

MTA Doktori Értekezés Tézisei

**ALKALMAZOTT ÁLTALÁNOSÍTOTT LINEÁRIS
MODELLEK NÉPEGÉSZSÉGÜGYI VIZSGÁLATOKBAN**

Nyári Tibor András



Szegedi Tudományegyetem

ÁOK

Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet

2016

1. BEVEZETÉS ÉS HÁTTÉR

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. Az általánosított lineáris modellek alkalmazásával kutatásainkat a következő témakörök köré csoportosítva végeztük.

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 szülöttek korai neonatális korban (első héten) történt halálozását.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai alapján 4,6 millió csecsemő halálest 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.

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.

A koraszülés egyik lehetséges kockázati tényezője az urogenitális *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) fertőzés, amelynek egyéb szövődményei is lehetnek újszülötteknél, és súlyos chlamydia fertőzés okozhat újszülöttkori halálozást is. A chlamydia fertőzés nem jelentés köteles fertőzés, de a publikált esetszámok alapján, Magyarországon az urogenitális chlamydiasis száma 2004-óta növekedést mutat.

1.2. Gyermekkori leukémiák és neuroblastoma megbetegedések epidemiológia vizsgálata

Magyarországon évente átlagosan 240-280 malignus megbetegedést diagnosztizálnak a 15 év alatti gyermekeknél, amelyek közül az egyik leggyakoribb az akut lymphoid leukémia, a daganatos megbetegedések 23-25%-ban fordul elő. 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. Fiúknál gyakrabban fordul elő, mint leányoknál.

Öt éves kor alatti gyermekeknél relatíve gyakori megbetegedés a neuroblastoma, amely betegség prognózisa életkor függő. A csecsemőkorban diagnosztizált eseteknek jelentősen

jobb a gyógyulási esélye, míg az 1 évesnél idősebb betegek 70%-ának áttéte van. Fiúknál gyakrabban fordul elő, mint leányoknál.

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.

Magyarországon a szájüregi és a kolorektális (vastag- és végbélrák) halálozás mindkét nemnél, és férfiaknál a tüdőrák okozta halálozás a legmagasabb volt Európában 2012-ben, de kiemelkedően magas (második) mortalitási arány volt férfiaknál a hasnyálmirigy-daganat és nőknél a tüődaganat okozta halálozás.

A 40 európai ország között 2012-ben 17. volt a magyarországi női mellrákhalálozás, és 10. az Európai Unió 27 országa között. A méhnyakrák-halálozás a 40 európai ország között 13., az Európai Unió országok rangsorában a 7. helyen állt.

A dohányzás súlyos egészségkárosító hatása ismert a krónikus légzőrendszeri betegségek, a szív-érrendszeri betegségek, illetve több daganatos betegség kialakulásában, de a túlzott alkoholfogyasztás is jelentősen növeli egyes betegségek gyakoriságát és a korai halálozások számát.

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. Napjainkban az egyik leggyakoribb nemi úton terjedő (STD) betegségként ismerjük a humán papillomavírus (HPV) fertőzést és a humán papillomavírusok az egyik legfontosabb kórokozói a méhnyakráknak. 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.

Epidemiológiai tanulmányok alapján a világon a méhnyakrák kialakulásának közel 90%-ában szerepe van a HPV fertőzésnek.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutató munkánk célja volt.

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

- 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 fiatalkorú 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

- 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 a epidemiológiai tanulmányokban Dél-Magyarországon.

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

- 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 (szezonális) változásainak vizsgálata Magyarországon az elmúlt évtizedekben.

2.4. A humán papillomavírus szerepe a méhnyakrák kialakulásában

- 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. Statisztikai módszerek

Általánosított lineáris modelleket alkalmaztunk elsődlegesen tanulmányainkban az epidemiológiai függvénykapcsolatok matematikai reprezentálására, és paramétereik becslésére, melyek közül a logisztikus regressziót, Poisson regressziót és negatív binomiális regressziókat alkalmaztunk tanulmányainkban a statisztikai elemzéseknél.

Mindemellett az adott kutatásban elterjedt specifikusabb (joinpoint (szegmentált) regresszió, Edwards-teszt, Walter–Elwood-teszt, Moran-autokorreláció, Potthoff–Whittinghill-módszer, Kaplan-Meier) statisztikai módszereket is használtunk.

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

4.1. Perinatális és csecsmőhalálozás alakulása Magyarországon

A perinatális halálozás alakulásában a késői magzati halálozás alakulása (1971-2010) mellett vizsgáltuk a korai neonatális időszakban történt újszülött veszteségeket és a csecsemőhalálozások alakulását 1963-2012 között Magyarországon.

A Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (OECD) éves adatai alapján a magyarországi 4,9%-os csecsemőhalálozási ráta 2012-ben a 23. volt az európai országok között, és az Európai Unió országai közül csak Szlovákiában volt magasabb csecsemőhalálozás, mint hazánkban.

Magyarországon 1970-2010 között 32 714 késői magzati halálozás (17 411 fiú és 15 303 leány) és az 1963-2012-es időszakban 136 537 csecsemőhalálozás történt (77 751 fiú és 58 786 leány), akik közül szülést követő első 24 órában 47 055 (34,5%) és az első héten 87 757 (64,3%) újszülött halt meg.

A késői magzati halálozás 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 késői magzati halálozás besorolásában történt változás ellenére a vizsgált időtartam alatt lineárisnak mondható csökkenés volt megfigyelhető a késői magzati halálozási arányokban Magyarországon.

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 neonatális halálozásnál is csökkenő (RR : 0.944 95% KI [0,941–0,948]; $p < 0,001$) trend volt megfigyelhető. A 4,9%-es csecsemőhalálozási ráta 2012-ben alig magasabb, mint a 4,2%-es halvaszületési ráta.

Az alacsony születési testtömeg (<2 500 g), fiú újszülött és a 35 évnél idősebb anyai életkor a késői magzati halálozáshoz hasonlóan a csecsemőhalálzásra és a korai újszülött halálozásra vonatkozólag is szignifikáns tényezők voltak, ezért az eredményeink a perinatális mortalitást is jellemzik.

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 csecsemőhalálzásnál és a kockázat több mint kétszeres volt azon anyák esetén, akik nem fejezték be az általános iskolát. Mindemellett, a 15-19 éves korú anyáknál is szignifikánsan emelkedett a csecsemőhalálzás kockázata (RR: 1,16 95% KI [1,09–1,24]; $p < 0,001$).

A fiatalkorú (18 év alatti) anyáknál részletesen vizsgáltuk a terhességek kimenetelét a szegedi Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán. 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 élveszületés volt, köztük két esetben volt ikerszületés. 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.

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 csecsemőhalálzás kockázata magasabb a

fiatalkorú, illetve 35 évnél idősebb anyáknál. A fiatalkorú anyák újszülötteinél magasabb a koraszülés és egyéb komplikációk aránya is. 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. Mindemellett, csak (iskolai, egyéni) tanulással ismerhetjük meg az egészségtudatos viselkedést, amely az egészséges élet egyik alapvető feltétele.

4.1.1. A csecsemőhalálozások ciklikusságának vizsgálata

A csecsemőhalálozás, a korai neonatális és a 7-365 nap közötti halálozás ciklikusságát egy-, illetve kétperiódusú modellekkel vizsgáltuk.

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

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, hogy az eltérések okát feltárhassuk.

A csecsemőhalandóság mutatója jól jellemzi egy adott ország egészségkultúráját, egészségügyi ellátórendszerét és annak fejlettségét. Nemzetközi összehasonlításra is ideális indikátor.

4.2.A *Chlamydia trachomatis* fertőzés szerepe 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 *C. trachomatis* szűrés keresztmetszeti vizsgálatban történt a Népjóléti Minisztérium támogatásával 1994 január 1. és 1995 június 30-a között 7 központban. Részletes kérdőíves adatgyűjtés is történt, az anyákra és az újszülöttekre vonatkozóan is.

A vizsgálatban 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 *C. trachomatis* fertőzés esetén közel kétszeresre (EH: 1,8 95%KI:[1,0-3,2]; $p=0,033$) 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. Egyes kutatócsoportok a 90-es években a *C. trachomatis* fertőzést jelölték meg a perinatális mortalitás egyik legpatogénebb kórokozójának.

4.2.1. 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.

Eredményeink alapján az urogenitális *C. trachomatis* fertőzöttség a 15-19 éves korosztálynál 12,6% volt. Inkrementális költséghatékonyság vizsgálatban három stratégiát elemeztünk. A szűrővizsgálat nélküli („nincs szűrés” lehetőségét vetettük össze két különböző érzékenységu diagnosztikus teszt alkalmazásával végzett szűréssel. Diagnosztikus tesztnek az 1990-es évek végén rutin eljárásban használt ELISA és a magasabb érzékenységi paraméterrel rendelkező nukleinsav hibridizáción alapuló amplifikált GEN próba eljárásokat választottuk szűrésre a költségkalkuláció-elemzésnél. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatai alapján számoltuk a költségeket az 1998. évi fekvő- illetve járóbeteg-szakellátás havi teljesítmény listája alapján.

Döntési analízis keretében meghatároztuk a stratégiákat, és elkészítettük a döntési fát. A szövödmények előfordulási gyakoriságát irodalmi adatok alapján határoztuk meg. Ezt

követően a szűrések, kezelések és beavatkozások költségeit felhasználva végeztünk számításokat. Majd szenzitivitás elemzéseket végeztünk a modellben használt paraméterekkel a költség-hatékonyságra vonatkozóan.

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. Továbbá érzékenységi analízist végeztünk a c) eljárás esetén úgynevezett küszöbértékek megállapítására, melyek esetén az amplifikált GEN-Próba eljárással végzett szűrés már gazdaságosnak tekinthető.

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 legalacsonyabb az ELISA módszer, majd a "nem szűrés" és legmagasabb az amplifikált GEN-Próba módszer költsége. Az 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". Eredményeink alapján az érzékenyebb diagnosztikus eljárással végzett szűrés esetén majdnem 10 000 esettel több fertőzést tudunk kiszűrni, mint a kevésbé érzékeny ELISA módszerrel, 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 kismencedeai gyulladás előfordulása meghaladja a 26%-ot vagy a házaspárok több mint 29%-a meddő vagy az in vitro fertilizálás átlagos költsége meghaladja az 1 millió forintot esetenként, akkor a szűrés szintén gazdaságosnak tekinthető.

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, amelyek hatására, a kormányok jelentős pénzeszegeket fordítanak a szűrésekre és a megelőzésre.

A *C. trachomatis* fertőzés valós nagyságát napjainkban az antibiotikumok gyakran indokolatlan szedése elfedi. Mindemellett, a fertőzés gyakran tünetmentesen zajlik, így a fertőzött személy potenciális fertőző forrássá válik.

Az elemzésben használt költség értékek is változtak, de eredményeink azt mutatják, hogy érdemes megfontolni a 15-19 éves korosztály a *C. trachomatis* szűrését amplifikált GEN próbával. A szűréshez kötődő kiadási költségek tovább csökkenthetők, amennyiben a *C. trachomatis* szűrés az évenkénti ajánlott nőgyógyászati vizsgálattal együtt végzik. 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.

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. Csecsemőkorban a leggyakoribb rákféleség, de 1-4 éves korban is magas a betegség aránya. Az idegrendszer valamelyik területén, általában a hasban vagy a mellkasban, leggyakrabban a mellékvesékben alakul ki. Az esetek többségében (80%) öt év alatt diagnosztizálják. A betegség oka ismeretlen, és a mortalitása magas.

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 neuroblastoma korszpecifikus és korstandardizált incidenciája 0,01169‰, illetve 0,0128‰ (95%KI [0,0106‰ – 0,0150‰]) volt a 0-14 éves gyermekeknél és a betegség incidenciája a vizsgált időszakban szignifikánsan ($p < 0,001$) emelkedett (RR=1,07 95% KI [1,03 – 1,10]).

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 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 az eltérés a nemek közti túlélési aránynál.

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: az 1 éven aluli gyermekeknél 87% (95%KI[76%-92%]), az 1-4 éves korú 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.

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

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.

A neuroblastoma magyarországi korstandardizált mortalitása (0,0057‰) a 0-14 év között diagnosztizált gyermekeknél hasonló volt az egyesült királyságbeli (0,0055‰ 95%KI[0,0048‰ -0,0061‰]) mortalitáshoz, de magasabb volt, mint a Németországból közölt érték (0,0042‰ 95%KI[0,0036‰ -0,0048‰]).

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%-os nyugat-európai, 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%-os nyugat-európai ötéves túlélési aránytól.

5.2. Gyermekekori akut lymphoid leukémia megbetegedések vizsgálata

A sellafieldi (Cumbria, Észak-Nyugat Anglia) nukleáris erőmű közelében az 1983-ban megfigyeltek 7 gyermekekori leukémiás megbetegedést. Először a radioaktív sugárzásnak tulajdonították a betegségek megjelenését, de a kutatások nem igazolták ezt az összefüggést.

Az erőmű dolgozói az ország különböző részeiről érkeztek, ezért Kinlen a nagymértékű migrációt jelölte meg a gyermekkori leukémia kockázatára, és ez alapján fogalmazta meg hipotézisét, amely szerint a gyermekkori leukémia a születés körüli környezeti hatásokra (pl. fertőzésekre) adott hibás immunválasz következménye.

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 és a gyermekkori leukémiás megbetegedéseknél 1980-2000 között enyhe emelkedést írtak le.

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 vizsgálatok elsődleges célja a környezeti tényezők, fertőzések szerepének vizsgálata volt epidemiológiai módszerekkel az akut lymphoid leukémia kialakulásának kockázatára vonatkozóan.

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

Először a belföldi vándorlások következtében kialakult népességösszetétel-változás (angolul: population mixing) és az öt év alatti akut lymphoid leukémia kialakulása közötti összefüggést elemeztük.

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.

Az akut lymphoid leukémiás esetek közül az analízisbe az 1981-1997 között született, 2002. december 31-ig diagnosztizált, 5 éves kor alatti gyermekek kerültek be.

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

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.

Ezután a környezeti hatások szerepét vizsgáltuk a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásában, ahol abból a feltevésből indultunk, ki, hogy a környezeti hatások (pl. éghajlat, fertőzések) egyrészt tartósan jelen vannak, másrészt ciklikusan ismétlődnek. Először a szezonalitást vizsgáltuk, majd a betegség térbeli halmozódását.

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.

A dupla periódusú modellnél szignifikáns (p<0,001) betegség kockázatot találtunk a teljes öt éves kor előtt akut lymphoid leukémiával diagnosztizált gyermekpopulációnál, illetve a fiúknál, ahol az illetett 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.

Az öt év alatti korosztályban a gyermekkori akut lymphoid leukémia térbeli halmozódását a Potthoff–Whittinghill és a Moran I autokorreláció módszerekkel vizsgáltuk település és megyei területi egységekre vonatkozóan Dél-Magyarországon 1981-2000 között.

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. Nyolc gyermeknél (öt fiú és három leány) csecsemőkorban diagnosztizálták a betegséget. A legmagasabb incidenciákat (6,79 per 100 000 személyi év és 6,41 per 100 000 személyi év) Dél-Magyarország nyugati megyéiben (Baranya, Somogy) találtuk. A legmagasabb,

településszintre vonatkoztatott akut lymphoid leukémia incidenciára arányt 1996 és 2000 között észleltük egy Baranya (6,29‰) és egy Somogy (5,38‰) megyei településen.

Az egyes megyékre vonatkozó akut lymphoid leukémia incidenciák leányoknál 2,81 és 5,27 per 100 000 személy év, fiúknál pedig 3,63 és 8,30 per 100 000 személy év között változtak. Az elemzéseket megyei és település szinteken végeztük. A Pothhoff–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, míg 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 Pothhoff–Whittinghill módszer eredményeit.

A belföldi vándorlások, illetve a népességkeveredés okozta kockázat vizsgálata a gyermekkori leukémia kialakulásában közvetlen módszer Kinlen hipotézisének tesztelésére. Egyrészt azt tételeztük fel, hogy a vizsgált területre érkezett populációnak egyes, a területen már lezajlott fertőző betegségekre magasabb a kockázata, mint a területen élőké, másrészt a bevándorolt populáció új fertőző betegségeket is terjeszthet (eltérő mikroflóra). Az egyesült királysági tanulmányok mellett szignifikáns kapcsolatot írtak le a gyermekkori leukémia és a belföldi vándorlások között Franciaországban, Kanadában és Hongkongban is. 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 tudunk vizsgálni. Vizsgáltuk viszont a betegség térbeli halmozódást (klaszterképződést).

Eredményeink szignifikáns területi különbséget mutattak a gyermekkori akut lymphoid leukémia incidenciájában Dél-Magyarországon, amelyhez hasonlóan szignifikáns térbeli halmozódást (klaszterképződést) igazoltak a gyermekkori leukémiás megbetegedéseknél az Egyesült Királyságban, Görögországban, Hongkongban. Részleges halmozódást találtak Franciaországban, ugyanakkor Észak-Nyugat Anglia, Németország, Svédország területén nem igazolódott klaszterképződés a gyermekkori leukémiá betegekénél.

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.

Anglia három régiójában –Cumbriában, Észak-Kelet Angliában és York megyében– szignifikáns szezonálitást 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) betegekénél, ezzel ellentétben szeptemberi maximum volt megfigyelhető York megyében. Más gyermekkori daganatos betegségeknél, illetve a diagnózis időpontjára vonatkozólag nem találtak szignifikáns szezonálitást. Mindemellett szignifikáns születés körüli szezonálitást írtak le az Egyesült Államokban is.

Munkánkban az öt évnél fiatalabb akut lymphoid leukémiával diagnosztizált gyermekekénél a születés időpontjára vonatkozólag szignifikáns szezonálitás volt megfigyelhető februári és augusztusi maximumokkal, melyeket magyarázhatnak a mérsékelt éghajlati övre jellemző, téli időszakban az influenza, parainfluenza fertőzések, nyári időszakban pedig a gasztrointesztinális infekciók.

5.3.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 elemeztük ezen infekciók okozta halálozás és a hét éves kor alatt jelentkező gyermekkori akut lymphoid leukémia betegség közötti összefüggéseket 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 a 2008. december 31. előtt diagnosztizáltak akut lymphoid leukémiát Szegeden vagy Pécsen.

Az éves halálozási adatok Magyarországon szintén megye szinten elérhetőek. Az influenza okozta halálozás mellett a krónikus bronchitis okozta halálozást és a tüdőgyulladás okozta halálozást is figyelembe vettük. A légúti megbetegedések nemek szerinti országos halálozási gyakoriság adatokból extrapoláltuk a megyei esetszámokat nemekre vonatkozóan. A légúti megbetegedésekben elhalálozott esetekkel becsültük a légúti

fertőzések súlyosságát a populációban, mivel megbízható, közvetlen adatok a légúti megbetegedések morbiditására vonatkozóan nem álltak rendelkezésünkre.

Poisson regressziós modelleket alkalmaztunk a malignus betegség kockázata és a becsült légúti infekciók közötti összefüggés vizsgálatára. 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 incidenciájának csúcsának megfelelően).

A vizsgálatba Dél-Magyarországon 176 akut lymphoid leukémiával diagnosztizált, 0-6 éves korú gyermek (92 fiú (52,3%) és 84 leány (47,7%)) került bevonásra.

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.

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

Eredményeink alapján kimondható, hogy a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásának nemenként eltérő a kockázata. A légúti fertőzések okozta szignifikáns kockázat a gyermekkori heveny lymphoid leukémia kialakulásában igazolódott a 2-6 éves korcsoportban. Leányoknál a korábbi szezonalitással (novemberi maximum) összefüggő a légúti betegségek okozta akut lymphoid leukémia kockázat, azonban fiúknál nem találtunk összefüggést a légúti infekciók és az akut lymphoid leukémia kockázata között.

A gyermekkori daganatos megbetegedések gyakorisága a felnőttkori malignus betegségek számához viszonyítva lényegesen alacsonyabb, de a gyermekkori daganatos megbetegedések képezik a leggyakoribb halálokat 15 éves kor alatt.

Az EURO CARE-5 munkacsoport vizsgálatában 2005-2007 között a kelet-európai országokban (Bulgária, Észtország, Litvánia, Lengyelország, Lettország, Magyarország és Szlovákia) a 15 éves alatti akut lymphoid leukémiás betegek átlagos öt éves túlélése (80,3%) a legalacsonyabb volt Európában, mely országok közül a legmagasabb túlélési arány Lengyelországban (85%) volt megfigyelhető. A magyarországi akut lymphoid leukémiás gyermekek öt éves túlélése értéke (81%) az európai átlagnál (87,6%) alacsonyabb volt, de azonos volt a spanyolországi, és magasabb a portugáliai akut lymphoid leukémiás

gyermek túlélésével. A Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekonkológiai Szekciója tagjainak erőfeszítése révén a leukémiás megbetegedésekben szenvedő gyermekek hazánkban hasonló gyógyulási arányra számíthatnak, mint Európa fejlett iparú országaiban.

A daganatos betegségek korai diagnosztizálásra 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, hogy a szülők megismerhessék a daganatos betegségek lehetséges tüneteit.

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

6. DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEK MAGYARORSZÁGON

A haláloki 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. Az összes halálozások több mint háromnegyedét e két halálok okozta.

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 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.

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, és legmagasabb éves SHH 0,2501‰ (95% KI 0,2489-0,2513).

A SHH 2012-ben nyelőcső-, gyomor-, vastagbél-, végbél-, máj-, epehólyag- és hasnyálmirigyrák 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 rák esetén magas a halálozási arány a 40-59 éves és a 60-69 éves korosztályoknál is. A férfiaknál az epehólyagrák 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 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-től ismét emelkedik. A hasnyálmirigyrák-halálozásnál kisebb ingadozással emelkedő tendencia figyelhető meg.

Az emésztőrendszeri daganatos mortalitási tendenciák a nyelőcsődaganatok kivételével hasonlóan alakultak a férfiaknál, mint a nőknél.

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. 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 végbélrákszűrés. A vastagbél- és végbélrák jól gyógyítható, amennyiben a korai stádiumban diagnosztizálják, és kezdik el a beteg kezelését

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

A 40-59 éves korosztálynál szignifikánsan emelkedő trend volt férfiaknál a nyelőcső-, és hasnyálmirigyrák okozta halálozásban. Ezen daganattípusoknál a dohányzás és az alkoholfogyasztás kiemelt kockázati tényező.

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 korszpecifikus halálozási arányokat számoltunk..

A kor szerint direkt standardizált halálozási hányados mutatókat a világ standard populációja alapján számoltuk és használtuk az elemzésekben.

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

Össességében 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.

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‰-ról 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.

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- és a logisztikus regresszió módszerekkel vizsgáltuk. Az Edwards tesztnél csak a vizsgált daganatos (C50-C56) betegségekben elhunytak (megfigyelt halálozási gyakoriságok) által meghatározott ciklikus trendet vizsgáltuk. A Walter–Elwood és a logisztikus regressziós modelleknél a vizsgált időszakban elhunytak számát (populáció) is figyelembe vettük, és a ciklikus trendet az összes halálozásokhoz viszonyított daganatos (C50-C56) halálozási részarányra vizsgáltuk.

A legtöbb havonkénti megfigyelt haláleset mellrákos betegeknél télen, a méhnyakrákos, méhtestrákos és petefészekrákos betegeknél 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 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. Azonban az összes halálesetre vonatkoztatott női nemi szervi daganatos és emlőrákos halálozásoknál (részarányoknál) szignifikáns szezonális trend volt megfigyelhető augusztusi maximummal és februári minimummal, és nem volt szignifikáns kétperiódusú szezonális trend.

A magasabb augusztusi halálozási részarányt a daganatos betegeknél véleményünk szerint nosocomialis fertőzések okozzák, akiknél a legyengült immunrendszer már nem képes megfelelően védekezni a fertőzéssel szemben.

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 a csökkenése ellenére az Európai Unió 27 országára vonatkozó átlagához (0,037‰) viszonyítva csaknem másfélszeres volt a relatív halálozási kockázat (0,0522‰) Magyarországon 2012-ben.

Mindkét daganatos betegség okozta halálozás trendjének változása jelzi a szűrővizsgálatok fontosságát a daganatos betegségek okozta halálozás csökkentése területén, illetve az eredményesség javításának szükségességét is.

6.3. Humán papillomavírusok és a méhnyakrák kockázatának vizsgálata

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) – kérdőíven gyűjtött szűrővizsgálati adatokkal végeztük fertilis korú nőknél 1997-ben, akik genitális fertőzés szempontjából tünetmentesek voltak.

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.

A többváltozós logisztikus regressziós modellben a 24 év alatti életkor (EH: 1,86 és 95% KI[1,19-2,90]; $p < 0,001$), a dohányzás (EH: 1,78 és 95% KI[1,17-2,71]; $p < 0,001$), a kóros cytológiai kenet (EH: 6,92 és 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 amely a korábbi eredményeket nagy mértékben megerősítette

6.3.1. *Humán papillomavirus (HPV) fertőzések szerepe a méhnyak elváltozásokban*

A prospektív vizsgálatba 1998 júliusa és 2002 januárja között 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 – 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. Nem vehettek részt a követéses vizsgálatban azok a nők, akiknél az első citológiai vizsgálat eredménye pozitív volt (pl. gyulladást mutatott). A követéses vizsgálatok átlagosan 3 havonta ismétlődtek. A citológiai kenetek értékelésére a Bethesda módszert használtuk.

464 nő vett részt a vizsgálatban. Az átlagéletkor 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. Enyhe fokú hámtérés a méhszájon (LSIL) 18 esetben fordult elő, közülük 13-an voltak HPV-pozitívak (10 magas és 3 alacsony kockázatú vírus által).

Szignifikánsan különbözött az új LSIL kialakulásának átlagos időtartama a HPV-pozitív (20,1 hónap) és HPV-negatív (55,3 hónap) csoportoknál, és az LSIL kialakulása HPV fertőzött nőknél 90-szeres relatív kockázatú volt a HPV-negatív nőkhöz viszonyítva.

A XX. század utolsó harmadában vált ismertté, hogy a humán papillomavírusok nemi úton terjedő vírusos betegségek, amelyek rosszindulatú méhnyak elváltozást okozhatnak. F fiatal felnőtteknél a HPV-fertőzés gyakoribb. A HPV-fertőzések kb. 80%-a átmeneti és tünetmentes. 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.

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.

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.

6.4. Dohányzás és alkoholfogyasztás szerepe a halálozásban

Nemzetközi összehasonlításban Magyarországon kiemelkedően magassá vált az érrendszeri és daganatos halálozás az 1980-as évektől. Magyarországgal együtt Közép- és Kelet-Európa országai „előkelő” helyet foglalnak el a dohányzás-specifikus halálozás rangsorában.

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.

A túlzott alkoholfogyasztás jelentősen növeli egyes betegségek gyakoriságát és a korai halálozások számát. Kockázati tényezőnek tekintik a szájüregi, garat-, gége-, nyelőcső-, máj, gyomor-, vastagbél-, végbélrák és női mellrák kialakulásában.

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. 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 főt, akik nem válaszoltak a drogfogyasztási kérdésekre. Egy tanuló bejelölte a fiktív relevin drogfogyasztását, ezért őt is kizártuk. Az átlagéletkor 15,9 év (szórás: 1,2 év) volt.

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 szeszesítalt. 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. Eredményeink alapján látható, hogy a szakmunkás tanulóknál kiemelkedően magas a dohányzók aránya.

A nikotin növeli a szerotoninszintet, ezért jó közérzetet biztosít, oldja a gátlásokat és így növeli a rászokás veszélyét. A leghatékonyabb megelőzés az lenne, ha sikerülne a gyermekeket megóvni a rászokástól. 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

- 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. A csecsemőhalálozásnál megfigyelt téli maximumtól eltérő trendet találtunk korai újszülöttkorban, amelynél májusban és novemberben volt a mortalitás maximuma.
- iii. Fiatalkorú 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. A *Chlamydia trachomatis* szűrés költség-haszon-elemzés eredményei azt mutatták, hogy érdemes megfontolni a 15–19 éves leányok *Chlamydia trachomatis* szűrését Magyarországon.
- vi. A 15 év alatti gyermekkori neuroblastoma incidenciája emelkedett 1988-1998 között Magyarországon, de a mortalitása csökkent.
- vii. A gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulásában Kinlen hipotézisét megerősítve összefüggést találtunk a születés körüli fertőzések hatásával, és elsőként vizsgáltuk a fertőzések szerepét a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulására nemeként.
- viii. Európában a magyarországi rosszindulatú emésztőrendszeri daganatos halálozási arányok kiemelkedően magasak, és a 40-59 éves férfiaknál emelkedő hasnyálmirigy-rák-halálozás tendenciát találtunk Magyarországon 1979-2012 között.
- ix. A szignifikánsan csökkenő méhnyakrák-halálozás ellenére, a magyarországi mortalitás még mindig magas európai viszonylatban. A nőgyógyászati daganatos (méhnyakrák, petefészekrák és méhtestrák), illetve a mellrák halálozások részaránya a magyarországi halálozásokban ciklikusan változott a vizsgált időszakban.
- 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, és a HPV fertőzés következményeként kialakuló kezdődő méhnyakhám elváltozás (LSIL) átlagos időtartamát, amely 20,1 hónap volt. Így eredményünk alapján egészséges nőknél elégséges a kétévenkénti méhnyakszűrő vizsgálat a méhnyakrák megelőzésben.

- xii. 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 a magyarországi halandósági mutatók a legrosszabbak közé tartoznak Európában.

A daganatos halandóság viszonylagos súlya növekszik a haláloki megoszlásban és több daganatos megbetegedés mortalitása Magyarországon a legmagasabb az Európai Unió országai között.

A leginkább veszélyeztetett csoportok azonosítása alapvető a prevenció szempontjából. A 40-59 éves férfiaknál emelkedő hasnyálmirigy- és nyelőcsőrak-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 az ezredfordulóra csökkent, és a 35 év alatti populációban jelentősen megnőtt a morbiditás.

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.

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 gyulladással járó 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 fiatal (15-19 év) 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.

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 szerepét jelezhetik amennyiben van olyan visszatérő időpontot, amelyben a kockázat szignifikánsan kiugró (magasabb, illetve alacsonyabb). A daganatos betegségeknél 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.

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

Nyári TA, Ottóffy G, Bartyik K, Thurzó L, Solymosi N, Cserni G, Parker L, McNally RJ. Spatial clustering of childhood acute lymphoblastic leukemia 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 Leukemia 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. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

95% KI:	95%-os konfidencia intervallum
ALL:	heveny lymphoid leukémia
<i>C. trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
EH:	Esélyhányados
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HPV:	Humán Papilloma Vírus
KSH:	Központi Statisztikai Hivatal
LSIL	enyhe fokú laphám-eredetű intraepitheliális lézió
RR :	relatív kockázat
OECD:	Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet
PMI:	belföldi vándorlási index
SHH	standardizált halálozási hányados
STD:	nemi úton terjedő betegség
WHO :	Egészségügyi Világszervezet

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton is szeretném hálámat és köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik az elmúlt évtizedekben segítették 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 volt és jelenlegi munkatársaimnak is.

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