
TEZĂ DE DOCTORAT (REZUMAT)

Abordări manageriale privind infecțiile cu transmitere sexuală

Doctorand **Anamaria Brînzea (căs. Molnar)**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Cristina Maria Borzan**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	11
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Supravegherea în sănătatea publică	15
1.1. Supravegherea bolilor transmisibile	15
1.1.1. Descrierea și evaluarea sistemelor de supraveghere. Tipuri de supraveghere	16
1.1.1.1. Descrierea unui sistem de supraveghere	16
1.1.1.2. Calitatea sistemelor de supraveghere	16
1.1.1.3. Clasificare tip supraveghere	16
1.1.2. Istorie și perspective	18
1.1.2.1. Scurt istoric	18
1.1.2.2. Supravegherea în era digitalizării	19
1.1.3. Supravegherea bolilor transmisibile în Uniunea Europeană	20
1.1.3.1. Legislația de înființare și funcționare a Centrului european de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC)	20
1.1.3.2. Activități specifice ECDC	21
1.1.3.3. Rețelele europene de supraveghere a bolilor transmisibile - ECDC	23
1.1.3.4. Definițiile de caz europene	24
1.1.4. Supravegherea bolilor transmisibile în România	24
1.1.4.1. Legislația privind cadrul de organizare al supravegherii bolilor transmisibile în România	24
1.1.4.2. Legislație și metodologii de supraveghere a bolilor transmisibile	24
1.2. Supravegherea infecțiilor cu transmitere sexuală	25
1.2.1. Supravegherea infecțiilor cu transmitere sexuală în Uniunea Europeană	25
1.2.2. Supravegherea infecțiilor cu transmitere sexuală în România	27
1.2.3. Supravegherea infecțiilor cu transmitere sexuală la adolescenții 15-19 ani	27
2. Modelele matematice și sănătatea publică	29
2.1. Clasificare	29
2.2. Utilizarea modelelor matematice în studiul bolilor transmisibile	30
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	35
2. Metodologie generală	37

3. Studiul 1 - Supravegherea infecțiilor cu transmitere sexuală: sifilis, gonoree și infecția genitală cu <i>Chlamydia trachomatis</i>, pe o perioadă de 13 ani, în 11 județe din Centrul și Nord-Vestul României	39
3.1. Introducere	39
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	45
3.3. Material și metodă	45
3.4. Rezultate	48
3.5. Discuții	72
3.6. Concluzii	77
4. Studiul 2 - Supravegherea infecțiilor cu transmitere sexuală: sifilis, gonoree și infecția genitală cu <i>Chlamydia trachomatis</i> la adolescenții 15-19 ani, în perioada 2005-2017, în 11 județe din Centrul și Nord-Vestul României	79
4.1. Introducere	79
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	80
4.3. Material și metodă	80
4.4. Rezultate	81
4.5. Discuții	87
4.6. Concluzii	91
5. Studiul 3 - Model matematic aplicat în studiul sifilisului	93
5.1. Introducere	93
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	95
5.3. Material și metodă	95
5.4. Rezultate	97
5.5. Discuții	103
5.6. Concluzii	105
6. Discuții generale	107
7. Concluzii generale	109
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	113
REFERINȚE	115

Cuvinte cheie: infecții cu transmitere sexuală, sifilis, gonoree, infecție cu *Chlamydia trachomatis*, adolescenți, supraveghere, modele matematice

INTRODUCERE

Supravegherea bolilor transmisibile reprezintă colectarea continuă și sistematică, analiza, interpretarea și diseminarea datelor de sănătate în vederea descrierii și monitorizării tendințelor bolilor. Aceste informații sunt importante în elaborarea programelor de sănătate publică: o calitate bună a datelor va duce la o mai bună planificare, implementare și evaluare a eforturilor de control ale bolilor transmisibile, inclusiv al infecțiilor cu transmitere sexuală.

Utilizarea modelelor matematice în studiul bolilor transmisibile are o istorie îndelungată, încă din secolul al XVIII-lea, atunci când a fost descrisă încercarea de a compara din punct de vedere matematic beneficiul inoculării (definită ca "introducerea voluntară în corp a unei cantități mici de variolă mai puțin virulentă, pentru protecția împotriva unei viitoare infecții") cu riscul de moarte imediată la contactarea infecției. Sunt încă de dovedit avantajele utilizării acestora într-o perioadă în care emergența și reemergența unor boli pun la încercare sistemele sanitare chiar și în țări considerate dezvoltate.

În prima parte a tezei este prezentat stadiul actual al cunoașterii, care introduce cititorul în universul supravegherii bolilor transmisibile în general și al infecțiilor cu transmitere sexuală în mod particular. De asemenea este descris domeniul modelelor matematice utilizate în cercetarea bolilor transmisibile, evidențiindu-se importanța dezvoltării unor metode care să ajute demersurile preventive ale sănătății publice.

În cea de a doua parte a tezei sunt prezentate rezultatele cercetării personale. Această parte a fost realizată ca urmare a studierii datelor de supraveghere a infecțiilor cu transmitere sexuală cu declarare obligatorie: sifilis, gonoree și infecția genitală cu *Chlamydia trachomatis* și a fost structurată în trei studii: primele două studii au urmărit evoluția acestor infecții cu transmitere sexuală la populația generală, respectiv la populația adolescenților 15-19 ani iar în cel de al treilea studiu a fost realizată testarea unui model matematic pentru descrierea dinamicii transmiterii sifilisului.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Supravegherea bolilor transmisibile reprezintă culegerea, analiza, interpretarea și difuzarea continuă și sistematică a datelor. Este importantă evaluarea răspândirii acestor boli în spațiu și timp și de asemenea analiza factorilor de risc ce favorizează apariția acestora. Datele obținute prin supraveghere stau la baza măsurilor de prevenire, control și combatere eficientă a bolilor transmisibile.

În anul 2004 la nivelul Uniunii Europene se hotărăște înființarea Centrului European de Prevenire și Control al Bolilor. Această instituție este o agenție europeană independentă, a cărei misiune este identificarea, evaluarea și comunicarea amenințărilor datorate bolilor transmisibile. Scopul realizării unei activități de supraveghere unitară este acela de a servi la menținerea sănătății în Uniunea Europeană, prin informațiile de acuratețe pe care aceasta le oferă statelor membre, Comisiei Europene și profesioniștilor în sănătate publică pentru a fi luate cele mai potrivite decizii.

Centrului European de Prevenire și Control al Bolilor își desfășoară o parte din activitatea tehnică și științifică, împreună cu statele membre, prin intermediul rețelelor specifice dedicate anumitor boli transmisibile.

Similar celorlalte rețele de supraveghere a bolilor transmisibile, rețeaua europeană pentru supravegherea infecțiilor cu transmitere sexuală are ca scop îmbunătățirea colaborării dintre statele membre și facilitarea diseminării unor date de supraveghere sigure, pentru a sprijini planificarea sănătății publice pe întregul teritoriu european. Infecțiile cu transmitere sexuală aflate sub supraveghere la nivelul Uniunii Europene sunt: sifilisul și sifilisul congenital, gonoreea, infecția cu *Chlamydia trachomatis* și limfogranuloma venereum.

În România în anul 2005 s-a înființat Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile, structură în cadrul Institutului Național de Sănătate Publică, cu atribuții în coordonarea rețelei naționale de supraveghere și control al bolilor transmisibile pe teritoriul României. În România supravegherea bolilor transmisibile este reglementată de legislația care se referă la supravegherea bolilor transmisibile prioritare și de metodologiile de supraveghere specifice anumitor boli. În România cele trei infecții cu transmitere sexuală cu declarare obligatorie sunt: sifilisul, gonoreea și infecția genitală cu *Chlamydia trachomatis*. Depistarea acestor boli face parte din activitatea curentă a medicilor indiferent de specialitatea pe care o au, iar raportarea este obligatorie pentru toate unitățile sanitare indiferent de rețeaua din care fac parte (publică sau privată). În România pentru declararea cazurilor de infecții cu transmitere sexuală se utilizează definițiile de caz europene.

Adolescența este o perioadă importantă, în care prin educație se formează aptitudini și deprinderi și de asemenea o perioadă captivantă, de profunde schimbări emoționale, psihologice și fizice. Obiceiurile pe care adolescenții le dobândesc și deciziile pe care le iau le pot influența bunăstarea și sănătatea pentru întreaga viață. Datorită unei combinații de elemente culturale și comportamente biologice, adolescenții 15-19 ani au un risc crescut de contactare a infecțiilor cu transmitere sexuală comparativ cu adulții. Programele de sănătate publică destinate adolescenților oferă posibilitatea de a preveni, de a diagnostica și de a trata adecvat infecțiile cu transmitere sexuală.

Modelarea matematică reprezintă modalitatea de a transpune o problemă din viața reală în instrumente matematice pentru a formula riguros, a conceptualiza și a analiza calitativ și cantitativ acea problemă. Modelarea matematică poate fi utilizată pentru a investiga și prognoza răspândirea bolilor transmisibile, dar și pentru a estima impactul programelor de control al bolilor transmisibile. În demersul de identificare a modelelor relevante este dificilă pronunțarea asupra calității. Se pare că abordarea mai potrivită este descrisă de conceptul de „credibilitate” al modelului. Acest concept se referă la: datele de intrare, structura modelului, conceptualizarea problemei, dimensiunile incertitudinii, dar și la transparența în validarea modelului.

În urma consultărilor cu experți în modelarea matematică, cu utilizatori ai rezultatelor modelării matematice și a recenziei literaturii pe această temă, Organizația Mondială a Sănătății a conchis că ghidurile sale ar trebui să ia în considerare studiile de modelare în special în evaluarea pe termen lung a programelor de sănătate publică sau în compararea eficacității acestora.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Supravegherea infecțiilor cu transmitere sexuală: sifilis, gonoree și infecția genitală cu *Chlamydia trachomatis*, pe o perioadă de 13 ani, în 11 județe din Centrul și Nord-Vestul României

Ipoteza de lucru / obiective

Scopul studiului a fost analiza retrospectivă, longitudinală și exhaustivă a datelor de supraveghere ale sifilisului, gonoreei și infecției genitale cu *Chlamydia trachomatis* pentru redarea cât mai detaliată a caracterului regional specific. Obiectivele studiului au fost: descrierea variabilelor epidemiologice, testarea unor posibile asocieri între acestea, precum și descrierea tendințelor incidențelor acestor boli.

Material și metodă

A fost realizat un studiu descriptiv (din punct de vedere al obiectivelor), observațional (din punct de vedere al rezultatelor vizate), retrospectiv (din punct de vedere al culegerii datelor) ce a cuprins cazurile de infecții cu transmitere sexuală cu declarare obligatorie (sifilis, gonoree și infecție genitală cu *Chlamydia trachomatis*), în perioada 2005-2017 în teritoriul a 11 județe din regiunile de Centru și Nord-Vest ale României. Au fost utilizate elementele statisticii descriptive pentru caracterizarea lotului studiat, au fost testate asocieri între variabile și au fost descrise tendințe ale celor trei boli.

Rezultate

Din totalul cazurilor noi de îmbolnăvire cu infecții cu transmitere sexuală, raportate în perioada 2005-2017, în teritoriul celor 11 județe, majoritatea au fost cazuri de sifilis, iar cele mai puține cazuri au fost de infecție genitală cu *Chlamydia trachomatis*. Trendul incidenței a fost descrescător pentru fiecare dintre cele trei infecții cu transmitere sexuală. Cele mai multe cazuri noi de sifilis au fost raportate la genul masculin. De asemenea pentru gonoree cele mai multe cazuri au fost raportate la genul masculin. Pentru infecția genitală cu *Chlamydia trachomatis* au fost raportate mai multe cazuri la genul feminin. Cele mai multe cazuri au fost raportate în mediul urban atât pentru sifilis, cât și pentru gonoree și pentru infecția genitală cu *Chlamydia trachomatis*. Cel mai frecvent stadiu de sifilis raportat a fost cel de sifilis latent recent. Depistarea activă a fost modalitatea cea mai frecventă de depistare pentru sifilis iar cea pasivă a fost modalitatea cea mai frecventă de depistare a gonoreei și a infecției cu *Chlamydia trachomatis*. Cel mai frecvent comportament sexual întâlnit a fost cel heterosexual, indiferent de infecția cu transmitere sexuală diagnosticată. Majoritatea

persoanelor diagnosticate cu sifilis, gonoree și infecție cu *Chlamydia trachomatis* au declarat ca nu au avut în antecedente alte infecții cu transmitere sexuală. În intervalul studiat, în teritoriul celor 11 județe, incidența infecției cu *Chlamydia trachomatis* a înregistrat valori foarte scăzute.

Concluzii

Incidențele în scădere înregistrate în cazul tuturor infecțiilor cu transmitere sexuală aflate sub supraveghere, în condițiile creșterii acestora în alte state europene (în special în cazul infecției genitale cu *Chlamydia trachomatis*) atrag atenția asupra posibilității existenței unei endemii ascunse care trebuie investigată (supravegherea activă/supravegherea de tip sentinelă pentru o anumită perioadă de timp sau realizarea unor studii de prevalență de moment/perioadă).

Studiul 2. Supravegherea infecțiilor cu transmitere sexuală: sifilis, gonoree și infecția genitală cu *Chlamydia trachomatis* la adolescenții 15-19 ani, în perioada 2005-2017, în 11 județe din Centrul și Nord-Vestul României

Ipoteza de lucru / obiective

Scopul acestui studiu a fost acela de a cunoaște situația detaliată a infecțiilor cu transmitere sexuală la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 15-19 ani, în perioada 2005-2017, în 11 județe din Centrul și Nord-Vestul României. Obiectivele au fost: evaluarea frecvenței sifilisului și gonoreei în relație cu variabilele epidemiologice și demografice; evaluarea trendului incidenței acestor boli la adolescenți; descrierea unor aspecte privind infecția cu *Chlamydia trachomatis*.

Material și metodă

A fost realizat un studiu retrospectiv, observațional în unsprezece județe din Centrul și Nord-Vestul României în perioada 2005-2017, ce a cuprins cazurile de infecții cu transmitere sexuală (sifilis, gonoree și infecție genitală cu *Chlamydia trachomatis*) înregistrate la adolescenții 15-19 ani. Pentru variabilele cantitative au fost utilizate pentru prezentare metodele statistice ale tendinței centrale iar pentru variabilele calitative, frecvențele absolute și relative. Au fost testate diferențele în frecvența sifilisului și gonoreei în relație cu variabilele calitative și cantitative utilizând testele: t-Student, Brown-Forsyth, Chi-pătrat și testul exact al lui Fisher. Pentru a testa dacă incidența sifilisului și gonoreei la adolescenții 15-19 ani în perioada studiată este descrisă printr-o singură tendință sau prin existența unui tipar cu mai multe segmente de tendință, a fost utilizată metoda joinpoint regression.

Rezultate

Nu a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește media de vârstă între adolescenții diagnosticați cu sifilis și cei diagnosticați cu gonoree. A fost identificată o diferență semnificativă statistic a distribuției pe genuri între grupul cu sifilis și cel cu gonoree: sifilisul a fost mai frecvent la adolescenții de gen feminin iar gonoreea a fost mai frecventă la adolescenții de gen masculin. A fost identificată o diferență semnificativă statistic a distribuției după mediul de proveniență: sifilisul a fost mai

frecvent la adolescenții din mediul rural iar gonoreea a fost mai frecventă la adolescenții din mediul urban. Detectarea cazurilor a fost realizată, la sifilis, cel mai frecvent prin depistare activă iar la gonoree, cel mai frecvent, prin depistare pasivă. Au fost foarte puține cazuri care au declarat existența infecțiilor cu transmitere sexuală în antecedente atât în grupul cu sifilis cât și în grupul cu gonoree și nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupuri. În perioada studiată, rata de incidență anuală a sifilisului a fost în scădere. S-a observat o schimbare semnificativă a tendinței incidenței în 2012, putându-se descrie două perioade cu tendințe distincte: 2005-2012 cu o scădere semnificativă a ratei incidenței și 2012-2017 cu o scădere a ratei incidenței, dar fără semnificație statistică. În perioada studiată, rata de incidență anuală a gonoreei a fost în scădere. S-a observat o schimbare semnificativă a tendinței incidenței în 2010, cu două perioade cu tendințe distincte: 2005-2010 cu o scădere semnificativă a ratei incidenței și 2010-2017, cu o scădere a ratei incidenței, fără semnificație statistică. Incidența infecției cu *Chlamydia trachomatis* a înregistrat valori foarte scăzute.

Concluzii

În teritoriul a unsprezece județe din Centrul și Nord-Vestul României, în intervalul 2005-2017 la adolescenții 15-19 ani a existat o tendință descrescătoare a ratei incidenței, atât la sifilis, cât și la gonoree, atât la genul feminin, cât și la genul masculin. Incidența infecției cu *Chlamydia trachomatis* a fost foarte scăzută.

Studiul 3. Model matematic aplicat în studiul sifilisului

Ipoteza de lucru / obiective

Scopul acestui studiu a fost realizarea și testarea unui model matematic pentru studiul evoluției incidenței sifilisului, utilizând datele de supraveghere studiate în perioada 2005-2017, în 11 județe din Centrul și Nord-Vestul României. Obiectivul studiului a fost evaluarea rezultatelor modelelor matematice testate pentru incidențele înregistrate pentru fiecare formă clinică a sifilisului recent: primar, secundar și latent recent, cu realizarea unor prognoze privind evoluția incidenței specifice.

Material și metodă

Au fost luate în studiu totalitatea cazurilor de sifilis primar, sifilis secundar și sifilis latent recent (din categoria sifilisului recent, cu potențial de transmitere pe cale sexuală) declarate în intervalul 2005-2017, în 11 județe din Centrul și Nord-Vestul României. A fost calculat numărul mediu de cazuri secundare ce apar dintr-un caz nou de infecție într-o populație ce este în totalitate susceptibilă și în absența oricărei intervenții (R_0). Au fost utilizate incidențele lunare pentru obținerea modelului SARIMA (Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average). Pentru crearea modelului au fost realizate următoarele etape succesive: definirea modelului, antrenarea modelului pe o parte din datele existente, validarea modelului și realizarea prognozei, cu precizarea perioadei de timp pentru care să fie realizată.

Rezultate

A fost calculat numărul mediu al contacturilor declarați de către persoanele depistate cu sifilis recent (pe cele trei categorii: sifilis primar, sifilis secundar și sifilis latent recent). A fost calculat R_0 pentru fiecare an, din perioada 2005-2017 și pentru fiecare diagnostic de sifilis recent (sifilis primar, sifilis secundar și sifilis latent recent), valoarea a fost subunitară. Au fost calculate incidențele lunare pentru perioada 2005-2017, pentru cele trei stadii ale sifilisului recent. A fost realizată analiza exploratorie prin aplicarea testului Dickey Fuller. Pentru descrierea datelor au fost testate mai multe combinații de parametri pentru fiecare stadiu clinic studiat al sifilisului. Fiecare combinație a avut un scor AIC (Akaike's Information Criterion). A fost ales scorul cu valoarea cea mai mică (ca indicator al modelului ce descrie cel mai bine datele). Pentru combinația de parametri identificată, au fost determinați termenii modelului SARIMA pentru sifilisul primar, sifilisul secundar și sifilisul latent recent, cu identificarea celor cu pondere semnificativă. După antrenarea modelului seriilor de timp SARIMA pentru datele de studiu din perioada 2005-2013 a fost realizată prognoza pentru perioada 2014-2017. S-a verificat acuratețea modelului, folosindu-se metrica MSE (mean squared error - abaterea pătratică medie) pentru perioada 2014-2017. În urma rezultatelor obținute s-a considerat modelul valid pentru fiecare formă de sifilis și a fost realizată prognoza pentru perioada 2018-2022. Incidențele prognozate pentru perioada ulterioară cercetării au fost în scădere.

Concluzii

Rata reproductivă de bază R_0 a avut valori subunitare pentru fiecare formă clinică a sifilisului recent. Aceste valori au prognozat scăderea valorilor incidenței sifilisului primar, secundar și latent recent. Valorile incidențelor sifilisului primar, secundar și latent recent prognozate prin metoda SARIMA au confirmat prognoza realizată prin calculul ratei reproductive de bază R_0 și au susținut continuarea trendului descrescător al incidențelor calculate din datele studiului.

ORIGINALITATEA/CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Teza reprezintă prima cercetare a infecțiilor cu transmitere sexuală realizată după un model original, desfășurată la nivelul a unsprezece județe situate în regiunea de Centru și Nord-Vest a României, rezultatele obținute având importanță în evaluarea situației specifice acestei zone. Un alt aspect original al tezei îl reprezintă studiul infecțiilor cu transmitere sexuală la vârsta de 15-19 ani a adolescenței, cu evidențierea unor caracteristici aparte. Un alt aspect original al tezei îl reprezintă realizarea și validarea unui model matematic original, specific pentru zona studiată, aplicat sifilisului recent, care a permis realizarea unor prognoze privind evoluția ulterioară a sifilisului, în regiunea studiată. Modelul matematic original aplicat studiului sifilisului aduce date complementare supravegherii epidemiologice, cu confirmarea și descrierea tendințelor înregistrate. Modele matematice reprezintă instrumente de studiu valoroase, utilizarea acestora fiind de actualitate în luarea deciziilor de sănătate publică.

PhD THESIS (ABSTRACT)

Managerial approaches regarding sexually transmitted infections

PhD Student **Anamaria Brînzea (married name Molnar)**

PhD Supervisor Prof.dr. **Cristina Maria Borzan**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	11
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Surveillance in publichealth	15
1.1. Surveillance of communicable diseases	15
1.1.1. Description and evaluation of surveillance systems. Types of surveillance	16
1.1.1.1. Description of a surveillance system	16
1.1.1.2. Quality of surveillance systems	16
1.1.1.3. Types of surveillance	16
1.1.2. History and perspectives	18
1.1.2.1. Short history	18
1.1.2.2. Surveillance in the age of digitalization	19
1.1.3. Surveillance of communicable diseases in the European Union	20
1.1.3.1. Legislation establishing and operating the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)	20
1.1.3.2. ECDC specific activities	21
1.1.3.3. European Communicable Disease Surveillance Networks - ECDC	23
1.1.3.4. European case definitions	24
1.1.4. Surveillance of communicable diseases in Romania	24
1.1.4.1. Legislation regarding the organizational framework for the surveillance of communicable diseases in Romania	24
1.1.4.2. Communicable disease surveillance legislation and methodologies	24
1.2. Surveillance of sexually transmitted infections	25
1.2.1. Surveillance of sexually transmitted infections in European Union	25
1.2.2. Surveillance of sexually transmitted infections in Romania	27
1.2.3. Surveillance of sexually transmitted infections in 15-19 years old adolescents	27
2. Mathematical models and public health	29
2.1. Classification	29
2.2. Use of mathematical models in the study of communicable diseases	30
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis/objectives	35
2. General methodology	37

3. Study 1 - Surveillance of sexually transmitted infections: syphilis, gonorrhoea and genital <i>Chlamydia trachomatis</i> infection for a period of 13 years, in 11 counties in Central and North-West Romania	39
3.1. Introduction	39
3.2. Working hypothesis / objectives	45
3.3. Materials and methods	45
3.4. Results	48
3.5. Discussion	72
3.6. Conclusions	77
4. Study 2 - Surveillance of sexually transmitted infections: syphilis, gonorrhoea and genital <i>Chlamydia trachomatis</i> infection in 15-19 years old adolescents, in the period 2005-2017, in 11 counties in Central and North-West Romania	79
4.1. Introduction	79
4.2. Working hypothesis / objectives	80
4.3. Materials and methods	80
4.4. Results	81
4.5. Discussion	87
4.6. Conclusions	91
5. Study 3 - Mathematical model applied in the study of syphilis	93
5.1. Introduction	93
5.2. Working hypothesis / objectives	95
5.3. Materials and methods	95
5.4. Results	97
5.5. Discussion	103
5.6. Conclusions	105
6. General discussion	107
7. General conclusions	109
8. Originality and innovative contributions of the thesis	113
REFERENCES	115

Keywords: sexually transmitted infections, syphilis, gonorrhoea, *Chlamydia trachomatis* infection, adolescents, surveillance, mathematical models

INTRODUCTION

Surveillance of communicable diseases represents the continuous and systematic collection, analysis, interpretation and dissemination of health data in order to describe and monitor disease trends. Collected data are important in the development of public health programs: good data quality will lead to better planning, implementation and evaluation of communicable disease control efforts, including sexually transmitted infections.

The use of mathematical models in the study of communicable diseases has a long history, dating back to the 18th century, when it was the attempt to mathematically compare the benefit of inoculation (defined as “voluntary introduction in the body of a small amount of less virulent smallpox, for protection against a future infection”) with the risk of immediate death on contact with the infection. The benefits of using them are still to be proven at a time when the emergence and re-emergence of diseases are testing health systems even in countries considered to be developed.

The first part of the thesis presents the current state of knowledge, which introduces the reader into the world of surveillance of communicable diseases in general and sexually transmitted infections in particular. It also describes the field of mathematical models used in research of communicable diseases, highlighting the importance of developing methods to help preventive public health programmes.

The second part of the thesis presents the results of personal research. This part was dedicated to the analysis of surveillance data for sexually transmitted infections with mandatory reporting: syphilis, gonorrhoea and genital *Chlamydia trachomatis* infection. This part was structured in three studies: the first two studies analyzed the evolution of these sexually transmitted infections in general population and in the population of adolescents 15-19 years old respectively and in the third study was tested a mathematical model to describe the dynamics of syphilis transmission.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Surveillance of communicable diseases represents the continuous and systematic collection, analysis, interpretation and dissemination of data. It is important to assess the spread of these diseases in space and time and also to analyze the risk factors that help their occurrence. Surveillance data are the starting point for effective prevention and control measures of communicable diseases.

In 2004, the European Union decided to create the European Center for Disease Prevention and Control. This institution is an independent European agency whose mission is to identify, assess and communicate threats due to communicable diseases. The purpose of carrying out a unitary surveillance activity is to serve the maintenance of health in the European Union. European Center for Disease Prevention and Control provides accurate information to the Member States, to the European Commission and to public health professionals in order to make them take the most appropriate decisions.

European Center for Disease Prevention and Control carries out part of its technical and scientific work, together with the Member States, through specific networks dedicated to certain communicable diseases. Like other communicable disease surveillance networks, the European Network for the Surveillance of Sexually Transmitted Infections aims to improve cooperation between Member States and facilitate the dissemination of secure surveillance data to support public health planning across Europe. In European Union sexually transmitted infections under surveillance are: syphilis and congenital syphilis, gonorrhoea, *Chlamydia trachomatis* infection and lymphogranuloma venereum.

In Romania, in 2005, the National Center for Surveillance and Control of Communicable Diseases was established. It is a structure within the National Institute of Public Health, with responsibilities in coordinating the national network for surveillance and control of communicable diseases. In Romania, the surveillance of communicable diseases is regulated by the legislation referring to the surveillance of priority communicable diseases and by the surveillance methodologies specific to certain diseases. In Romania, the three sexually transmitted infections with compulsory reporting are: syphilis, gonorrhoea and genital infection with *Chlamydia trachomatis*. The detection of these diseases is part of the current activity of doctors regardless of their speciality and reporting is compulsory for all health facilities regardless the network they are belonging to (public or private). In Romania, European case definitions are used to report cases of sexually transmitted infections.

Adolescence is an important period, in which education and skills are formed through education and also a captivating period, of profound emotional, psychological and physical changes. The habits that teenagers acquire and the decisions they make can influence their well-being and health for a life time. Due to a combination of cultural elements and biological behaviors, adolescents aged 15-19 have an increased risk of contracting sexually transmitted infections compared to adults. Public health programs for teens provide the opportunity to prevent, diagnose and properly treat sexually transmitted infections.

Mathematical modeling is the way to translate a real-life problem into mathematical tools to rigorously formulate, conceptualize and qualitatively and quantitatively analyze that problem. Mathematical modeling can be used to investigate and predict the spread of communicable diseases, but also to estimate the impact of communicable disease control programs. In order to identify the relevant models, it is difficult to decide on the quality. It seems that the more appropriate approach is described by the concept of "credibility" of the model. This concept refers to: input data, model structure, conceptualization of the problem, dimensions of uncertainty, but also to transparency in model validation.

Following consultations with experts in mathematical modeling, with users of the results of mathematical modeling and literature review on the subject, the World Health Organization concluded that its guidelines should take into account modeling

studies, especially in the long-term evaluation of public health programs or in comparing their effectiveness.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1 - Surveillance of sexually transmitted infections: syphilis, gonorrhea and genital *Chlamydia trachomatis* infection for a period of 13 years, in 11 counties in Central and North-West Romania

Working hypothesis / objectives

The aim of the study was the retrospective, longitudinal and comprehensive analysis of surveillance data for syphilis, gonorrhea and genital *Chlamydia trachomatis* infection in order to render the specific regional character as detailed as possible. The objectives of the study were: the description of epidemiological variables, the testing of possible associations between them, as well as the description of incidence trends of these diseases.

Materials and methods

A descriptive study (in terms of objectives), an observational study (in terms of the intended results), a retrospective study (in terms of data collection) was conducted. The study included the cases of sexually transmitted infections with a compulsory reporting (syphilis, gonorrhea and genital infection with *Chlamydia trachomatis*), in the period 2005-2017 in the territory of 11 counties in the Central and North-West regions of Romania. Elements of descriptive statistics were used to characterize the studied group, also were tested associations between variables and were described trends of these three diseases.

Results

Of the total new cases of sexually transmitted infections, reported in the period 2005-2017, in the territory of the 11 counties, most of them were cases of syphilis, and the fewest cases were of genital infection with *Chlamydia trachomatis*. The incidence trend was decreasing for each of the three sexually transmitted infections. Most new cases of syphilis have been reported in males. Also for gonorrhea most cases have been reported in males. Most cases have been reported in females for genital *Chlamydia trachomatis* infection. Most cases have been reported in urban areas for both syphilis and gonorrhea and for genital *Chlamydia trachomatis* infection. The most common stage of reported syphilis was recent latent syphilis. Active detection was the most common way to detect syphilis and passive one was the most common way to detect gonorrhea and *Chlamydia trachomatis* infection. The most common sexual behavior was heterosexual, regardless of the sexually transmitted infection diagnosed. Most people diagnosed with syphilis, gonorrhea, and *Chlamydia trachomatis* infection declared they had no previous history of any other sexually transmitted infection. During the studied interval, in the territory of the 11 counties, the incidence of *Chlamydia trachomatis* infection registered very low values.

Conclusions

The decreasing incidence of all sexually transmitted infections under surveillance compared with the increasing incidence in other European countries (especially in the case of genital *Chlamydia trachomatis* infection), draws attention to the possibility of a hidden burden of these diseases which need to be investigated: through active surveillance / sentinel surveillance (for a certain period of time) or through moment / period prevalence studies.

Study 2 - Surveillance of sexually transmitted infections: syphilis, gonorrhoea and genital *Chlamydia trachomatis* infection in 15-19 years old adolescents, in the period 2005-2017, in 11 counties in Central and North-West Romania

Working hypothesis / objectives

The aim of this study was to observe the detailed situation of sexually transmitted infections in adolescents aged 15-19 years, in the period 2005-2017, in 11 counties in Central and North-West Romania. The objectives were: to assess the frequency of syphilis and gonorrhoea in relation to epidemiological and demographic variables; to assess the incidence trend of these diseases in adolescents; to describe some aspects of *Chlamydia trachomatis* infection.

Materials and methods

A retrospective, observational study was conducted in eleven counties in Central and North-West Romania between 2005-2017, which included cases of sexually transmitted infections (syphilis, gonorrhoea and genital *Chlamydia trachomatis* infection) recorded in adolescents 15-19 years old. For the quantitative variables the statistical methods used for presentation were the elements of the central tendency and for the qualitative variables were used the absolute and relative frequencies. Differences in the frequency of syphilis and gonorrhoea in relation to qualitative and quantitative variables were tested using the tests: t-Student, Brown-Forsyth, Chi-square and Fisher's exact test. To test whether the incidence of syphilis and gonorrhoea in adolescents aged 15-19 years old in the studied period, is described by a single trend or by the existence of a pattern with several trend segments, the joinpoint regression method was used.

Results

There was no statistically significant difference of age between adolescents diagnosed with syphilis and those diagnosed with gonorrhoea. A statistically significant difference in gender distribution was identified between the syphilis and gonorrhoea groups: syphilis was more common in female adolescents and gonorrhoea was more common in male adolescents. A statistically significant difference in distribution was identified by place of residence: syphilis was more common in rural adolescents and gonorrhoea was more common in adolescents in urban areas. The detection of cases was performed, in syphilis, most frequently by active detection and in gonorrhoea, most frequently, by passive detection. There have been very few cases of a history of

sexually transmitted infections in both the syphilis and gonorrhoea groups, and there was no statistically significant difference between groups. During the studied period, the annual incidence rate of syphilis was decreasing. There was a significant change in the incidence trend in 2012, and the two periods with distinct trends can be described as follows: 2005-2012 with a significant decrease in the incidence rate and 2012-2017 with a decrease in the incidence rate, but without statistical significance. During the studied period, the annual incidence rate of gonorrhoea decreased. There was a significant change in the incidence trend in 2010, with the two periods with distinct trends as follows: 2005-2010 with a significant decrease in the incidence rate and 2010-2017, with a decrease in the incidence rate, with no statistical significance. The incidence of *Chlamydia trachomatis* infection was very low.

Conclusions

In the territory of eleven counties in Central and North-West Romania, in the period 2005-2017, in adolescents aged 15-19 there was a decreasing trend of the incidence rate, both in syphilis and in gonorrhoea, both in females and in males. The incidence of *Chlamydia trachomatis* infection was very low.

Study 3 - Mathematical model applied in the study of syphilis

Working hypothesis / objectives

The purpose of this study was to develop and test a mathematical model to describe the evolution of the incidence of syphilis, using surveillance data studied in the period 2005-2017, in 11 counties in Central and North-West Romania. The aim of the study was to evaluate the results of the mathematical models tested for the incidences recorded for each clinical form of recent syphilis: primary, secondary and latent recently, with predictions on the evolution of the specific incidence.

Materials and methods

There were studied all cases of primary syphilis, secondary syphilis and recent latent syphilis (from the category of recent syphilis, with potential for sexual transmission) declared between 2005-2017, in 11 counties in Central and North-West Romania. The average number of secondary cases arising from a new case of infection in a population that is fully susceptible and in the absence of any intervention was calculated (R_0). Monthly incidences were used to obtain the SARIMA (Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average) model. To create the model, the following successive steps were performed: defining the model, training the model on some of the existing data, validating the model and making the forecast, specifying the time period for which it will be made.

Results

The average number of contacts reported by people diagnosed with recent syphilis (on the three categories: primary syphilis, secondary syphilis and recent latent syphilis) was calculated. R_0 was calculated for each year, from 2005-2017 and for each diagnosis of recent syphilis (primary syphilis, secondary syphilis and latent recent syphilis), the value was less than one.

The monthly incidences for the period 2005-2017 were calculated for the three stages of recent syphilis. The exploratory analysis was performed by applying the Dickey Fuller test. To describe the data, several combinations of parameters were tested for each studied clinical stage of syphilis. Each combination had an AIC score (Akaike's Information Criterion). The score with the lowest value was chosen (as an indicator of the model that best describes the data). For the identified combination of parameters, the terms of the SARIMA model for primary syphilis, secondary syphilis and recent latent syphilis were determined, with the identification of those with significant weight. After training the SARIMA time series model for the study data from 2005-2013, the forecast for the period 2014-2017 was made. The accuracy of the model was verified, using the MSE (mean squared error) metric for the period 2014-2017. Following the results obtained, the model was considered valid for each form of syphilis and the forecast for the period 2018-2022 was made. The predicted incidences for the post-research period were decreasing.

Conclusions

The base reproductive rate R_0 was less than 1 for each clinical form of recent syphilis. These values predicted a decrease in the incidence of primary, secondary and latent recent syphilis. The values of the incidence of primary, secondary and latent recent syphilis predicted by the SARIMA method confirmed the prognosis made by the calculated values of basic reproductive rate (R_0) and showed further decreasing trend of the incidences computed from the surveillance data.

ORIGINALITY/INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

The thesis represents the first research regarding sexually transmitted infections carried out according to an original model, in eleven counties located in the Central and North-West regions of Romania, the results obtained being important in assessing the specific situation of this area. Another original aspect of the thesis is the study of sexually transmitted infections in 15-19 years old adolescents, because there were highlighted specific features of this age. Another original aspect of the thesis is the realization and validation of an original mathematical model, specific to the studied area, applied to recent syphilis. This model allowed the predictions on the subsequent evolution of syphilis in the studied region. The original mathematical model applied to the study of syphilis brings complementary data to epidemiological surveillance data, with confirmation and description of recorded trends. Mathematical models are valuable study tools, their use being relevant in development of public health decisions.