Doğum Ayı, Yaşam Boyu Hastalık Riskini Etkiler: Fenomen Çapında Bir Yöntem

Mary Regina Boland, Zachary Shahn, David Madigan, George Hripcsak, Nicholas P Tatonetti

Çeviren: Gamze Tetik

Teori

Amaç Bir bireyin doğum ayı, yaşamı boyunca geliştirdikleri hastalıklar üzerinde önemli etkiye sahiptir. Önceki çalışmalar, doğum ayı ile aterotromboz, astım, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu ve miyopi gibi çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkileri ortaya koymakta ve çoğu hastalığı tamamen keşfedilmemiş bırakmaktadır. Bu retrospektif popülasyon çalışması, 1688 adet koşul için doğumda mevsimsel etkiler ile yaşam boyu hastalık riski arasındaki ilişkiyi sistematik olarak araştırmaktadır.

Yöntemler Tüm koşullarda hastalık-doğum ayı modellerini sistematik olarak araştırarak yayın ve hastalık seçimi önyargılarını en aza indiren hipotezsiz bir yöntem geliştirdik. Veri setimiz, New York-Presbyterian/Columbia Üniversitesi Tıp Merkezi'nde 1900 ile 2000 arasında doğum kayıtları olan 1 749 400 kişiyi içermektedir. Lojistik regresyon yöntemini kullanarak doğum ayı ile 1688 hastalık arasındaki ilişkileri modelledik. Önemi, çokluk düzeltmeli ki-kare testi kullanılarak test edildi.

Sonuçlar Doğum ayına önemli ölçüde bağlı olan 55 hastalık bulduk. Bunlardan 19 tanesi daha önce literatürde rapor edilmişti ($P < .001$), 20 tanesi rapor edilenlerle yakın ilişkileri olan durumlar için ve 16'sı daha önce raporlanmamıştı. Hastalık kategorileri arasında farklı etki modelleri bulduk.

Sonuçlar Yaşam boyu hastalık riski doğum ayından etkilenir. Mevsimsel olarak bağımlı erken gelişim mekanizmaları, yaşam boyu hastalık riskinin artmasında rol oynayabilir.

GİRİŞ

Hipokrat yaklaşık 2500 yıl önce mevsimsellik ve hastalık arasında bir bağlantı tanımladı, *"mevsimlerin değişimini bilmek için ... herbiri nasıl gerçekleşir,* nasıl bir yılın geleceğini bilebilecek *... çünkü mevsimlerle erkeklerin sindirim organları değişime uğrar ."* [1]İki bin yıldan uzun süre önce atılan ayak izlerini takip eden son araştırmalar, doğum ayını nörolojik, [2–4] üreme, [5–9] endokrin[10] ve bağışıklık/inflamatuar bozukluklar[11] ve genel yaşam süresi ile ilişkilendirmiştir.

Hastalık riskini doğum ayı ile ilişkilendiren birçok hastalığa bağlı mekanizma mevcuttur. Örneğin, astımın bir alt tipini doğum ayına bağlayan kanıtlar 1983'te sunuldu. [13]Ev tozu akarlarının daha bol olduğu mevsimlerde doğan bireylerin, toz akarı alerjileri ile komplike olan astım geliştirme riskinin %40 arttığını bulmuşlardır. Bulguları daha sonra bebeklik döneminde alerjenlere karşı duyarlılığın yaşam boyu alerji geliştirme riskini artırdığı tespit edildiğinde desteklendi. [14] Ek olarak, mevsimsel değişiklikler nedeniyle bazı nörolojik durumlar doğum ayı ile ilişkili olabilir. [15]Hastalık doğum ayı bağımlılıklarını anlamak, mevsimsel etkilerin çeşitliliği ve hastalık riskiyle olan bağlantıları nedeniyle zordur.

Elektronik sağlık kayıtlarının (EHR'ler) yakın zamanda benimsenmesi, yüksek verimli keşif analizleri için klinik karşılaşma sırasında kaydedilen verilerin[16] anlamlı kullanımına izin verir. [17,18] EHR verilerinin kullanılması, tanım tutarsızlıkları, [19] veri kıtlığı, veri kalitesi, [20]önyargı, [21]sağlık süreci etkileri, [22] ve mahremiyet sorunları ile ilgili sorunların üstesinden gelinmesini gerektirir. [23]Bilişim yöntemleri, bu zorlukların üstesinden gelir, örneğin standartlaştırılmış ontolojiler tanım tutarsızlıklarını en aza indirir, [24]entegre veri kümeleri arasında ölçülen uyum, veri seyrekliğine ve kalite değerlendirmesine olanak tanır [20]ve istatiksel yöntemler önyargıyı ve sağlık hizmeti süreci etkilerini en aza indirebilir. [25–27]Bilişim yaklaşımları kullanılarak, diş hekimliği,[29] genetik, [30–32] ve farmakovijilans dahil olmak üzere çeşitli alanlarda başarılı uygulamalarla EHR keşif yöntemleri[28] geliştirilmiştir. [33,34]EHR'ler kullanılarak yeni hastalık ilişkilendirme kalıpları[35,36] ve mevsimsel bağlantılar da[37–39]oluşturulmuştur.

Sağlık bilişimindeki gelişmeler, büyük klinik veri tabanları ile birleştiğinde, doğum ayı- hastalık ilişkisinin sistematik olarak araştırılmasını sağlar. Önceki tüm hastalık- doğum ayı ilişkilendirme çalışmaları hipotez odaklıydı ve nadir hastalıkları incelemeden bırakan popüler hastalıklara odaklandı (seçim yanlılığı). Ayrıca, literatürde, bir ilişki bulamayanlar üzerinde bir ilişki bulan çalışmaları yayınlama eğilimi vardır, bu da yayın yanlılığını göstermektedir. [26,27,40,41] Buna karşılık, milyonlarca kayıtta hastalık-doğum ayı ilişkilerini araştıran, yüksek verimli, hipotezden bağımsız bir algoritma geliştirdik. Yaklaşımımıza, doğum ayı ile ilgili tüm koşulları bulduğu için Sezon Çapında Birliktelik Çalışması (SeaWAS) adını veriyoruz. SeaWAS'ın erken gelişimle ilgili mevsimsel bileşenleri olan hastalıkları tespit ettiğini gösteriyoruz.

YÖNTEMLER

Nüfus

Daha önce Observational Medical Outcomes Partnership (Gözlemsel Tıbbi Sonuçlar Ortaklığı) tarafından geliştirilen standartlaştırılmış Ortak Veri Modeline (CDM) dönüştürülen Columbia Üniversitesi Tıp Merkezi'nin (CUMC) sağlık kaydı verilerini kullandık. (şu anda Observational Health Data Sciences and Informatics). [42] ICD-9 kodlarından daha fazla klinik içerik yakaladığı için SNOMED-CT'yi seçtik, [43] SNOMED-CT'yi fenotip sınıflandırması için ideal hale getirdi. Ek olarak, bu standartlaştırılmış CDM'yi kullanmak, veri paylaşımını geliştiren kurumlar arasında yöntemimizin kullanılabilirliğini artırır. [44]

Tablo 1'de demorafisi verilen CUMC'de (1985 ve 2013 yılları arasında) tedavi gören 1900 ve 2000 yılı da dahil (N = 1749400 bireyler) arasında doğan tüm

bireyleri çıkardık. Nüfusumuzun medyan yaşı 38 idi. (çeyreklerarası aralık,IQR:22-58). Her cinsiyet için doğum ayı dağılımları ile ortalama doğum ayı dağılımı arasında bir Fisher-exact testi yaptık. Benzer şekilde, doğum yılına göre doğum ayı dağılımları (örneğin, 1900–1909, 1990–1999) genel ortalama doğum ayı dağılımıyla karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tüm karşılaştırmalar için P = 1). Bu nedenle, doğum ayı dağılımındaki yıllık ve cinsiyete dayalı varyasyon minimumdur ve analizlerimizi etkilememelidir.

Tablo 1:

SeaWAS Çalışmasına Dahil Edilen Hastaların Demografik Özellikleri (N = 1749400)

Demografik	N (%)
Cinsiyet[a]	
Kadın	956 465 (54.67)
Erkek	791 534 (45.25)
Diğer/tanımlanamayan	1401 (0.08)
Irk	
Beyaz	665 366 (38.03)
Diğer[a]	456 185 (26.08)
Tanımlanamayan	386 533 (22.10)
Siyah	189 123 (10.81)
Azınlık	29 747 (1.70)
Asyalı	20 746 (1.19)

Demografik	N (%)
Yerli Amerikan/Hint	1511 (0.09)
Pasifik Adalı	189 (0.01)
Etnik Köken	
İspanyol Olmayan	590 386 (33.75)
Tanımlanamayan	458 071 (26.18)
İspanyol	361 123 (20.64)
Azınlık	339 820 (19.42)
Diğer Özellikler	Median (first–third quartile)
Toplam SNOMED-CT kodları hasta başına	6 (1–32)
Farklı SNOMED-CT kodları hasta başına	3 (1–8)
Yaş (hizmet yılı-doğum yılı)	38 (22–58)
Takip Edilen Yıllar	1 (1–3)

[a]Diğer (başka türlü tanımlanamayan İspanyolları içerir)

Open in new tab

Aylık doğum oranı verilerimizin bilinen New York City (NYC) doğumlarıyla tutarlı olduğunu, Hastalık ve Kontrol Merkezlerinden (CDC) 1990–2000 yılı da dahil olmak üzere alınan verileri kullanarak doğruladık. .[45] CUMC verileri, Bronx'taki ($r = 0.833$, $P = .001$), New York'taki ($r = 0.796$, $P = .002$), Queens'deki ($r = 0.791$, $P = .002$) CDC doğum oranlarıyla yüksek oranda ilişkiliydi.

Bu doğrulama kontrolünü, bireylerin doğum yerinin doğrulanmasının karmaşık olması nedeniyle[46] ve CUMC veri kümemiz için mümkün olmadığı için gerçekleştirdik. Daha sonra, 1990-2000 dönemi için, 1990-2000 dönemi

için doğdukları gün CUMC'ye kabul edilen bebek sayısı ile ilgili verileri elde edebildik ve oranın (doğum günlerinde CUMC'ye başvuran hastaların sayısı/SeaWAS'a dahil edilen hastaların sayısı) doğum yılına göre %17.97 ile %31.28 arasında değiştiğini bulduk. ortalama oran %22.98'dir. CUMC'nin Kurumsal İnceleme Kurulu bu çalışmayı onayladı.

Yöntemler

Kayıtlı tüm koşullarda doğum ayı ile ilişkileri araştırdık. Bir koşul, CDM kullanılarak eşlenen herhangi bir SNOMED-CT kodu olarak tanımlanır. [42] Kontroller için, aynı EHR popülasyonundan hastalığı olmayan bireyleri rastgele örnekledik ve kontrol örneklem büyüklüğümüzün vaka popülasyonunun on katı olmasını sağladık. Daha sonra doğum ayı (bir tamsayı olarak) ile her bir durum arasındaki ilişkiyi, ki-kare (R v.3.1.0) kullanılarak anlamlılığın değerlendirildiği bir lojistik regresyon modeli olarak modelledik. Bu nedenle aylık doğum oranı, aylık doğum ayı varyasyon etkilerine göre ayarlanarak her durum için vaka ve kontrol popülasyonları arasında karşılaştırıldı. Çokluk düzeltmesi için, yalnızca yanlış keşif oranını (FDR) kontrol eden Benjamini-Hochberg ayarlamasını geçen koşulları seçtik. [47] 12 ayın tamamında yeterli örneklem büyüklüğünü sağlamak için, yalnızca 1900 ve 2000 yılları arasında doğmuş en az 1000 kişinin bulunduğu koşulları araştırdık. (1688 koşula denk geldi) SeaWAS'ı değerlendirmek için, PubMed'den "doğum ayı" terimi ile tüm makaleleri ve yer alan bir makale tarafından atıfta bulunulan ek bir makaleyi çıkardık (n = 156). Hayvanları (n=8), üremelerini (n=7), sporları (n=10) veya doğum ayının başka bir amaçla kullanıldığı tüm özetleri manuel olarak inceledik ve makaleleri kaldırdık, örneğin, eşleştirme kontrolleri, perspektif/meta-analiz kağıtları, İngilizce

olmayan makaleler (n=2) ve PubMed'de istatistiksel hata notu içeren bir makale. Daha sonra her makaleyi incelenen hastalığa ve bir ilişki bulup bulmadıklarına göre manuel olarak sınıflandırdık. Literatürde doğum ayı ile ilişkili bazı koşullar, örneğin boy, EHR'den elde edilemedi. (36 hastalık çıkarılabilir değildi.) Toplamda, literatürde bildirilen 19 hastalık EHR koşullarıyla eşleştirilebilir durumdadır. Bu hastalıklardan 16'sı pozitif olarak ilişkiliydi, (literatürün %50'si bir dernek tarafından desteklendi) ve 3 tanesinin ilişkisi yoktu. (literatürün %50'si bir desteklenmedi.) 16 pozitif ilişkinin her biri için ilgili tüm EHR kodlarını çıkardık(n = 172 codes). Bu literatür dernekleri, SeaWAS sonuçlarının kalite değerlendirmesi için kullanıldı. SeaWAS algoritmasını, rastgele seçilen orijinal örneğin %80'ini içeren kısıtlı bir örnek üzerinde çalıştırdık. Daha sonra FDR'yi kontrol eden Benjamini-Hochberg ayarını kullanarak çokluğu düzelttik. Kısıtlı örneklemde ortaya çıkan tüm yeni çağrışımları (yani literatürde bildirilmeyen) aldık ve ardından doğrulama setini (orijinal popülasyonun %20'sini içeren) kullanarak doğruladık. Keşfedilen 16 birlikten 12'si bu şekilde doğrulandı.

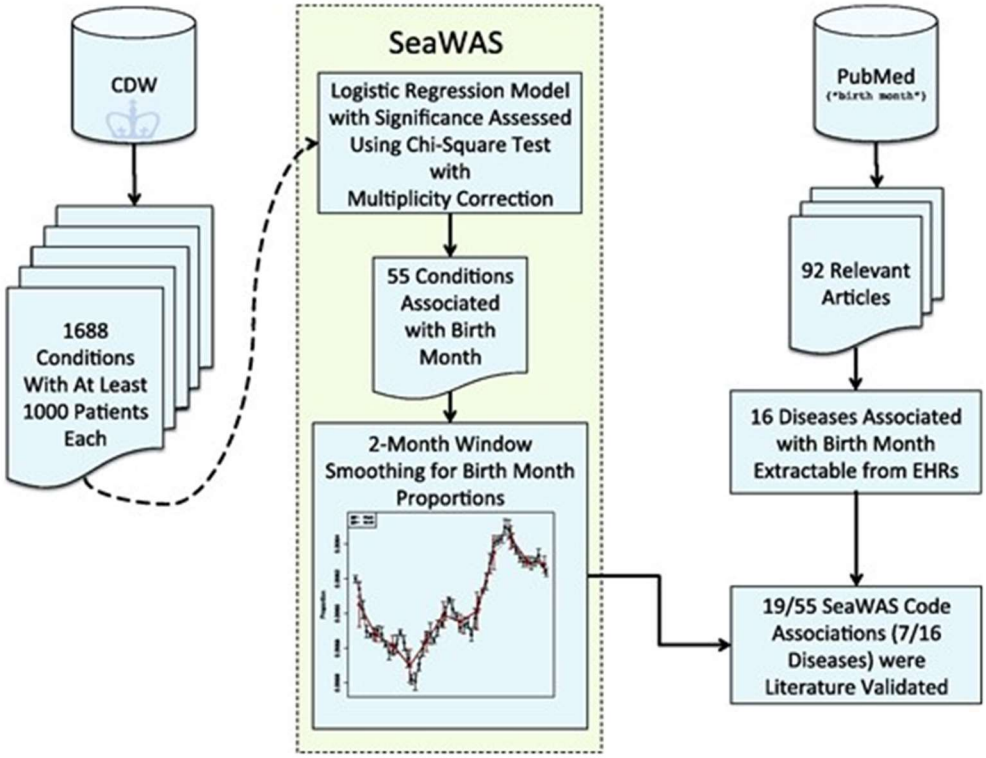
SeaWAS'ın ampirik değerlendirmesi için permütasyon analizi de kullanıldı. Çalışmamıza dahil edilen 1688 kod kümesinden rastgele 55 tanı kodu seçtik. Daha sonra rastgele türetilen bu kümedeki tüm kodları "pozitif" çağrışımlar olarak belirledik. Daha sonra, her rastgele örnekteki pozitif literatür sonuçlarının sayısı ölçülmüştür. Bu 1000 rastgele örnek için yapıldı. Bu rastgele örneklerin genel dağılımı, SeaWAS sonuçlarımızla karşılaştırıldı. Bu, SeaWAS'tan elde edilen gerçek pozitif oranı, yanlış pozitif oranı, pozitif öngörü

değeri ve toplam doğrulanmış literatür ilişkilendirmelerini değerlendirmemize izin verdi.

Tüm anlamlı ilişkiler için, aynı doğum ayı ve gününe sahip tüm bireyler içinde doğum ayını ve gününü kullanarak koşulu olan bireylerin oranını hesapladık. Bu, yılın her günü (366 gün) için bir oranlar seti oluşturdu. Daha sonra günlük orantı oranını (tarihten 1 ay önce ve tarihten 1 ay sonra) yumuşatmak için 2 aylık bir aralık[10] kullandık. Daha sonra haftalık ve aylık ortalamalar hesaplanmıştır. Algoritmaya genel bir bakış Şekil 1'de gösterilmektedir.

Şekil1:

Figure 1:



SeaWAS algoritmasına genel bakış. Algoritma, 1688 koşulunun tümünü başlangıç girdisi olarak alır, tüm aylarda anlamlı ilişkiler bulur, ardından 2 aylık bir aralık kullanarak doğum ayı oranlarını yumuşatarak her doğum ayının koşulla ilişkisini modeller. Daha sonra PubMed'den (n = 92) ilgili tüm doğum ayı makalelerini çıkardık ve sonuçları elektronik sağlık kayıtlarından çıkarılabilir kodlarla eşleştirdik. SeaWAS, literatürde 19/55 ilişkili kodlara karşılık gelen doğum ayı ile ilişkili olarak bildirilen 16 hastalıktan 7'sini buldu.

Tüm SeaWAS sonuçları, ilişkinin daha önce rapor edilip edilmediğini tespit etmek için ikili bir şekilde literatürle karşılaştırıldı. Daha sonra literatürden hastalık-doğum ayı risk grafiklerini inceledik. Çalışmaları seçmek için üç kriter kullandık: 1) yayınlanmış ham veriler; 2) ham veriler, çalışma bölgesine bağlı olarak doğum ayındaki doğal varyasyon için bazı ayarlamaları içerir ve 3) hastalık-doğum ayı verileri, etkili karşılaştırmalara izin vermek için benzer bir ayrıntı düzeyindeydi (örneğin, bu kriter, birden fazla hastalığı birlikte gruplayan veya belirli hastalık alt tiplerini çıkaran çalışmaları hariç tutacaktır). SeaWAS ile karşılaştırmak için hastalık kategorisi başına en az bir çalışma için model verilerini dahil etmeye çalıştık.

SONUÇLAR

1688 Koşulun EHR Madenciliği 55 Koşulun Doğum Ayına Bağlı Olduğunu Ortaya Çıkardı

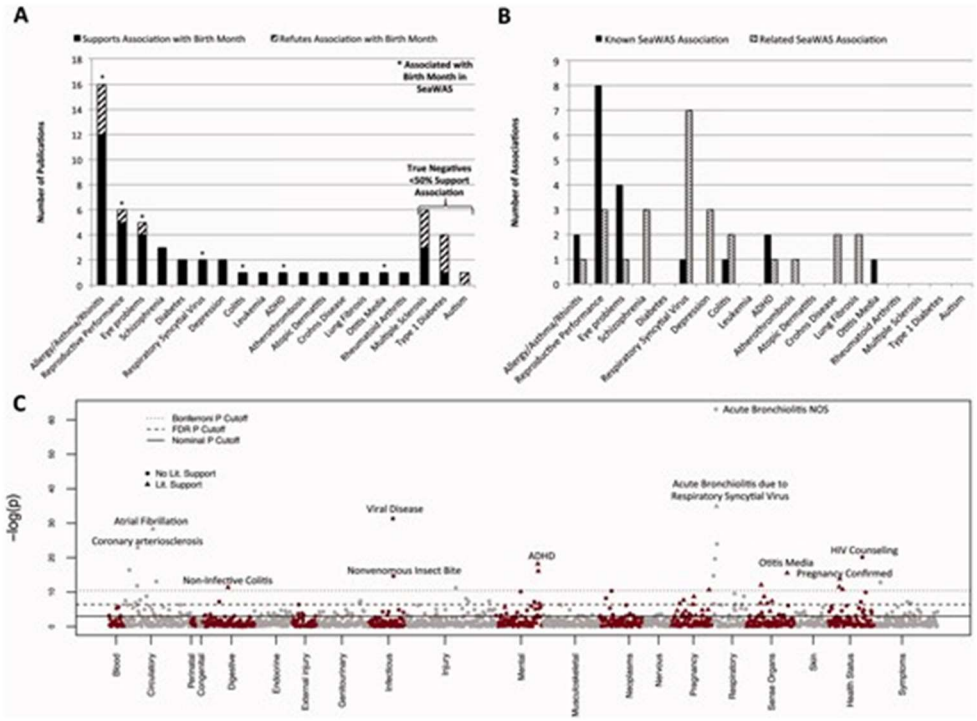
CUMC'de kayıtlı en az 1000 kişi ile 1688 SNOMED-CT koşulları için doğum ayı ilgilerini çıkarmak için SeaWAS'ı kullandık. FDR ($\alpha = 0.05$, n =1688\conditions)

kullanılarak çokluk düzeltmesinden sonra, doğum ayı ile ilişkili 55 koşul bulundu. Rapor edilen tüm P değerleri FDR'ye göre ayarlanmıştır (q değerleri).

SeaWAS Sonuçlarının Literatür Doğrulaması

172 SNOMED-CT koduyla eşlenen 16 koşuldan oluşan küratörlüğünü yaptığımız referans setimizi kullanarak, 19 SeaWAS sonucunun (7 farklı hastalık) literatür tarafından desteklendiğini ve OR = 3.4 (%95 CI: 1.9–6.0, P < .0001, Şekil 2a) ile önemli bir zenginleşmeyi temsil ettiğini bulduk. SeaWAS, referans grubumuzdaki tüm "gerçek negatifler" için doğum ayı ile hastalık riski arasındaki ilişkileri başarıyla reddetti. (Şekil 2a). Literatürdeki boşlukları aydınlatmaya yardımcı olmak için bilinen ve yakından ilişkili hastalıklar için SeaWAS sonuçlarını karşılaştırdık (Şekil 2b). Üreme performansı gibi bazı hastalıkların hem literatürde hem de SeaWAS sonuçlarında belirgin bir şekilde yer aldığını, buna karşın diğer hastalıkların literatürde ağırlıklı olarak yer aldığını ancak sonuçlarımızda o kadar güçlü olmadığını bulduk, örneğin astım/alerji ve rinit. SeaWAS ile bilinen veya oldukça ilişkili birçok ilişkiye sahip olan solunum sinsityal virüsü (2 yayın Şekil 2a) için potansiyel bir literatür boşluğu mevcuttur (8 toplam ilişki, Şekil 2b). Bir Manhattan grafiği, sonuçlarımızda dolaşım ve solunum hastalıkları dahil olmak üzere bazı kategorilerin belirgin bir şekilde göründüğünü gösteren hastalık kategorisine göre (Şekil 2c) sonuçlarımızı görselleştirir.

Şekil 2:



SeaWAS Sonuçları Literatür İlişkilendirmeleri İçin Zenginleştirmeler Gösteriyor. (A) SeaWAS sonuçlarının bir ilişkiyi gösteren yayın sayısına göre dağılımını gösterir. **(B)** literatürden hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen SeaWAS ilişkilerinin (koyu siyah) ve bilinen hastalıklarla yakından ilişkili olanların (kıvrımlı çizgiler) sayısını gösterir. **(C)** Kendi ICD-9 hastalık kategorileri (x ekseni) tarafından düzenlenen bir Manhattan planındaki tüm doğum ayı-hastalık ilişkilerini gösterir. Önemli bir SeaWAS ilişkisi, FDR ayarlamasından sonra önemli kalan bir hastalık-doğum ayı ilişkisidir.

Doğum ayı ile ilgili referans kümemizdekilere benzer 20 koşul ve tamamen yeni olan 16 koşul bulduk (Tablo 2). Bu 16 ilişkiden dokuzu kardiyovasküler durumlardı: atriyal fibrilasyon ($P < .001$), esansiyel hipertansiyon ($P < .001$),

konjestif kalp yetmezliği (P < .001), anjina (P = .001), bakımın kardiyak komplikasyonları (P = .027), mitral kapak bozukluğu (P = .024), enfarktüs öncesi sendrom (P = .036), kardiyomiyopati (P = .009) ve kronik miyokard iskemisi (P = .022). Keşfedilen yedi ilişki kardiyovasküler değildi: prostatın primer malign neoplazmı, bronş ve akciğerin örtüşen lezyonunun malign neoplazmı, akut üst solunum yolu enfeksiyonu, zehirsiz böcek ısırığı, zührevi hastalık taraması, morarma ve kusma.

Tablo 2:

Birth month affects lifetime disease risk: a phenome-wide method | Journal of the American Medical Informatics Association | Oxford Academic (oup.com)

Keşfedilen İlişkilerin İç Değerlendirmesi

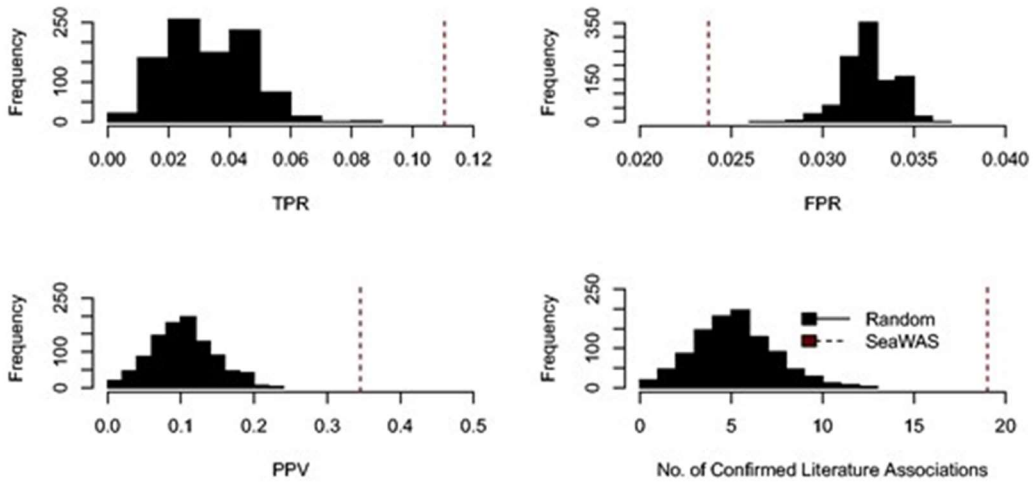
SeaWAS kullanılarak bulunan tüm yeni ilişkileri dahili olarak değerlendirdik. SeaWAS'ı %80 kısıtlı bir örnek üzerinde çalıştırdık ve ardından doğrulama setindeki yeni ilişkileri doğruladık (%20 orijinal örnek boyutu). 9 yeni kardiyovasküler durumdan 6'sı dahil olmak üzere 16 yeni ilişkiden 12'si doğrulanmıştır. Tablo 2, dahili doğrulamayı geçen keşfedilen koşulları gösterir. Kısıtlı örnekte düzeltmeden sonra dört koşul önemli değildi: mitral kapak bozukluğu, enfarktüs öncesi sendrom, kronik miyokardiyal iskemi ve kusma.

Permütasyon Analizi Kullanarak Değerlendirme

SeaWAS sonuçlarımız ile literatürde bildirilenler arasında bulduğumuz uyumu değerlendirmek için permütasyon analizini kullandık. Çalışmamızda yer alan 1688 kod kümesinden rastgele 55 kod seçip “olumlu” olarak belirledik. Daha sonra rastgele örneklerimizdeki pozitif literatür sonuçlarının sayısını ölçtük ve SeaWAS ile karşılaştırdık. Bunu 1000 rastgele örnek için yaptık. Sonuçlar Şekil 3'te gösterilmiştir. SeaWAS, literatürde doğrulanmış daha fazla ilişki bulmada

TPR, FPR ve PPV için sürekli ve önemli ölçüde (P < .001) rastgele performans gösterdi.

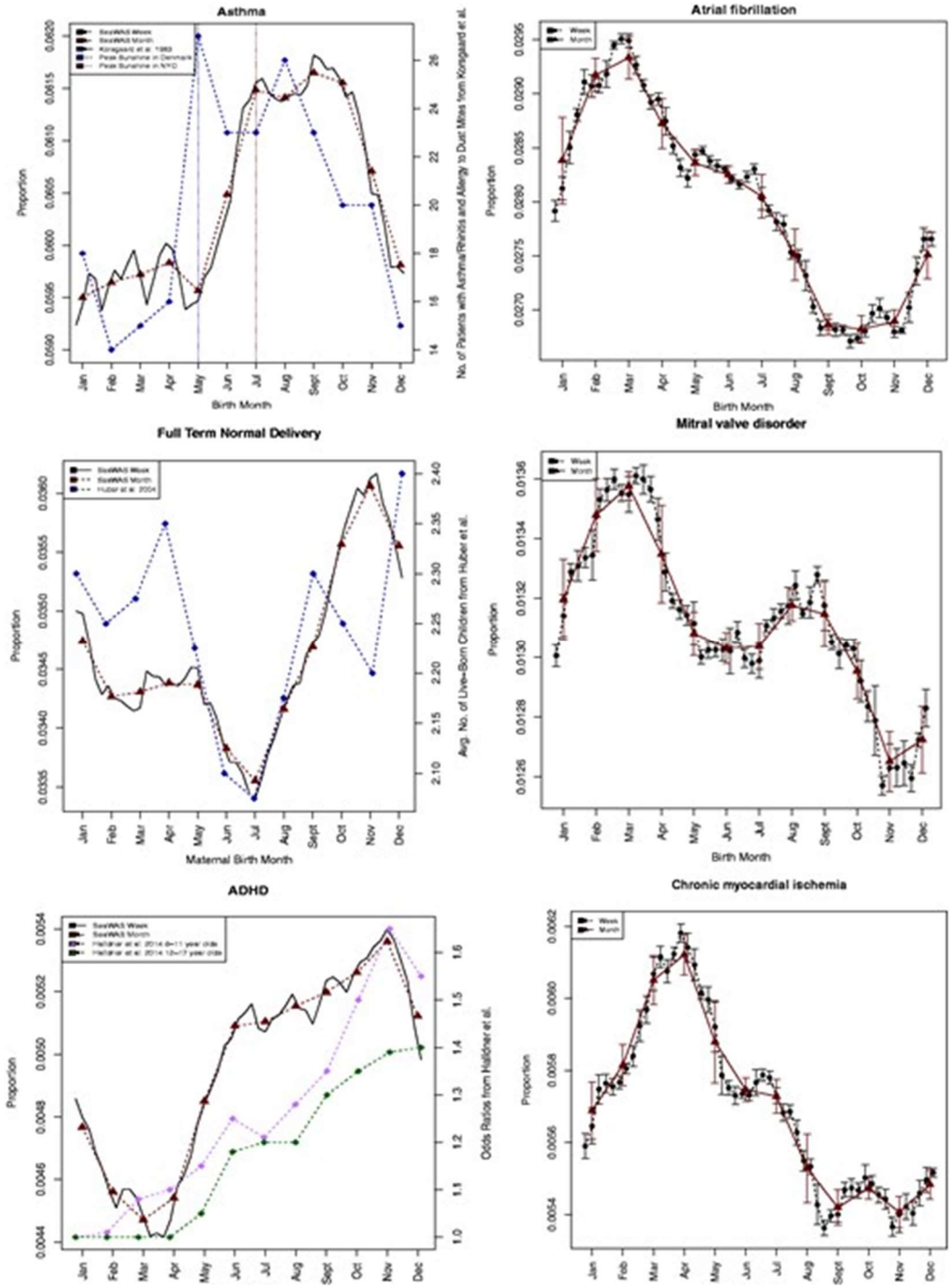
Şekil 3:



SeaWAS Yerleşik Doğum Ayı Eğilimlerini Kopyalar: Astım, Üreme Performansı ve DEHB

55 SeaWAS doğum ayı ilişkilerinin tümü için düzleştirilmiş doğum ayı oranlarını hesapladık. Daha sonra, bilinen derneklerle koşulları doğum ayı ve yayınlanmış eğilimleriyle karşılaştırdık. Düzeltilmiş haftalık ve aylık oranlar Şekil 4'te 3 yerleşik ilişki için gösterilmiştir: astım, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ve üreme performansı ve keşfedilen üç ilişki: atriyal fibrilasyon, mitral kapak bozukluğu ve kronik miyokardiyal iskemi. İlişkiler için nispi risk grafikleri Ek Verilerde verilmiştir. Sonuçlarımızı diğer çalışmalardan yayınlanan oranlarla karşılaştırmak için Danimarka'dan bir astım çalışması[13], Avusturya'dan bir üreme performansı çalışması[8] ve İsveç'ten[3] bir DEHB çalışması kullandık.

Şekil 4:


Asthma
Proportion
No. of Patients with Asthma/Rhinitis and Allergy to Dust Mites from Kongaard et al.
Birth Month
Atrial fibrillation
Proportion
Birth Month
Full Term Normal Delivery
Proportion
Avg. No. of Live-Born Children from Huber et al.
Maternal Birth Month
Mitral valve disorder
Proportion
Birth Month
ADHD
Proportion
Odds Ratios from Halldner et al.
Chronic myocardial ischemia
Proportion
Jan
Feb
Mar
Apr
May
Jun
Jul
Aug
Sept
Oct
Nov
Dec

Literatürde doğrulanmış 3 SeaWAS sonucu ve keşfedilen 3 SeaWAS ilişkisi için doğum ayı dağılım grafiği. SeaWAS doğum ayı eğilimleriyle karşılaştırmak için iyi bilinen 3 literatür derneği seçtik: astım, DEHB ve üreme performansı. Sonuçlarımızı bu hastalıkların her biri için makalelerde yayınlanan bulgularla karşılaştırdık: 1) astım için Korsgaard[13] ve ark.tarafından Danimarka'da yapılan bir çalışmayı kullandık; 2) üreme performansı için Huber ve ark. [8] tarafından tam süreli normal doğumla (yani genel doğum kodu) karşılaştırdığımız bir Avusturya çalışmasını kullandık; ve 3) DEHB için Halldner ve ark.'nın İsveçli çalışmasını kullandık. [3] Farklı bölgelerdeki astım çalışmaları arasında karşılaştırmayı kolaylaştırmak için New York, ABD ve Skagen, Danimarka için World Weather and Climate'dan elde edilen ortalama aylık güneş ışığına maruz kalma verilerini kullandık. Bilgi. [48,49] Ayrıca 3 ilginç yeni ilişki bulduk: atriyal fibrilasyon, mitral kapak bozukluğu ve kronik miyokard iskemisi.

Sonuçlarımızı Danimarka'nın astım çalışması[13] ile karşılaştırmak, oldukça benzer mevsimsel modeller gösterdi. Mayıs ve Ağustos'ta iki büyük zirve buldular, Haziran ve Temmuz'da 2 küçük zirve ile. [13] Sonuçlarımız, Temmuz ve Ekim'de büyük zirveler ve Ağustos ve Eylül'de daha küçük zirvelerle 2 ay için değişti. Karşılaştırma için NYC ve Danimarka[48,49] için ortalama aylık güneş ışığı maruziyetine ilişkin verileri çıkardık (Şekil 4). Üreme performansı için sonuçlarımızı bir Avusturya çalışmasıyla karşılaştırdık[8] (Şekil 4). Avusturya araştırmasında da olduğu gibi, Mayıs-Eylül aylarında doğan kadınlar arasında doğumlarda bir düşüş olduğunu doğruladık. DEHB düzeltilmiş oranlarımızı

İsveçli bir çalışma tarafından bildirilen olasılık oranlarıyla karşılaştırdık ve yılın ilerleyen bölümlerinde Kasım'da[3] zirveye ulaşan benzer bir artış eğilimi bulduk (Şekil 4).

Bilinen ilişkilerin her bir hastalık kategorisi (n = 7) için SeaWAS tarafından bulunanlara en az bir mevsimsellik karşılaştırması eklemeye çalıştık. Buna şunlar dahildir: alerji/astım/rinit, üreme performansı, DEHB, göz rahatsızlıkları/sorunları, solunum sinsityal virüsü, orta kulak iltihabı ve kolit. Veriler farklı hastalık granülerlik seviyelerinde (örn. hafif miyopi hariç tutulmuştur) sunulduğundan, göz rahatsızlıkları/sorunları ile ilgili literatür çalışmaları, dahil ettiğimiz 3 kriterimizde başarısız oldu ve etkili karşılaştırmaları engelledi. Kalan üç kategorideki, otitis media, kolit ve solunum sinsityal virüsündeki koşullar için veri bulduk. Bu veriler arasında birçok benzerlik bulduk, ancak bu koşullar ile doğum mevsimselliği arasındaki kesin mekanik ilişki belirsizliğini koruyor.

Keşfedilen İlişkiler: Kardiyovasküler Durumlar ve Doğum Ayı

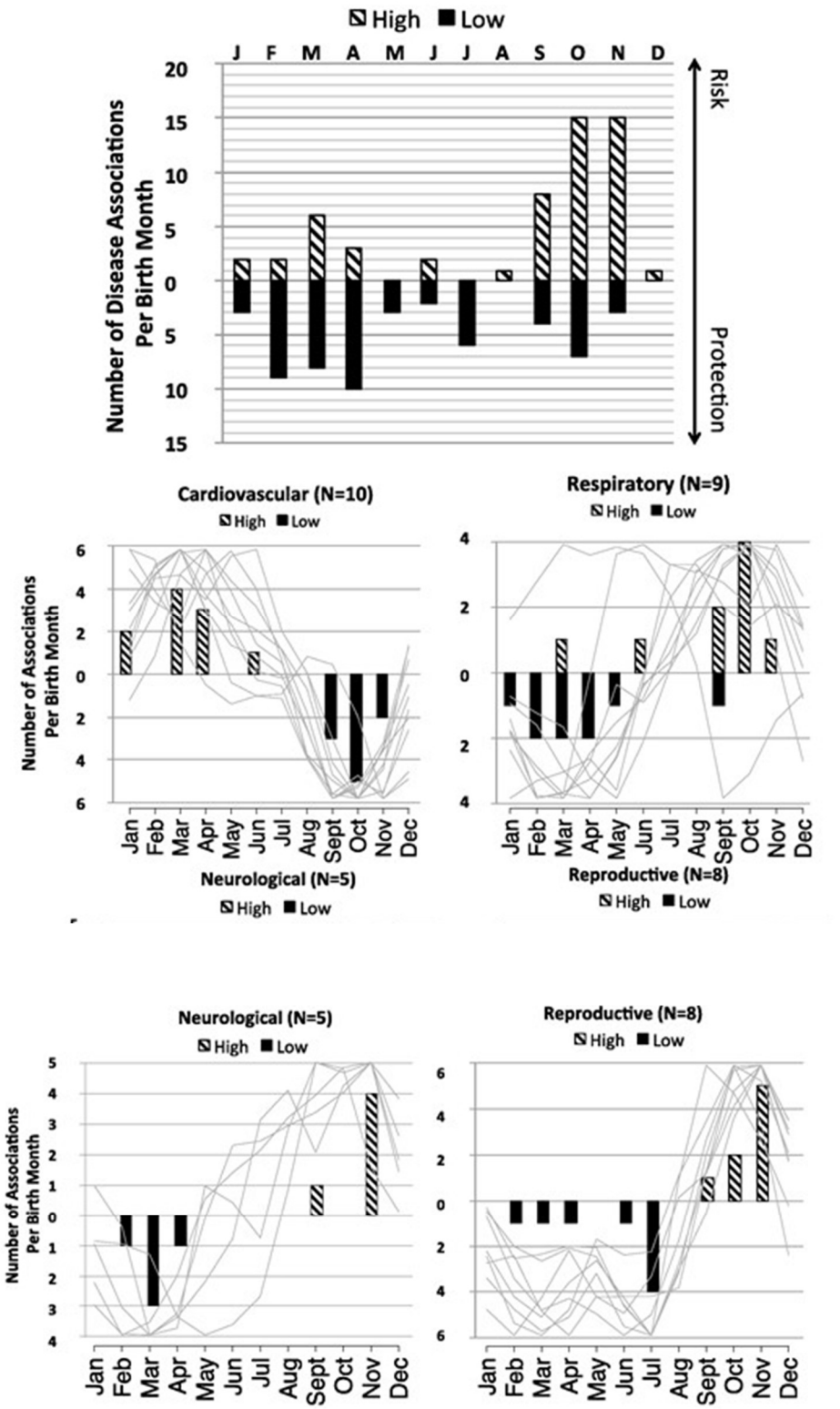
Daha önce literatürü olmayan 16 ilişki bulduk, bunlardan 3 tanesini Şekil 4'te vurguladık: atriyal fibrilasyon, mitral kapak bozukluğu ve kronik miyokardiyal iskemi. Örnekleme amacıyla, doğum ayı ile hastalık riski arasındaki ilişki modeli farklı olan kardiyovasküler durumları seçtik. Mitral kapak bozukluğu, Mart ayında doğanlar arasında büyük bir hastalık riski zirvesi ve Ağustos ayında doğanlar için ikinci bir daha küçük hastalık riski zirvesi ile açık bir iki modlu mevsimsel patern gösterir. Oysa atriyal fibrilasyon riski tek modludur

ve Mart ayında doğanlarda tepe noktası ile Eylül ve Kasım ayları arasında pik yapar.

Hastalık Türüne Göre Doğum-Ay Bağımlılıkları Kümesi Kalıpları

Keşfedilen dokuz kardiyovasküler ilişkiden altısının Mart veya Nisan aylarında yüksek riskli doğum ayları geçirmesi, yüksek riskli doğum aylarının hastalık kategorisine göre kümelenebileceğini düşündürmektedir. Hastalık kategorisi-doğum ayı ilişkisini inceledik ve Mart ayında doğan bireylerin kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk altında olduğunu bulduk (Şekil 5), ancak solunum yolu hastalıklarına ve nörolojik durumlara karşı daha fazla korumaya sahiplerdi. Buna karşılık, Ekim ayında doğan bireyler, gelişen kardiyovasküler koşullara karşı artan koruma ile solunum koşulları için yüksek risk altındaydı. Genel olarak, bazı aylarda, yani Mayıs ve Temmuz'da sıfır risk taşıyan hastalık olduğunu bulduk (Şekil 5, üst).

Şekil 5:

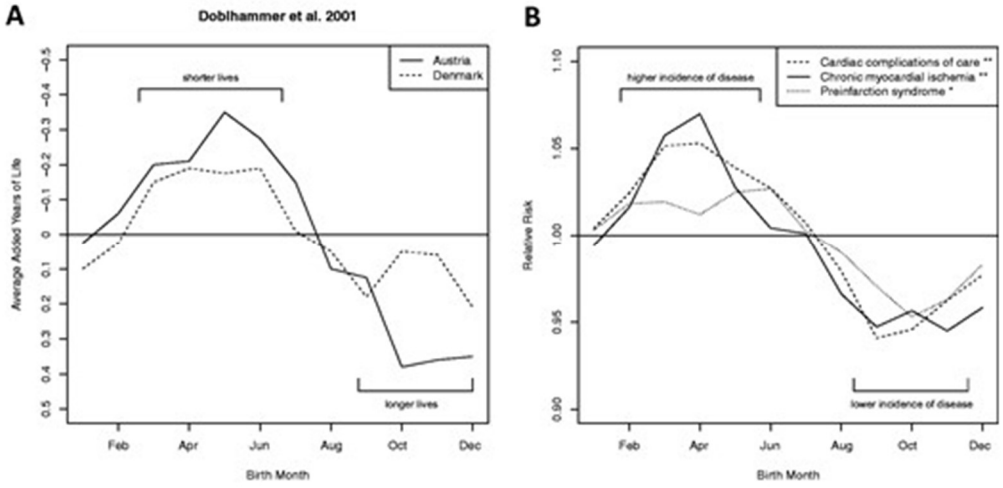

High Low
J F M A M J J A S O N D
Number of Disease Associations Per Birth Month
20 15 10 5 0 5 10 15
Risk
Protection
Cardiovascular (N=10)
High Low
Number of Associations Per Birth Month
6 4 2 0 2 4 6
Jan Feb Mar Apr May Jun Jul Aug Sept Oct Nov Dec
Respiratory (N=9)
High Low
4 2 0 2 4
Jan Feb Mar Apr May Jun Jul Aug Sept Oct Nov Dec
Neurological (N=5)
High Low
Reproductive (N=8)
High Low
Neurological (N=5)
High Low
Number of Associations Per Birth Month
5 4 3 2 1 0 1 2 3 4
Jan Feb Mar Apr May Jun Jul Aug Sept Oct Nov Dec
Reproductive (N=8)
High Low
6 4 2 0 2 4 6
Jan Feb Mar Apr May Jun Jul Aug Sept Oct Nov Dec

Doğum ayına göre hastalık risk durumu dökümü, hastalık kategorisi bağımlılığını gösterir. Bazı aylar, örneğin Mayıs, Haziran, Ağustos, Ocak ve Aralık, o ayda doğanlar için genel bir avantaj veya dezavantaj sağlamaz (Şekil 5, üst). Diğer aylar, örneğin Kasım, artan hastalık riski ile ilişkiliyken, diğerleri, örneğin Şubat, daha düşük hastalık riski ile ilişkili olma eğilimindedir. Doğum ayı ile hastalık riski arasındaki ilişki, hastalık kategorisine bağlıdır ve bu, alt 4 alt grafikte gösterilmiştir. Açık gri çizgiler, belirli bir kategoriye ait hastalıklar için risk eğrilerini temsil eder. Örneğin, Ekim ayında doğan bireyler, solunum rahatsızlıkları için yüksek risk altındadır ve aynı zamanda kardiyovasküler rahatsızlıklar için düşük risk altındadır.

Kardiyovasküler Hastalık Riski-Doğum Ayı ve Ömrü-Doğum Ayı

SeaWAS'tan elde ettiğimiz kardiyovasküler hastalık bulgularımızı (n = 10) genel yaşam süresi ve doğum ayı ile ilgili yayınlanmış verilerle karşılaştırdık, [12]bkz. Şekil 6. Doblhammer ve diğerlerinin önceki çalışmasından elde edilen kardiyovasküler hastalık riskinin daha düşük olduğu aylar, daha uzun yaşam beklentisi olan aylara karşılık geliyordu. [12] 10 kardiyovasküler durumun altısı, yaşam beklentisi verileriyle önemli ölçüde anti-korele idi. En güçlü korelasyon, bakımın kardiyak komplikasyonlarıydı (Danimarka: $r = -0.815$, $P = .001$; Avusturya: $r = -0.863$, $P < .001$); ardından kronik miyokard iskemisi (Danimarka: $r = -0.810$, $P = .001$; Avusturya: $r = -0.826$, $P < .001$); enfarktüs öncesi sendrom (Danimarka: $r = -0.712$, $P = .009$; Avusturya: $r = -0.918$, $P < .001$); koroner arterioskleroz (Danimarka: $r = -0.617$, $P = .030$; Avusturya: $r = -0.773$, $P = .003$); atriyal fibrilasyon (Danimarka: $r = -0.615$, $P = .033$; Avusturya: $r = -0.763$, $P = .004$); ve anjina (Danimarka: $r = -0.611$, $P = .035$; Avusturya: $r = -0.771$, $P = .003$).

Şekil 6:



SeaWAS kardiyovasküler durum-doğum ayı oranları, Doblhammer ve ark.'nın yayınlanmış yaşam süresi-doğum ayı sonuçlarıyla ilişkilidir. 2001. SeaWAS tarafından bulunan 10 (9 yeni) kardiyovasküler hastalık-doğum ayı ilişkisinin tümü, Doblhammer ve arkadaşlarının Danimarka ve Avusturya için yaşam süresi-doğum ayı bağımlılıklarıyla karşılaştırıldı12 Yaşam süresi-doğum ayı ilişkileri Şekil 6a'da gösterilmektedir. Doblhammer ve ark.'nın çalışmasına göre 10'dan altısı anti-korele idi (yani, kardiyovasküler hastalık riskinin düşük olduğu aylar aynı zamanda daha uzun yaşam beklentisi olan aylardı. 12 En yüksek korelasyonsuz kardiyovasküler hastalık Şekil 6b'de gösterilmektedir, kardiyak komplikasyonlar (Danimarka: $r = -0.815$, $P = .001$; Avusturya: $r = -0.863$, $P < .001$); kronik miyokard iskemisi (Danimarka: $r = -0.810$, $P = .001$; Avusturya: $r = -0.826$, $P < .001$) ve enfarktüs öncesi sendrom (Danimarka: $r = -0.712$, $P = .009$; Avusturya: $r = -0.918$, $P < .001$) Şekil 6b'de **, $P \leq 0,001$'i ve * her iki karşılaştırma için de $P < .01$'i gösterir (Avusturya ve Danimarka).

TARTIŞMA

Birçok hastalık, astım,[13] DEHB,[3] üreme performansı[8] ve miyopi[50] de dahil olmak üzere bilinen mekanik etiyolojilerle doğum ayına bağımlılık gösterir. Bu çalışmalarda doğum ayı, fizyolojik durumdaki mevsimsel değişiklikler veya çevresel maruziyetlerdeki değişiklikler için bir vekil olarak kullanılmıştır. Hastalıklar ve bu varyasyonlar arasındaki bağımlılıkları anlamak, önemli ve zorlu bir araştırma görevidir. EHR'ler gibi büyük klinik veri tabanları, hastalıkları sistematik olarak araştırmak için yeni bir kaynağı temsil eder.[17,18] Büyük bir EHR'deki tüm hastalıklarda doğum ayı bağımlılıklarını araştırmak için yeni bir yöntem olan SeaWAS'ı sunuyoruz. Önceki çalışmalar, bir seferde tek bir hastalığı veya bir hastalık spektrumunu (örneğin, Bağışıklık Aracılı Hastalıklar) analiz etti. Bu hipoteze dayalı yöntemler, yayın yanlılığından muzdariptir; bu nedenle, ilgilenilen bir hastalık ile doğum ayı arasında bir ilişki olduğunu gösteren makalelerin yayınlanma olasılığı, bir ilişki bulamayan makalelere göre daha fazladır.[26,27,40] Önceki yöntemler de hastalık seçiminden muzdariptir çünkü diğer önemli hastalık-doğum ayı çağrışımlarının yerine popüler hastalıkların daha sık çalışıldığı önyargısına sahiptir. SeaWAS, önceki hipotezlere dayanmayan, hipotezden bağımsız bir yöntem kullanarak bu sorunların üstesinden gelir.

SeaWAS, Bilinen Hastalık-Doğum Ayı İlişkilerini Onaylıyor

SeaWAS, astım (hiper-reaktif hava yolu hastalığı) ile Danimarka[13] ve İsveç'te[51] yapılan çalışmalar tarafından bildirilen doğum ayı arasında literatürde doğrulanmış bir ilişkiyi doğruladı. Bulgularımızı Danimarka çalışmasıyla[13] karşılaştırdığımızda, doğum ayında 2 aylık bir kayma bulduk -Danimarka ve NYC arasında en yoğun güneş ışığındaki (astımda toz akarı alerjileri ile

komplike olan bir faktör) bir kaymaya karşılık gelen astım paterni[48,49] (Şekil 4).

Benzer şekilde, üreme performansı sonuçlarımızı Avusturya'da yapılan bir araştırmayla[8] karşılaştırdığımızda, Mayıs-Eylül ayları arasında doğan dişiler arasındaki doğumlardaki düşüşün her iki çalışmada da gözlemlendiği ortaya çıktı. [8] Daha da önemlisi, dişi üreme sistemi, erkeklerden farklı olarak, dişilerin doğumlarıyla birlikte yaşam boyu maksimum oosit sayısı ile erkenden kurulur. [52,53] Oosit sayısının doğurganlıkla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. [54] Birçok çalışma, annenin doğum ayı ile yavru sayısı arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir, doğum öncesi ve erken gelişimsel etkilerin bir kadının yaşam boyu doğurganlığını değiştirebileceği inancını destekler. [5–9] SeaWAS bulguları bu literatürü desteklemektedir.

DEHB düzeltilmiş oranlarımızı İsveçli bir çalışma tarafından bildirilen olasılık oranlarıyla karşılaştırdık ve yılın sonlarına doğru Kasım'da zirveye ulaşan benzer bir yükseliş eğilimi bulduk. Onların bulgularının (ve bizimkilerin) gerekçesi, göreli olgunlaşmamışlığın (yılın ilerleyen saatlerinde doğan) DEHB tespitinde artışa neden olabileceğidir.[3] Bunun nedeni, daha olgunlaşmamış çocukların (yani, daha küçük yaşta) okul yıllarının başlarında daha yüksek taleplerle karşı karşıya kalmaları ve bu da onları DEHB teşhisine daha duyarlı hale getirmesidir. İsveç'teki okullar için yaş sınırı 31 Aralık'tır ve bu, NYC devlet okulları için aynıdır. Alternatif olarak, D vitamini ve DEHB ile öğrenme modelleri arasındaki ilişki sıçanlarda belirlenmiştir[55,56] ve erken gelişimde (rahim içi veya doğumdan kısa bir süre sonra) D vitamini eksikliği DEHB ile ilişkili olabilir.

Keşfedilen Kardiyak Durum-Doğum Ayı İlişkisi

SeaWAS, doğum ayı ile ilişkili dokuz kardiyovasküler durumu ortaya çıkardı. Daha da önemlisi, H1N1 1918 alt tipinden kurtulanlardan doğan çocuklar,>%20 aşırı kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir[57], bu da maternal enfeksiyon ile kardiyovasküler hastalık riski arasında annenin yetersiz beslenmesinden bağımsız bir ilişki olduğunu düşündürür. [57] Bu nedenle, annenin kış aylarında enfeksiyon kapması aylar (Ocak-Mart) o aylarda doğan çocuklarda kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına katkıda bulunabilir.

10 (9 yeni) kardiyovasküler koşulun tümüne bakıldığında, sonbaharda (Eylül-Aralık) doğan bireylerin kardiyovasküler koşullara karşı korunurken kış (Ocak-Mart) ve ilkbaharda (Nisan-Haziran) doğanların ise kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin yüksek olduğunu ortaya çıkardı (Şekil 5). İlginç bir şekilde, bir çalışma sonbaharda (Ekim-Aralık) doğanların ilkbaharda (Nisan-Haziran) doğanlardan daha uzun yaşadığını bulmuştur. [12] Ayrıca kardiyovasküler hastalık riski ile yaşam süresi arasındaki ilişki kurulmuştur. [58] Sonuçlarımızı Doblhammer ve ark. Yaşam süresinin doğum ayına bağımlılığını araştıran bir çalışma ile karşılaştırdık ve 6 kardiyovasküler hastalığın önemli ölçüde anti-korele olduğu bulundu. Bu da bizim çalışmamızda 6 kardiyovasküler hastalık riskinin düşük olduğu doğum aylarının Doblhammer'ın çalışmasında da daha uzun yaşam süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir[12] (Şekil 6). Bulgularımız yaşam süresi ile doğum ayı[12] arasındaki ilişkinin artmış kardiyovasküler hastalık riski ile açıklanabileceğini düşündürmektedir.

Kardiyovasküler hastalık ve doğum ayı arasındaki ilişkiye, D vitamini ile ilgili gelişimsel bir yol aracılığıyla aracılık edilebilir. Serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri, kış aylarında takviye verilmediğinde daha düşük ve paratiroid hormon seviyeleri daha yüksektir. [59] Anne takviyesiyle bile, emzirilen bebeklerde[60] ve yenidoğanlarda mevsimsel olarak bağımlı D Vitamini eksikliği gözlemlenmiştir. [61] Bu önemlidir çünkü paratiroid hormonu ve D vitamini seviyeleri kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. [62,63] Spesifik olarak, yüksek paratiroid hormonu, yaşlı erkeklerde artan kalp yetmezliği ile ilişkilidir. [64] Ergenlere odaklanan araştırmalar, D Vitamini eksikliğinin hipertansiyon olasılığının artmasıyla (SeaWAS tarafından keşfedilen bir ilişki) [65,66] ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü[66] ile sonuçlandığını, her ikisinin de kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olduğunu buldu.

SeaWAS vs PheWAS: Geleceğe Bakış

SeaWAS'ı EHR'leri kullanarak doğum ayı-hastalık bağımlılıklarını sistematik olarak araştıran Olgu Genelinde bir yaklaşım sunuyoruz. Yöntemimiz doğum ayını doğum öncesi veya perinatal maruziyet/mevsimselliğin gelişim üzerindeki etkileri ve bu bozulmaların yol açtığı hastalık riski için bir vekil olarak kullanır. Denny ve arkadaşlarının[30] Phenome-Wide Association Study (PheWAS), EHR'lerde kaydedilen hastalıklar ile genomik belirteçler arasındaki ilişkiyi benzer bir yüksek verimli şekilde araştırır. Son zamanlarda, bir obezite risk faktörü geninin, karmaşık fenotiplerde kombine genetik-çevresel etiyolojilerin önemini öne süren doğum yılı[67] ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yakın gelecekte, doğum öncesi çevresel faktörlere (SeaWAS) bağlı hastalıkların yüksek verimli tanımlanması için SeaWAS ve PheWAS yöntemlerini kullanmak ve daha sonra EHR'lerin doğum öncesi mevsimsellik

etkilerinin altında yatan genetik sürücüleri (PheWAS) ortaya çıkarmak mümkün olabilir.

Sınırlamalar ve Gelecekteki Çalışmalar

Çalışma sınırlamaları, potansiyel olarak çokluk düzeltmesini etkileyen koşul bağımsızlığının olmamasını (koşullar nadiren izole olarak ortaya çıkar) içerir. Ayrıca, hastalık riski ile doğum ayı arasındaki ilişkilerin ardındaki dolaylı mekanizmaları (örneğin, depresyon doğurganlığı ve öğrenme yeteneğini etkiler) dışlayamayız. Doğum ayı ile ilişkili bazı koşullar, bebek yüksek riskli bir dönemde doğduğundan, örneğin akut bronşiyolit-sonbahar doğumları ilişkili olabilir. Bu ilişkiler yaşam boyu hastalık etkilerinden farklıdır; ancak her ikisi de literatürde doğum ayı-hastalık ilişkileri olarak sunulduğundan, analizlerimizde aralarında ayrım yapmıyoruz. Diğer bir sınırlama, sağlık hizmeti sürecinden[22,68] etkilenen ve yanlılığa neden olabilen EHR verilerini özel olarak kullanmamızdır, [21] örn., hasta hastalar EHR popülasyonlarında aşırı temsil edilme eğilimindedir. [69] Daha da önemlisi, doğum ayı verilerimizin, EHR popülasyonumuzun doğum ayına göre "gerçek" NYC doğumlu nüfusu (sağlıklı insanları içeren) yeterince temsil ettiğini gösteren CDC verileriyle ilişkili olduğunu gösterdik. Bu nedenle, bu yanlılığın bulgularımızı etkilemesini beklemiyoruz.

Ek olarak, çalışmamız yalnızca bir kurumun verilerini kullanır; bu nedenle, tüm doğum ayı-hastalık riski bulguları NYC iklimine dayanmaktadır. Verilerimiz bir yerel ayar ve iklime ait olduğundan, gözlemlediğimiz etkiler muhtemelen NYC bölgesinin iklim etkilerinden kaynaklanmaktadır ve en çok Kuzey Avrupa iklimleriyle karşılaştırılabilir. Gelecekteki çalışmalar, SeaWAS

metodolojimizi diğer kurumlara uygulamayı ve farklı yerel ve iklimlerden gelen verileri dahil ederken önemli olan iklim farklılıklarına göre ayarlamayı içerir.[70]

SONUÇ

Önsel hipotezlere dayanmadan doğum ayıyla ilişkili koşulları ortaya çıkaran SeaWAS adlı yüksek verimli bir algoritma sunuyoruz. SeaWAS, doğum ayı ile hastalık arasında, üreme performansı, DEHB, astım, kolit, göz rahatsızlıkları, orta kulak iltihabı (kulak enfeksiyonu) ve solunum sinsityal virüsü dahil birçok bilinen bağlantıyı doğrular. Doğum ayı ile daha önce hiç açık bir şekilde çalışılmamış 16 ilişki keşfettik. Bu ilişkilerin dokuzu, kalp rahatsızlıkları, erken gelişim ve D Vitamini arasındaki bağlantıyı güçlendiren kardiyovasküler durumlarla ilgiliydi. Mevsime bağlı erken gelişim mekanizmaları, yaşam boyu hastalık riskini artırmada rol oynayabilir.

KATKI SAĞLAYANLAR

M.R.B.: Bayan Boland metodolojiyi tasarladı, tüm analizleri yaptı ve makaleyi yazdı

Z.S.: Bay Shahn istatistiksel analizlere yardımcı oldu, gözden geçirdi ve makalenin revizyon noktalarını kaydetti.

D.M.: Doktor Madigan istatistiksel yöntemlerin tasarımıyla uğraştı, gözden geçirildi ve el yazması için revizyon noktaları kaydedildi.

G.H.: Doktor Hripcsak özellikle Elektronik Sağlık Kayıtlarının uygun kullanımıyla ilgili olduğu için metodolojinin yönlerinin tasarlanmasına yardımcı oldu, analizlerin yorumlanması konusunda rehberlik sağladı ve makaleyi gözden geçirdi.

N.P.T.: Doktor Tatonetti çalışma tasarımı ve uygulamasının tüm aşamalarında yer aldı. Kaynaklara katkıda bulundu, metodolojinin yönlerini iyileştirmeye yardımcı oldu, yöntemlerin doğrulanmasına ilişkin kritik bilgiler sağladı ve makaleyi eleştirel bir şekilde gözden geçirdi ve düzenledi.

FİNANSAL AÇIKLAMA

Yazarların bu makale ile ilgili herhangi bir finansal açıklaması bulunmamaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması yoktur.

KLİNİK ÇALIŞMA KAYDI

Uygulanamaz

EK MATERYAL

Supplementary material internette bulunur.

at http://jamia.oxfordjournals.org/.

M.R.B. was supported by the National Library of Medicine training grant T15 LM00707, G.H. supported by LM006910, N.P.T. supported by R01 GM107145.

Orijinal Metin: ***Mary Regina Boland, Zachary Shahn, David Madigan, George Hripcsak, Nicholas P Tatonetti****.* *"Birth Month Affects Lifetime Disease Risk" Amerikan Tıp Bilişimi Derneği Dergisi*, Cilt 22, Sayı 5, Eylül 2015, Sayfa 1042–1053