlása nemenként és összesítve. Az összes, öt éves kor előtt diagnosztizált gyermeknél nem találtunk szignifikáns egyperiódusú ciklikus trendet az akut lymphoid leukémia kockázatára. Azonban a nemenkénti elemzéseknél, a leányoknál novemberben szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb kockázat volt megfigyelhető (5C. ábra).

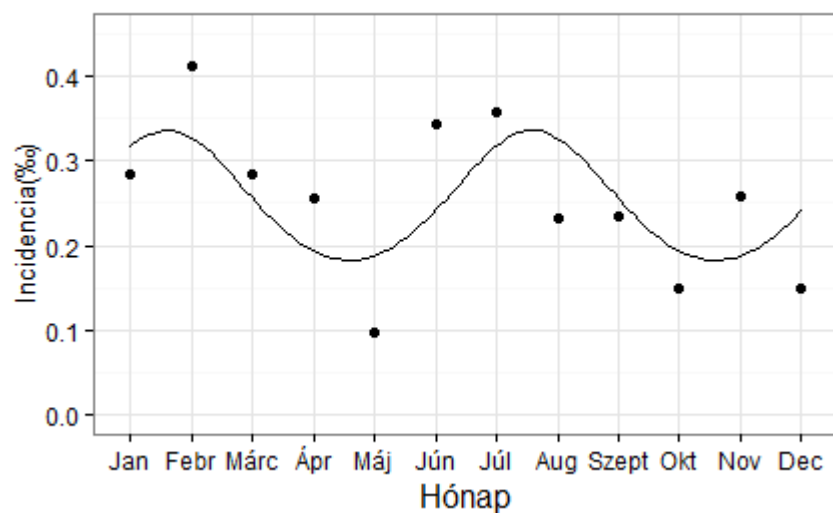
A dupla periódusú modellnél szignifikáns ($p < 0,001$) betegség kockázatot találtunk a teljes öt éves kor előtt akut lymphoid leukémiával diagnosztizált gyermekpopulációnál (5A. ábra), illetve a fiúknál (5B. ábra), ahol az illesztett függvény maximuma február és augusztus hónapokra esett.

Eredményeink itt is a környezeti hatások (pl. fertőzések) szerepét mutatják az 5 év alatti akut lymphoid leukémiás megbetegedések kialakulásában. A diagnózis időpontjára vonatkozólag nem találtunk ciklikus trendet.

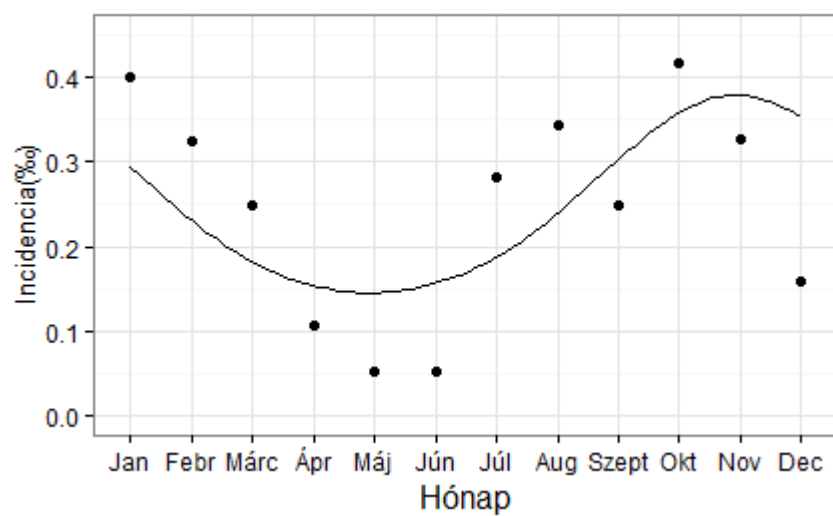
A



B



C



5. ábra. Az akut lymphoid leukémia incidenciája öt év alatti gyermekeknél (A), öt év alatti fiúknál (B) és öt év alatti leányoknál (C).

5.2.3.2. A gyermekkori akut lymphoid leukémia térbeli halmozódásának vizsgálata Dél-Magyarországon

Az öt év alatti korosztályban a gyermekkori akut lymphoid leukémia térbeli halmozódását vizsgálatuk Dél-Magyarországon.

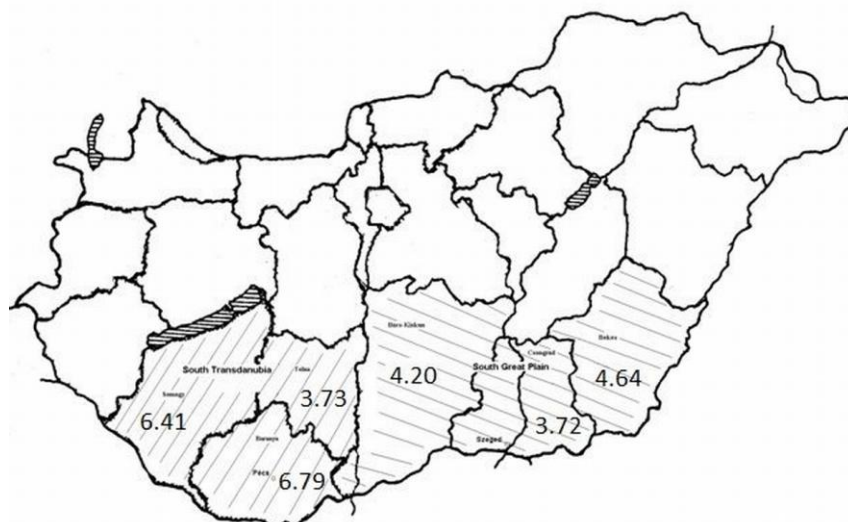
A vizsgálatba az 1981-2000 között született gyermekek adatait vontuk be, akiknél a 2005. december 31-ig diagnosztizáltak akut lymphoid leukémiát. A településekre vonatkozó, a vizsgálat időszakára eső, éves szintű populációs adatait a Központi Statisztikai Hivataltól kértük meg.

A betegség halmozódását a Potthoff–Whittinghill és a Moran I autokorreláció módszerekkel vizsgáltuk település és megyei területi egységekre vonatkozóan [44-45].

16.táblázat. Dél-Magyarországon 1981 és 2000 között született, 2005. december 31-ig diagnosztizált akut lymphoid leukémia esetek korcsoportonkénti és nemek szerinti megoszlása

Életkor	Leányok	Fiúk	Gyermekek
<1éves	3	5	8
1 éves	9	14	23
2 éves	19	13	32
3 éves	15	22	37
4 éves	15	19	34
Összesen	61	73	134

A vizsgálatba 134 akut lymphoid leukémia miatt kezelt, 0-4 éves kor közötti beteg (73 fiú (54,5%) és 61 leány (45,5%)) került bevonásra Dél-Magyarországról (16. táblázat). Nyolc gyermeknél (öt fiú és három leány) egy éves kor alatt diagnosztizálták a betegséget. A vizsgált húsz év alatt, 1981 és 2000 között, a 0-4 éves korosztályban az akut lymphoid leukémia incidenciája 4,90 per 100 000 személy év volt. A legmagasabb incidenciákat (6,79 per 100 000 személy év és 6,41 per 100 000 személy év) Dél-Magyarország nyugati megyéiben (Baranya, Somogy) találtuk (8. ábra).



6.ábra A gyermekkori akut lymphoid leukémia 100 000 személyi évre vonatkoztatott incidenciái Dél-Magyarországon.

A legmagasabb, településszintre vonatkoztatott akut lymphoid leukémia incidenciac 1996 és 2000 között egy Baranya (6,29‰) és egy Somogy (5,38‰) megyei településen fordult elő.

A fiúknál megfigyelt 5,21 per 100 000 személy év incidencia nem volt szignifikánsan magasabb a leányokéhoz képest (4,57 per 100 000 személy év). Az egyes megyékben az akut lymphoid leukémia incidenciák a leányoknál 2,81 és 5,27 per 100 000 személy év között, a fiúknál pedig 3,63 és 8,30 per 100 000 személy év közötti változtak.

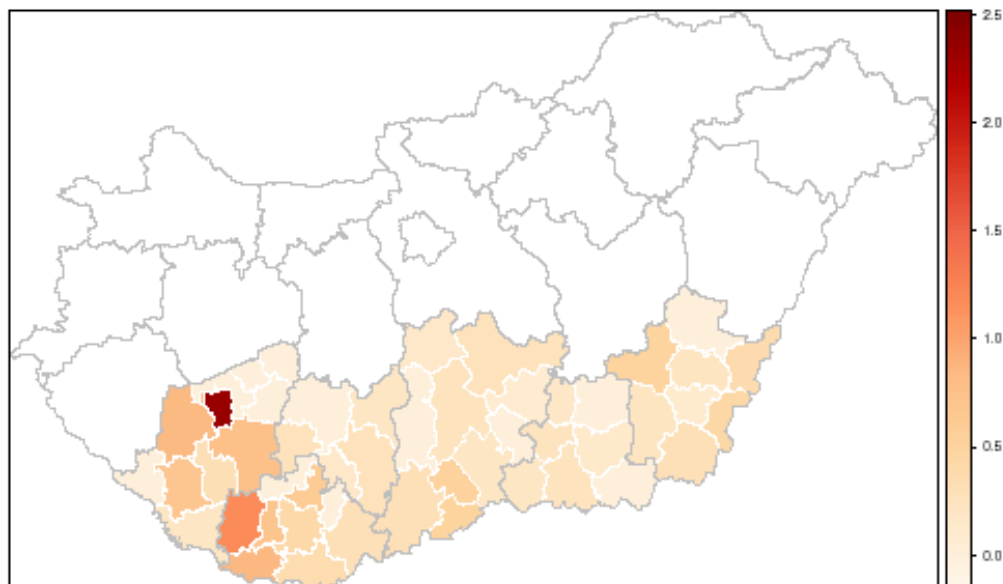
Az elemzéseket megyei és település szinteken végeztük. A Potthoff–Whittinghill módszerrel mindkét szinten (megyei és települési) szignifikáns akut lymphoid leukémia halmozódást találtunk a teljes öt év alatti populációban. A települések szintjén a teljes populációra ($p=0,0003$) vonatkozó szignifikáns térbeli akut lymphoid leukémia halmozódás a fiúbetegeknél ($p=0,003$) is megfigyelhető volt, de a leányoknál ($p=0,20$) ez nem volt kimutatható.

A megyei szintű elemzéseknél a teljes populációra vonatkozó akut lymphoid leukémiás esetek halmozódása szignifikáns ($p=0,04$) volt, de nemenkénti bontásban már nem találtunk betegség halmozódást.

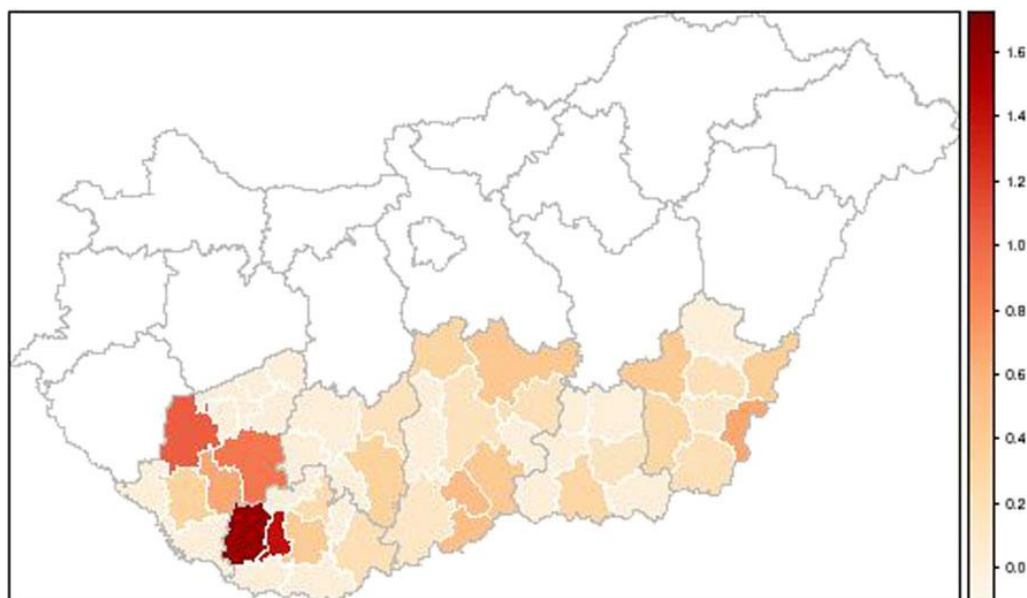
Az autokorrelációs vizsgálatok eredményei megerősítették a Potthoff–Whittinghill módszer eredményeit. Az összes akut lymphoid leukémiás esetre vonatkozóan a teljes megfigyelési időszakban szignifikáns térbeli autokorrelációt találtunk ($I=0,18$, $p=0,001$) (7A. ábra). A globális Moran ($I=0,14$) statisztika fiúknál szignifikáns ($p=0,028$) volt, leányoknál ($I=0,04$, $p=0,16$) nem.

A Dél-Magyarországon gyermekkori akut lymphoid leukémiával diagnosztizált fiúbetegek 5 000 személyre vonatkoztatott kumulatív incidencia-arányát a 7B.ábra mutatja be.

A



B



7. ábra A Dél-Magyarországon öt év alatt diagnosztizált akut lymphoid leukémiás megbetegedések 5 000 személyre vonatkoztatott kumulatív incidencia-aránya klaszterenként vizsgálva az összes gyermeknél(A), illetve fiúknál(B).

Kinlen és Balkwill leírták a gyermekkori leukémia okozta halálozások szignifikáns emelkedését a második világháború alatt skót izolált szigeteken –ahol csapatösszevonások voltak–, amely a háború utáni időszakban már nem tért el az országos aránytól [127].

Hasonlóan Labar és munkatársai a 1991-1995 között a jugoszláv-horvát háború alatt négy horvátországi megyében, ahol a magasabb volt a belföldi vándorlás, szignifikáns gyermekkori leukémia incidencia-emelkedést találtak [128].

A belföldi vándorlások, illetve a népességkeveredés okozta kockázat vizsgálata a gyermekkori leukémia kialakulásában közvetlen módszer Kinlen hipotézisének tesztelésére. Az egyesült királysági tanulmányok [129-135] mellett szignifikáns összefüggést írtak le a gyermekkori leukémia és a belföldi vándorlások között Franciaországban [21], Kanadában [20,136] és Hongkongban [19] is. Dockerty és munkatársai Új-Zélandon azonban nem találtak szignifikáns emelkedést a gyermekkori leukémia incidenciája és a belföldi vándorlások közt [137]. Dél-Magyarországon a belföldi vándorlás mértéke alacsonyabb, mint például az Egyesült Királyságban, eredményeink mindemellett megerősítik Kinlen hipotézisét.

Meg kell jegyeznünk, hogy Kinlen elsősorban a ritkán lakott vidéki környezetre vonatkozó belföldi vándorlások hatását hangsúlyozza a gyermekkori leukémia kialakulásában, amelyet mi nem tudtunk vizsgálni. Vizsgáltuk viszont a betegség térbeli halmozódást (klaszterképződést).

Számos tanulmány szignifikáns térbeli halmozódást (klaszterképződést) igazolt a gyermekkori leukémiás megbetegedéseknél az Egyesült Királyságban [138-139], Görögországban [140], Hongkongban [19] és Európa egyes területein [141]. Részleges halmozódást találtak Franciaországban [142], ugyanakkor Észak-Nyugat Anglia, Németország, Svédország területén nem igazolódott klaszterképződés a gyermekkori ALL esetek vizsgálata során [143-145].

A térbeli klaszter és autokorrelációs módszerekkel az adott betegség földrajzi megoszlására vonatkozó halmozódását vizsgálhatjuk, általában kisebb földrajzi területen jelentkező emelkedett betegségincidencia-halmozódás kimutatására. Eredményeink szignifikáns területi különbséget mutattak a gyermekkori akut lymphoid leukémia incidenciájában Dél-Magyarországon.

A szezonálisvizsgálatok igazolhatják a fertőzések vagy egyéb környezeti hatások (pl. növényvédő szerek) szerepét egy betegség etiológiájában. Amennyiben a behatások az évnek azonos szakaszában ciklikusan ismétlődnek, mintegy lokális epidémia jelentkezik, amelynek ritka következménye lehet az adott betegség (pl. a gyermekkori leukémia).

A születés körüli szezonálitásnál a fertőzés a születés körül, míg a diagnózis időpontjára vonatkozó szezonálitásnál a betegséget kiváltó fertőzés röviddel a diagnózist megelőzően történt.

Szignifikáns szezonalitást találtak a gyermekkori akut lymphoid leukémia kockázatára a diagnózis időpontjára vonatkozóan az Egyesült Államokban [146], Angliában [147-149], továbbá Sørensen és munkatársai Dániában nemcsak a diagnózis, de a születés körüli időpontokban is [150].

Feltbower és munkatársai vizsgálták a gyermekkori daganatos megbetegedések periodikus ismétlődését Anglia három régiójában: Cumbriában, Észak-Kelet Angliában és York megyében. Mindhárom régióban szignifikáns szezonalitást találtak az akut lymphoid leukémiás megbetegedések kialakulása és a születés körüli környezeti hatások között az 1-6 éves korosztálynál. A ciklust leíró trend maximuma a téli hónapokra eset a cumbriai (február) és az észak-kelet angliai (március) betegeknél, ezzel ellentétben szeptemberi maximum volt megfigyelhető York megyében. Más gyermekkori daganatos betegségeknél, illetve a diagnózis időpontjára vonatkozólag nem találtak szignifikáns szezonalitást [151]. Mindemellett szignifikáns születés körüli szezonalitást írtak le az Egyesült Államokban is [152].

Magyarországon is készült szezonálisvizsgálat a 0-18 év között leukémiával diagnosztizált betegeknél, de nem találtak szignifikáns ciklikusságot sem a születés körül, sem a diagnózis időpontjában [153].

Munkánkban a diagnózis körüli időpontban nem találtunk szignifikáns szezonalitást az öt évnél fiatalabb akut lymphoid leukémiával diagnosztizált gyermekeknél, de a születés időpontjára vonatkozólag szignifikáns szezonális volt megfigyelhető februári és augusztusi maximumokkal. A dupla periódusú modell eredményei a fertőzések kockázatát mutatják, mert a mérsékelt éghajlati öv időjárásában a téli időszakban az influenza, parainfluenza és respiratory syncytial vírus infekciók gyakoriak, a nyári időszakban pedig gasztrointesztinális fertőzések [154].

Mindhárom tanulmányunkban nemként eltérő eredményeket kaptunk, amelyek részben magyarázhatják a fiúknál megfigyelt magasabb betegségincidenciát. Elsőként alkalmaztuk ezeket az epidemiológiai modelleket nemkénti bontásban, azonban további nemekre vonatkozó etiológiai vizsgálatok szükségesek a gyerekkori akut lymphoid leukémia kialakulásának megismerésére.

Az eddigi eredményeink alapján a környezeti hatások szerepe a születés körül meghatározónak számít az akut lymphoid leukémia kialakulásában, de az alkalmazott modellekkel a fertőzés pontosan nem azonosítható, ezért további vizsgálatokat végeztünk.

5.3.A légúti fertőzések mint lehetséges etiológiai tényezők hatásának vizsgálata a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásában

Már korábban feltételezték a fertőzéseket a gyermekkori leukémia etiológiai faktoraként és publikációk számoltak be szignifikáns összefüggésekről a gyermekkori leukémia és az anyai terhesség alatti infekciók között [155-156]. Hakulinen és munkatársai az 1957-ös “Ázsiai típusú” influenzajárványhoz kapcsolódó anyai fertőzés és azt követő időszakban jelentkező csecsemőkori leukémiás esetek között találtak szignifikáns összefüggést [157]. További epidemiológiai vizsgálatok azt sugallják, hogy a pre- és perinatalis infekciós expozíciók mutathatnak összefüggést a gyermekkori akut lymphoid leukémia kockázatával, de az adatok ellentmondásosak [158-162]. Bithell és munkatársai egy gyermekkori rákregiszter (Oxford Survey of Childhood Cancers) adatainak retrospektív elemzése során szignifikáns összefüggést találtak a terhesség alatti influenzafertőzés és a későbbi gyermekkori leukémiás megbetegedések előfordulása között [156]. Ugyanakkor Randolph és kollégái, valamint Curnen munkacsoportja nem talált kapcsolatot a terhesség alatti influenzafertőzések és a gyermekkori leukémia vonatkozásában [158-159]. Másfelől Kwan és munkatársai az akut lymphoid leukémia kockázatának emelkedését igazolták influenzával fertőzött anyák gyermekeinél [160].

Néhány tanulmány egyéb fertőzések (kanyaró, bárányhimlő és skarlát) és a gyermekkori malignitások közti összefüggéseket is vizsgálta, de az adatok ezekben az esetekben is ellentmondásosak [163-164].

Két független populációban –Észak-Anglia és Dél-Magyarország– vizsgáltuk néhány fertőzés szerepét a gyermekkori leukémia etiológiájában, ahol az észak-angliai tanulmány módszertanát felhasználva végeztük a dél-magyarországi elemzéseket.

5.3.1. Egyes gyermekkori tumoros megbetegedések fertőzőes eredetének vizsgálata Észak-Kelet Angliában

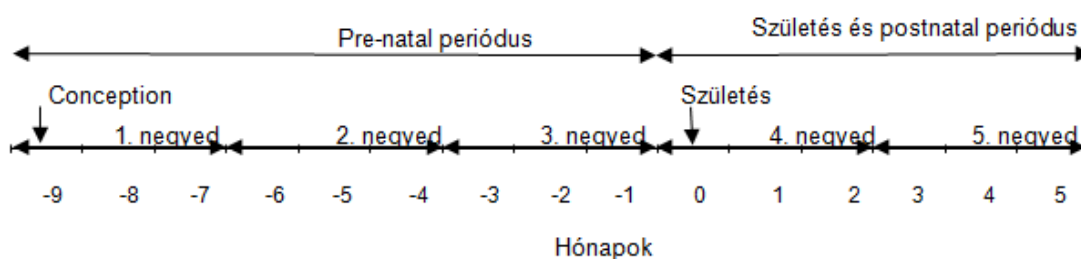
Fertőzések szerepét vizsgálatuk gyermekkori leukémia és egyes lágyrésztumorkok kialakulásának kockázatára Észak-Kelet Angliában 1975-1986 között.

Összefüggést kerestünk néhány cseppfertőzés útján terjedő születés körüli betegségek (kanyaró, szamárköhögés, fertőző agyhártyagyulladás és skarlát) és a gyermekkori leukémia, illetve egyes lágyrésztumороk kialakulásában.

A vizsgálatba 1975. január 1. és 1986. december 31. között Észak-Kelet Angliában született, és a 15. életévüket még be nem töltött gyermekek kerültek be (alappopuláció), illetve azon gyermekek, akiknél a daganatos megbetegedést 2001. december 31-ig, a 15. életévük betöltése előtt diagnosztizálták. Ismert volt a betegek születési dátuma, a betegség diagnosztizálásának időpontja és helye, valamint a gyermek neme és a lakóhelye. A születési adatokat a Regionális Egészségügyi Hivatal (Regional Office of Department of Health Newcastle-upon-Tyne, Egyesült Királyság) bocsátotta rendelkezésünkre.

A jelentésköteles fertőző betegségek számát az éves statisztikai évkönyvekből gyűjtöttük ki hetenkénti és területi bontásban. A Regionális Egészségügyi Hivatalától kaptunk adatokat a vizsgált időszakban légúti fertőzések (ICD8:460-466, 470-474, 480-486; ICD9: 460-466, 480-480.6) következtében elhunyt esetekről (halálozás időpontja, helye, diagnózis kód) is. A logisztikus regressziós elemzéseket 0-6 éves, 7-14 éves és 0-14 éves korcsoportos bontásban végeztük.

A pre- és posztnatális periódusokat a 8. ábrán látható módon definiáltuk negyedéves időszakos bontásban. A fertőzések számát először születési hónap szerint összesítettük, majd ebből képeztük az előző, a fogantatástól számított 9 havi, illetve a születést követő (6 havi) időszakokra vonatkozó fertőzéseket és végül a negyedéves (3 havi) összesítéseket.



8 ábra. Pre- és posztnatális periódusok a születéskörül

A betegségek összesített incidenciáját 100 000 személyi évre vonatkoztatva látható a 17. táblázatban foglaltuk össze.

17. táblázat. A daganatos megbetegedések gyakorisága és incidenciája per 100 000 személyi év

Életkor (év)	Korcsoport					
	0-14		0-6		7-14	
	Eset-szám	Incidencia	Eset-szám	Incidencia	Eset-szám	Incidencia
Diagnosztikus csoportok						
Leukémia és non-Hodgkin lymphoma	254	4,2	161	5,7	93	2,9
Hodgkin-kór	34	0,6	7	0,3	27	0,8
Agyi-, gerincvelő- tumor	161	2,7	87	3,1	74	2,3
Neuroblasztoma	46	0,8	43	1,5	3	0,1
Egyéb lágyrész tumor	158	2,6	79	2,8	79	2,4
Összes lágyrész tumor	653	10,8	377	13,3	276	8,5

A gyermekkori Hodgkin-kór kialakulása és a 4. negyedben fellépő kanyarófertőzés esetén találtunk szignifikáns összefüggést (EH:2,3 95%KI [1,3-4,2]). Nem találtunk kimutatható összefüggést a leukémia és non-Hodgkin lymphoma kialakulása, és a fertőzőbetegségek között. Továbbá nem vizsgáltuk a kapcsolatot az 1-6 éves gyermekeknél, akiknél korábbi tanulmányban szignifikáns szezonalitást találtak [151]. Eredményeink megerősítették a Hodgkin-kór fertőzőes eredetét [161], azonban nem találtunk bizonyítékot a leukémia kialakulása és a születés körül szerzett fertőzés kapcsolatára.

5.3.2. A légúti fertőzések mint lehetséges etiológiai tényezők hatásának vizsgálata a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásában Dél-Magyarországon

Magyarországon az egyes légúti betegségek okozta halálozás esetén pontosabb bejelentésre számíthatunk, ezáltal a légúti megbetegedések hatását indirekt módon mérhetjük. Mivel az évenkénti légúti betegségek okozta halálozási esetszámok rendelkezésre álltak ezért vizsgáltuk ezen infekciók okozta halálozás és a hét éves kor alatt jelentkező gyermekkori akut lymphoid leukémia közötti összefüggések epidemiológiai modellezése volt Dél-Magyarországon.

A vizsgálatba a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat regiszter adatbázisa alapján azok a 7 éves kor alatti gyermekek adatai kerültek be, akik 1981-2000 között születtek, és akiknél 2008. december 31. előtt diagnosztizáltak akut lymphoid leukémiát Szegeden vagy Pécsen.

Az éves halálozási adatok Magyarországon szintén megye szinten voltak elérhetőek. Az influenza okozta halálozás (BNO-9: 487, BNO-10: J10-J11) mellett a krónikus bronchitis okozta halálozást (BNO-9: 490-496, BNO-10: J41-J42) és a tüdőgyulladás okozta halálozást (BNO-9: 480-486, BNO-10: J12-J18)) is figyelembe vettük. A hivatalosan publikált légúti megbetegedések okozta nemek szerinti halálozási gyakoriságokból extrapoláltuk a megyei esetszámokat nemekre vonatkozóan. A légúti megbetegedésekben elhalálozott esetekkel becsültük a légúti fertőzések súlyosságát a populációban, mivel megbízható, közvetlen adat a légúti megbetegedések morbiditására vonatkozóan nem álltak rendelkezésünkre.

Poisson regresszió alkalmazásával modelleztük a malignus betegség kockázata és a becsült légúti infekciók közötti összefüggést. Az elemzések megyei szinten történtek a teljes, illetve nemek szerinti populációs adatok felhasználásával. Az akut lymphoid leukémiás esetek analízisét a következő életkori kategóriákba csoportosítva végeztük: csecsemőkorban, 0-6 éves, 1-5 éves, 2-5 éves és 2-6 éves kor között (a gyermekkori heveny lymphoid leukémia megbetegedési incidenciája csúcsának megfelelően).

A vizsgálatba 176 akut lymphoid leukémiával diagnosztizált, 0-6 éves korú gyermek (92 fiú (52,3%) és 84 leány (47,7%)) került bevonásra Dél-Magyarországon. Nyolc betegnél (öt fiú, három leány) a betegséget csecsemőkorban diagnosztizálták. A húsz éves periódusban (1981-2000) a két régióban 547 034 élve születés történt. Az akut lymphoid leukémia összesített incidenciaránya a 0-6 éves gyermekek körében 5,37 per 100 000 személy év volt. Az akut lymphoid leukémia gyakorisága a diagnózis időpontjában 2-5 éves kor között volt a legmagasabb (18.táblázat).

18. táblázat. A gyermekkori akut lymphoid leukémia életkori megoszlása a teljes beteganyagon, illetve nemenkénti megosztásban

	Fiúk	Leányok	Összes
1 éves kor alatt	5	3	8
1 éves $\leq$ életkor < 2 éves	11	8	19
2 éves $\leq$ életkor < 3 éves	15	19	34
3 éves $\leq$ életkor < 4 éves	23	17	40
4 éves $\leq$ életkor < 5 éves	21	19	40
5 éves $\leq$ életkor < 6 éves	10	8	18
6 éves $\leq$ életkor < 7 éves	7	10	17
Összes	92	84	176

19.táblázat Poisson regresszióval becsült akut lymphoid leukémia (ALL) kockázata (esélyhányados (EH) és 95% konfidencia intervallum (95%KI) a krónikus légúti és tüdőgyulladásban elhunytak arányának függvényében, a teljes gyermek, a fiú, illetve a leány populációra vonatkozóan.

Fertőzés típus	Életkor az ALL diagnózisakor	EH	95%	KI	p-érték
Összes gyermek					
krónikus légúti tüdőgyulladás	megbetegedés				
	0-6 éves	1,001	0,998	1,002	0,122
	2-5 éves	1,002	1,001	1,003	0,035
	2-6 éves	1,002	1,001	1,003	0,033
	0-6 éves	1,005	0,997	1,013	0,195
	2-5 éves	1,013	1,003	1,023	0,010
	2-6 éves	1,019	1,001	1,02	0,025
Fiúk					
krónikus légúti tüdőgyulladás	megbetegedés				
	0-6 éves	1,002	0,998	1,005	0,312
	2-5 éves	1,002	0,998	1,006	0,276
	2-6 éves	1,002	0,998	1,006	0,194
	0-6 éves	0,996	0,989	1,002	0,210
	2-5 éves	1,000	0,997	1,002	0,954
	2-6 éves	1,000	0,997	1,002	0,931
Leányok					
krónikus légúti tüdőgyulladás	megbetegedés				
	0-6 éves	1,004	0,998	1,006	0,327
	2-5 éves	1,004	0,999	1,008	0,080
	2-6 éves	1,003	0,998	1,007	0,174
	0-6 éves	1,005	0,99	1,027	0,362
	2-5 éves	1,018	0,999	1,036	0,073
	2-6 éves	1,013	0,994	1,036	0,166

Megfigyeléseink alapján a krónikus légúti betegségek okozta halálozás szignifikáns kockázatot jelent a gyermekkori akut lymphoid leukémia előfordulására a 2-5 éves ($p=0,035$) és a 2-6 éves korú gyermekek ($p=0,033$) körében. Hasonlóképpen az akut lymphoid leukémia előfordulás kockázatának szignifikáns emelkedését észleltük a tüdőgyulladás okozta halálozással összefüggésben a 2-5 éves korú gyermekek ($p=0,010$) és a 2-6 éves korú gyermekek ($p=0,025$) között (19. táblázat).

Ugyanakkor a nemenkénti elemzéseknél ezek a kockázatok csak a leányoknál bizonyultak közel szignifikánsnak ($p=0,08$), a fiúknál nem (19.táblázat).

Mindemellett a csecsemőkori akut lymphoid leukémia előfordulásának szignifikánsan emelkedett kockázatát találtuk magas influenza mortalitás esetén (EH: 1,05; 95%KI[1,01 – 1,10]; $p=0,012$), amelyet leányoknál is észleltük (EH:1,22 95%KI[1,05 – 1,42]; $p=0,009$), de fiúknál nem (EH: 0,91 95% KI [0,65 – 1,26]; $p=0,56$)).

A fiúknál magasabb gyermekkori akut lymphoid leukémia incidenciát többen megfigyeltek [166-167]. Eredményeink alapján kimondható, hogy a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásának nemenként eltérő a kockázata. A légúti fertőzések okozta szignifikáns kockázat figyeltünk meg a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásában a 2-6 éves korcsoportban. Leányoknál a korábbi szezonalitással (novemberi maximum) összefügghet a légúti betegségek okozta akut lymphoid leukémia kockázat, azonban fiúknál nem találtunk összefüggést a légúti fertőzések és az akut lymphoid leukémia kockázata között.

Petridou és munkatársai [168] 0-4 éves leukémiás gyermekeknél találtak összefüggést a betegség kialakulása és a vírusfertőzés okozta szérumszeropozitivitás között, de 5 év feletti gyermekeknél az Epstein-Barr, humán herpesz vírus 6, *Mycoplasma pneumoniae* és Parvovirus B19 fertőzések következtében kialakult szeropozitivitás védő hatásának bizonyult. Kroll és munkatársai az 1974-2000 közti időszakban a gyermekkori leukémiák incidenciájának változása és az influenzajárványok közti kapcsolatot vizsgálták, és megállapították, hogy a fertőzések következményeként kialakulhatnak akut lymphoid leukémiás megbetegedések [169]. Eredményeink alapján a légúti fertőzések megnövelik a heveny lymphoid leukémia kialakulásának kockázatát, de hatását nem lehet bizonyítottnak tekinteni. A születés körüli fertőzések közvetlen kockázatát a betegség kialakulásában csak az 1 év alatti leányoknál tudtuk kimutatni, és a megfigyelt 3 eset nem elegendő, hogy bizonyítsa Kinlen hipotézisét.

A dél-magyarországi vizsgálat 20 éves időtartama hosszabb volt, mint a 12 éves észak-kelet angliaié, és csak akut lymphoid leukémiával diagnosztizált gyermekeket vontunk be a tanulmányba. Az észak-kelet angliai tanulmánnyal szemben itthon a légúti fertőzések hatását az akut lymphoid leukémia kockázatára az összes 7 év alatti gyermekre vonatkozóan nem tudtuk kimutatni, csak a 2-5 év és 2-6 év közöttiekre, a gyermekkori akut lymphoid leukémia incidencia csúcsának megfelelően. A már korábban említett észak-kelet angliai szezonális vizsgálatban az 1960-1995 közötti időszakban szintén az 1-6 éves akut

lymphoid leukémiával diagnosztizált gyermekeknél találtak szignifikáns szezonalitást márciusi maximum értékkel.

5.4.A gyermekkori leukémiás megbetegedések incidenciái és túlélési mutatói

A gyermekkori daganatos megbetegedések gyakorisága a felnőttkori malignus betegségek számához viszonyítva lényegesen alacsonyabb, átlagosan évi mintegy 230-240 új eset figyelhető meg, azonban incidenciájuk évente 1,5–2%-kal emelkedik [170-171]. A gyermekkori daganatos megbetegedések képezik a leggyakoribb halálokot 15 éves kor alatt (1–14 év között) [172].

A gyermekkori leukémiás megbetegedések emelkedő incidenciáját írták le Draper és munkatársai az 1953-1991 közötti időszakra Angliára és Walesre [173], illetve Gurney és munkatársai 1974-1991 között az Egyesült Államokra vonatkozóan [174]. Hasonlóan emelkedett a gyermekkori leukémiás megbetegedések incidenciája Európában is, amelynek mértéke 1980-1986 között átlagosan 0,6%, 1987-1989 között 0,4% volt [175-176]. Az emelkedés az 1-4 éves korosztálynál volt a legmarkánsabb. Dél-Magyarországon a 7 év alatti akut lymphoid leukémia incidenciájának alakulásában 1981-2000 között konstans trendet találtunk (RR: 0,98 95%KI[0,95-1,00]; $p=0,07$). Továbbá a betegség dél-magyarországi 4,9 per 100 000 személyi év incidenciája a 0-4 éves gyermekeknél azonosnak tekinthető az Angliában és Walesben 1981-1990 között megfigyelt 5,2 per 100 000 személyi év incidenciával [177-178].

Az EUROCORE-5 munkacsoport vizsgálatában 2005-2007 között a kelet-európai országokban (Bulgária, Észtország, Litvánia, Lengyelország, Lettország, Magyarország és Szlovákia) 15 évnél fiatalabb akut lymphoid leukémiás betegek átlagos ötéves túlélése (80,3%) a legalacsonyabb volt Európában, mely országok közül a legmagasabb túlélési arány Lengyelországban (85%) volt megfigyelhető [179]. A magyarországi akut lymphoid leukémiás gyermekek ötéves túlélése értéke (81%) az európai átlagnál (87,6%) alacsonyabb volt, de azonos volt a spanyolországi, és magasabb a portugáliai akut lymphoid leukémiás gyermekek túlélésével. Az általunk vizsgált populációban 83,3% volt az ötéves túlélési arány, és nem volt nemi eltérés sem (nem publikált megfigyelés). A Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekonkológiai Szekciója tagjainak erőfeszítése révén a leukémiás megbetegedésekben szenvedő gyermekek hazánkban hasonló gyógyulási arányra számíthatnak, mint Európa fejlett iparú országában.

A Magyar Gyermekleukémia Terápiás Munkacsoport 1971 óta végzi a gyermekkori leukémiás betegek regisztrálását, egységes kivizsgálását, gyógykezelését, gondozását és utánkövetését. Európában a harmadik országos gyermekonkológiai regiszterként jött létre a Magyar Gyermek Tumor Regiszter. A Munkacsoportból fejlődött ki a Gyermekonkológiai Hálózat, amely jelenleg a Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekonkológiai Szekciójaként (GYOSZ) működik, és 1973 óta feladatkörét valamennyi gyermekkori rosszindulatú daganatos megbetegedésre kiterjesztette [171-172, 180].

A betegeket a gyermekonkológiai centrumokban egységes irányelvek szerint kezelik. Az egyes központok Budapesten és az ország további öt regionális centrumában helyezkednek el. (Miskolc, Debrecen, Szeged, Pécs és Szombathely).

Fontos és gyakorlati jelentőségű a szekunder prevenció e ritka kórképekben, mert a megelőzést többnyire csak a fokozott figyelem és a daganat korai észlelése jelenti. A korai diagnózisnak gyermekkorban különös jelentősége van, mivel a daganatok gyorsabban növekednek és hamarabb adnak áttétet is, mint felnőttkorban [181]. A daganatos betegségek lényegesen jobban gyógyíthatók, ha korai stádiumban fedezik fel azokat. Ez látható volt a neuroblastomás betegeknél is, ahol kezdeti és előrehaladott állapotaiban diagnosztizált esetek túlélése jelentősen eltért. Enzsöl és munkatársai megállapították, hogy mind neuroblastomában, mind Ewing-szarkómában a 30 napon túli diagnózis negatívan befolyásolta a daganat prognózisát [182].

A daganatos betegségek korai diagnosztizálására lehetőség lenne a csecsemő- és gyermekkorban előírt kötelező orvosi vizsgálatok alkalmával. Nagyobb hangsúlyt kellene fordítani a kötelező orvostovábbképzések során arra, hogy az orvosok a gyermekek vizsgálása során gondoljanak a malignus betegség lehetőségére is, és a szülők tájékozottságát is növelni kellene ismertető füzetek terjesztésével, hogy a szülők megismerhessék a daganatos betegségek lehetséges tüneteit [124, 182]. Angliában például jelentős összegeket fordítottak a szülők tájékoztatására ismertető füzetek terjesztésével [183].

A primer prevenció lehetőségei között említhetjük a dohányzás kerülését a szülők, és természetesen a gyermekek részéről is [171]. Egyes kutatásokban kimutatták az anyatejes táplálás védő hatását a gyermekkori leukémia kialakulásában [184-187], de vannak publikációk, amelyek ezt nem tudták megerősíteni [187-188].

A gyermekkorban meggyógyított rákos betegek előtt sokkal hosszabb aktív élettartam áll, mint a felnőttkorban meggyógyultak előtt.

6. DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEK MAGYARORSZÁGON

A halálteki struktúrában a vezető szerep változatlanul a szív- és érrendszeri betegségeké maradt, azonban az elmúlt évtizedekben csökkent a keringési rendszer okozta halálozások aránya, és emelkedett a daganatos megbetegedéseké. E két haláltek miatt következett be az összes halálozás több mint háromnegyede (76%) 2013-ban és 2014-ben (szív- és érrendszeri betegségek: 49,7%, daganatos megbetegedéseké: 26,3%) [4-6, 190]. Az összes halálozás halálteki sorrendjével szemben a 40–59 éves korcsoportban mindkét nem esetében a daganatos megbetegedések okozta halálozások a leggyakoribbak és megelőzik a keringési rendszer okozta halálozásokét. 2013-ban 7 110 daganatos és 5 045 keringési rendszeri betegség okozta halálozás történt a 40–59 éves korcsoportban, míg 2014-ben rendre 6 708, illetve 4 948 halálozás [3].

6.1. Halálozási trendek az emésztőszervek rosszindulatú daganatos megbetegedéseiben Magyarországon

Az emésztőrendszeri daganatos betegségek évenkénti halálozási arányainak változásait leíró trendeket vizsgáltunk ökológiai tanulmányban, a teljes populációban, illetve nemekre vonatkozóan.

Az adatokat a KSH Demográfiai Évkönyveiből gyűjtöttük ki. A BNO-10 kódrendszer alapján a halálesetek a következő bontásban voltak megadva: nyelőcső rosszindulatú daganata (C15), gyomor rosszindulatú daganata (C16), vastagbél (C18), végbél, szigmabél, végbélnyílás rosszindulatú daganata (C19-C21), máj rosszindulatú daganata (C22), epehólyag, epeutak rosszindulatú daganata (C23-C24), hasnyálmirigy rosszindulatú daganata (C25). A nyelőcső-, vastag- és végbél-, illetve gyomorrák halálozási számok 1963-tól álltak rendelkezésre, míg a máj, epehólyag és hasnyálmirigy daganatos halálozások 1979-től lettek publikálva. A halálozási és népesség megoszlási adatok nemenként és kor szerinti bontásban voltak megadva, melyekből a következő korcsoportokat definiáltuk: 0-14 éves, 15-39 éves, 40-59 éves, 60-69 éves, 70-79 éves és 80 éves vagy idősebb. A kor szerint direkt standardizált halálozási hányados mutatókat (SHH) a világ standard populációja alapján számoltuk és használtuk az elemzésekben.

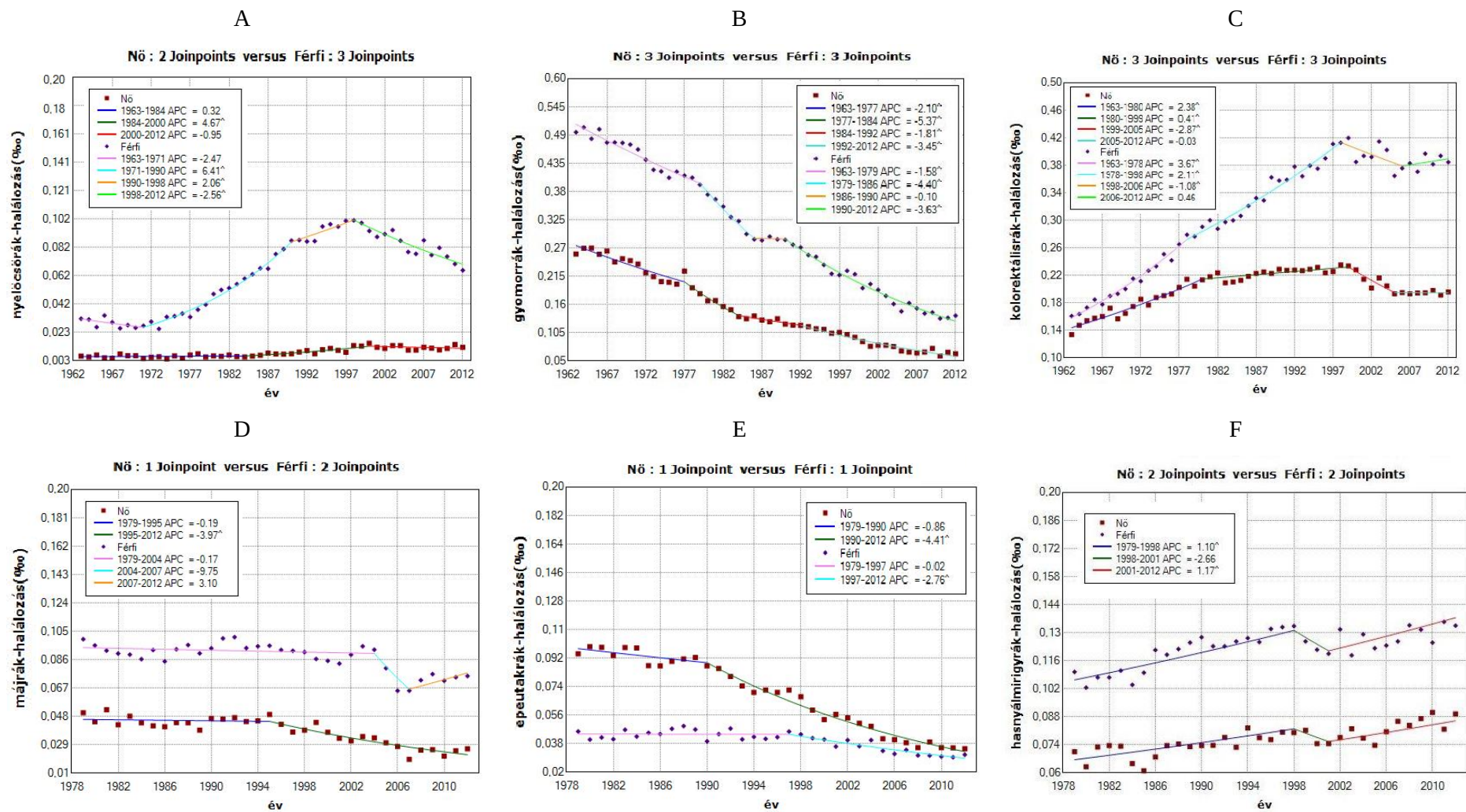
A trendeket negatív binomiális, illetve joinpoint regresszióval vizsgáltuk. Ezen betegségek gyermekkorban nagyon ritkán fordulnak elő, ezért az elemzéseknél csak a 15 éves vagy

idősebb korban bekövetkezett halálozási eseteket használtuk, a 0-14 éves korosztályt nem vettük figyelembe.

20. táblázat. Emésztőszervi daganatos megbetegedésekben elhunytak száma és kor-szerint direkt standardizált halálozási hányados mutatók (SHH) a vizsgált időszakban Magyarországon.

1963-2012				1979-2012		
	nyelőcső- daganat	gyomor- daganat	vastagbél-, végbél- daganat	máj- daganat	epe, epe- utak- daganat	hasnyál- mirigy- daganat
Összesen	Megfigyelt 23 164	halálozások 159 265	száma 193 432	Megfigyelt 31 526	halálozások 32 015	száma 52 361
Kor						
0--14	0,0000	0,0001	0,0001	0,0002	0,0000	0,0000
15-39	0,0006	0,0048	0,0058	0,0010	0,0003	0,0013
40-59	0,0165	0,0460	0,0525	0,0109	0,0069	0,0186
60-69	0,0089	0,0560	0,0630	0,0116	0,0101	0,0182
70-79	0,0049	0,0632	0,0748	0,0117	0,0132	0,0189
80+	0,0022	0,0366	0,0539	0,0063	0,0100	0,0121
SHH(‰)	0,0331	0,2067	0,2501	0,0416	0,0405	0,0689
Férfi	Megfigyelt 19 486	halálozások 94 075	száma 98 899	Megfigyelt 19 068	halálozások 8 752	száma 26 627
Kor						
0--14	0,0000	0,0001	0,0002	0,0002	0,0000	0,0000
15-39	0,0010	0,0053	0,0062	0,0012	0,0003	0,0016
40-59	0,0307	0,0650	0,0634	0,0160	0,0051	0,0252
60-69	0,0176	0,0853	0,0829	0,0179	0,0069	0,0235
70-79	0,0102	0,0938	0,0984	0,0176	0,0090	0,0226
80+	0,0043	0,0511	0,0675	0,0081	0,0070	0,0130
SHH(‰)	0,0638	0,3005	0,3185	0,0610	0,0283	0,0860
Nő	Megfigyelt 3 678	halálozások 6 5190	száma 94 533	Megfigyelt 12 458	halálozások 23 263	száma 25 734
Kor						
0--14	0,0000	0,0001	0,0001	0,0001	0,0000	0,0000
15-39	0,0001	0,0043	0,0054	0,0008	0,0003	0,0009
40-59	0,0036	0,0286	0,0426	0,0063	0,0086	0,0125
60-69	0,0022	0,0333	0,0476	0,0068	0,0126	0,0140
70-79	0,0017	0,0441	0,0599	0,0078	0,0158	0,0165
80+	0,0012	0,0298	0,0475	0,0055	0,0114	0,0116
SHH(‰)	0,0088	0,1402	0,2031	0,0273	0,0488	0,0556

Összességében 23 164 nyelőcsőrák, 159 265 gyomorrák, 193 432 vastag- és végbélrák, 31 526 májrák, 32 015 epehólyagrák és 52 361 hasnyálmirigyrák halálozást regisztráltak Magyarországon a vizsgált időszakban. A vastag- és végbélrák volt a leggyakoribb halálok (20. táblázat), és legmagasabb éves SHH 0,2501‰ (95% KI 0,2489-0,2513).



9. ábra Az emésztőszervi daganatos halálozások nemenkénti alakulása Magyarországon.

Az 20. táblázatban látható az emésztőszervi daganatos megbetegedésekben elhunytak száma és a kor szerinti direkt SHH mutatók összesítve és nemek szerint a vizsgált időszakban Magyarországon.

A SHH 2012-ben nyelőcső-, gyomor-, vastagbél-, végbél-, máj-, epehólyag- és hasnyálmirigy- és esetén rendre 0,0783‰, 0,2027‰, 0,5803‰, 0,1015‰, 0,0659‰ és 0,2229‰ volt. A legmagasabb mortalitási mutatók a 70-79 éves korcsoportban voltak a nyelőcsőrák kivételével, ahol a legmagasabb mortalitás a 40-59 évesek között volt. A gyomor, vastagbél és végbél, illetve hasnyálmirigy- és esetén magas volt a halálozási arány a 40-59 éves és a 60-69 éves korosztályoknál is. (20. táblázat). A férfiaknál az epehólyagrak kivételével magasabb mortalitás volt, mint a nőknél, akiknél a gyomor- (RR:2,07, 95%KI[1,90-2,26]) és májrák (RR: 2,28, 95%KI[1,85-2,80]) kockázata több, mint kétszeres, a nyelőcsődaganat kockázata (RR:7,25, 95%KI[5,29-9,96]) több, mint hétszeres volt. A mortalitási mutatók változását láthatjuk nemenkénti bontásban a 9. ábrán.

A gyomor- és epehólyag-daganatok esetén a vizsgált időszakban, a nyelőcsődaganatoknál 1998-tól, csökkenő tendencia volt megfigyelhető a mortalitásban. Azonban a vastag-, és végbélrák-halálozás aránya 2007-től, a májrákhalálozás aránya 2006-tól ismét emelkedik. A hasnyálmirigy- és halálozásnál kisebb ingadozással emelkedő tendencia figyelhető meg.

Az emésztőrendszeri daganatos mortalitási tendenciák a nyelőcsődaganatok kivételével hasonlóan alakultak a férfiaknál, mint a nőknél. (9. ábra)

A gyomorrák előfordulása csökkent, így javultak a mortalitási mutatói, ennek hátterében az állhat, hogy egyre több friss zöldséget és gyümölcsöt fogyasztunk, amelyek általában védik a szervezetet a gyomorrakkal szemben [190-191] A gyomorrák azok közé a rosszindulatú daganatok közé tartozik, amelyek sokkal gyakoribbak a rosszabb életkörülmények között élők körében [192], de a *Helicobacter pylori* baktérium is hozzájárulhat a gyomorfekélyek, azok nyomán pedig a gyomorrák képződéséhez [27].

A vastagbél- és végbéldaganatok a második leggyakoribb rákbetegséget képezik nemcsak Magyarországon, de az egész világon is. Hazánkban évente közel 5 000 férfinél és 4 500 nőnél diagnosztizálják a betegséget. A férfiak nyers halálozási gyakorisága 1963 és 2003 között a négy évtized alatt 0,17 ‰-ről 0,58 ‰-re nőtt. A nők halandósága 2000-ig emelkedett, azután ha kismértékben is, de csökkent, 1963-ban 0,17‰ volt, 2000-ben 0,44‰. Az össznépeségben a vastagbél- és végbélrák nyers mortalitása az 1963-2012 közötti időszakban 0,17‰-ről 0,51‰-re nőtt.

A kockázati tényezők között első helyen a bélpolikokat említhetjük, de az alkoholfogyasztás, és a túlsúly is növeli a vastagbél- és végbélrák kockázatát [193-195]

Idősebb életkorban a rendszeres vastagbélscrürés, illetve a polipeltávolítás jelentősen csökkentheti a daganat gyakoriságát. Magyarországon a vastagbélscrürés 2004 óta modellprogramként működik, a teljes lakosságra egyelőre nem terjed ki, de kiterjesztése tervezett [196] A vastagbél- és végbélrák jól gyógyítható, amennyiben a korai stádiumban diagnosztizálják, és kezdik el a beteg kezelését. Az OECD 34 országára kiterjedő 2012-ben végzett vizsgálatban szignifikáns kapcsolatot találtak a WHO kritériumok alapján definiált egészségügyi ellátó rendszer minősége és a kolorektálisrák mortalitás/incidencia hányadosa között [197] Magyarország egészségügyi ellátó rendszere 31. volt – megelőzve Törökországot, Észtországot és Romániát – a 34 OECD ország rangsorában, a mortalitás/incidencia hányadosa pedig a 7. legmagasabb volt. Azok az országok mutatói voltak kedvezőbbek, ahol az egészségügyi ellátás része a szervezett vastagbél- és végbélrákscrürés.

A férfiak hasnyálmirigyrák okozta halálozása (0,162‰) Magyarországon a legmagasabb az Európai Unió országai között, Európában csak Macedóniában (0,175‰) volt magasabb 2012-ben [26].

A 40-59 éves korosztálynál szignifikánsan emelkedő trend volt férfiaknál a nyelőcső-, és hasnyálmirigyrák okozta (RR:1,009 95% KI[1,007-1,012]; $p < 0,001$) halálozásban. Ezen daganattípusoknál a dohányzás és az alkoholfogyasztás kiemelt kockázati tényező [198-200].

6.2. Halálozási trendek női rosszindulatú daganatos megbetegedésekben

A halálozási adatokat a Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai Évkönyveiből gyűjtöttük ki. A betegségek nemzetközi osztályozására használt 10. revízió (BNO-10) szerinti besorolás alapján a női nemi szervi rosszindulatú daganatok és emlőrákos betegeknek a négy vizsgált kategória a következő volt: a női mell (C50) rosszindulatú daganata, a méhnyak (C53) rosszindulatú daganata, a petefészek (C56) rosszindulatú daganata, és a méhtest (C54), illetve a méh nem meghatározott részének rosszindulatú daganata (C55). Az éves adatok korcsoportos bontásban voltak megadva, amelyből a halálozási és népességi adatokat a következő korcsoportokba vontuk össze: 0-14 év, 15-39 év, 40-59 év, 60-69 év, 70-79 év, és 80 év felett, majd ezek alapján meghatároztuk a korszpecifikus halálozási arányokat.

A világ standard népességét felhasználva standardizáltuk a halálozási mutatókat a halandóság összehasonlításának céljából, amellyel a magyar női populáció életkor-összetételének eltéréséből adódó zavaró hatást küszöböltük ki.

Az évenkénti standardizált adatok alapján a vizsgált 35 évben megfigyelhető trendet joinpoint regresszióval vizsgáltuk.

21. táblázat. Korcsoportos és kor-standardizált (SHH) halálozási hányadosok (‰) a női nemi szervi rosszindulatú daganatok és emlőrákos betegeknél Magyarországon.

Korcsoport	Kor- specifikus			
	Mellrák- halálozás (‰)	Méhnyakrák- halálozás (‰)	Méhtestrák- halálozás (‰)	Petefészekrák- halálozás (‰)
0-14	0,00000	0,00000	0,00029	0,00010
15-39	0,03455	0,02832	0,00957	0,00528
40-59	0,43089	0,13999	0,12579	0,0655
60-69	0,82666	0,18776	0,29076	0,22772
70-79	1,21618	0,24653	0,41397	0,41701
80-	2,02507	0,29010	0,48153	0,62119

Korcsoport	Standardizált	halálozási	hányados	
	Mellrák halálozás	Méhnyakrák halálozás	Méhtestrák halálozás	Petefészekrák halálozás
0-14	0,00000	0,00000	0,00002	0,00007
15-39	0,01360	0,01115	0,00208	0,00377
40-59	0,09717	0,03157	0,01477	0,02836
60-69	0,05522	0,01254	0,01521	0,01942
70-79	0,04536	0,00920	0,01555	0,01544
80-	0,03119	0,00447	0,00957	0,00742
SHH	0,24254	0,06893	0,05721	0,07449

Összességében 74 920 mellrák, 18 610 méhnyakrák, 22 885 méhtestrák és 19 472 petefészekrák halálozás történt Magyarországon az 1979-2013 időszakban. A betegségekre vonatkozó nyers halálozási mutató mellrákhalálozásnál 0,39661‰, méhnyakrák-halálozásnál 0,09916‰, méhtestrák-halálozásnál 0,12193‰, petefészekrák esetén pedig 0,10291‰ volt. Mellrákhalálozásnál volt legmagasabb a direkt standardizálással számított halálozási index-érték (0,24254‰), amely méhnyakrák-halálozásnál 0,06893‰, méhtestrák-halálozásnál 0,05721‰ és petefészekrák-halálozásnál 0,07449‰ volt.

A legmagasabb korszpecifikus mortalitás a 80 évesnél idősebb korosztálynál volt megfigyelhető, azonban a direkt standardizálást követően a vizsgált betegségekre vonatkozó legmagasabb mortalitási index a 40-59 éves korcsoportnál volt (21. táblázat).

Az éves adatok alapján a legalacsonyabb korstandardizált mellrák okozta halálozási arány Magyarországon 0,19557‰ 2009-ben, a legmagasabb 0,27751‰ 1994-ben volt. A változásokat lineáris trenddel nem lehetett jellemezni. A joinpoint regressziós modellillesztéssel 1979-1998 között szignifikáns emelkedést, 1998-2009 között szignifikáns csökkenést, ezt követően pedig nem szignifikáns emelkedést találtunk.

A rosszindulatú méhnyakdaganat okozta korstandardizált halálozási arány 0,04553‰ és 0,09571‰ között változott. A legmagasabb 1982-ben volt, azóta szignifikánsan csökkenő tendenciát mutat (RR: 0,981 95% KI [0,968-0,993]; $p = 0,003$).

A méhtestrák okozta halálozás az 1979-es 0,09332‰-ről 2009-re 0,02961‰-re szignifikánsan csökkent (RR: 0,968, 95% KI [0,954-0,981] $p < 0,001$).

A petefészekrák halálozás 0,08905‰-ről (1980) 0,06113 ‰-re csökkent 2009-ben, ezt követően nem szignifikánsan emelkedett. (10. ábra).

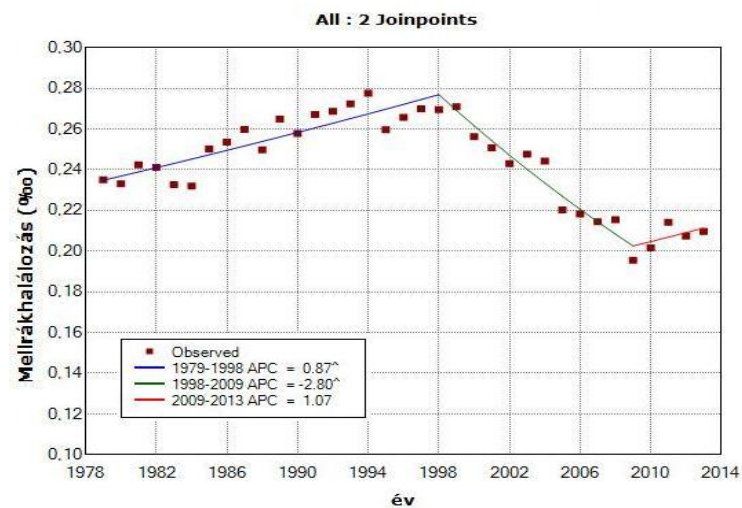
6.2.1. Szezonális trendek

A szezonális vizsgálatához az adott évben bekövetkezett halálesetek hónapok szerinti megfigyelt gyakoriságait használtuk. A naptári év 12 hónapjára vonatkozó adatokat havonként összegezve alkalmaztuk a ciklikus modellezésben.

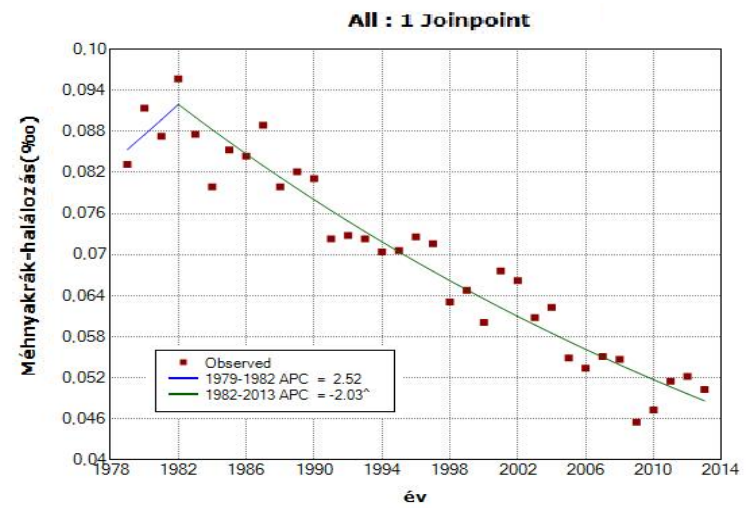
A szezonális trendet az Edwards-, a Walter–Elwood-teszt és a logisztikus modellezés módszerekkel vizsgáltuk [39-40]. Az Edwards tesztnél csak a vizsgált daganatos (C50-C56) betegségekből elhunytak (megfigyelt halálozási gyakoriságok) által meghatározott ciklikus trendet vizsgáltuk. A Walter–Elwood és a logisztikus modelleknél a vizsgált időszakban elhunytak számát (populáció) is figyelembe vettük, és a ciklikus trendet az összes halálozásokhoz viszonyított daganatos (C50-C56) halálozási részarányra vizsgáltuk.

Az összesített havonkénti halálesetek számát a 22. táblázatban foglaltuk össze, amely tartalmazza a vizsgált időszak alatt az összes daganatos betegségekből (C00-D48) elhunytak számát is. A legtöbb havonkénti megfigyelt haláleset mellrákos, illetve az összes daganatos (C00-D48) betegek közül télen, a méhnyakrákos, méhtestrákos és petefészekrákos betegek közül júliusban történt. A ciklikus trendeket elemeztük a megfigyelt gyakoriságokra és részarányokra is, ahol az összes halálesetre vonatkoztattuk a női nemi szervi daganatos és emlőrákos halálozások számát.

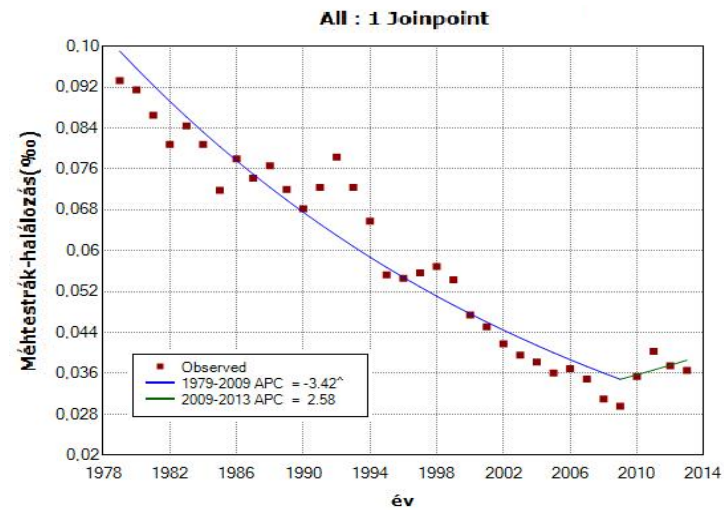
A



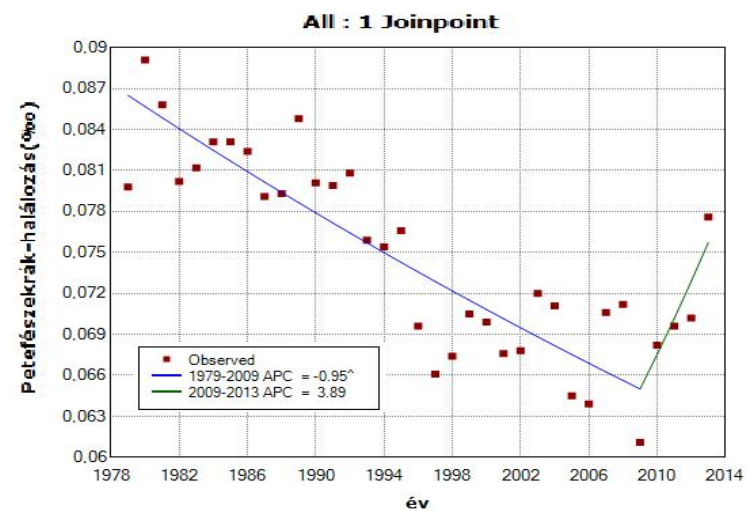
B



C

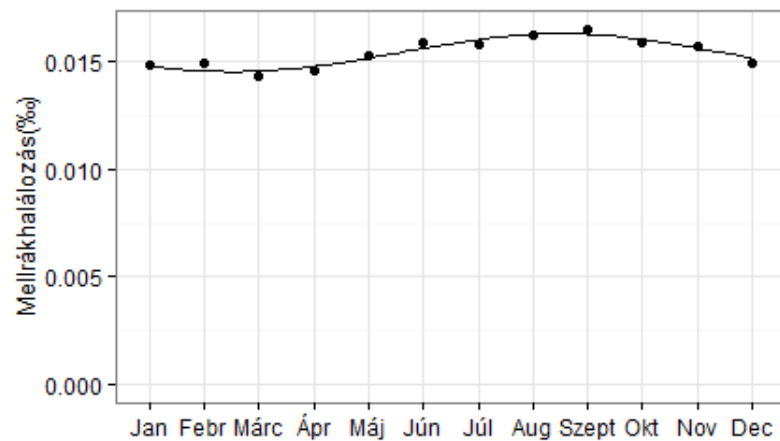


D

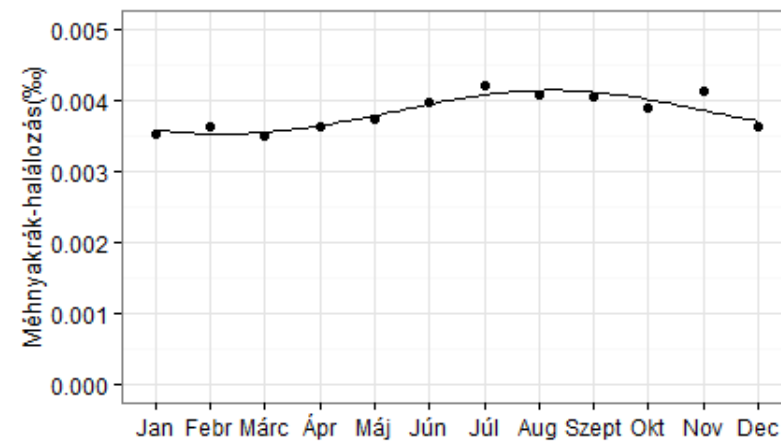


10. ábra. A női mellrák-(A), méhnyakrák-(B), méhtestrák-(C) és petefészekrák-(D) halálozások alakulása Magyarországon 1979-2013 között.

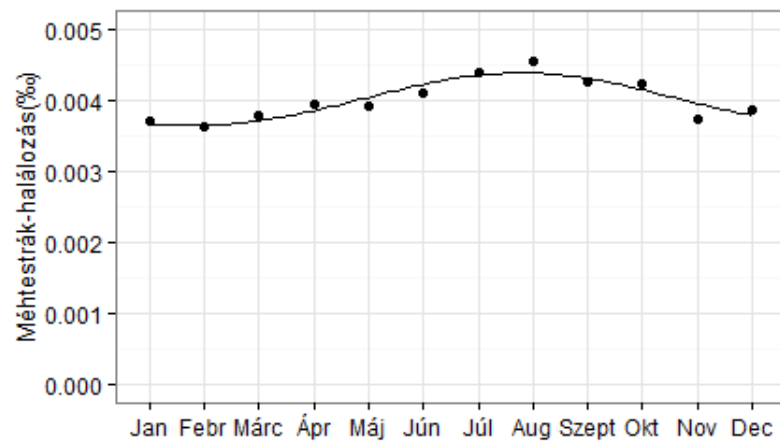
A



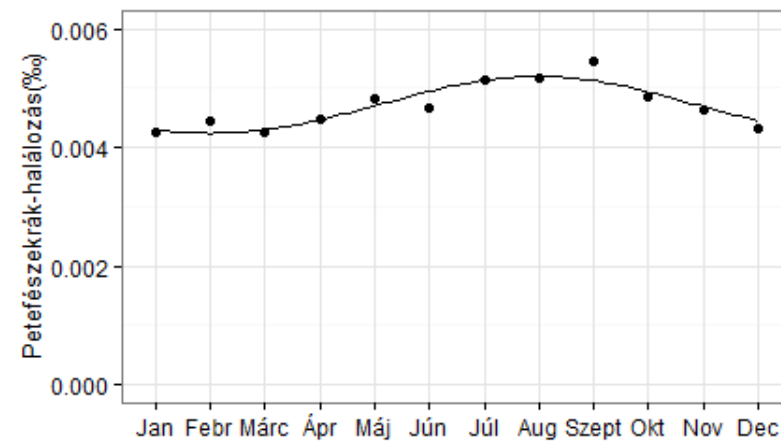
B



C



D



11. ábra. A női mellrák-, méhnyakrák-, méhtestrák- és petefészekrák-halálozások ciklikusságának alakulása Magyarországon 1979-2013 között.

22. táblázat. Összesített havonkénti halálozások száma a női nemi szervi rosszindulatú daganatok és emlőrákos betegeknek Magyarországon 1979-2013 között.

hónap	Daganatos halálozás C00-D48	Mellrák- halálozás C50	Méhnyakrák halálozás C53	Méhtestrák halálozás C54-C55	Petefészekrák halálozás C56	Halálozás összesen
január	95 871	7 815	1 580	1 660	1 916	449 103
február	88 568	7 124	1 486	1 481	1 822	409 877
március	95 704	7 535	1 576	1 704	1 924	450 936
április	90 560	7 052	1 502	1 628	1 852	413 198
május	92 605	7 207	1 520	1 591	1 956	406 735
június	90 959	7 179	1 530	1 581	1 803	386 168
július	93 997	7 161	1 635	1 711	2 001	389 006
augusztus	92 069	7 095	1 523	1 695	1 931	373 630
szeptember	91 163	6 978	1 474	1 555	1 991	364 437
október	95 547	7 486	1 549	1 685	1 944	399 675
november	92 254	7 297	1 635	1 483	1 843	397 423
december	96 641	7 679	1 600	1 698	1 902	441 140

A megfigyelt havonkénti gyakoriságokat használva az Edwards-módszer alkalmazásával szignifikáns ciklikus trend volt a mellrák- és petefészekrák-halálozásoknál januári, illetve szeptemberi maximummal. A méhnyakrák-, és méhtestrák-halálozásnál nem volt kimutatható ciklikus változás. Továbbá szignifikáns szezonális volt kimutatható az összes daganatos (C00-D48) és összes halálozatra vonatkozóan januári maximummal és júliusi minimummal.

A Walter–Elwood-teszt és az általánosított lineáris modell alkalmazásával, amelyek figyelembe vették az összes halálozást mint alapsokaság, szignifikáns szezonális volt megfigyelhető a női nemi szervi daganatok és emlőrák betegségek miatt bekövetkezett halálozásoknál augusztusi maximummal és februári minimummal (11. ábra A-D), de nem volt szignifikáns kétperiódusú szezonális.

Hasonló trend volt megfigyelhető az összes daganatos (C00-D48) halálozásnál a részarányos szezonálisra vonatkozóan.

A szezonális ismétlődések (ciklikus trendek) egy betegség etiológiájában vagy mortalitásában a környezeti hatások szerepét jelezhetik. Ezen vizsgálatokkal a kiváltó okot nem tudjuk beazonosítani, viszont találhatunk olyan visszatérő időpontot, amelyben a kockázat szignifikánsan magasabb, illetve alacsonyabb.

Vizsgálatunkban minden daganatos betegcsoportban (a női nemi szervi daganatos és emlőrákos betegeknél) a részarányos szezonális mortalitás augusztusban volt a legmagasabb, és februárban a legalacsonyabb. Az Egyesült Királyságban több tanulmányban vizsgálták a magasabb augusztusi mortalitást az úgynevezett „August effect”-et, melyet a friss diplomás orvosok augusztusi munkába állásának tulajdonították [201]. Azonban Blakey és munkatársai megmutatták, hogy a sürgős ellátást igénylő esetek száma növekszik meg szignifikánsan ebben az időszakban és nem az orvosok túlterheltsége, illetve tapasztalatlansága miatt növekszik meg a mortalitás ebben az időszakban [202]. A magasabb augusztusi halálozási részarányt a daganatos betegeknél véleményünk szerint nosocomialis fertőzések okozhatják, mert a legyengült immunrendszerük már nem képes megfelelően védekezni a fertőzéssel szemben [203].

Az emlőrák okozta halálozás 0,1956%-re csökkent 2009-ig, azóta kissé emelkedett, 2013-ban 0,2097% volt. A hazai emlőrák okozta halálozási arány 2012-ben kissé magasabb volt, mint az átlagos kelet-európai halálozás. A méhnyakrák okozta halálozás az 1982-től megindult csökkenése az ezredfordulót követően is folytatódott. A méhnyakrák okozta halálozás csökkenése ellenére, az Európai Unió országainak átlagához (0,037%) viszonyítva csaknem másfélszeres a relatív halálozási kockázat (0,0522%) Magyarországon [26].

Hazánkban a szervezett emlőszűrés 2001 decemberében került bevezetésre és 2002 januárjában indult el. Minden 45-65 éves nő 2 évente (az utolsó, bármilyen kezdeményezésű mammográfiás vizsgálatától számítva) névre szóló meghívólevelet kap az emlőszűrésben való részvételre. A megjelenési arány 2012-ben Magyarországon 46,8% volt. A WHO ajánlása szerint az elérendő átszűrtség legalább 70%, ami már jelentős egészségügyi hozadékkal bír. A veszélyeztetett csoportok azonosítása a prevenció szempontjából nagy jelentőségű. Angol kutatások szerint a mellrák kockázatának az esélye megnő a fiatal életkorban abortuszon átesett nőknél, a gyermekteleneknél és a késői életkorban gyermeket vállaló anyáknál [204].

Magyarországon a szervezett méhnyakszűrés 2003-ban került bevezetésre a 25-65 éves nők számára [205-206]. Az országos becsült részvételi arány mintegy 30%, míg a regisztrált részvétel 5% körül alakult. A pontos arányt a magán orvosi ellátás keretében végzett szűrővizsgálatok miatt nem ismerjük. A rendkívül alacsony megjelenési arány javítása érdekében a lakossági méhnyakszűrés folyamatába bevonásra kerültek a védőnők 2009-ben, akik az akkreditált képzést követően saját ellátási körzetükben kenetlevételre jogosultak [207].

Az emlő- és méhnyakrák-szűrővizsgálatok bevezetésétől gyors javulást lehetett volna várni. Mindkét daganatos betegség okozta halálozás trendjének változása jelzi a szűrővizsgálatok fontosságát a daganatos betegségek okozta halálozás csökkentése területén, illetve az eredményesség javításának szükségességét is [208-209].

6.3. Humán papillomavírusok és a méhnyakrák kockázatának vizsgálata

Meisels vette fel először, hogy a méhnyak-elváltozások papillomavírus fertőzés következményei lehetnek [210-211], és zur Hausen írta le, hogy a HPV epithelialis vagy fibroepithelialis proliferációt indukál [28]. A HPV-fertőzés közvetlen kontaktus útján történik. A nyálkahártyán lokalizálódó típusok esetén az átvitel nemi úton vagy intrapartum fertőzéssel történhet. A fertőzésnek három típusa különíthető el. A latens formában, nincs panasz, nincs morfológiai eltérés, fertőzést csak HPV-DNS nukleinsav hibridizációs technológiával lehet kimutatni. A szubklinikai formában már kimutathatók citológiai és szövettani elváltozások. A klinikai forma legtöbbször mint condyloma acuminatum vagy mikropapillomatosis manifesztálódik. Azonban a humán papillomavírus fertőzéseket meg kell különböztetni a HPV-vel társult neoplasiáktól, ugyanis járulékos kofaktorok szükségesek, melyek elősegítik a fertőzött szövetek transzformációját malignus irányba. Ilyen veszélyeztető tényező lehet a korai életkorban elkezdett nemi élet, a szexuális partnerek gyakori változtatása (promiszkuitás), dohányzás vagy a rossz szociális helyzet [212]. Az egyes fázisok (enyhe dysplasia, közepes dysplasia, súlyos dysplasia, méhnyakrák) időbeli megjelenésében nagy időbeli különbségek észlelhetők. Általában a HPV fertőzéstől a méhnyakrák kialakulásáig 8-10 év telik el beavatkozás nélkül. Súlyos dysplasiában szenvedő nőknél 60-100%-ban mutatható ki magas kockázatú (onkogén) HPV fertőzés [213]. Mindemellett a betegségben szenvedők átlagéletkora az ezredfordulóra 10 évvel csökkent, és a 35 év alatti populációban megkétszereződött a morbiditás.

6.3.1. Humán papillomavirus (HPV) fertőzések prevalenciavizsgálata

Többközpontú keresztmetszeti felmérést végeztünk a magyarországi HPV-fertőzöttség felmérésére, illetve a fertőzés lehetséges rizikótényezőinek feltárására genitális fertőzés szempontjából tünetmentes női populációban.

Az elemzéseket két központban –a szegedi Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika és a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (Budapest)– gyűjtött szűrővizsgálat adataival végeztük fertilis korú nőknél 1997-ben, akik genitális fertőzés szempontjából tünetmentesek voltak. Laboratóriumi diagnosztikus módszernek a nukleinsav hibridizáción alapuló HPV-DNS tesztet alkalmaztuk. A mintákat a szegedi Központi Klinikai Mikrobiológiai Laboratóriumban dolgozták fel.

A központokban az adatokat kérdőíven rögzítettük. Vizsgáltuk a szűrésben résztvevő nők szociális háttérét is a nőgyógyászati anamnézis mellett.

728 szűrést végeztünk. Az átlagos HPV fertőzés prevalenciája a laboratóriumi eredmények alapján 20,1% volt, mely a szegedi populációban (27,7%) szignifikánsan magasabb volt (23. táblázat). Az egyváltozós analízis eredményeit az 23. táblázat tartalmazza.

23. táblázat. A HPV fertőzés gyakorisága meghatározó tényezők szerint

	N	HPV fertőzések száma.	Fertőzött- ség (%)	Esély- hányados (95% KI)	p-érték
Központ					<0,001
SZTE	329	91	27,7	2,38 (1,6-3,5)	
HIETE	398	55	13,8	1,0	
Életkor (év)					<0,001
<24	216	66	30,6	2,4 (1,6-3,5)	
>=24	509	79	15,5	1,0	
Családi állapot					<0,001
egyedülálló	317	83	26,2	1,9 (1,3-2,8)	
férjezett	410	63	15,4	1,0	
Dohányzik					<0,01
igen	199	56	28,1	1,9 (1,3-2,8)	
nem	528	90	17,0	1,0	
Tumor a családban					<0,001
előfordult	24	16	66,7	8,7 (3,7-20,4)	
nincs	699	130	18,6	1,0	
Condyloma					<0,001
volt	17	10	58,8	6,0 (2,3-15,5)	
nem volt	709	136	19,2	1,0	
Citológia					<0,05
kóros	17	7	41,2	2,9 (1,1-7,5)	
normál	688	134	19,5	1,0	

A többváltozós logisztikus regressziós modellben a 24 évnél fiatalabb életkor (EH: 1,86 95% KI[1,19-2,90]; $p<0,001$), a dohányzás (EH: 1,78 95% KI[1,17-2,71]; $p<0,001$), a kóros citológiai kenet (EH: 6,92 95% KI[2,68-17,84]; $p<0,001$) és condyloma (EH: 4,22 95% KI [1,42-12,58];, $p<0,001$) megléte esetén volt magasabb a HPV-fertőzés kockázata.

A szegedi női klinikán 2000-ben újabb szűrővizsgálatot végeztünk a HPV fertőzés prevalenciájának, illetve rizikótényezőinek vizsgálatára, melyben 397 nő vett részt. A korábbi eredményeket nagy mértékben megerősítette ez a tanulmány. A HPV-fertőzöttség aránya 23% volt (91/397). Magas kockázatú HPV fertőzést 15 esetben diagnosztizáltunk, ami 16%-a volt az összes fertőzésnek. A 15 magas kockázatú HPV fertőzésből 11 (69%) kóros citológiai lelettel társult. Összesen 16 esetben találtunk condylomát. 24 év alatt a HPV fertőzés 2,3-szor (95% KI[1,29-4,13]; $p=0,005$) volt magasabb a 24 évnél idősebbekhez viszonyítva. Citológiai elváltozás kockázata 8,3 (95% KI [2,79-24,5]; $p<0,001$) volt HPV fertőzés esetén. A dohányzók között a HPV fertőzöttek aránya 29% (33/114) volt szemben a nemdohányzóknál megfigyelt 20,5%-kal ($p=0,07$).

A több változós logisztikai regressziós analízisben három szignifikáns változót találtunk HPV-fertőzéssel összefüggésben. A 24 év alatti életkor (EH: 2,6 95%KI [1,44-4,82]; $p=0,002$), a kóros citológiai kenet (EH: 11,1 95% KI [3,68-33,4]; $p<0,001$) és a condyloma (EH: 4,9 95% KI [1,72-14,1]; $p=0,003$). A dohányzás, a családi állapot és a megelőző szülések száma nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a HPV-fertőzéssel a többváltozós regressziós modellel vizsgálva.

6.3.2. Humán papillomavirus (HPV) fertőzések szerepe a méhnyak elváltozásokban

Prospektív vizsgálatba 20-60 év közötti, nem dohányzó, férjes vagy tartós kapcsolatban élő, szexuálisan aktív nőt – akik a Szegedi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati klinika ambulanciáján jelentkeztek rákszűrésre 1998 júliusa és 2002 januárja között – vontunk be, hogy a méhnyaki HPV-fertőzés okozta méhnyakhám elváltozások kialakulásának az időtartamát meghatározzuk. Csak azok kerültek be a vizsgálatba, akiknél korábban sem közvetlen rákmegelőző állapot, sem kezdődő méhnyakrák miatt nem történt sem conisatio, sem pedig méheltávolítás, és önként vállalták a vizsgálatban való részvételt. A résztvevők alávetették magukat egy nőgyógyászati vizsgálatnak citológiai kenet-, és HPV-mintavétellel kiegészítve. Nem vehettek részt a követéses vizsgálatban azok a nők, akiknél az első citológiai vizsgálat eredménye pozitív volt (pl. gyulladást mutatott).

A következő vizsgálat 3 hónap múlva történt, melynek során megismételtük a nőgyógyászati, citológiai és HPV-vizsgálatot. A citológiai kenetek értékelésére a Bethesda módszert használtuk.

24. táblázat. A HPV fertőzés incidenciája (/100 személy-hónap) korcsoportonként

Életkor (év)	Esetszám (N)	HPV fertőzött (N)	személy- hónap	Incidencia / 100 személy- hónap
20-24	104	8	3 449,6	0,23
25-29	104	5	3 688,3	0,13
30-34	77	2	4 173,1	0,04
35-39	43	2	1 676,1	0,11
40-44	56	1	1 326,9	0,07
45-49	44	1	1 772,3	0,05
50-	36	1	8 37,1	0,11
Összesen	464	20	16 923,4	0,12

464 nő vett részt a vizsgálatban. A életkor mediánja 31,1 év volt. Az összes követési idő 16 923 hónap volt, személyenként az átlagos követési idő pedig 34,3 hónap. HPV-fertőzés 20 esetben lett diagnosztizálva a követési idő alatt (14 magas kockázatú és 6 alacsony kockázatú vírus által). Így összességében a HPV-fertőzés incidenciája 0,12/100 személy-hónap volt. A legmagasabb HPV-fertőzési incidenciát a 20-24 éves csoportban (0,23/100 személy-hónap) figyeltük meg (24. táblázat). Enyhe fokú hámtérítés a méhszájon (angolul low grade squamous laesion: LSIL) 18 esetben fordult elő, közülük 13-an voltak HPV-pozitívak (10 magas és 3 alacsony kockázatú vírus által). Mindemellett 19 atípusos laphámsejtes (ASCUS) citológiai eredmény volt és ezek 21%-ához társult HPV-fertőzés. Új LSIL kialakulásának átlagos időtartama 20,1 hónap és 55,3 hónap volt HPV-pozitív és HPV-negatív csoportoknál, ami statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$). A Cox-regressziós modellben az LSIL kialakulása HPV fertőzött nőknél 90-szeres relatív kockázatú volt (95% KI:[21,1-403,4]; $p < 0,001$) a HPV-negatív (nem fertőzött) nőkhez viszonyítva.

A XX. század utolsó harmadában vált ismertté, hogy a humán papillomavírusok nemi úton terjedő vírusos betegségek, amelyek rosszindulatú méhnyak elváltozást okozhatnak. Eltérő HPV-fertőzöttségi prevalenciát találtunk Budapesten (13,8%) és Szegeden (27,7%). Hernádi

és munkatársai Debrecenben 28,9%-os HPV-fertőzöttséget találtak [214], amely a szegedi fertőzöttségi prevalenciához hasonló.

Fiatal felnőtteknél a HPV-fertőzés gyakoribb. A HPV-fertőzések kb. 80%-a átmeneti és tünetmentes [215] Ezek a fertőzések nem okoznak csak 20%-ban morfológiai változást a cervikális epitheliumban, így a méhnyak HPV-szűrése szignifikánsan csökkenti a méhnyakrák kialakulását. Kohorsz vizsgálatunkban kimutattuk a HPV szerepét a méhnyak kezdődő elváltozásában és az LSIL megjelenésének átlagos 20,1 hónapos időtartama is azt mutatja, hogy egészséges nőknél a kétévenkénti szűrés elégséges lenne a megelőzésben. A megfigyeléses vizsgálatok közül a kohorszvizsgálat alkalmas leginkább a betegség-kialakulás kockázatának mérésére és oksági összefüggések kimutatására. Hátránya azonban, hogy hosszú követési időtartamra is szükség lehet. Ugyanakkor meg kell említenünk, hogy az enyhe méhnyakelváltozások alacsony kockázatú HPV-fertőzés esetén spontán visszafejlődhetnek, azonban az erősen onkogén HPV 16-os és 18-as típusú fertőzések irreverzibilis elváltozást okozhatnak [216-217].

Irodalmi adatok alapján méhnyaki kóros hámelváltozás (citológiai eltérés) esetén, valamint a méhnyakrákban szenvedő betegeknél 80-90%-ban mutatható ki a HPV valamely típusa, amely igazolja a HPV-fertőzés szerepét a méhnyakrák kialakulásában [218]. Egy későbbi vizsgálatunkban, a 72 citológiai eltéréssel diagnosztizált betegnél 61%-os HPV fertőzöttséget találtunk, és a fertőzöttség szignifikánsan ($p=0,01$) magasabb volt a dohányzó nőknél (21/26; 81%), mint a nem dohányzóknál (23/46; 50%) [219]. A dohányzást több tanulmányban találták szignifikáns kockázatnak a méhnyakrák kialakulásában [220-221].

Nemzetközi adatok alapján a folyadék alapú diagnosztikus eljárással hatékonyabb citológiai vizsgálatok végezhetőek, melyet megerősítettek a folyadék alapú méhnyakrák-szűrés magyarországi eredményei is [222-224]. Ezek alapján a folyadék alapú méhnyakrák-szűrés alternatív cervixcitológiai módszer, melynek hatékonysága valamennyi paramétert tekintve (szenzitivitás 93,2%, a specificitás 100%, a pozitív prediktív érték 100%), sokkal jobb, mint a hagyományos Papanicolaou cervixkenet-teszt [224].

Megelőzésben kiemelt jelentőségű a HPV-vakcina, amely géntechnológiával előállított tisztított üres víruskapszidokból áll. Csak serdülőkorú fiataloknál lehet alkalmazni a nemi élet megkezdése előtt, mert ők még nem fertőződtek meg, indokolt a fiúk védőoltása is [215].

Mint azt már korábban említettük, a szervezett méhnyakszűrés 2003-ban került bevezetésre hazánkban, alacsony részvételi aránnyal. A szervezett népegészségügyi szűrésnek ezért azokra kell irányulnia, akik egyébként nem veszik igénybe ezt a szolgáltatást. A

magyarországi méhnyakrákszűrési program költség-hatékonyságát már többen vizsgálták [225-228]. Boncz és munkatársai elemzései azt mutatták, hogy a 25-65 éves nők körében a méhnyakrák-szűrésen való részvétel növelése a méhnyakrák halálozást 19,6-38,4%-kal tudná csökkenteni 10 év alatt [225-226]. Hasonló következtetéseket vontak le Vokó és munkatársai egészség-gazdaságtani elemzésekben [227-228].

A rákellenes küzdelem eredményessége alapvetően a primer prevenciótól (életmód, védőoltás) és a szekunder prevenciótól (a szűrővizsgálat általi korai felismerés és a diagnózist követő kezelés), a szervezett szűrésen való részvételtől függ. A méhnyakrák incidenciája, illetve az általa okozott halálozás a rendelkezésre álló epidemiológiai adatokra alapozva reálisan csökkenthető a védőoltással, valamint a folyadék alapú méhnyakrák-szűrés bevezetésével.

6.4.Dohányzás és alkoholfogyasztás szerepe a halálozásban

Nemzetközi összehasonlításban Magyarországon kiemelkedően magassá vált az érrendszeri és daganatos halálozás az 1980-as évektől. A daganatos megbetegedések kockázatát az egyéni adottságok mellett környezeti ártalmak és életmódbeli szokások határozzák meg, melyek közül a dohányzás, az alkoholfogyasztás, a mozgásszegény életmód, a kalóriadús táplálkozás és a stressz hatását mindenképpen ki kell emelnünk. A kockázati tényezők közül a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás kiemelkedő egészségpolitikai és népegészségügyi probléma, mivel az ezeknek tulajdonítható halálozások száma kiemelkedően magas [229-230].

A dohányzás súlyos egészségkárosító hatása ismert a krónikus légzőrendszeri betegségek, a szív-érrendszeri betegségek, illetve az ajak-szájüregi, gége-, garat-, légcső-, tüdő-, hörgő-, nyelőcső-, gyomor-, hasnyálmirigy-, méhnyak-, vese- és hólyagrák kialakulásában [231].

Magyarországgal együtt Közép- és Kelet-Európa országai „előkelő” helyet foglalnak el a dohányzás-specifikus halálozás rangsorában. A 2015-ös Eurobarometer adatai – Magyarországon a válaszadók 30 százaléka dohányzik– is azt mutatják, hogy európai összesítésben az első 10 ország között (6-8. hely Szlovéniával és Lettországgal) szerepeltünk a napi dohányosok számarányát tekintve [232].

A dohányzás számos alkalommal került vizsgálat alá mind külföldön, mind Magyarországon. A 2000. évi Országos Lakossági Egészségfelmérés eredményei alapján soha nem dohányzott a nők több mint fele (59,8%), a férfiaknak több mint harmada (35%),

de a nők 27,9%-a, a férfiak 40,5%-a dohányzik, többségük napi rendszerességgel (nők: 24,6%, férfiak: 36,9%) [233]. A 2009-ben végzett felmérés eredményei alapján az előző felmérések eredményeivel összehasonlítva a 15-34 éves korosztályban mindkét nem esetében csökkent a rendszeres dohányzók aránya, a 35-64 éves és a 65 éves, illetve 65 év felettiekénél viszont nem figyelhető meg hasonló változás [234-236].

A túlzott alkoholfogyasztás a dohányzás mellett a másik kiemelkedő fontosságú, az egészségre káros hatást kifejtő egészség-magatartási tényező. A nagyívás jelentősen növeli egyes betegségek (például gyomor-, hasnyálmirigy-, májgyulladás, májcirrózis, stroke, daganatos megbetegedések, születési rendellenességek) gyakoriságát és a korai halálozások számát. Kockázati tényezőnek tekintik a szájüregi, garat-, gége-, nyelőcső-, máj, gyomor-, vastagbél-, végbél- (kolorektális) és női mellrák kialakulásában [237-238].

6.4.1. Dohányzás és alkoholfogyasztási szokások szegedi középiskolások körében

2000-ben felmérést készítettünk szegedi középiskolások körében a dohányzási, alkoholfogyasztási és drogfogyasztási szokásaikról. A felmérésben használt validált kérdőív az European School Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD) vizsgálat felhasználásával készült, 32 kérdést tartalmazott, és mintegy fele a drogfogyasztásra vonatkozott, de kitért a dohányzási és alkoholfogyasztási kérdésekre is. Az adatgyűjtés 1999 decemberében és 2000 januárjában történt. A felmérésben 702 középiskolás diák vett részt, iskolatípus szerint 312 (44%) gimnazista, 252 (36%) szakközépiskolás és 138 (20%) szakmunkástanuló.

Az analízisben 692 kérdőívet használtunk fel, mert kizártuk a 18. életévét betöltött 6 személyt és azt a három gyermeket, akik nem válaszoltak a drogfogyasztási kérdésekre. Egy tanuló bejelölte a fiktív relevin drogfogyasztását, ezért őt is kizártuk. Az átlagéletkor 15,9 év volt (szórás: 1,2 év).

Összesen a tanulók 24%-a (165/688) dohányzott rendszeresen, és csaknem fele 49% (335/688) dohányzott korábban, de a felmérés idejére már leszokott. A fiúk és leányok között a dohányzók aránya nem tért el szignifikánsan ($p=0,31$), bár a leányoknál (25,5%) magasabb volt a rendszeresen dohányzók aránya, mint a fiúknál (22,1%). Iskolatípusonként azonban jelentős eltérések voltak: a gimnazisták 14%-a, a szakközépiskolások 26% és a szakmunkástanulók 47%-a dohányzott rendszeresen.

A megkérdezett diákok 20%-a nem fogyasztott még életében semmilyen szeszesitalt. A leányoknál (23,6%) ez az arány szignifikánsan ($p=0,006$) magasabb volt, mint fiúknál

(15,5%). A rendszeres, illetve alkalmankénti alkoholfogyasztás nem tért el nemenként, ahol a fiúk 80%-a, a leányok 74,5%-a fogyasztott alkoholt alkalomszerűen. A dohányzás és alkoholfogyasztás szignifikánsan emelkedett kockázat volt a drogfogyasztás kipróbálásában is. A rendszeresen dohányzóknál az esélyhányados 2,2 (95%KI[1,1-4,2]; $p=0,021$), a dohányzásról már leszokott csoportban az esélyhányados 9,5 (95%KI[4,7-19,4]; $p<0,001$) volt.

A rendszeres felmérések alapján az országos dohányzási arány az elmúlt években mindössze 2-3 százalékponttal ingadozott, azaz érdemi változások nem történtek sem pozitív, sem negatív irányban, így eredményeink alapján látható, hogy a szakmunkás tanulóknál kiemelkedően magas a dohányzók aránya. A középiskolások körében végzett független reprezentatív vizsgálatok hasonlóan, a dohányzók, a rendszeresen ivók és a drogokat kipróbálók, illetve használók arányának növekedéséről számoltak be [239-240].

A nikotin növeli a szerotoninszintet, ezért jó közérzetet biztosít, oldja a gátlásokat és így növeli a rászakás veszélyét. A leghatékonyabb megelőzés az lenne, ha sikerülne a gyermekeket megóvni a rászakástól. Az úgynevezett. drogkereső magatartás feltételez egy veleszületett hajlamot, ezért fontos a nevelés és a pozitív minta. A dohányzást a társadalom nem tartja igazán veszélyesnek, pedig a daganatos betegségek okozta mortalitás jelentősen csökkentető lenne a dohányzás visszaszorításával.

7. MEGÁLLAPÍTÁSOK, KÖVETKEZTETÉSEK

- i. Megmutattuk, hogy az alacsony, 2 500 g alatti születési testtömeg és az alacsonyabb iskolai végzettség szignifikánsan megnöveli a csecsemőhalálozás kockázatát.
- ii. Ciklikus szezonális hatást írtunk le a magyarországi neonatális- és csecsemőhalálozásnál, amely alapján feltételezhetjük, hogy a fertőzések megnövelik az újszülött- és a csecsemőhalálozások kockázatát. A csecsemőhalálozásnál megfigyelt téli maximumtól eltérő trendet találtunk korai újszülöttkorban, amelynél májusban és novemberben volt a mortalitás maximuma.
- iii. Fiatakorú anyák újszülötteinél magasabb szülészeti komplikációs, koraszülési, újszülött-halálozási arányt figyeltünk meg.
- iv. Eredményeink igazolták, hogy a *Chlamydia trachomatis* fertőzés szignifikánsan megnöveli a perinatális halálozás kockázatát.
- v. Költség-haszon-elemzést készítettünk *Chlamydia trachomatis* szűrésére Magyarországon, amely eredményei azt mutatták, hogy érdemes megfontolni a 15–19 éves leányok *Chlamydia trachomatis* szűrését Magyarországon.
- vi. Elsőként írtuk le a 15 év alatti gyermekkori neuroblastoma magyarországi incidenciáját, mortalitását és túlélési mutatóit a magyarországi teljes populációra vonatkoztatva. Megállapítottuk, hogy a betegség incidenciája emelkedett a 1988–1998 között, de a mortalitása csökkent. Eredményeinket nyugat-európai országok mortalitásával hasonlítottuk össze, amelynek alapján a magyarországi korstandardizált neuroblastoma mortalitása a 0–14 év között diagnosztizált gyermekeknél hasonló volt az egyesült királyságbeli mortalitással, de magasabb volt, mint a Németországból közölt.
- vii. A gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásában Kinlen hipotézisét megerősítve összefüggést találtunk a születés körüli fertőzések hatásával. Elsőként vizsgáltuk a fertőzések szerepét a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulására nemenként. Vizsgálatunk alapján az öt év alatti gyermekkori akut lymphoid leukémia etiológiájában szignifikáns tényező volt az összes belföldi vándorlás alapján számított népesség keveredés (population mixing), a születés körüli szezonális hatások és a térbeli klaszterképződés. Megmutattuk, hogy a krónikus légúti fertőző betegségek, illetve a pneumonia okozta mortalitás –amelyek

a légúti fertőzések okozta járványok súlyosságának mutatói– szignifikánsan növelték a 2-5 éves gyermekek között az akut lymphoid leukémia előfordulási kockázatát.

- viii. Elemeztük az emésztőrendszer rosszindulatú daganatos halálozásának nemenkénti alakulását az elmúlt évtizedekben Magyarországon, amelyek még mindig nagyon magasak európai összehasonlításban, és a 40-59 éves férfiaknál emelkedő hasnyálmirigyrák-halálozás tendenciát találtunk Magyarországon 1979-2012 között.
- ix. A szignifikánsan csökkenő méhnyakrák-halálozás ellenére, az európai országok között a magyarországi mortalitás még mindig magas és az Európai Unió országok között 7. volt 2012-ben. A nőgyógyászati daganatos (méhnyakrák, petefészekrák és méhtestrák), illetve a mellrák halálozások részaránya a magyarországi halálozásokban ciklikusan változott a vizsgált időszakban, amelynek a maximuma augusztusban volt.
- x. Szignifikánsan magasabb humán papilloma vírus fertőzés gyakoriságot találtunk a 24 évnél fiatalabb nőknél, az egyedül élő nőknél és dohányzó nőknél. Mindemellett, a dohányzó nők között szignifikánsan emelkedett a kóros méhnyak elváltozás kockázata.
- xi. Meghatároztuk a korszpecifikus humán papilloma vírus fertőzés incidenciát. Megmutattuk a HPV szerepét a méhnyakhám kezdődő elváltozásában (LSIL), melynek átlagos időtartama 20,1 hónap volt. Eredményünk alapján egészséges nőknél a kétevenkénti méhnyakszűrő vizsgálat elégséges lenne a méhnyakrák megelőzésben.
- xii. Vizsgáltuk a dohányzási és alkoholfogyasztási szokásokat középiskolások között. A szakmunkás tanulóknál szignifikánsan magasabb volt a rendszeresen dohányzók aránya (47%), mint a gimnáziumban (14%) vagy szakközépiskolában (26%) tanulóknál. Nemenként nem volt eltérés a rendszeresen dohányzók, illetve alkoholt fogyasztók arányában.

8. ÖSSZEGZÉS

Magyarország népessége 1981 óta fokozatosan csökken, és 2020-ra egymillióval leszünk kevesebben, amennyiben a népességfogyás jelenlegi üteme nem változik. A magyarországi halandósági mutatók a legrosszabbak közé tartoznak Európában. A termékenységi és reprodukciós mutatók 2011-ben estek mélypontra, amikor a legkevesebb gyermek született az éves születési statisztikák alapján.

A daganatos halandóság viszonylagos súlya növekszik a haláloki megoszlásban és több daganatos megbetegedés mortalitása Magyarországon a legmagasabb az Európai Unió országai között. Napjainkban a rákos daganatok 15-20 százalékánál mutatható ki fertőzéses eredet, de ez az arány lehet ennél magasabb is, mivel a daganatok egy jelentős részének közvetlen kiváltóját ma sem ismerjük. A humán papillomavírus szerepe a méhnyakrák kialakulásában ma már bizonyított, de a *Helicobacter pylori* baktérium is hozzájárulhat a gyomorfekélyek, azok nyomán pedig a gyomorrák képződéséhez. Az onkogén vírusfertőzések daganatkeltő hatásának kialakulásához egyéb tényezőkre, úgynevezett kofaktorokra is szükség van, amelyek közé tartozik a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás, és együttes fennállásuk növeli a betegség kockázatát. Megmutattuk, hogy a dohányzás és a humán papillomavírus jelentősen megemeli a méhnyakham-elváltozások –ezáltal a méhnyakrákképződés– kockázatát.

A leginkább veszélyeztetett csoportok azonosítása kiemelt jelentőségű a prevenció szempontjából. A 40-59 éves férfiaknál emelkedő hasnyálmirigyrák- és nyelőcsőrák-halálozási mutatók megerősítik a szűrővizsgálatok bevezetésének szükségességét. A női mellrák, illetve méhnyakrák halálozások csökkenésében a bevezetett kiemelt szűrőprogramok az elvártnál alacsonyabb részvétel miatt még nem hoztak áttörést. Mindemellett a méhnyakrák-betegségben szenvedők átlagéletkora napjainkra csökkent, és jelentősen megnőtt a morbiditása a 35 év alatti populációban.

A méhnyakrák, valamint a vastagbél- és végbélrák szűréseken való rendszeres részvétellel megelőzhető, ezáltal a halálozási mutatóik jelentősen csökkenthetők. Mindemellett a méhnyakrákképződés kockázati tényezőjének tekintett humán papillomavírusok elsősorban nemi úton terjedő betegségek. A női méhtest, illetve petefészek daganatok következtében bekövetkezett halálozásokban a csökkenés az elmúlt néhány évben megállt.

Az STD megelőzése, diagnosztizálása és terápiája komplex feladat. A szexuális élet egyre fiatalabb életkorban kezdődik és világszerte folyamatosan nő a nemi úton terjedő

betegségek (pl. urogenitális *Chlamydia trachomatis* fertőzés) előfordulási gyakorisága, és növekszik a krónikus gyulladásos folyamatainak következményeként ismert extrauterin terhesség, sterilitás. Terhes nőknél a betegség magzatkárosító hatása miatt alacsonyabb lehet a születési testtömeg, koraszülés, súlyosabb esetben magzatelhalás következhet be, de fejlődési rendellenesség is léphet fel. Az eredményeink azt mutatják, hogy a 15-19 éves leányoknál végzett urogenitális *Chlamydia trachomatis* fertőzés szűrése egészség-gazdaságtani szempontból is racionális fejlesztési irány.

A szexuális élet kezdete egyre fiatalabb életkorban történik, de az első gyermekvállalás életkora határozottan kitolódik, ennek következtében a 35 vagy 40 év felett szülő nőknél megemelkedik a veleszületett rendellenességek, a spontán vetélések és a halvaszületések kockázata, sőt a mellrák kockázatának az esélye.

Az ország gazdasági fejlettségéhez mérten rendkívül magas mortalitásban a társadalmi egyenlőtlenségek is jelen vannak. A megelőzés fontosságát nem kell hangsúlyoznunk, hiszen Magyarországon Európai viszonylatban nagyon magas a 65 év előtti halálozási arány. A problémák megoldása hosszútávon nem elérhető az iskolai oktatás hatékonyságának növelése nélkül. Felmérések alapján látható, hogy minél több iskolai osztályt végez el valaki, annál nagyobb a fogékonysága a kultúra és ezen belül az egészségkultúra iránt.

Az iskola feladata, hogy az oktatási-nevelési program keretében az egészségről és az egészségügy szolgáltatásairól ismereteket nyújtson a gyermekeknek, és az egészséges életmód szabályait a gyermekek – az életük legfogékonyabb szakaszában – elsajátítsák a magatartás és öntevékenység szintjén. A civilizációs betegségek megelőzése a gyermekkorban kezdődik, ezért a gyermekek egészségével foglalkozók egyben a felnövekvő generáció idősebb kori egészségi állapotáért is felelősek.

Gyermekekben a daganatos megbetegedések, illetve a balesetek következtében bekövetkezett halálozások a leggyakoribbak. A daganatos megbetegedések mortalitását a korai diagnózissal tudjuk javítani. A Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekonkológiai Szekciója tagjainak erőfeszítése révén a leukémiás megbetegedésekben szenvedő gyermekek hazánkban hasonló gyógyulási arányra számíthatnak, mint Európa fejlett iparú országaiban.

Az intrauterin és perinatális tényezők szerepét későbbi betegségek kialakulásában számos tanulmányban vizsgálták. A legkiterjedtebb kutatások a gyermekkori leukémiás, elsősorban az akut lymphoid leukémiás megbetegedések etiológiájára vonatkozóan folynak. A gyermekkori leukémiák etiológiája továbbra is bizonytalan, de újabb kutatások alapján a

genetikai hajlam mellett feltételezhető, hogy mind a születés előtti, mind az utáni környezeti behatások döntő szerepet játszanak a leukémia kiváltásában.

A népességfogyás ellenére akadnak kedvező tendenciák is, mint például a születés körüli, illetve csecsemőhalálozási arányokban történt csökkenések, bár még mindig magasabbak, mint az észak- vagy nyugat-európai országokban.

Általánosított lineáris modelleket alkalmaztunk tanulmányainkban az epidemiológiai kapcsolatok reprezentálására, melyek valószínűségi modellek, és az interpretálásnál gondot kell fordítunk a modell illeszkedésének vizsgálatára. Amennyiben a modellünk egészében nem illeszkedik, akkor a részeredményeket sem szabad hitelesnek elfogadni. Szezonális trendelemzéseknél is alkalmaztunk általánosított lineáris modelleket. A ciklikus trendek, ismétlődések egy betegség etiológiájában vagy mortalitásában a környezeti hatások kockázat növelő hatásátt. A daganatos betegségeknek megfigyelt ciklikus mortalitás pontos megértéséhez azonban további vizsgálatok szükségesek, mivel a kockázati tényező(ke)t pontosan nem tudjuk meghatározni ökológiai tanulmányokban.

Munkánk jól illusztrálja az epidemiológiai vizsgálatok eredményeinek gyakorlati hasznosíthatóságát. Az általánosított lineáris modellek kiválóan alkalmazhatók gyakori és ritka betegségek etiológiájára, illetve prevenciójára vonatkozó kutatásban, és felhasználhatók más betegségekre (pl. szív-érrendszeri, anyagcsere) vonatkozó epidemiológiai tanulmányokban. Meg kell jegyeznünk, hogy a deskriptív epidemiológiai módszertanában az ökológiai (korrelációs) vizsgálatok nagyon hasznosak, mert gyakran csak ilyen tanulmányokban elemezhetjük a rendelkezésünkre álló nagy mennyiségű, megfigyelésen alapuló adathalmazt. Az ökológiai tanulmányoknál azonban figyelemmel kell lennünk a korlátaira is, mert eredményei alapján az egyén szintjén nem vonható le következtetés a kockázati tényező fennállására.

A népegészségügy célja a lakosság egészségi állapotának javítása, a betegségek megelőzése, amelyben új perspektívát jelenthetnek az elmúlt évtizedek genetikai kutatási eredményekhez kapcsolódó általánosított lineáris modellezések, kiemelten a szív-érrendszeri és a rosszindulatú daganatos megbetegedések kutatásában. Ilyen jellegű lehetőség lenne gyermekkori daganatos megbetegedések etiológiai vizsgálata is a Magyar Gyermekonkológiai Szekció országos adatbázisát használva.

9. AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ KÖZLEMÉNYEK

Orvos H, Nyirati I, Hajdú J, Pál A, **Nyári T**, Kovács L. Is adolescent pregnancy associated with adverse perinatal outcome? *J Perinat Med*. 1999;27:199-203.

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.

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.

Nyári T, Cseh I, Woodward M, Szöllősi J, Bak M, Deák J. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women in Hungary. *Hum Reprod* 2001;16:2235-7

Nyári TA, Dickinson HO, Hammal DM, Parker L. Childhood solid tumours in relation to population mixing around the time of birth *Br J Cancer* 2003;88(9):1370-1374.

Nyári T.A., Kalmár L., Deák J., Szöllősi J., Farkas I., Kovács L. Prevalence and risk factors of Humán Papilloma Virus infection in asymptomatic women in southeastern Hungary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115: 99-100.

Nyári TA, Herédi K, Parker L. Addictive behaviour of adolescents in secondary schools in Hungary. *Eur Addict Res*. 2005;11:38-43.

Nyári TA, Kajtar P, Parker L, The Hungarian Paediatric Oncology Group. Neuroblastoma in Hungary. *Eur J Cancer*. 2006; 42(14):2350-2354.

Nyári TA, Kajtar P, Bartyik K, Thurzo L, Parker L. Childhood acute lymphoblastic leukéemia in relation to population mixing around the time of birth in South Hungary. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:944-948.

Nyári TA, Kajtar P, Parker L. Seasonality of birth and acute lymphoblastic leukemia. *J Perinat Med*. 2006;34:507-508.

Nyári T, Kalmár L, Nyári Cs, Parker L, Kovács L and Thurzó L. Humán papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of low-risk women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;126:246-249.

Nyári TA, Kajtár P, Bartyik K, Thurzó L, McNally R, Parker L. Seasonal Variation of Childhood Acute Lymphoblastic Leukémia is Different Between Girls and Boys. *Pathol Oncol Res.* 2008 14:423-428.

Nyari TA, Ottóffy G, Bartyik K, Thurzó L, Solymosi N, Cserni G, Parker L, McNally RJ. Spatial clustering of childhood acute lymphoblastic leukémia in Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2013;19:297-302.

Ottóffy G, Szigeti E, Bartyik K, Nyári C, Parker L, McNally RJ, **Nyári TA**. Investigating the Relationship between Mortality from Respiratory Diseases and Childhood Acute Lymphoblastic Leukémia in Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2015;21:53-7.

Nyári TA. Risk factors and trends in the rate of stillbirth in Hungary between 1971 and 2010. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27: 1195-1198.

Nyári C, **Nyári TA**, McNally RJ. Trends in infant mortality rates in Hungary between 1963 and 2012. *Acta Paediatr.* 2015;104:473-478.

Hartai M, **Nyári TA**, McNally RJ. Trends in mortality rates in female genital organs and breast cancers in Hungary between 1979 and 2013. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;194:168-172.

Farkas K, Szűcs M, **Nyári TA**. Trends in Gastrointestinal Cancer Mortality Rate in Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2016 Mar 10. DOI: 10.1007/s12253-016-0052-y

10. IRODALOM

1. Ádány R. Megelőző orvostan és népegészségtan. Budapest, Medicina Könyvkiadó Rt., 2006. ISBN 963-2262070-8
2. Woodward M. Epidemiology – Study design and data analysis. Chapman&Hall/CRC ISBN: 1584884150, London, 1999
3. Demográfiai Évkönyv. Központi Statisztikai Hivatal, 1963-2014, Budapest
4. Ádány Róza. A magyar lakosság egészségi állapota, különös tekintettel az ezredforduló utáni időszakra. Népegészségügy 2008; 86(2):5-20.
5. Józán Péter. Halálozási viszonyok és életkilátások a 21. század kezdetén a világ, Európa és Magyarország népességében Magyar Tudomány 2009/10: 1231-1244.
6. Tompa Anna. Daganatos betegségek előfordulása, a hazai és nemzetközi helyzet ismertetése. Magyar Tudomány 2011;11:1333-1345
7. 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; 384 (9947), pp. 957-979. pii: S0140-6736(14)60497-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60497-9.
8. 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
9. Ngassa PC, Egbe JA. Maternal genital Chlamydia trachomatis infection and the risk of preterm labor. Int J Gynaecol Obstet. 1994;47(3):241-246
10. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. Paediatr Perinat Epidemiol. 2001;15 Suppl 2:41-56.
11. Epi Info 22. évfolyam 3. különszám 2015, Országos Epidemiológiai Központ
12. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. Int J STD AIDS. 2016;27(5):333-48. doi: 10.1177/0956462415618837.
13. Török Sz, Borgulya G, Schuler D. A gyermekkori rosszindulatú daganatok gyakoriságának és túlélési mutatóinak változásai 1988 és 1997 között az Országos Gyermekdaganat Regiszter adatai alapján Orv Hetil 2000;142(23) pp. 1211-1215.
14. Cotterill SJ, Parker L, Malcolm AJ, Reid M, More L, Craft AW. Incidence and survival for cancer in children and young adults in the North of England, 1968-1995: a report from the Northern Region Young Persons' Malignant Disease Registry. Br J Cancer. 2000 Aug;83(3):397-403
15. Law GR, Parslow RC, Roman E: United Kingdom Childhood Cancer Study Investigators. Childhood cancer and population mixing. Am J Epidemiol. 2003;158:328-336.
16. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. Br J Cancer 1995;71: 1-5

17. Pearce MS , Parker L. Childhood cancer registrations in the developing world: Still more boys than girls *Int J Cancer*. 2001;91:402-406.
18. Cotterill SJ, Parker L, More L, Craft AW. Neuroblastoma, changing incidence and survival in young people aged 0-24 years. A report from the North of England Young Persons' Malignant Disease Registry. *Med Pediatr Oncol* 2001;36,231-234.
19. Alexander FE, Chan LC, Lam TH, Yuen P, Leung NK, Ha SY, Yuen HL, Li CK, Li CK, Lau YL, Greaves MF. Clustering of childhood leukaemia in Hong Kong: Association with the childhood peak and common acute lymphoblastic leukaemia and with population mixing. *Br J Cancer* 1997;75:457-463.
20. Koushik A, King WD, McLaughlin JR. An ecologic study of childhood leukemia and population mixing in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control*. 2001;12:483-90.
21. Boutou O, Guizard AV, Slama R, Pottier D, Spira A. Population mixing and leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *Br J Cancer*. 2002;87:740-5.
22. Roman E, Simpson J, Ansell P, Kinsey S, Mitchell CD, McKinney PA, Birch JM, Greaves M, Eden T; United Kingdom Childhood Cancer Study Investigators. Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(5):496-504.
23. Döbrössy L. Cancer mortality in central-eastern Europe: facts behind the figures. *Lancet Oncol*. 2002;3(6):374-381.
24. Otto Sz. Cancer epidemiology in Hungary and the Béla Johan National Program for the decade of health. *Pathol Oncol Res* 2003;9:126-130
25. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from major cancers in the European Union, including acceding countries, in 2004. *Cancer*. 2004;101(12):2843-2850.
26. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-1403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
27. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006 15;118(12):3030-3044
28. zur Hausen H, Gissmann L, Steiner W, Dippold W, Dreger I. Human papilloma viruses and cancer. *Bibl Haematol*. 1975;43:569-571.
29. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87, 796-802.
30. Chen K, Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Nat Rev Genet*. 2007;8(2):93-103.
31. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 1999, 91, 506-511

32. Czeglédy J, Gergely L, Hernádi Z, Póka R. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in the female genital tract. *Med Microbiol Immunol.* 1989;178(6):309-314.
33. Kónya J, Veress G, Hernádi Z, Soós G, Czeglédy J, Gergely L. Correlation of human papillomavirus 16 and 18 with prognostic factors in invasive cervical neoplasias. *J Med Virol.* 1995 May;46(1):1-6.
34. Dobson, AJ. *An Introduction to Generalized Linear Models* Chapman & Hall/CRC ISBN: 1-58488-165-8, London 2002.
35. Hosmer DW., Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression*, 2013 John Wiley & Sons
36. Hilbe, Joseph M. *Negative Binomial Regression* ISBN: 9780521198158, Cambridge University Press, 2011
37. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. "Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates" *Statistics in Medicine* 2000; 19:335-351
38. Barnett, AG., Dobson, AJ. *Analysing Seasonal Health Data.* Springer 2010, ISBN 978-3-642-10748-1
39. 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.
40. 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.
41. Nyári T. The Effect of Seasonality of Birth for Acute Lymphoblastic Leukaemia In: Karsai J , Vajda R (szerk.) *Interesting Mathematical Problems in Sciences and Everyday Life - 2011 .* 500 p. Szeged: University of Szeged, 2011. pp. 1-7. (ISBN:978-963-306-109-1)
42. Edwards JH. The recognition and estimation of cyclic trends. *Ann Hum Genet* 1961;25:83–87.
43. CDC. Guidelines for investigating clusters of health events. Technical Report 1990;39(RR-11):1-16.
44. Solymosi N, Molnár DL, Mészáros J. Választási eredmények térbeli-statisztikai elemzése. In: Mészáros J, Szakadát I *Magyarország politikai atlasza 2004.* 120 p. Budapest: Gondolat Kiadó, 2004. pp. 37-41.
45. Moran, P. A. P. (1950). Notes on Continuous Stochastic Phenomena. *Biometrika* 37 (1): 17–23. doi:10.2307/2332142.
46. Potthoff RF, Whittinghill M (1966) Testing for homogeneity: II. The Poisson distribution. *Biometrika* 53: 183-190
47. Zeitlin J, Mortensen L, Cuttini M, Lack N, Nijhuis J, Haidinger G, Blondel B, Hindori-Mohangoo AD; and the Euro-Peristat Scientific Committee. Declines in stillbirth and neonatal mortality rates in Europe between 2004 and 2010: results from the Euro-Peristat project. *J Epidemiol Community Health.* 2015 Dec 30. pii: jech-2015-207013. doi: 10.1136/jech-2015-207013.

48. Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP et al. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG* 2003;110:97-105.
49. Zeitlin J, Mohangoo A, Cuttini M; EUROPERISTAT Report Writing Committee, Alexander S, Barros H, Blondel B, Bouvier-Colle MH, Buitendijk S, Cans C, Correia S, Gissler M, Macfarlane A, Novak-Antolic Z, Zeitlin J, Zhang WH, Zimbeck M. The European Perinatal Health Report: comparing the health and care of pregnant women and newborn babies in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2009 Sep;63(9):681-2. doi: 10.1136/jech.2009.087296
50. Borrell C, Cirera E, Ricart M, Pasarín MI, Salvador J. Social inequalities in perinatal mortality in a Southern European city. *Eur J Epidemiol* 2003;18:5-13.
51. Gissler M, Rahkonen O, Arntzen A, Cnattingius S, Andersen AM, Hemminki, E. Trends in socioeconomic differences in Finnish perinatal health 1991-2006. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63:420-425.
52. Cousens S, Blencowe H, Stanton C, Chou D, Ahmed S, Steinhardt L, Creanga AA, Tunçalp O, Balsara ZP, Gupta S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet*. 2011;377(9774):1319-30.
53. Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, Souza JP, Mori R, Gülmezoglu AM, Merialdi M. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet* 2011;377(9780):1855-61.
54. Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study. *J Pediatr*. 2011;158:239-44.e1.
55. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16:79-94.
56. Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; EuroNatal International Audit Panel; EuroNatal Working Group. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG*. 2003;110(2):97-105
57. Gissler M, Mohangoo AD, Blondel B, et al. Perinatal health monitoring in Europe: results from the EURO-PERISTAT project. *Inform Health Soc Care* 2010;35:64-79
58. Flenady V, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, Khong TY, Neilson J, Ezzati M, Koopmans L, Ellwood D, Fretts R, Frøen JF; Lancet's Stillbirths Series steering committee. Stillbirths: the way forward in high-income countries. *Lancet*. 2011;377(9778):1703-1717. .
59. Organization for Economic Co-operation and Development. Health: Key Tables from OECD - ISSN 2075-8480. DOI:10.1787/inf-mort-table-2013-2-en http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/infant-mortality-2013-2_inf-mort-table-2013-2-en#page1. 11 Oct 2013.
60. Hare EH, Moran PA, Macfarlane A. The changing seasonality of infant deaths in England and Wales 1912-78 and its relation to seasonal temperature. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35:77-82.
61. Backer JE, Aagaenæs O. Infant mortality problems in Norway. *Vital Health Stat* 3. 1967;(8):1-40.

62. Bracken Michael B. Perinatal Epidemiology. Oxford University Press, 1984, Oxford
63. Orvos H, Nyirati I, Hajdú J, Pál A, Nyári T, Kovács L. Is adolescent pregnancy associated with adverse perinatal outcome? *J Perinat Med.* 1999;27(3):199-203.
64. Devlieger H, Martens G, Bekaert A. Social inequalities in perinatal and infant mortality in the northern region of Belgium (the Flanders). *Eur J Public Health* 2005; 15:15-19.
65. Lin CM, Chen CW, Chen PT, Lu TH, Li CY. Risks and causes of mortality among low-birthweight infants in childhood and adolescence. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21:465-472.
66. Corchia C, Orzalesi M. Geographic variations in outcome of very low birth weight infants in Italy. *Acta Paediatr* 2007; 96:35-38.
67. Ko YJ, Shin SH, Park SM, Kim HS, Lee JY, Kim KH, Cho B. Effects of employment and education on preterm and full-term infant mortality in Korea. *Public Health.* 2014; 128:254-261.
68. Arntzen A, Mortensen L, Schnor O, Cnattingius S, Gissler M, Andersen AM. Neonatal and postneonatal mortality by maternal education– a population-based study of trends in the Nordic countries, 1981-2000. *Eur J Public Health* 2008; 18:245-251.
69. Rours GI, Duijts L, Moll HA, Arends LR, de Groot R, Jaddoe VW, Hofman A, Steegers EA, Mackenbach JP, Ott A, Willemse HF, van der Zwaan EA, Verkooijen RP, Verbrugh HA. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(6):493-502. doi: 10.1007/s10654-011-9586-1
70. Dodson MG, Fortunato SJ. Microorganisms and premature labor. *J Reprod Med.* 1988 Jan;33(1 Suppl):87-96. Review
71. Kovács L., Nagy E, Berbik I, Mészáros G, Deák J, Nyári T. Chlamydia trachomatis infection in premature labor. *Int J Gynec Obst.*1998;62:47-54.
72. Nyári T, Deák J, Nagy E, Veréb I, Kovács L, Mészáros G, Orvos H, Berbik I. Epidemiological study of Chlamydia trachomatis infection in pregnant women in Hungary. *Sex Transm Infect.* 1998;74(3):213-215
73. Gencay M, Koskiniemi M, Ammälä P, Fellman V, Närvänen A, Wahlström T, Vaheri A, Puolakkainen M. Chlamydia trachomatis seropositivity is associated both with stillbirth and preterm delivery. *APMIS.* 2000 ;108(9):584-588
74. Paavonen J, Kiviat N, Brunham RC. Prevalence and manifestations of endometritis among women at risk for chlamydial infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152:280-86.
75. Hillis SD, Black C, Newhall J és mtsai. New opportunities for Chlamydia prevention: applications of science to public health practice. *Sex Transm Dis.* 1995;22:197-202.
76. Genç M, Mardh PA. A cost-effectiveness analysis of screening and treatment for Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic women. *Ann Intern Med.* 1996;124:1-7.
77. Paulik Edit Megelőző orvostan és népegészségtan JATEPress, 2013, Szeged ISBN: 9789633151365

78. Crotchfelt KA, Pare C, Gaydos C, and TC. Quinn. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Gen-Probe AMPLIFIED *Chlamydia Trachomatis* Assay (AMP CT) in Urine Specimens from Men and Women and Endocervical Specimens from Women *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 391–394.
79. Petitti D.B. Meta-Analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. Oxford University Press, Oxford, 1994.
80. Haddix AC, Hillis SD, Kassler WJ. The cost effectiveness of azithromycin for *Chlamydia trachomatis* infections in women. *Sex Transm Dis*. 1995;22:274-80.
81. Magid D, Douglas JM Jr, Schwartz JS. Doxycycline compared with azithromycin for treating women with genital *Chlamydia trachomatis* infections: an incremental cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 1996;124:389-399.
82. Jones RB, Mammel JB, Shepard MK, Fisher RR. Recovery of *Chlamydia trachomatis* from the endometrium of women at risk for chlamydial infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;155:35-9.
83. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med*. 1996;334:1362-6.
84. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis*. 1992;19:185-92.
85. Sziller I, Babula O, Ujházy A, Nagy B, Hupuczi P, Papp Z, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. *Chlamydia trachomatis* infection, Fallopian tube damage and a mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism. *Hum Reprod*. 2007;22(7):1861-1865.
86. Howell MR, Quinn TC, Gaydos CA. Screening for *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic women attending family planning clinics: a cost-effectiveness analysis of three strategies. *Ann Intern Med*. 1998;128:277-284.
87. Washington AE, Katz P. Cost of and payment source for pelvic inflammatory disease: trends and projections, 1983 through 2000. *JAMA*. 1991;266:2565-2569.
88. Sziller I, Ujházy A, Bardóczy Z, Szendei G, Papp Z. A méhen kívüli terhességek alakulásának és mortalitásának alakulása Magyarországon (1931-1995). *Orv Hetil*; 1998; 139:493-498.
89. Schachter J, Grossman M, Sweet RL, Holt J, Jordan C, Bishop E.. Prospective study of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis*. *JAMA*. 1986;255:3374-3377.
90. Szirmai Z, Marton A, Kemény J, Szever Z, Fodor M, Gál E. *Chlamydia trachomatis* okozta tüdőgyulladás újszülötteknél *Orv Hetil* 1985;126:1027-1030.
91. Stamm WE, Cole B. Asymptomatic *Chlamydia trachomatis* urethritis in men. *Sex Transm Dis*. 1986;13:163-165.
92. Wise MR, Sadler L, Ekeroma A. *Chlamydia trachomatis* screening in pregnancy in New Zealand: translation of national guidelines into practice. *J Prim Health Care*. 2015;7(1):65-70.
93. Peuchant O, Le Roy C, Desveaux C, Paris A, Asselineau J, Maldonado C, Chêne G, Horovitz J, Dallay D, de Barbeyrac B, Bébéar C. Screening for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma genitalium* should it be

- integrated into routine pregnancy care in French young pregnant women? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;82(1):14-19. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.014.
94. Trachtenberg A, Washington AE, Halldorson S. A cost-based decision analysis for Chlamydia screening in California family planning clinics. *Obstet-Gynecol*. 1988;71:101-108.
 95. Weinstock HS, Bolan GA, Kohn R, Balladares C, Back A, Oliva G.. Chlamydia trachomatis infection in women: a need for universal screening in high prevalence populations? *Am J Epidemiol*. 1992;135:41-47.
 96. Marrazzo JM, Celum CL, Hillis SD, Fine D, DeLisle S, Handsfield HH. Performance and cost-effectiveness of selective screening criteria for Chlamydia trachomatis infection in women. Implications for a national Chlamydia control strategy. *Sex Transm Dis*. 1997;24:131-141.
 97. Ujházy A, Csaba A, Máté S, Papp Z, Sziller I. Chlamydia prevalence and correlates among female adolescents in Hungary. *J Adolesc Health*. 2007;41(5):513-515.
 98. Nyári T, Woodward M, Kovács L. Should all sexually active young women in Hungary be screened for Chlamydia trachomatis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;106(1):55-59.
 99. Petrovay F, Németh I, Balázs A, Balla E. Chlamydial conjunctivitis: prevalence and serovar distribution of Chlamydia trachomatis in adults. *J Med Microbiol*. 2015 ;64(9):967-970. doi: 10.1099/jmm.0.000115.
 100. Handsfield HH, Jasman LL, Roberts PL, és mtsai: Criteria for selective screening for Chlamydia trachomatis infection in women attending family planning clinics. *JAMA*. 1986;255:1730-1734.
 101. Inotai A, Kaló Z, Mészáros Á. Egészség-gazdaságtani modellek szerepe a döntéshozatal előkészítésében. *Acta Pharmaceutica Hungarica*. 2009;2:63-69
 102. Kaló Z, Inotai A, Nagyjánosi L. Egészség-gazdaságtani fogalomtár: Az egészség-gazdaságtani elemzések helye és szerepe 1/2. 1/3. Budapest 2009, Professional Publishing, Medical Tribune Divízió
 103. Boncz I, Dozsa C, Kalo Z, Nagy L, Borcsek B, Brandtmuller A, Betlehem J, Sebestyen A, Gulacsi L. Development of health economics in Hungary between 1990-2006. *Eur J Health Econ*, 2006, 7(S1):4-6.
 104. Leinsalu M, Stirbu I, Vågerö D, Kalediene R, Kovács K, Wojtyniak B, Wróblewska W, Mackenbach JP, Kunst AE. Educational inequalities in mortality in four Eastern European countries: divergence in trends during the post-communist transition from 1990 to 2000. *Int J Epidemiol*. 2009 Apr;38(2):512-525. doi: 10.1093/ije/dyn248.
 105. Moura PM, Maestá I, Rugolo LM, Angulski LF, Caldeira AP, Peraçoli JC, Rudge MV. Risk factors for perinatal death in two different levels of care: a case-control study. *Reprod Health*. 2014 Jan 30;11:11.
 106. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. eds. *Cancer Incidence in Five Continents Volume VI*, Lyon, IARC, 1992
 107. Spix C, Aareleid T, Stiller C, Magnani C, Kaatsch P, Michaelis J. Survival of children with neuroblastoma. time trends and regional differences in Europe, 1978-1992. *Eur J Cancer* 2001;37,722-729.

108. Giuliani S, Marachelian A, Franklin A, Shimada H, Grikscheit T. Forearm skeletal muscle neuroblastoma in a child: a rare primary location. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:61-3
109. Jürgens H. Recent advances in childhood cancer. *Eur J Cancer* 1997;33(S4),S15-S22.
110. Sándor Gy., Kajtár P. Malignus betegségek perinatalis eredetéről. *Orv Hetil*. 2000;141(37): 2015-2019.
111. Johnson CC, Spitz MR. Neuroblastoma: case-control analysis of birth characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 1985;74(4):789-792.
112. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M and EURO CARE Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe, a EURO CARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005;23,3742-3751.
113. Powell JE, Esteve J, Mann JR, Parker L, Frappaz D, Michaelis J, Kerbl R, Mutz ID, Stiller CA and SENSE. Study group for the Evaluation of Neuroblastoma Screening in Europe. Neuroblastoma in Europe, differences in the pattern of disease in the UK. *Lancet* 1998;352,682-687.
114. Viscomi S, Pastore G, Mosso ML, Terracini B, Madon E, Magnani C, Merletti F. Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy. Population-based survival after childhood cancer diagnosed during 1970-98: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy. *Haematologica* 2003;88,974-982.
115. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Perez C, Atkinson JB, Selch M, Gerbing RB, Stram DO, Lukens J. Favorable biology and outcome of stage IVS neuroblastoma with supportive care or minimal therapy, a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000;18,477-486.
116. Menegaux F, Olshan AF, Neglia JP, Pollock BH, Bondy ML. Day care, childhood infections, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 2004;159,843-851.
117. Tornóczky T, Kálmán E, Kajtár PG, Nyári T, Pearson AD, Tweddle DA, Board J, Shimada H. Large cell neuroblastoma: a distinct phenotype of neuroblastoma with aggressive clinical behavior. *Cancer*. 2004;100:390-397.
118. Hale G, Gula MJ, Blatt J. Impact of gender on the natural history of neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11,91-97.
119. Black D. Investigation of the Possible Increased Incidence of Cancer in West Cumbria. Report of the Independent Advisory Group. HMSO: London, 1984.
120. Heasman MA, Kemp IW, Urquhart JD, Black R. Childhood leukaemia in northern Scotland. *Lancet*. 1986 Feb 1;1(8475):266.
121. Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish New Town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet*. 1988 Dec 10;2(8624):1323-1327.
122. Greaves, M.F. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*. 1988;2:120-125.
123. Smith, M. Considerations on a possible viral etiology for B precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Journal of Immunotherapy* 1997;20, 89-100.

- 124.Török Sz, Borgulya G, Jakab Zs, Schuler D, Fekete Gy. A gyermekkori leukaemiás megbetegedések epidemiológiai vizsgálata hazánkban az 1980 és 2000 közötti 21 évre vonatkozóan. *Orv Hetil* 2002;143:(48) 2675-2679
- 125.Jakab Zs, Balogh E, Kiss Cs and Oláh É. Epidemiologic studies in a population-based childhood cancer registry in Northeast Hungary. *Med Pediatr Oncol* 2002,38,338-344
- 126.Schuler Dezső. A gyermekonkológia helyzete Magyarországon. *Orv Hetil* 2012;153(21):803-810.
- 127.Kinlen LJ,,Balkwill A. Infective cause of childhood leukaemia and wartime population mixing in Orkney and Shetland, UK. *The Lancet* 2001;357: 858
- 128.Labar B, Rudan I, Ivankovic D, Biloglav Z, Mrcic M, Strnad M, Fucic A, Znaor A, Bradic T, Campbell H. Haemato- logical malignancies in Croatia: investigating the theories of depleted uranium, chemical plant damage and 'population mixing'. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(1):55-60.
- 129.Dickinson HO, Parker L. Quantifying the effect of population mixing on childhood leukaemia risk: the Seascale cluster. *Br J Cancer* 1999;81:144-151.
- 130.Dickinson HO, Hammal DM, Bithell JF, Parker L. Population mixing and childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in census wards in England and Wales, 1966-87. *Br J Cancer* 2002; 86:1411-1413.
- 131.Kinlen L.Childhood leukaemia, nuclear sites, and population mixing.*Br J Cancer.* 2011 Jan 4;104(1):12-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6605982.
- 132.Pearce MS, Cotterill SJ, Parker L.Fathers' occupational contacts and risk of childhood leukemia and non-hodgkin lymphoma. *Epidemiology.* 2004 ;15(3):352-356.
- 133.Parslow RC, Law GR, Feltbower R, Kinsey SE, McKinney PA. Population mixing, childhood leukaemia, CNS tumours and other childhood cancers in Yorkshire. *Eur J Cancer.* 2002;38:2033-40.
- 134.Langford I. Childhood leukaemia mortality and population change in England and Wales 1969-73. *Soc Sci Med.* 1991;33:435-440.
- 135.Stiller CA, Boyle PJ. Effect of population mixing and socioeconomic status in England and Wales, 1979-85, on lymphoblastic leukaemia in children. *Br Med J* 1996;313:1297-1300.
- 136.Infante-Rivard C, Fortier I, Olson E. Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer.* 2000;83:1559-64.
- 137.Dockerty JD, Cox B, Borman B, Sharples K. Population mixing and the incidence of childhood leukaemias: retrospective comparison in rural areas of New Zealand. *BMJ.* 1996;312(7040):1203-4.
- 138.McNally RJ, Alexander FE, Vincent TJ, Murphy MF. Spatial clustering of childhood cancer in Great Britain during the period 1969-1993. *Int J Cancer.* 2009;124:932-936.
- 139.Knox EG, Gilman E. Leukaemia clusters in Great Britain. 2. Geographical concentrations. *J Epidemiol Community Health.* 1992;46: 573-576.
- 140.Petridou E, Alexander FE, Trichopoulos D, Revinthi K, Dessypris N, Wray N., Haidas S, Kolioukas D, Kosmidis H, Piperopoulou F, Tzortzatou F. Aggregation of childhood leukemia in geographic areas of Greece. *Cancer Causes Control.* 1997;8:239-245.

141. Alexander FE, Boyle P, Carli PM, Coebergh JW, Draper GJ, Ekblom A, Levi F, McKinney PA, McWhirter W, Michaelis J, Peris-Bonet R, Petridou E, Pompe-Kirn V, Plisko I, Pukkala E, Rahu M, Storm H, Terracini B, Vatten L, Wray N. Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. *Br J Cancer* 1998;77: 818-824.
142. Bellec S, Hémon D, Rudant J, Goubin A, Clavel J (2006) Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study. *Br J Cancer* 94:763-770.
143. McNally RJQ, Alston RD, Cairns DP, Eden OB, Birch JM. Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west England. *Br J Haematol* 2003;123: 60-65
144. Schmiedel S, Blettner M, Kaatsch P, Schüz J. Spatial clustering and space-time clusters of leukemia among children in Germany, 1987-2007. *Eur J Epidemiol* 2010;25:627-33.
145. Hjalmarsson U, Kulldorff M, Gustafsson G, Nagarwalla N. Childhood leukaemia in Sweden: using GIS and a spatial scan statistic for cluster detection. *Stat Med* 1996;15: 707-715
146. Ross JA, Severson RK, Swensen AR, Pollock BH, Gurney JG, Robison LL. Seasonal variations in the diagnosis of childhood cancer in the United States. *Br J Cancer*. 1999;81(3):549-53
147. Badrinath P, Day NE, Stockton D. Seasonality in the diagnosis of acute lymphocytic leukaemia. *Br J Cancer*. 1997;75(11):1711-1713.
148. Westerbeek RM, Blair V, Eden OB, Kelsey AM, Stevens RF, Will AM, Taylor GM, Birch JM. Taylor, J. M. Birch. Seasonal variations in the onset of childhood leukaemia and lymphoma. *Br J Cancer*. 1998; 78(1): 119–124.
149. Higgins CD, dos-Santos-Silva I, Stiller CA, Swerdlow AJ Season of birth and diagnosis of children with leukaemia: an analysis of over 15 000 UK cases occurring from 1953-95. *Br J Cancer*. 2001;84(3):406-412
150. Sørensen HT, Pedersen L, Olsen J, Rothman K. Seasonal variation in month of birth and diagnosis of early childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2001;285(2):168-169.
151. Feltbower RG, Pearce MS, Dickinson HO, Parker L, McKinney PA. Seasonality of birth for cancer in Northern England, UK. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(4):338-45
152. Meltzer AA, Spitz MR, Johnson CC, Culbert SJ. Season-of-birth and acute leukemia of infancy. *Chronobiol Int*. 1989;6(3):285-289.
153. Kajtár P, Fazekasné Kis M, Méhes K. A születés időpontja gyerekkori lymphoid leukémiában. *Orv Hetil* 2003;144(38):1869-1871.
154. Lopman BA, Reacher M, Gallimore C, Adak GK, Gray JJ, Brown DW. A summertime peak of "winter vomiting disease": surveillance of noroviruses in England and Wales *BMC Public Health*. 2003;24:3-13
155. Adelstein AM, Donovan JW. Malignant disease in children whose mothers had chickenpox, mumps, or rubella in pregnancy. *Br Med J* 1972;iv:629-31.

- 156.Bithell JF, Draper GJ, Gorbach PD. Association between malignant disease in children and maternal virus infections.Br Med J. 1973;1(5855):706-708.
- 157.Hakulinen T, Hovi L, Karkinen-Jääskeläinen, Penttinen K, Saxén L. Association between influenza during pregnancy and childhood leukaemia. Br Med J. 1973;4(5887):265-7.
- 158.Randolph VL, Heath CW Jr. Influenza during pregnancy in relation to subsequent childhood leukemia and lymphoma. Am J Epidemiol. 1974;100(5):399-409.
- 159.Curnen MG, Varma AA, Christine BW, Turgeon LR. Childhood leukemia and maternal infectious diseases during pregnancy. J Natl Cancer Inst. 1974;53(4):943-7.
- 160.Kwan ML, Metayer C, Crouse V, Buffler PA. Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia among offspring. Am J Epidemiol. 2007 Jan 1;165(1):27-35.
- 161.Shore RE, Pasternack BS, Curnen MG. Relating influenza epidemics to childhood leukemia in tumor registries without a defined population base: a critique with suggestions for improved methods. Am J Epidemiol. 1976;103(6):527-535
- 162.Dockerty JD, Skegg DC, Elwood JM, Herbison GP, Becroft DM, Lewis ME. Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia. Br J Cancer. 1999;80(9):1483-9.
- 163.Parodi S, Santi I, Marani E, Casella C, Puppo A, Sola S, Fontana V, Stagnaro E. Infectious diseases and risk of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. Leuk Res. 2012 Nov;36(11):1354-1358.
- 164.Groves FD, Gridley G, Wacholder S, Shu XO, Robison LL, Neglia JP, Linet MS. Infant vaccinations and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the USA. Br J Cancer. 1999;81(1):175-8.
- 165.Linos A, Kardara M, Kosmidis H, Katriou D, Hatzis C, Kontzoglou M, Koumandakis E, Tzartzatou-Stathopoulou F. Reported influenza in pregnancy and childhood tumour. Eur J Epidemiol 1998;14: 471 – 475
- 166.Pearce MS, Parker L.Childhood cancer registrations in the developing world: still more boys than girls. Int J Cancer. 2001;91(3):402-406.
- 167.Dorak MT, Oguz FS, Yalman N, Diler AS, Kalayoglu S, Anak S, Sargin D, Carin M.A male-specific increase in the HLA-DRB4 (DR53) frequency in high-risk and relapsed childhood ALL. Leuk Res. 2002;26(7):651-656
- 168.Petridou E, Dalamaga M, Mentis A, Skalkidou A, Moustaki M, Karpathios T, Trichopoulos D; Childhood Haematologists-Oncologists Group.Evidence on the infectious etiology of childhood leukemia: the role of low herd immunity (Greece). Cancer Causes Control. 2001;12(7):645-52.
- 169.Kroll ME, Draper GJ, Stiller CA, Murphy MF. Childhood leukemia incidence in Britain, 1974-2000: time trends and possible relation to influenza epidemics. J Natl Cancer Inst. 2006;98(6):417-20.
- 170.Török S, Borgulya G, Lobmayer P, Jakab Z, Schuler D, Fekete G. Childhood leukaemia incidence in Hungary, 1973-2002. Interpolation model for analysing the possible effects of the Chernobyl accident. Eur J Epidemiol. 2005;20(11):899-906.
- 171.Schuler D. Systemizing childhood cancer care in Hungary, twenty-five years of progress. Med Pediatr Oncol 1999;32,68-70.

- 172.Schuler D.A hazai gyermekonkológia az ezredfordulón. LAM 2001;11(10):636-9
- 173.Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA.. Childhood cancer. Cancer Surveys, 1994;19-20:493-517
- 174.Gurney JG., Davis S., Severson RK., Fang J.-Y., Ross, JA., Robison LL. Trends in cancer incidence among children in the US. Cancer 1996;78:532–541
- 175.Doll, R. The epidemiology of childhood leukaemia. Journal of the Royal Statistical Society, Series A, 1989;152, 341–351
- 176.Parkin, D.M., Kramarova, G.J., Draper, G.J., Masuyer, E., Michaelis, J., Neglia, J., Qureshi, S. & Stiller, C.A. (eds) International Incidence of Childhood Cancer, Vol. II. IARC Scientific Publications, No. 144, IARC, Lyon, 1998.
- 177.McNally RJQ, Eden TOB. An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. Br J Haematol. 2004;127: 243-263.
- 178.McNally RJQ, Cairns DP, Eden OB, Kelsey AM, Taylor GM, Birch, JM. Examination of temporal trends in the incidence of childhood leukaemias and lymphomas provides aetiological clues. Leukemia. 2001; 15: 1612-1618.
- 179.Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, Jakab Z, Kaatsch P, Lacour B, Mallone S, Marcos-Gragera R, Minicozzi P, Sánchez-Pérez MJ, Sant M, Santaquilani M, Stiller C, Tavilla A, Trama A, Visser O, Peris-Bonet R; EURO CARE Working Group. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO CARE-5—a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15(1):35-47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5
- 180.Kiss Cs., Jakab Zs., Bakos-Tóth M., Bartyik K;Békési A., Galántai I., Garami M., Kriván G., Magyarosy E., Masát P., Nagy K., Oláh É., Ottóffy G., Péter Gy., Rényi I., Kajtár P., Kovács G. Rosszindulatú daganatos megbetegedésekben szenvedő gyermekbetegek komplex kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása Magyarországon Gyermekgyógyászat, 2008, 59, 137–142
- 181.Loh AH, Aung L, Ha C, Tan AM, Quah TC, Chui CH.Diagnostic delay in pediatric solid tumors: a population based study on determinants and impact on outcomes. Pediatr Blood Cancer. 2012;58(4):561-5. doi: 10.1002/pbc.23382
- 182.Enzsöl, V., Jakab, Zs., Hauser P., Garami M. A korai diagnózis felállításának nehézségei a gyermekonkológiában – fókuszban a Ewing-szarkóma és a neuroblastoma. Gyermekgyógyászat, 2012, 63, 11–15.
- 183.Children and Young People with Cancer: A Parent's Guide (booklet) http://www.macmillan.org.uk/Documents/Cancerinfo/Childrenscancer/Childrenandyoungpeoplewithcancerparentsguide_CCLG.pdf
- 184.Küçükçongar A, Oğuz A, Pınarlı FG, Karadeniz C, Okur A, Kaya Z, Çelik B.Breastfeeding and Childhood Cancer: Is Breastfeeding Preventative to Childhood Cancer? Pediatr Hematol Oncol. 2015;32(6):374-381
- 185.Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review.JAMA Pediatr. 2015;169(6):e151025. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1025.
- 186.UK Childhood Cancer Study Investigators. Breastfeeding and childhood cancer. Br J Cancer. 2001;85(11):1685-1694.

- 187.Jourdan-Da Silva N, Perel Y, Méchinaud F, Plouvier E, Gandemer V, Lutz P, Vannier JP, Lamagnère JL, Margueritte G, Boutard P, Robert A, Armari C, Munzer M, Millot F, De Lumley L, Berthou C, Rialland X, Pautard B, Hémon D, Clavel J. Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. *Br J Cancer*. 2004;90(1):139-145.
- 188.Lancashire RJ, Sorahan T; OSCC. Breastfeeding and childhood cancer risks: OSCC data. *Br J Cancer*. 2003;88(7):1035-1037
- 189.KSH Társadalmi helyzetkép, Egészségi állapot, egészségügy 2010, Budapest
- 190.Key TJ, Appleby PN, Crowe FL, Bradbury KE, Schmidt JA, Travis RC. Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jul;100 Suppl 1:378S-85S. doi: 10.3945/ajcn.113.071266
- 191.Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European Gastroenterol J*. 2015 Jun;3(3):255-60. doi: 10.1177/2050640614566846. Review.
- 192.Klinger A. Halandósági különbségek Magyarországon iskolai végzettség szerint. *Demográfia* 2001;44(3-4): 227-258.
- 193.Roswall N, Weiderpass E. Alcohol as a risk factor for cancer: existing evidence in a global perspective. *J Prev Med Public Health*. 2015;48(1):1-9. doi: 10.3961/jpmph.14.052.
- 194.Józan, P. Az alkohol hatása a halandóságra Magyarországon 1970-1999. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2002, 56.
- 195.Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. *Maturitas*. 2015;80(3):258-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.017.
- 196.Boncz I, Sebestyén A, Dobrossy L, Otto S. The role of immunochemical testing for colorectal cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):363-4
- 197.Sunkara V, Hébert JR. The colorectal cancer mortality-to-incidence ratio as an indicator of global cancer screening and care. *Cancer*. 2015;121(10):1563-9. doi: 10.1002/cncr.29228.
- 198.Herszényi L, Tulassay Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 ;14(4):249-58.
- 199.Bray I, Brennan P, Boffetta P. Projections of alcohol- and tobacco-related cancer mortality in Central Europe. *Int J Cancer*. 2000 Jul 1;87(1):122-128.
- 200.Péter Á Összefüggés a daganatos és az alkohollal kapcsolatos halálozás között. *Orv Hetil* 2013;154:700-706.
- 201.Kamau C. Effects of experimental inductions for newly qualified doctors on competence at clinical procedures. *Clin Med* 2014;14:380-385.
- 202.Blakey JD, Fearn A, Shaw DE. What drives the 'August effect'? A observational study of the effect of junior doctor changeover on out of hours work. *JRSM Short Rep* 2013;4:1-7.
- 203.Dinkel RH, Lebok U. A survey of nosocomial infections and their influence on hospital mortality rates. *J Hosp Infect* 1994;28:297-304.

- 204.Nolte E, McKee M, Gilmore A, Morbidity and mortality in transition countries in the European context, Background paper for the thematic session “Morbidity, mortality and reproductive health: Facing challenges in transition countries” at the European Population Forum 2004, Geneva, 12-14 January 2004. 17. old
- 205.Döbrössy Lajos. A méhnyakrákszűrés öt évtizede Magyarországon Nőgyógyászati Onkológia 2007; 12:5–9.
- 206.Döbrössy L., Kovács A., BudaiA., Cornides Á. Nőgyógyászati rákszűrés vagy méhnyakszűrés? : Klinikai és népegészségügyi nézőpontok ütközése Orv Hetil 2012; 153(33):1302-1313
- 207.Gyulai A, Fehér E, Balázs I.A védőnők szerepe a méhnyakrák megelőzésében A Védőnői Méhnyakszűrő Programok tapasztalatai Magyarországon Acta Medicina et Sociologica. 2015;6:21-38.
- 208.Ádány Róza Megelőző orvostan és népegészségtan, Medicina Könyvkiadó, Budapest 2012 ISBN szám: 978 963 226 385 4
- 209.Ádány R. Sándor J (2011) Incidence and mortality of malignant diseases in Hungary. (A daganatos megbetegedések incidenciája, és az általuk okozott halálozás alakulása Magyarországon.) In: Kásler M. (szerk): Az Onkológiai alapjai.Egyetemi tankönyv. Medicina. Budapest. p. 81.
- 210.Meisels A, Gagne O. Microbiology of the female reproductive tract. V. Changing patterns within one decade in a French Canadian population. J Reprod Med 1977; 18: 66-68.
- 211.Meisels A, Fortin R, Roy M. Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. Acta Cytol. 1977;21(3):379-90.
- 212.Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB.A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med. 1992;327(18):1272-1278.
- 213.Roy M, Morin C, Casas-Cordero M, Meisels A. Human papillomavirus and cervical lesions. Clin Obstet Gynecol. 1983 Dec;26(4):949-67.
- 214.Hernádi Z, Gazdag L, Szőke K, et al. Duration of HPV-associated risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;125(1):114-119
- 215.Berencsi Gy, Sziller I, Melles M. A humán papillomavírus (HPV) okozta rosszindulatú daganatok megelőzése védőoltással és a klasszikus nőgyógyászati diagnosztika módszereivel. Orv Hetil. 2006;147(31):1449-1453.
- 216.Quint KD, de Koning MN, Quint WG, Pirog EC Progression of cervical low grade squamous intraepithelial lesions: in search of prognostic biomarkers. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;170(2):501-506.
- 217.Szoke K, Sápý T, Krasznai Z, Hernádi Z, Szládek G, Veress G, Dillner J, Gergely L, Kónya J. Moderate variation of the oncogenic potential among high-risk human papillomavirus types in gynecologic patients with cervical abnormalities. J Med Virol. 2003 Dec;71(4):585-92.
- 218.Bosch FX, De Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3-13.

- 219.Kalmár L, Deák J, Thurzó L, Pál A, Bernad E, Nyári TA. Epidemiological modelling of risk factors of human papilloma virus in women with positive cytology in the county of Csongrád. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31:185-186
- 220.Louie KS, Castellsague X, de Sanjose S, Herrero R, Meijer CJ, Shah K, Munoz N, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(7):1379-90. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0284
- 221.International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006 Mar 15;118(6):1481-95.
- 222.Imrie, JE., Gardiner, DS., Wilson, A.: Is it reality or an illusion that liquid-based cytology is better than conventional cervical smears? *Cytopathol*. 2002, 13, 133-134.
- 223.Herbert, A., Johnson, J.: Personal view. Is it reality or an illusion that liquid-based cytology is better than conventional cervical smears? *Cytopathol*. 2001, 12, 383-389.
- 224.Bak M , Seberne Ell M , Boka M , Veleczki Z , Nyári T , Pete I , Szentirmay Z. A folyadékalapú méhnyakrákszűrés eredménye Magyarországon. *Orv Hetil*. 2014;155:(18). 708-714
- 225.Boncz I, Sebestyén A, Pál M, Sándor J, Ember I. A méhnyakrákszűrések egészséggazdasági elemzése. *Orv Hetil* 2003;144:713-717.
- 226.Boncz I, Sebestyén A, Ember I. Organized, nationwide cervical cancer screening programme in Hungary. *Gynecol Oncol* 2007;106:272-273.
- 227.Vokó Z, Nagyjánosi L, Margitai B, Kövi R, Tóth Z, László D, Kaló Z. Modeling cost-effectiveness of cervical cancer screening in Hungary. *Value Health*. 2012;15(1):39-45. doi: 10.1016/j.jval.2011.10.003.
- 228.Vokó Z, Nagyjánosi L, Kaló Z. Cost-effectiveness of adding vaccination with the AS04-adjuvanted human papillomavirus 16/18 vaccine to cervical cancer screening in Hungary. *BMC Public Health*. 2012;12:924. doi: 10.1186/1471-2458-12-924.
- 229.Józan P. A halandóság alapirányzata a 20. században, és az ezredforduló halálozási viszonyai Magyarországon. *Magyar Tudomány* 2002; 47(108): 419-439.
- 230.Józan, P.Radnóti, L.. A dohányzás hatása a halandóságra Magyarországon, 1970–1999. Nemzeti Népesedési Program, Központi Statisztikai Hivatal, 2002
- 231.Schüz J, Espina C, Villain P, Herrero R, Leon ME, Minozzi S, et al.. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol*. 2015 Dec;39 Suppl 1:S1-10. doi: 10.1016/j.canep.2015.05.009.
- 232.ATTITUDES OF EUROPEANS TOWARDS TOBACCO AND ELECTRONIC CIGARETTES Special Eurobarometer 429 Report. 2015 May, Letöltve 2016.05.03 http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_429_en.pdf
- 233.Országos Lakossági Egészségfelmérés OLEF2000 KUTATÁSI JELENTÉS Szerkesztők: Boros Julianna, Németh Renáta, Vitrai József, Országos Epidemiológiai Központ kiadványa 2002. július Dokumentum kutatási sorszáma: F-92/2000

- 234.KSH Statisztikai Tükör 2010;IV(50):1-7
- 235.Bóti E., Koncz B., Vitrai J., Szerk: Demjén T.: A felnőttek dohányzására vonatkozó magyarországi felmérések adatai, 2000–2009. Országos Egészségfejlesztési Intézet, Dohányzás Fókuszpont, Budapest, 2011
- 236.Demjén Tibor: Dohányzás visszaszorítása, 2007 ISBN 978 963 87598 3 2 Országos Egészségfejlesztési Intézet
- 237.Roswall N, Weiderpass E. Alcohol as a risk factor for cancer: existing evidence in a global perspective. J Prev Med Public Health
- 238.Eriksson CJ.Genetic-epidemiological evidence for the role of acetaldehyde in cancers related to alcohol drinking. Adv Exp Med Biol. 2015;815:41-58. doi: 10.1007/978-3-319-09614-8_3.
- 239.Nagy Lászlóné. Önpusztító szenvedélyek veszélye a középiskolások között mért kutatási adatok tükrében. Egészségnevelés. 2000;41(4): 127-131.
- 240.Elekes Zsuzsanna, Paksi Borbála: Drogok és fiatalok. Középiskolások droghasználata, alkoholfogyasztása és dohányzása az évezred végén, Magyarországon. 1999. http://portal.uni-corvinus.hu/fileadmin/user_upload/hu/tanszekek/tarsadalomtudomanyi/mki/files/63/E_SPAD99_ISMkotet.pdf

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton is szeretném hálámat és köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik az elmúlt évtizedekben segítettek munkámat. Köszönettel tartozom Prof. Dr. Kovács Lászlónak, az SZTE Szülészeti Klinika korábbi intézetvezetőjének, akinek az irányítása alatt kezdhettem meg kutatómunkámat.

Megkülönböztetett köszönettel tartozom Prof. Dr. Hantos Zoltánnak, az SZTE Orvosi Informatikai Intézet korábbi vezetőjének, és Prof. Dr. Bari Ferencnek, az SZTE Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet intézetvezetőjének, akik kiemelten támogatták és ösztönözték kutatómunkámat.

A pályafutásomat meghatározó Mark Woodward (Reading, Egyesült Királyság) és Louise Parker (Newcastle, Egyesült Királyság) professzoroknak tartozom külön köszönettel. Köszönetemet fejezem ki Dr. Richard McNally-nek (Newcastle, Egyesült Királyság) a hosszú ideje fennálló szakmai és baráti együttműködésért.

Köszönettel tartozom a Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekonkológiai Szekciója munkatársainak, kiemelten Prof. Dr. Kajtár Pál professzornak és köszönetemet fejezem ki volt és jelenlegi munkatársaimnak is.

Végül hálás köszönettel tartozom feleségemnek a türelméért és a szeretetteljes családi háttér biztosításáért.