

Veleszületett rendellenességek idősor-elemzése a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása adatai alapján

Time series analysis of congenital anomalies based on Hungarian Congenital Anomalies Registry's data

Szerzők: Surján György, Csáky-Szunyogh Melinda

Beküldve: 2023.08.09. | Elfogadva: 2023.11.29. | doi: <https://doi.org/10.24365/ef12135>

ÖSSZEFOGLALÓ

Bevezetés: A megbetegedések adatait gyűjtő nyilvántartások két nagy csoportját különíthetjük el az adatok hasznosításának formája alapján. A hazánkban működő Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY), amely a veleszületett rendellenességgel érintettek adatainak kötelező bejelentéseit kezeli és dolgozza fel, az epidemiológiai regiszterek csoportjába sorolható. A statisztikai elemzések eredményei alapján, népegészségügyi érdekből vizsgálja a veleszületett rendellenességek hazai gyakoriságát, trendjeinek alakulását, kiszűri az esetleges esethalmozódásokat, adatokat szolgáltat az ellátás tervezés és megelőzés érdekében.

Módszertan: Vizsgálatunk tárgyát a kötelezően elrendelt és teljes populációra kiterjedő adatszolgáltatás alapján működő VRONY 2015-2021. években regisztrált, jelentősebb anatómiai elváltozással járó, major rendellenességeinek adatai képezték. Elemzésünk során a veleszületett rendellenességek gyakoriságának időbeli változásait vizsgáltuk, annak érdekében, hogy az abban fellelhető változásokat azonosítsuk és elkülönítsük az adott időszakban esetlegesen jelentkező magzatkárosító ártalom hatásaitól.

Eredmények: A VRONY elemzése alapján a születéskor észlelt veleszületett rendellenességek éves előfordulási gyakorisága 50 ezrelék, havi eloszlásuk egyenetlen, amely enyhe szezonális eltérésre utal. Az elemzett időszak bejelentéseiből 22 384 eset került a vizsgált mintába, amely 35,6 ezrelékes gyakoriságot jelentett, a szezonális ingadozás különbsége 5,07 volt, amely az átlagos érték kb. 14%-a. A legmagasabb értékek május-június-július hónapokban mutatkoznak, a legalacsonyabbak január-február-márciusban. A számítások eredménye a Kruskal-Wallis teszttel szignifikáns szezonalitást mutatott ($p=0,007$).

Következtetések: A veleszületett rendellenességek kialakulása kismértékű, de statisztikailag szignifikáns szezonális ingadozást mutat, amelynek magyarázata a terhességi idő tekintetében észlelt jelentős szórás. Tekintettel arra, hogy a véletlen ingadozások is nagyobb eltérést képviselnek a szezonális hatással együtt, így munkánk jelentősége a módszer kidolgozásában áll, amely a továbbiakban felhasználható egyes konkrét kórképek vizsgálata során, valamint kiterjeszhető olyan elemzésekre, amelyek a térbeli és időbeli előfordulásokat együtt kezelik.

Kulcsszavak: veleszületett rendellenességek, időbeli ingadozás, halmozódás, szezonális ingadozás

SUMMARY

Introduction: Two distinct categories of disease registries exist based on their data usage. The Hungarian Congenital Anomalies Registry (HCAR) is responsible for managing and processing the mandatory reporting of data on individuals affected by congenital anomalies.

The registry can be classified as an epidemiological register. Through statistical analysis, it examines the national prevalence and trends of congenital anomalies for public health interest. It also filters out possible accumulations of cases and offers data for care planning and prevention.

Methodology: The subject of our study was the data of HCAR, which operates on the basis of mandatory and population-wide data provision, registered in the years 2015-2021 and associated with significant anatomical irregularities and abnormalities.

In order to identify and separate changes that can be found in the prevalence of congenital anomalies from the effects of potential foetal harm during this period, we analysed changes in the prevalence of congenital anomalies over time.

Results: Based on HCAR analyses, the annual incidence of congenital anomalies identified at birth is 50 per thousand live births, with an irregular monthly distribution, which indicates a minor seasonal fluctuation. Out of the recorded notifications during the analysis period, a total of 22,384 cases were selected for the sample group, which represented a frequency of 35.6 per thousand, with a seasonal dissimilarity of 5.07, equivalent to approximately 14% of the mean. The highest values occur in the months of May-June-July, the lowest in January-February-March. The Kruskal-Wallis test revealed a significant seasonality ($p=0.007$) in the results.

Conclusions: The incidence of congenital malformations shows a slight, yet statistically significant variation throughout the seasons, which can be attributed to the considerable fluctuation in gestational period. Due to larger variations caused by random fluctuations and seasonal effects, the importance of this study lies in the creation of a methodology that can be employed to investigate specific pathologies in the future. Furthermore, the approach developed can be extended to analyses that combine spatial and temporal occurrences.

Keywords: congenital anomalies, temporal variation, accumulation, seasonal variation

BEVEZETÉS

A megbetegedési adatokat gyűjtő regiszterek alapvetően kétfélek lehetnek. Az első típust – nem egészen szokványos módon – népegészségügyi mérőműszernek nevezhetnénk. Ha hivatalosabban akarunk fogalmazni, akkor ezeket populációs szintű regisztereknek hívhatjuk (A populáció nem feltétlenül egy ország teljes népessége lehet, ezzel kapcsolatban egy korábbi tanulmányunkra utalunk.) (Surján, 2005). Ezek, bár egyedi adatokon alapulnak, nem az egyes betegek sorsának a követésére szolgálnak, hanem az adott betegség epidemiológiai – populációs szintű megjelenésével kapcsolatos – jellemzőinek vizsgálatára. A másik típust esetkövető

regisztereknek nevezhetnénk, amelyek – persze epidemiológiai információt is szolgáltatnak, de elsődlegesen vagy legalábbis hangsúlyosan – a jelentett egyes esetek nyomán követését, vagy az érintett beteg környezetének vizsgálatát stb. szolgálják.

A Veszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) története során ebből a szempontból alapvető változáson ment keresztül. Létrejöttkor az utóbbi, jelen működési körülményei közt az előbbi típusba tartozik (Czeizel 1997; Czeizel, Métényi, Béres 2014).

Mindkét típusú regiszter csak akkor hasznosul igazán, ha a benne rögzített adatok valamilyen beavatkozást tudnak megalapozni. Az adott

népességet vizsgáló regiszterek esetében a beavatkozás populációs szintű – nem az egyes személyekre irányul, hanem olyan jelenség megváltoztatására, ami kedvezőtlenül befolyásolja az esetszámok alakulását. A magzati fejlődés során, a fejlődési rendellenességeket okozó tényezőket teratogén (fejlődési rendellenességet okozó) ártalmaknak nevezzük. Az ilyen jelenségek hatása lehet térbeli és időbeli. Míg a térbeli teratogén hatásra az esetek (vizsgált állapot vagy megbetegedés) lokális halmozódása hívhatja fel a figyelmet, addig az adott időszakban megszaporodó esetszámok, illetve gyakoriságok növekedése (ami lehet ugrásszerű, átmeneti vagy trend jellegű), valamely kóroki (etiológiai) tényező időbeli halmozódását feltételezheti.

Egy esetlegesen észlelt átmeneti esetszám emelkedés azonban megtévesztő lehet, ha ez nem valamilyen ideiglenesen fellépő környezeti vagy egyéb hatás következménye, hanem a jelenség természetéből adódó szezonális ingadozás eredménye.

A nemzetközi szakirodalomban – bár nem nagy számban – található olyan közlemények, amelyek a veleszületett rendellenességek időbeli ingadozásait és szezonális jellegét vizsgálják. Dolk és munkatársai (Dolk et al. 2015) mozgóablakos módszerrel próbáltak klasztereket keresni több európai regiszter adataiban. A kutatások egy része meghatározott rendellenességekre irányul, mint pl. az ajak- és szájpadahasadék (Rintala et al. 1983; Krost, Schubert 2006). Mások az úgynevezett major rendellenességek (valamely szerv vagy szervrendszer látható, a működést kórosan befolyásoló morfológiai eltérései) szezonálisitását vizsgálták (Bound et al. 1989), illetve valamennyi kromoszómális vagy strukturális rendellenesség együttes gyakoriságát elemezték (Benavides et al. 2020).

Jelen tanulmányunkban a VRONY adatai alapján a veleszületett rendellenességek gyakoriságának időbeli változásait vizsgáljuk, annak érdekében, hogy az abban esetleg fellelhető szabályszerű változásokat el tudjuk különíteni egy körülírt időszakban esetlegesen jelentkező ártalom hatásaitól.

MÓDSZERTAN

A VRONY adatbázis jellemzői

A törvény rendelkezése alapján a veleszületett rendellenesség bejelentési kötelezettsége minden orvosra vonatkozik. A bejelentés kiterjed a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 10. revíziója (BNO-10) alapján a XVII. főcsoportba sorolt veleszületett rendellenességek, deformitások és kromoszóma abnormitások eseteire. A bejelentő a magzati kortól észlelt (prenatálisan felismert rendellenességgel érintett magzatok, újszülöttek, csecsemők, gyermekek, felnőttek, valamint elhunytak) veleszületett fejlődési rendellenességéről – a törvény által meghatározott módon az érintettek személyes és egészségügyi adatait – a rendelkezésre álló, online bejelentő felületen bejelenteni köteles. A veleszületett fejlődési rendellenességek online bejelentését szolgáló program (eVRONY) az 1997. évi XLVII. törvény az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló törvény 16.§. (1)-(6) pontjainak megfelelően működik a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központban (NNGYK).

A VRONY az érintettek adatainak dokumentálása mellett, statisztikai-epidemiológiai módszerekkel feldolgozza azokat, és az eredményeket a megelőzés érdekében publikálja. A nyilvántartás működésének célja az egyes bejelentett fejlődési rendellenességek előfordulásának felmérése, gyakoriságuk meghatározása és az esetleges rendellenesség halmozódásának detektálása. A VRONY folyamatos, több évtizedes működése eredményeként megállapítható az egyes anomáliákra vonatkozó, valamint a fejlődési rendellenességek adott területen vizsgált populációjára vonatkozó teljes gyakorisági érték. Mivel a kezdetektől a kötelező bejelentés a gyermekek egy éves koráig terjed ki, így a gyakorlatban a születéskor észlelt veleszületett rendellenességek éves előfordulási gyakoriság értékét használjuk, amely 50 ezrelék körüli. A rendellenességek bejelentésétől függetlenül a szezonális vizsgálatok megállapítható, hogy a fejlődési rendellenességek havi eloszlása egyenetlen. A nemi megoszlás fiú többletet mutat, a leggyakoribb major (súlyos) fejlődési rendellenességek közé a szív- és érrendszert érintő rendellenességek tartoznak (Csáky-Szunyogh, Formanek-Balku, 2022).

A vizsgálati minta összetétele

A jelen vizsgálatban kizártuk a VRONY adatbázisából a 2015 és 2022 közötti rekordokból azokat, amelyekben az anya nem volt társadalombiztosítási azonosító jel (taj) szerint pontosan azonosítható. Kizártuk továbbá azokat az eseteket, amelyek csak minor rendellenességeket tartalmaztak. (Ezek jelentési gyakorisága ugyanis túl nagy területi egyenlőtlenségeket mutat.)

A minor anomáliák (kis rendellenességek) az életminőséget jelentősen nem befolyásoló, a gyakori megjelenési formától morfológiai eltérő változatok, amelyek egészségügyi kockázatot nem jelentenek, önálló (izolált) előfordulásuk esetén normál variánsként jellemezhetőek. Klinikai genetikai jelentőségüket a csoportos előfordulásuk adja, amely esetleges kromoszóma rendellenességre hívhatja fel a figyelmet (Opitz, Gilbert 1982).

A magzati korban észlelt rendellenességre utaló gyanújelek jelentései közül csak azokat az eseteket vettük figyelembe, amelyekre vonatkozóan postnatális (születést követő) jelentés nem áll rendelkezésünkre. A többi esetben az általában megbízhatóbb postnatális jelentés adatait használtuk. Ezután hónapok szerint aggregáltuk a rendellenességek számát és a szülési értesítők adatai alapján a szülések számát. Azokat az eseteket vettük figyelembe, amelyekben az utolsó menstruáció dátuma 2014. október 1. és 2021. szeptember 30. közé esett, vagyis hét teljes évnnyi adatot dolgoztunk fel.

Kimeneti változó

Az epidemiológiában a morbiditás két klasszikus mérőszáma az incidencia és a prevalencia. Jelen tanulmányunkban több ok miatt is el kell térnünk kissé ezeknek a klasszikus mutatóknak a használatától. A VRONY sajátossága ugyanis, hogy már magzati korban vagy vetélés kapcsán észlelt rendellenességeket is tartalmaz, ami több sajátos problémát is felvet. Egyrészt a magzatnak és egy ideig az újszülöttnak sincs egyedi azonosítója, ami az esetek biztos megkülönböztetését lehetővé tenné. A nem élve születéssel végződő terhességek esetén később sem keletkezik ilyen azonosító. Élve születettek esetén sem lehetséges azonban a korai jelentésekben az anyai tajszámból képzett azonosító és az érintett személyről szóló későbbi jelentésekben szereplő tajszám összekapcsolása. Ez a probléma különösen az ikerterhességek kezelését nehezíti meg.

Egy másik sajátosság, hogy a rendellenesség minden esetben az érintett személy születése előtt, magzati korban történik, a rendellenesség kialakulása az anyai szervezetben zajló folyamatok következménye is lehet.

Ezek miatt döntöttünk úgy, hogy a megfigyelés egységének az egy adott terhesség során létrejött rendellenességeket tekintjük. Ez tehát független attól, hogy pl. egy ikerterhesség során hány magzatot érint. Az adott terhesség kapcsán létrejövő különböző rendellenességeket (ha BNO kódjuk különböző), külön eseménynek tekintjük, szintén függetlenül attól, hogy azok ugyanazon vagy különböző magzatot érintenek. Jelen vizsgálat során valamennyi major rendellenességet figyelembe vettünk, de nem tettünk az egyes kórformák között különbséget, csak azt vizsgáltuk, hogy fellépett-e bármilyen major rendellenesség.

A módszer előnye, hogy egyidejűnek azokat a megbetegedéseket tekinti, amelyek azonos időben kezdődtek, függetlenül attól, hogy a terhesség hogyan és mikor végződött. A rendellenességek keletkezésének szempontjából annak van jelentősége, hogy ezek a terhességek azonos időben voltak a magzati fejlődés azonos szakaszában.

Magától értetődő, hogy a rendellenességek gyakorisága függ attól, hogy az adott helyen milyen születésszám volt megfigyelhető. Terület vizsgálat esetében pl. ezért nem igazán jó a rendellenességek számát az adott terület lakosságának nagyságához viszonyítani. Jobb, de nem ideális megoldás a reprodukív korban lévő női lakosságot venni alapul. Bár a terhességek száma sosem lesz egészen pontosan ismert, a legjobb közelítést az adott területhez, ill. időszakhoz köthető szülések száma adja. A szülések számát az NNGYK születési értesítő adatbázisából határoztuk meg, amely tartalmazza annak az értesítőnek az adatait, amit a kórházi védőnő küld az anya lakhelye szerint illetékes területi védőnőnek. Ez tartalmazza a születés idejét és a terhességi hetek számát. Ebből a két adatból vissza tudtuk számolni a fogamzás (illetve az utolsó menstruáció) becsült időpontját. Az elektronikus jelentési rendszer 2015-ben indult el, de az első két hónapban még az értesítések egy része papíron történt.

Statisztikai elemzés

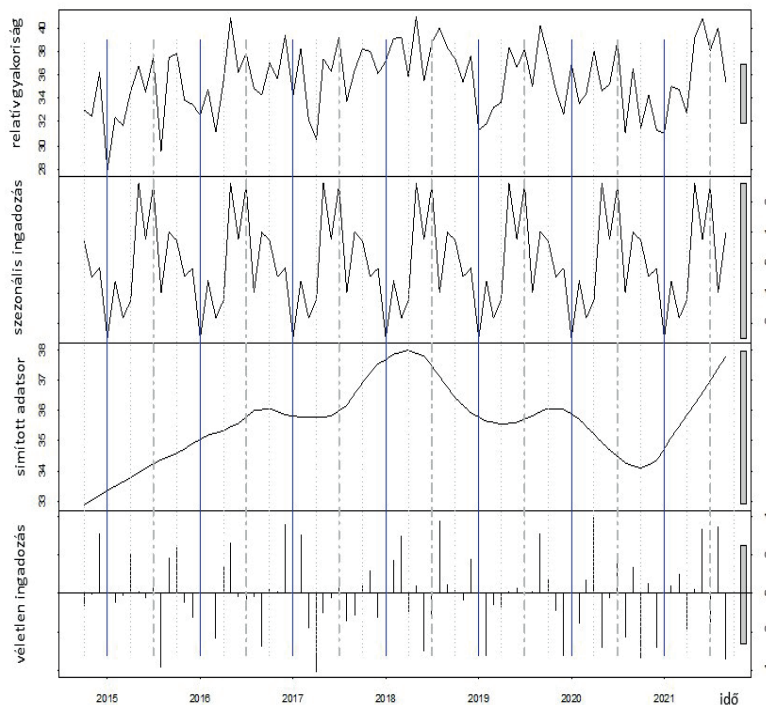
Jelen vizsgálat során a két aggregált adatsorból kiszámoltuk minden hónapra az ezer fogamzásra eső rendellenességek számát. Az így kapott adatsoron végeztük el az idősor-elemzést. Az idősor-elemzés többféle statisztikai módszer együttese, amely arra szolgál, hogy valamilyen adat időbeli változásaiban el tudjuk különíteni a periodikus hatásokat, a hosszú távú, trend jellegű változásokat és a véletlen ingadozásokat. Jelen vizsgálathoz az R statisztikai program stats package (4.2.2. verzió) stl függvényét használtuk a VRONY havi adatain. Az eljárás először a különböző évek azonos hónapjainak adatait kiátlagolja, majd az így kapott értékeket kivonja a teljes adatsorból. Ezek lesznek a szezonális értékek. A maradékon pedig LOESS simítást (locally estimated scatterplot smoothing) végez. Ez a simított adatsor adja meg a trendet. Utolsó lépésként a trend és a szezonális értékek összegét kivonja a tényleges adatsorból. A kapott maradék jelenti a véletlenszerű ingadozásokat.

Ez az eljárás szinte bármilyen véletlenszerűen előállított adatsoron valamilyen eredményre vezet. Többféle statisztikai teszt létezik arra, hogy eldöntsük a kapott szezonális ingadozás statisztikai értelemben szignifikáns-e. Jelen munkánkban ezek közül a Kruskal-Wallis teszttel (seastests R package, version 0.15.4) kapott eredményeket közöljük. (Más tesztekkel – pl. QS, Friedman teszt – is hasonló eredményeket kaptunk.)

EREDMÉNYEK

A VRONY a vizsgált időszakra vonatkozóan összesen 37 216 rekordot tartalmaz. A fent leírt kizárási kritériumok szerint kiszűrt esetek után 22 384 eset került a vizsgált mintába. A viszonyítási alapként figyelembe vett szülések száma a szülési értesítő adatbázis alapján 629 551 volt. Az ezer terhességre számított figyelembe vett veleszületett rendellenességek száma átlagosan 35,6 volt. Az idősor elemzés grafikus eredményét az 1. ábra mutatja.

1. ábra: Veleszületett fejlődési rendellenességek bejelentéseinek időszakos megoszlása 2014. október 1. és 2021. szeptember 30. között



Forrás: saját szerkesztés

A grafikon felső sávja a bejelentések megfigyelt, havi adatai alapján számolt relatív gyakorisági értékeket mutatja, ezrelékben. A második sor a szezonális hatásnak tulajdonított értékeket mutatja, amelyek időszakonként, a szezonok szerinti értékekből számolt számtani átlag alapján azt jelzik, hogy milyen az eltérés számszerűen az elméletileg kívánatos nulla értéktől. A harmadik sáv grafikonja a szezonális hatástól független, simított adatsort mutatja, az alsó sáv pedig a véletlen ingadozást. A második és negyedik sorban szereplő ingadozások értéke a grafikon jobb oldalán olvasható le. A szezonális ingadozás amplitúdója (a legnagyobb és legkisebb érték különbsége) 5,07 volt, ez az átlagos érték kb. 14%-a.

A legmagasabb értékek május-június-július hónapokban mutatkoznak, a legalacsonyabbak január-február-márciusban. Megjegyzendő, hogy a szezonális ingadozás, bár szignifikáns, arányában kisebb, mint a véletlen ingadozás (kb. 22%). A Kruskal-Wallis teszttel szignifikáns szezonális hatást tudtunk kimutatni ($p=0,007$).

MEGBESZÉLÉS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A veleszületett rendellenességek kialakulása kiskorú, de statisztikailag szignifikáns szezonális

ingadozást mutat. Ez a megállapításunk egybecseng a szakirodalomban fellelhető adatokkal. Benavides és társai azt tapasztalták, hogy a nyári hónapokban fogant magzatok között a rendellenességek együttes gyakorisága, különösen a Hirschprung betegség előfordulása, magasabb (Benavides et al. 2020). Bound és munkatársai azt találták, hogy a velőcső-záródási rendellenességek a fogamzás ideje szerint vizsgálva szignifikáns szezonális hatást mutatnak, ellenben a születés ideje alapján ugyanez nem igazolható (Bound et al. 1989). Ennek egyetlen lehetséges magyarázata az, hogy a terhességi idő tekintetében jelentős szórás mutatkozik ilyen esetekben. Ez alátámasztja módszerünk helyességét, hogy a fogamzás idejét vettük alapul.

Tekintettel arra, hogy a véletlen ingadozások (amik természetesen részben eddig nem azonosított tényezők következményei) összességében nagyobb eltérést képviselnek, mint a szezonális hatás, eredményeink közvetlen gyakorlati következtetések levonására még nem elegendőek. Munkánk jelentősége nagyobb részt a módszer kidolgozásában áll, ami felhasználható részben egyes konkrét kórképek vizsgálata során, részben pedig kiterjeszhető olyan elemzésekre, amelyek a térbeli és időbeli előfordulásokat együtt kezelik.

HIVATKOZÁSOK

Benavides E, Lupo PJ, Langlois PH, Schraw JM. (2020). A Comprehensive Assessment of the Associations Between Season of Conception and Birth Defects, Texas, 1999-2015. *International journal of environmental research and public health*, 17(19), 7120. <https://doi.org/10.3390/ijerph17197120>

Bound, John P., Peter W. Harvey, and B. J. (1989). Seasonal prevalence of major congenital malformations in the Fylde of Lancashire 1957-1981. *Journal of epidemiology and community health*, 43(4), 330-342. <https://doi.org/10.1136/jech.43.4.330>

Czeizel A. E. (1997). First 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology*, 55(5), 299-305. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199705\)55:5<299::AID-TERA1>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199705)55:5<299::AID-TERA1>3.0.CO;2-V)

Czeizel AE, Métneki J, Béres J. (2014). 50 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Congenital anomalies*, 54(1), 22-29. <https://doi.org/10.1111/cga.12025>

Csáky-Szunyogh M, Formanek-Balku E (2022): Jelentés a VRONY 2010-2020 adatairól. https://www.nnk.gov.hu/attachments/article/2089/VRONY%20C3%89ves%20Jelent%20C3%A9s%202010_2020_v%20C3%A9gleges.pdf Elérve: 2023. 12. 01.

Dolk H, Loane M, Teljeur C, et al. (2015). Detection and investigation of temporal clusters of congenital anomaly in Europe: seven years of experience of the EUROCAT surveillance system. *European journal of epidemiology*, 30(11), 1153–1164. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0012-y>

Krost B, Schubert J. (2006). Influence of season on prevalence of cleft lip and palate. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 35(3), 215–218. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2005.08.007>

Opitz JM, Gilbert EF. (1982). Pathogenetic analysis of congenital anomalies in humans. *Pathobiology annual*, 12, 301–349. PMID: 6819537.

Rintala A, Pönkä A, Sarna S, Stegars T. (1983). Cleft lip and palate in Finland in 1948-75: correlations to infections, seasonal and yearly variations. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, 17(3), 197–201. <https://doi.org/10.3109/02844318309013119>

Surján G. (2005). Ontological definition of population for public health databases. *Studies in health technology and informatics*, 116, 941–945. PMID: 16160379.

Információk a szerzőről

Surján György

Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Epidemiológiai és Prevenációs Intézet, Népegészségügyi Stratégiai, Egészségfejlesztési és Egészségmonitorozási Főosztály, Budapest

Csáky-Szunyogh Melinda

Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Epidemiológiai és Prevenációs Intézet Népegészségügyi Stratégiai, Egészségfejlesztési és Egészségmonitorozási Főosztály, Egészségmonitorozási Osztály, Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása és Ritka Betegségek Központja, Budapest

csaky.szunyogh.melinda@nngyk.gov.hu

Copyright ©2023 Surján György, Csáky-Szunyogh Melinda. Kiadó: Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ. Ez egy nyílt hozzáférésű cikk a CC-BY-SA-4.0 licenyszerződés alapján.