

Har forhold under svangerskapet betydning for utviklingen av otitis media?

Kari J. Kværner, Kristian Tambs, Jennifer Harris og Per Magnus

Seksjon for epidemiologi, Statens institutt for folkehelse, Postboks 4404 Torshov, 0403 Oslo

SAMMENDRAG

Med utgangspunkt i data fra et populasjonsbasert utvalg av 7 992 norske tvillinger ble sammenhengen mellom gjentatte ørebetennelser og forhold under svangerskapet studert. Som parametre på intrauterine vekstforhold ble informasjon om fødselsvekt og gestasjonsalder fra Medisinsk Fødselsregister benyttet. Informasjon om rapporterte øreinfeksjoner ble basert på spørreskjemaer som ble besvart av tvillingene i alderen 18–25 år. Først studerte vi individuelle effekter av fødselsvekt og gestasjonsalder på forekomsten av otitis media (OM). Rapportert fødselsvekt hos individer med OM var signifikant lavere enn hos kontrollene, med en gjennomsnittsforskjell på 86 gram. Hos de som rapporterte OM var gjennomsnittlig gestasjonsalder 3 dager kortere enn i kontrollmaterialet. Deretter beregnet vi effekten av fødselsvekt ved bruk av co-twin kontroll metoden. Blant monozygote (MZ) tvillingpar gjenspeiler fødselsvektforskjeller innenfor tvillingparet intra-uterine miljøforskjeller. Blant dizygoter (DZ) par kan vektforskjellen være både genetiske og miljøbetinget. Ved sammenligning av fødselsvektforskjeller innenfor tvillingparene er tvillingen som ikke har gjentatte øreinfeksjoner en matchet kontroll blant OM diskordante par. Resultatene antyder at lav fødselsvekt er en risikofaktor for otitis media. Gjennomsnittlig vektforskjell blant par diskordante for OM var 48 gram, og den av tvillingen som ikke rapporterte OM hadde signifikant høyere fødselsvekt.

Kværner KJ, Tambs K, Harris J, Magnus P. **Do pregnancy-related factors influence the development of otitis media?** *Nor J Epidemiol* 1997; 7 (1): 55-58.

ENGLISH SUMMARY

The association between intrauterine growth, as measured by weight and gestational age, and the occurrence of recurrent ear infections was studied using data from a population based sample of 7992 Norwegian twins. Perinatal measures were collected from the Medical Birth Registry, and reports of recurrent ear infections were based on questionnaires completed when the twins were aged 18-25. First, the individual effects of birth weight and gestational age on the occurrence of otitis media (OM) were estimated. Birth weight among individuals who reported OM was significantly lower than for controls, with a mean weight difference of 86 grams. The average difference in gestational age was 3 days shorter among individuals with a positive history of OM. Next, the effect of birth weight was estimated using a co-twin control application. Among MZ twins within pair differences in birth weight reflect environmental differences experienced in utero. Among DZ pairs birth weight differences may be due to genetic and environmental differences. Among OM discordant pairs, the co-twin without a history of OM is a matched control for comparisons of intra-pair differences in birth weight. When within pair birth weight differences were compared, the co-twin without a history of OM was used as the matched control. Results indicated that lower birth weight may be a risk factor for OM. The average birth weight difference among OM discordant pairs was 48 grams, with the control twin weighing significantly more than the twin with a history of OM.

INNLEDNING

Fødselsvekt er en viktig indikator for spebarnsoverlevelse og har sammenheng med sykdomsutvikling hos nyfødte [11]. Nylig har det blitt hevdet at forhold under svangerskapet, målt ved fødselsvekt, øker risikoen for kroniske sykdommer i voksen alder, slik som coronar hjertesykdom og diabetes [4]. Dersom hypotesen som kopler intrauterin utvikling med helse i voksen alder er riktig, kan fødselsvekt også være relatert til sykdommer i barneårene. Det er holde-

punkter for en betydelig genetisk disposisjon for otitis media (OM) [7-9], men miljøforhold er også viktige for sykdomsutviklingen [2,14]. Forhold under svangerskapet er en av bidragsyterne fra miljøfaktorer som kan være risikofaktor for ørebetennelser. En del kliniske studier har studert sammenhengen mellom øvre luftveisinfeksjoner og pre- og perinatalforhold, men resultatene er ikke konklusive, idet noen studier hevder at andelen ØNH-problemer er større hos premature barn eller barn med veldig lav fødselsvekt [6,12], mens blant annet en finsk studie bare finner en liten effekt av

pre- og perinatalforhold på øvre luftveisinfeksjoner opp til 2-årsalder [1].

Hensikten med denne studien var å beregne, i et populasjonsbasert utvalg, graden av sammenheng mellom intrauterine vekstforhold, målt ved fødselsvekt og gestasjonsalder, og forekomsten av gjentatte øreinfeksjoner hos barnet. Først beregnet vi om barn som rapporterer gjentatte øreinfeksjoner har lavere fødselsvekt og kortere gestasjonsalder. Deretter studerte vi betydningen av intrauterine forhold på forekomsten av OM ved å sammenligne forskjellen i fødselsvekt innen tvillingpar som er diskordante for OM (dvs. at den ene tvillingen har hatt OM, og den andre ikke har hatt det). Tvillinger gir den ideelle mulighet til å studere betydningen av forhold under svangerskapet for en sykdom, idet en sammenligning av fødselsvekt innen tvillingparet reflekterer det intrauterine miljøet hos eneggede tvillinger og intrauterine miljøforhold samt genetisk variabilitet hos toeggede tvillinger. Man benytter seg altså av et perfekt matchet case-control design, idet mulig effekt av konfounding er kontrollert for når man bruker den andre tvillingen som kontroll.

MATERIALE OG METODE

Uvalg

Denne studien ble basert på informasjon fra to datakilder. Informasjon om fødselsvekt og gestasjonsalder var tilgjengelig fra Medisinsk Fødselsregister, som har registrert alle fødsler i Norge siden 1967. Tvillingdata ble gjort tilgjengelig gjennom det norske tvillingregisteret, som inkluderer alle norske tvillingpar født i perioden 1967-74, identifisert gjennom medisinsk fødselsregister. Et tre-siders spørreskjema om ulike aspekter omkring helse og trivsel ble sendt ut til de 7996 individene der begge tvillinger var i live, minst 18 år gamle og hvor adresse var tilgjengelig. Responsraten var 73%, og besto av 2570 tvillingpar og 724 enkeltrespondere. Kopling ble deretter gjort mellom de to registrene for å kunne studere sammenhengen mellom intrauterin utvikling og OM.

Variable

Variabelen OM ble definert som cases dersom positivt svar ble gitt på følgende spørsmål: Har du eller har du noen gang hatt gjentatte infeksjoner i øret? Hvis ja, hvor gammel var du da det hele begynte? Alle respondere som oppga debut før 7-år ble inkludert i materialet.

Eksponeringsvariable var fødselsvekt, gestasjonsalder og fødselsvektdifferanser innen tvillingpar diskordante for OM. Fødselsvekt er angitt i gram, og gestasjonsalder angitt som antall dager fra siste menstruasjons første dag til fødsel.

Statistisk analyse

Gjennomsnittlige fødselsvektforskjeller mellom personer med og uten ørebetennelser ble sammenlignet med t-tester. Paret, en-halet t-test ble benyttet for å

sammenligne fødselsvektforskjeller innen tvillingpar diskordante for OM for å teste hypotesen om lavere fødselsvekt hos tvillinger med OM. Dataene ble først analysert zygotets-vis. Deretter ble dataene gruppert for å teste innen-par forskjeller mellom OM og fødselsvekt. Gjennomsnittlig forskjell i fødselsvekt hos ulikekjønnede par er 128 gram i favør av gutten i paret. For å korrigere for denne kjønnsforskjellen ble 128 gram "tilført" piken i paret hos ulikekjønnede tvillinger før analysene.

Sammenhengen mellom OM og fødselsvekt ble også beregnet som odds ratio (OR) med 95% konfidensintervall ved hjelp av logistisk regresjonsmodellering i SPSS 6.1. Når prevalensen av en sykdom ikke er for høy, kan OR tolkes som et tilnærmet estimat for relativt risiko. Først ble ujustert OR for OM ved fødselsvekt økning på 500 gram beregnet. Et cut-off på 500 gram ble valgt fordi det tilsvarer omlag ett standardavvik (SD) av fødselsvekten i vårt utvalg. Betydningen av kjønn, zygotet, fødselsrekkefølge og sosio-økonomiske forhold på risikoen for OM og fødselsvekt ble deretter beregnet. Fordi tvillingdata ikke er uavhengige, blir beregnet konfidensintervall noe smalt, slik at dette må tas i betraktning ved tolkningen av resultatene.

Validitet

Bruk av retrospektive spørreskjema-baserte data er en mulig feilkilde i vårt materiale. Respondenter som oppgir at de har hatt OM kan enten være akutt OM (AOM) eller sekretorisk otitt (SOM). Trolig dreier det seg om AOM, idet AOM er assosiert med smerter og generell sykdomsfølelse, mens SOM ofte er en lidelse med få symptomer. I tillegg rapporterer en engelsk validerings-studie høy korrelasjon mellom retrospektiv informasjon om og kliniske observasjoner, og konkluderer med at spørreskjema-basert informasjon fra voksne er tilstrekkelig for å få kunnskap om ørebetennelser i barneårene [13].

Dersom det er recall bias i dataene, er det trolig at respondenter som fortsatt bor hjemme og har lettere tilgang på informasjon fra foreldrene ville rapportere høyere prevalens av OM enn de som har flyttet hjemmefra. Det er også trolig at tvillinger som har god kontakt seg imellom samarbeider når de fyller ut spørreskjemaet og derfor rapporterer høyere prevalens av OM enn tvillingpar med mindre kontakt. Tidligere analyser har vist at det ikke er forskjeller i prevalens av OM hos tvillinger som bor hjemme sammenlignet med tvillinger som har flyttet hjemmefra, eller hos tvillinger med god kontakt seg i mellom sammenlignet med de som har dårligere kontakt med hverandre.

RESULTATER

Rapportert livstidsprevalens av gjentatte øreinfeksjoner var 6,9% hos gutter (n=290) og 10,6% hos piker (n=329), og er signifikant forskjellige ($\chi^2_1 = 25,2$, $p < 0,05$). Imidlertid er gjennomsnittsalder 2,7 år for

både gutter og piker. Gjennomsnittsverdier for fødselsvekt og gestasjonsalder kjønnsvis og zygositetsvis er presentert i Tabell I. Som forventet, og i samsvar med litteraturen, er tvillinger i gjennomsnitt lettere enn resten av befolkningen, og piker veier mindre. I vårt utvalg var gjennomsnittlig vektforskjell ca. 140 gram. Fødselsvekten blant personer som rapporterer gjentatte øreinfeksjoner er signifikant lavere enn blant friske kontroller, med en gjennomsnittsforskjell på 86 gram. Den samme tendensen, med en liten, men signifikant reduksjon i gestasjonsalder på 3 dager blant respondenter med OM peker i samme retning (Tabell II). Logistisk regresjonsmodellering ble benyttet for å studere hvorvidt denne effekten holdt seg når vi kontrollerer for høyde i voksen alder (som kan være assosiert med fødselsvekt), planlagt utdannelse hos mor (et mål på sosio-økonomisk status), zygositet og kjønn. Det relative risikoestimatet forble uendret etter kontroll for mulige konfundere. En økning i fødselsvekten på 500 gram medførte at risikoen for å utvikle OM reduseres fra 1 til 0,89 (0,78–0,95).

Vi ønsket å studere fødselsvektforskjeller innen tvillingpar der den ene har hatt gjentatte øreinfeksjoner og den andre ikke. Alle tvillingpar diskordante for OM ble inkludert i analysen. Eneggede tvillinger har felles gener. Den eneste bidragende faktor til forskjeller i

fødselsvekt innen tvillingpar her er derfor miljøforskjeller, i dette tilfelle det intrauterine miljø. I Tabell III ser vi at det er en signifikant vektforskjell på 42 gram mellom tvillingene. I likekjønnede toeggede tvillinger er vektforskjellen tilnærmet lik, men bare nesten signifikant. Når ulikekjønnede toeggede tvillinger er med i analysene reduseres vektforskjellen til 25 gram, og er ikke lenger signifikant. I denne analysen har vi korrigert for vektforskjellen mellom gutter og piker. Forskjeller i det intrauterine hormonelle miljø hos par av forskjellige og samme kjønn kan være en mulig forklaring på disse forskjellene. Når vi ser på ulikekjønnede toeggede hver for seg der gutter rapporterer øreinfeksjoner er det en tendens til en vektforskjell som går i retning av gutten i parene. Hos piker er det også en svak tendens i samme retning.

DISKUSJON

Forholdet mellom OM og intrauterine forhold, målt ved fødselsvekt og gestasjonsalder, viste i denne studien en signifikant sammenheng i retning av lavere fødselsvekt og kortere gestasjonsalder hos de som rapporterer OM i barneårene. Den relative risiko for OM ble redusert fra 1 til 0,86 (0,78–0,95) ved en fødselsvektøkning på 500 gram. Co-twin control

Tabell I. Gjennomsnittlig fødselsvekt (g) og gestasjonsalder (d) i forhold til kjønn og zygositet.

Kjønn	Antall	Fødselsvekt		Gestasjonsalder	
		(gjennomsnitt) (gram)	SD	(gjennomsnitt) (dager)	SD
Gutter	2765	2762*	536	267	19
Piker	3099	2620	517	268	19
<i>Zygositet</i>					
MZ	1976	2600**	534	267	18
Likekjønnede DZ	2004	2713	524	268	19
Ulikekjønnede DZ	1884	2752	521	268	19

* Signifikant kjønnsforskjell, $p < 0,001$

** Signifikant zygositetsforskjell, $p < 0,001$

Tabell II. Gjennomsnittlig fødselsvekt (g) og gestasjonsalder (dager) i forhold til forekomst av otitis media.

	Antall	Fødselsvekt		Gestasjonsalder	
		(gjennomsnitt) (gram)	SD	(gjennomsnitt) (dager)	SD
Positiv OM historie	519	2609*	564	265*	19
Negativ OM historie	5345	2695	530	268	19

* Signifikant forskjell, $p < 0,01$

Tabell III. Gjennomsnittlige fødselsvektforskjeller hos tvillingpar som er diskordante for otitis media.

	Antall par	Fødselsvektforskjell		SE av gjennomsnitt	p (1-halet)
		innen paret (g)			
Alle MZ	96	41		44	0,174
Alle likekjønnede DZ	133	53		38	0,084
All likekjønnede par (MZ + DZ)	229	48		29	0,048
Alle ulikekjønnede DZ	136	-23		38	0,269

analyse ble utført for å kunne kontrollere for viktige risikofaktorer som genetiske forhold, sosioøkonomiske forhold, amming og røyking hos mor. Resultatene viser at hos likekjønnede tvillinger veier tvillingen som ikke har hatt OM i gjennomsnitt 48 gram mer ved fødselen. Denne forskjellen kan skyldes forskjeller i genetiske forhold, intrauterine miljøforhold eller en kombinasjon av begge faktorer. Hos ulikekjønnede tvillinger var imidlertid ikke den samme effekten til stede. En mulig forklaring er at intrauterine miljøforhold er annerledes i gutt-pike par enn i par av samme kjønn med hensyn på hormonelt miljø og nivået av de tre kjønnssteroide- ne østradiol, progesteron og testosteron. En amerikansk studie har imidlertid funnet tilsvarende effekter av in-utero hormonelle påvirkninger på hørsel hos piker i ulikekjønnede tvillingpar [10].

I denne studien fant vi en liten forskjell i fødselsvekt hos respondenter med og uten OM. Funnet antyder at intrauterine forhold har betydning for senere utvikling av OM. Dersom Barker's hypotese om at kroniske sykdommer "programmeres" på grunn av utilstrekkelig tilføring av næringsstoffer og oksygen in utero eller like etter fødselen bekreftes [5], kan utviklingen av OM i barneårene delvis være forårsaket av utilstrekkelige næringsforhold in utero. Fenomenet "programmering", der underernæring tidlig i livet medfører permanente forandringer på strukturer og

funksjon av ulike organer, er vist in utero [3]. Verken mastoid-systemet eller det immunologiske system er fullt utviklet hos nyfødte. Spesielt utgjør mucosa en sårbar barriere der forsvaret er avhengig av en interaksjon mellom naturlige ikke-spesifikke forsvarsmekanismer og ervervet immunitet mediert av spesifikke sekretoriske antistoffer (IgA og IgM) og serumderiverte og lokalt produsert IgG. Partielle mangler i ernæring eller oksygenforsyning kan muligens være kritisk for modningen av immunsystemet hos nyfødte.

KONKLUSJON

En signifikant effekt av fødselsvekt og kortere gestasjonsalder blant individer med en positiv OM historie ble funnet i denne studien. Etter kontroll for mulige konfundere forble effekten uendret. 500 gram vektøkning reduserer risikoen for gjentatte ørebetennelser omlag 10%. Tilslutt fant vi en liten, men signifikant effekt av intrauterine forhold på forekomst av OM. Siden vektforskjellen mellom toeggede par er tilnærmet lik vektreduksjonen blant eneggete tvillinger, er det holddepunkter for at det er lite genetisk bidrag av intrauterine forhold på OM. Intrauterine miljøforhold synes å være den vesentlige bidragsyter til variabiliteten for ørebetennelser som er forårsaket av forhold under svangerskapet.

REFERANSER

1. Alho OP, Koivu M, Hartikainen Sorri AL, Sorri M, Kilku O, Rantakallio P: Is a child's history of acute otitis media and respiratory infection already determined in the antenatal and perinatal period? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1990; **19**: 129-137.
2. Alho OP, Koivu M, Sorri M, Rantakallio P: Risk factors for recurrent acute otitis media and respiratory infection in infancy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1990; **19**: 151-161.
3. Barker DJ: Outcome of low birthweight. *Horm Res* 1994; **42**: 223-230.
4. Barker DJ, Fall CH: Fetal and infant origins of cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1993; **68**: 797-799.
5. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, et al: Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; **341**: 938-941.
6. Gravel JS, McCarton CM, Ruben RJ: A prospective study of otitis media in infants born at very-low birthweight. *Acta Otolaryngol* 1988; **105**: 516-521.
7. Kalm O, Johnson U, Prellner K, et al: HLA antigens and recurrent acute otitis media. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1992; **492**: 107-109.
8. Kero P, Piekkala P: Factors affecting the occurrence of acute otitis media during the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 1987; **76**: 618-623.
9. Kværner KJ, Tambs K, Harris JR, Magnus P: Distribution and heritability of recurrent ear infections. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (in press).
10. McFadden D: A masculinizing effect on the auditory system of human females having male co-twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**: 11900-11904.
11. Power C: National trends in birth weight: implications for future adult disease. *Br Med J* 1994; **308**: 1270-1271.
12. Sassen ML, Veen S, Schreuder AM, et al: Otitis media, respiratory tract infections and hearing loss in pre-term and low birthweight infants. *Clin Otolaryngol* 1994; **19**: 179-184.
13. Stephenson H: Evaluation of self-report by adults of childhood otitis media histories. *Audiology* 1995; **34**: 124-134.
14. Zielhuis GA, Heuvelmans Heinen EW, Rach GH, et al: Environmental risk factors for otitis media with effusion in preschool children. *Scand J Prim Health Care* 1989; **7**: 33-38.