

Válasz Prof. Dr. Kiss Csongor opponensi véleményére

Köszönöm Opponens Úr elemző megjegyzéseit, építő jellegű kritikai észrevételeit és kérdéseit, valamint hogy annak nyilvános vitára bocsátását javasolta. A különböző témakörökkel kapcsolatos kérdéseire a következő válaszokat adom.

Általános bírálati rész

„...Jól ismertek a Jelölt által alkalmazott statisztikai vizsgálómódszerek, amelyekkel a népegészségügyi-epidemiológiai összefüggéseket elemezte. Örömmel találkoztunk volna biostatistikai vagy biomatematikai módszerfejlesztéssel a programtervező matematikus szakképesítésű Jelölt MTA doktor értekezésének anyagában.”

Elsődleges célom az elmúlt 17 évben végzett kutatómunkám bemutatása volt, és törekedtem kiemelni az eredeti közleményekből a legfontosabb eredményeket, következtetéseket. Az elemzéseket többnyire az általánosított lineáris modellek alkalmazásával végeztük, mert elegendő és megfelelő elemző módszer állt és áll rendelkezésre. A 3.2.2. Trend vizsgálatok fejezetben azonban hivatkoztam az általam írt, a szezonális vizsgálatokhoz kapcsolódó könyvfejezetre [1].

„Az értekezés szerkesztésében egyfajta „hibrid” jelleg érvényesül. A munka a tartalom és a rövidítések jegyzékén túl 11 fő fejezetre tagolódik. Ezek közül az első három megfelel a tudományos közleményekben szokásos „Bevezetés és háttér”, „Célkitűzések” és „Módszerek” fejezeteknek. Az ezt követő négy fejezet (4-6) a különböző tematikájú vizsgálatok során szerzett eredményeket és az eredményektől formailag el nem különített megbeszéléseket tartalmazza. Sajnálatos, hogy ehhez a négy fejezethez Jelölt nem rendeli hozzá a vonatkozó közleményeket azok közül, amelyek megalapozták az értekezést.”

A hibrid jellegű struktúrát a könnyebb olvashatóság céljából választottam az eredeti közleményekben publikált eredmények bemutatására. Az értekezést megalapozó közlemények hozzárendelése a fejezetekhez valóban előnyös lett volna. Ezt most az alábbiak szerint teszem meg. A 4. fejezethez a [2-6] közlemények, az 5. fejezethez [7-13], a 6. fejezethez a [15-20] közlemények tartoznak.

„... A tematikus fejezetekben leírt, majd a 7. fejezetben összefoglalt eredmények, megállapítások és következtetések sajnálatos módon nem vethetők egybe az értekezést megalapozó közleményekben publikált eredményekkel, megállapításokkal és következtetésekkel. Nem csak azért, mert az egyes tematikus fejezetekhez nincsenek hozzárendelve a vonatkozó, az adott fejezetek anyagát részletesen feltáró közlemények, hanem azért sem, mert Jelölt nem szerkesztette értekezésébe annak részeként, sem annak mellékleteként ezeket a közleményeket. (Mindenesetre jelen bírálóhoz nem jutott el ilyen melléklet). Az értekezést megalapozó közlemények hiányában bíráló csupán az értekezés leírására hagyatkozhat véleménye kialakítása során. Bíráló nem kapott ún. „tézisfüzetet” sem, amelyet tudomásom szerint követelményként fogalmaz meg az MTA Doktori Tanácsa. Kérdésem: létezik tézisfüzet?”

A nyomdai munkálatok megkezdésekor (tézis füzet, értekezés bekötetése) még nem állt rendelkezésemre hivatalos, MTMT által készített tudományometriai adat. Ezért csak felsorolva adtam meg az értekezést megalapozó közlemények listáját az értekezésben és a tézisfüzetben is. Köszönöm Opponens Úr fáradozását, hogy elvégezte a közlemények tudományometriai értékelését is.

A hibrid szerkesztés jellegéből eredhet, hogy a 3. fejezetben az alkalmazott vizsgálmódszerek leírása nem kellőképpen részletes, szabatos. Egyes vizsgálmódszerek esetében nem csak azok leírása hiányzik, de a módszerek leírását tartalmazó szakirodalmi hivatkozások sincsenek megadva. Ugyanakkor a tematikus (4-6.) fejezetekben Jelölt visszatér egyes vizsgálmódszerek leírására — ezen esetekben is nélkülözve a módszerek megértéséhez, elbírálásához szükséges részletességet, vagy a leírást pótló szakirodalmi hivatkozást.

Az értekezés szempontjából kiemelten fontos statisztikai vizsgálmódszerek általános leírása szerepel a Módszerek fejezetben. Azonban nem tartottam szükségesnek részletezni széleskörűen használt, ismert módszereket (pl. Kaplan-Meier túlélési vizsgálat, Cox regresszió), és jól ismert szakmai tartalommal bíró alapvető fogalmak (incidencia, mortalitás, túlélési arányok, stb.) definiálását sem.

„Az értekezésben számos elütés, egyes „elütések” következetes ismétléséből megítélhetően helyesírási hiba, nyelvtani és nyelvhelyességi szabálytalanság található pongyola megfogalmazással, helyen ként terebélyes mondatokkal. Ezek közül a „Részletes bírálat”-ban több példát idézek—a teljesség igénye nélkül.”

Elfogadom Opponens Úr valamennyi nyelvtani pontatlanságra és gépelési hibára vonatkozó megjegyzését. Ennek értelmében az azokra történő tételes válaszadástól – Opponens Úr utólagos egyetértését megköszönve – el kívánok tekinteni.

Részletes bírálat

„5-10. o.: A „Bevezetés és háttér” fejezet demográfiai és epidemiológiai szempontból tekinti át az értekezés fő témáit. Sajnálhatjuk, hogy Jelölt nem nyújt áttekintő kritikai és összehasonlító elemzést a népegészségügyi vizsgálatokban alkalmazott általánosított lineáris modellekről. Erre annál inkább szükség lett volna, mivel az értekezésben négy különálló pontban, önállóan tárgyalt témakörök megbeszélései elsősorban a vizsgált témakörök diszkussziójára és nem az alkalmazott statisztikai módszerek elemzésére és értékelésére irányulnak. A „Bevezetés és háttér” fejezetben jelölt csupán egyetlen mondatot (6. o. 3. bekezdés utolsó mondat) szentel az általánosított lineáris modellek, mint módszertani eszközök értékelésére. Szerencsés lett volna kritikai áttekintést nyújtani a nem matematikus szakképesítésű szakemberek számára az alkalmazott epidemiológiai és biostatisztikai módszerek előnyeiről és korlátairól a vizsgálat tárgyát képező népegészségügyi témakörök elemzésében.”

Az általunk végzett vizsgálatokhoz elegendő és megfelelő elemző módszer állt rendelkezésre. Valóban hangsúlyozhattam volna a ritka eseményekre vonatkozó relatív kockázat (risk ratio/relative risk), incidencia arányszám hányados (rate ratio) és az esélyhányados (odds ratio) mérőszámok közelítő azonosságát annak ellenére, hogy az számos tankönyvben is megtalálható [21]. A Módszerek fejezetben az általános lineáris modellek bemutatása mellett kiemelten tárgyaltam a szegmentált (joinpoint-) regresszió-illesztést a töréspontok meghatározására, amikor a mortalitási ráták évenkénti változásai nem jellemezhetőek egyetlen monoton csökkenő vagy növekvő függvénnyel a vizsgált időtartam alatt.

„5. o. 4. bekezdés 3. mondat: A felsorolásból kimaradt a vizsgálat egyik tárgyát képező nagy betegségcsoport, a gyermekkori akut lymphoblastos leukaemia (ALL). A mondat végéről lemaradt a pont.”

A Bevezetésben az eredeti közleményekhez kapcsolódó trendelemzéseket soroltam fel. Az akut lymphoblastos leukaemia incidenciájára vonatkozóan nem publikáltam trendelemzést, ezért nem említettem meg.

„9. o. Jelölt a kutatás egyik céljaként nevezi meg a késői magzati halálozás kockázati tényezőinek vizsgálatát. A „Célkitűzések”-et követő „Módszerek” fejezetben nem definiálja, mit ért késői magzati halálozás alatt.”

A 14. oldalon lábjegyzetben utaltam a tanulmány időtartama alatt bekövetkezett változásra a késői magzati halálozási adatok gyűjtésére vonatkozóan. Magyarországon 1998.01.01-től van érvényben a következő definíció:

„A késői magzati halálozás (halvaszületés): a magzat 24. betöltött terhességi hetet követő világrajövele úgy, hogy az életnek semmilyen jelét (mint légzés vagy szívműködés, illetőleg köldökzsinór-pulzáció) sem mutatja, illetve ikerszülés esetén a magzat korától függetlenül, ha legalább az egyik magzat élve született. Ha a magzat kora nem állapítható meg, akkor a meghatározás alapja a magzat testhossza, amely 30 cm-nél nagyobb, vagy a testtömege, amely 500 gramm-nál több [22-23].” A megelőző időszakra (1997.12.31-ig) vonatkozó késői magzati halálozás definícióban a 28. terhességi hét szerepelt.

„11.-13. o.: A „Módszerek” fejezetben az értekezésben alkalmazott statisztikai módszerek leírása nem teljes körű. Hiányoznak továbbá olyan, a „Módszerek” fejezetbe tartozó elemek, amelyek nélkülözhetetlenek a vizsgálat tárgyát képező betegcsoportok jellemzéséhez. Ugyancsak hiányoznak a vizsgálatok beválasztási és kizárási kritériumai.”

Az értekezés szempontjából kiemelten fontos statisztikai vizsgálmódszerek általános leírása szerepel a Módszerek fejezetben. A „hibrid” szerkesztést választottam, hogy az értekezés jól olvasható legyen. A vizsgálat tárgyát képező betegcsoportokról (beválasztási és kizárási kritériumok) a 4-6. fejezetekben írtam (pl. 34. oldal 5.1. fejezet, 2. bekezdés, 73. oldal 6.3.2. fejezet 1. bekezdés, stb.)

„14-33. o.: Az értekezés negyedik fejezete részben az urogenitális C. trachomatis fertőzés népegészségügyi vonatkozásait vizsgálja. A fejezetet megalapozó közlemények mind Jelölt egyetemi doktori fokozatának megszerzését követően, 1998 után jelentek meg. Egyetemi doktori értekezésének témája azonban átfedés lehetőségét sejteti: „A Chlamydia trachomatis fertőzés gyakorisága és szerepe a koraszülésben.” Kérdésem: Van-e átfedés, és ha igen milyen mértékű az egyetemi doktori és az MTA doktori értekezések vizsgálatai és eredményei között?”

Köszönöm Opponens Úr kérdését. A PhD értekezésemben szerepelnek leíró statisztikai adatok (gyakoriságok) az újszülöttekre, illetve a C. trachomatis fertőzés szűrésének költség elemzésére vonatkozóan. Az MTA doktori értekezésben felhasznált két közlemény olyan új eredményeket tartalmaz, amelyet az 1998-ban írt PhD értekezésemben nem vizsgáltam. Az öt központban 1995.01.01-1995.06.30 között végzett szűrővizsgálat eredményeiből készítettük a magyarországi C. trachomatis szűréshez kapcsolódó költség-haszon elemzést [5]. A 2001-ben megjelent közleményben logisztikus regressziós modellezéssel vizsgáltuk a kapcsolatot a C. trachomatis fertőzés és a perinatális halálozás között a hétközponti tanulmány adatbázisát használva [6].

„14. o. 4.1.: Jelölt a perinatális halálozást, ezen belül a késői magzati halálozást és a neonatális halálozást, továbbá a csecsemőhalálozást elemzi. A vizsgálni kívánt fogalmak meghatározása nem szerepel sem a „Módszerek” fejezetben, sem a témakör önálló fejezetében. A felvetést indokolja, hogy a késői magzati halálozás besorolásában a vizsgált 40 éves időtartam alatt változás történt, amint a

16. oldalon Jelölt is írja. Továbbá Jelölt hangsúlyozza az Európai Unióban egységes késői magzati halálzási definíció kidolgozásának szükségességét (16. old.). Ennek tükrében különösen hiányolható, hogy értekezésében sem ezt, sem a korábban felsorolt egyéb, újszülöttkori és csecsemőhalandósággal összefüggő népegészségügyi mutatókat nem definiálta.”

A késői magzati halálzást valóban nem definiáltam. Azonban az értekezés 5. oldal utolsó (5.) bekezdés 2. mondatában a csecsemőhalálzási rövid definíciója szerepel: „Az egészségügyi ellátás színvonala a csecsemőhalálzási – az első életév során bekövetkező halálzási – alakulásával mérhető.” Az 1.1. fejezet első mondatában a 6. oldalon szerepel a perinatális és a korai újszülöttkori halálzási definíciója „A perinatális halálzási a születés körüli halálzást foglalja magában, a késői magzati halálzást és az élve szülöttek korai neonatális korban (első héten) történt halálzásiát.” A korai neonatális halálzási a 2. táblázat címében (18. oldal), illetve a 19. oldal első mondatában is szerepel: „A csecsemőhalálzási, a korai neonatális (0-6 nap) és a 7-365 nap közötti halálzási ciklikusságát egy-, illetve kétperiódusú modellekkel vizsgáltuk.”

A 14. oldalon lábjegyzetben megemlítettem a tanulmány időtartama alatt bekövetkezett változást a késői magzati halálzási adatok gyűjtésére vonatkozóan. A magyarországi – korábbi válaszomban megadott – késői magzati halálzási definíció összhangban van a legtöbb EU országban használt késői magzati halálzási definícióval [24].

„16. o. utolsó bekezdés első mondat: A mondat megfogalmazása terebélyes, pongyola és pontatlan. Jelölt szerint „a késői magzati halálzási arányokban (sic!)” „lineárisnak mondható csökkenés volt megfigyelhető”. Kérdéseim: Többféle magzati halálzási arányt vizsgált? Ha igen, milyeneket és hogy viszonylanak egymáshoz a különböző magzati halálzási arányok?”

„.. A késői magzati halálzási besorolásában történt változás ellenére lineárisnak mondható csökkenés volt megfigyelhető a késői magzati halálzási éves arányaiban Magyarországon.”

A mondatrész pontatlanul lett megfogalmazva, nem hangsúlyoztam, hogy a többszám az éves arányokra vonatkozik. A 15. oldalon leírt késői magzati halálzási csökkenésére – 10,1%-ról 4,3%-ra – utalt ez a mondat:

„A megfigyelt csökkenés matematikailag igazolhatóan lineáris volt-e, és milyen statisztikai valószínűséggel tudott jelölt lineáris függvényt illeszteni a különböző definíciójú adatpontokhoz?”

Igen, a csökkenés igazolhatóan lineáris volt, amelyet a 15. oldalon megadott szignifikáns ($p < 0,001$) trenddel lehet jellemezni (RR: 0,981 95% KI [0,976–0,985]).

„21. o. utolsó mondat: Jelölt fogalmazása ok-okozati kapcsolatot sejtet az első nemi kapcsolat, illetőleg az első gyermekek vállalásának életkori módosulása, valamint a csecsemőhalálzási kockázata között, noha ilyen közvetlen összefüggést saját vizsgálatai nem alapoznak meg.”

A 21. oldalon leírtam, hogy 1991-1996 között emelkedést mutatott a fiatalok anyák aránya (1,19-2,02%) az összes születés számához viszonyítva, és a perinatális időszakban 9 (4,3%) újszülött halálzási történt. A 3. táblázatban két anyai (15-19 éves és 35 évnél idősebb) korcsoportban volt magasabb a csecsemőhalálzási kockázata a 20-35 éves életkorú anyák újszülötteinél megfigyelt csecsemőhalálzási kockázatához viszonyítva. Ezek alapján fogalmaztam meg a következtetést.

„26. o. : Az alfejezetben jelölt a *C. trachomatis* szűrésének költség-haszon elemzését ismerteti. Az elemzéseket Petitti könyvében leírt módszertan alapján végzi, amelyre egy irodalmi hivatkozással utal. A módszer rövid leírása kívánatos a „Módszerek” fejezetben”.

Úgy véltem, hogy a költség-haszon elemzés alkalmazása segíti az értelmezést, ezért a módszertanát és ezek eredményeit nem elkülönülten tárgyaltam. Részletesen leírtam az elemzésben használt költségeket, a kiszűrt esetek meghatározását, az inkrementális költséghatékonysági ráta számítását és az egyváltozós érzékenységi analízis eredményeit.

„34. o. 2. bekezdés (és egyéb onko-epidemiológiai vizsgálatokat leíró fejezetek): a „Módszerek” fejezetben szükség volna olyan alapvető epidemiológiai fogalmak rövid definiálására, mint incidencia, mortalitás, túlélési arányok, stb.”

Nem tartottam szükségesnek a kiterjedten használt, és jól ismert szakmai tartalommal bíró alapvető fogalmak (incidencia, mortalitás, túlélési arányok, stb.) definiálását.

„35. o. 8. táblázat (a 8. táblázat címének végén is pont áll — helytelenül.): „Módszerek” fejezetben szükséges a neuroblastoma 8. és további táblázatokban, valamint a szövegtestben tárgyalt stádiumainak meghatározása.”

Az eredeti közleményünkben nem volt megadva a definíció, azonban javaslatára itt felsorolom a neuroblastoma stádium meghatározási rendszert – amelyet mi használtunk – a következő irodalom alapján: dr Eckhardt Sándor: TABULARIUM ONCOLOGIAE Melánia Kiadói Kft, 2001 184-185. oldal.

I. stádium A kiindulási szervre lokalizált elváltozás; a primaer tumor totalis resectiója mikroszkópos residuummal, vagy anélkül; azonos és ellenoldali nyirokcsomók tumormentesek.

Ia. Stádium A primaer, unilaterális tumor részleges eltávolítása az azonos és ellenoldali nyirokcsomók negativitásával.

Ib. Stádium A primaer, unilaterális tumor részleges vagy teljes eltávolítása; érintett azonos oldali, de mikroszkóposan is negatív ellenoldali nyirokcsomók.

III. stádium A daganat per continuitatem a középvonalon túlterjed, vagy az unilaterális tumor mellett ellenoldali nyirokcsomók érintettek, vagy a középvonali tumor mellett mindkét oldali nyirokcsomók érintettek.

IV. stádium Disseminált betegség: a csontrendszer, szervek, lágyszövetek, távoli nyirokcsomók érintettek.

IVS. Stádium Egyébként az 1. vagy 2. stádiumba tartozó betegek (1 éves kor alatt), de távoli áttétekkel a következő szervek egyikébe: máj, bőr, csontvelő.

„37. o. 2. bekezdés (ez is egy egymondatos bekezdés!): Jelölt megfigyelése szerint a diagnózist követő 5 éves időszak után öt gyermek halt meg. Kérdésem: A megfigyelt halálesetek a betegség vagy annak szövődéséből következtek, vagy egyéb ok miatt következtek be?”

Az általam használt adatbázis nem tartalmazott haláloki besorolást, ezért csak a túlélési időre vonatkozó mérőszámokat tudtuk vizsgálni.

„42. o. táblázat alatti első bekezdés (a 12. táblázat címe után is pont lett téve!): A belföldi vándorlás évenkénti területi értékére használt „population mixing index (PMI)” sem itt, sem a „Módszerek” fejezetben nincs definiálva.”

Az értekezésben megadott rövid és tömör leírást kiegészítve a „population mixing index (PMI)” számítását a következőképpen végeztük:

A belföldi vándorlás évenkénti területi (megyei) mértékére használtunk: i) az összes éves bevándorlási arányt (belföldi bevándorlások száma az adott megyébe/az adott megye népességszáma), illetve ii) az 5 év alatti gyermekek bevándorlási arányát (belföldi 5 év alatti gyermek bevándorlások száma az adott megyébe/ az 5 év alatti gyermek száma az adott megyében). Mindkét arányt terjedelemmel standardizáltuk (maximum és minimum különbségével), így a PMI értékek 0 és 1 közé estek, ahol a magasabb PMI érték magasabb bevándorlási indexet jelentett. A terjedelemmel való standardizálás széleskörűen használt, elsősorban a belső súlyozás kiegyenlítésére (normalizálására) alkalmazott eljárás [25].

„43. o. 13. táblázat: A bevándorlási arányok értékeinek dimenziója lemaradt a táblázatból.”

Ezek százalékos arányok, amelyeket nem tüntettem fel a táblázatban.

„47. o. 3. bekezdés (ismételt példa az egymondatos bekezdésre!): a betegség halmozódását a Potthoff-Whittinghill és a Moran I autokorreláció módszerekkel vizsgálták, amelyekre két közleményt idéz Jelölt. A statisztikai eljárások rövid leírása szükséges a „Módszerek” fejezetben.”

A 3.2.3. Térbeli klaszter vizsgálatok fejezet 2. bekezdésében (13.oldal) található leírás a Potthoff-Whittinghill és a Moran I autokorreláció módszerekről irodalmi hivatkozással.

„50. o.: A gyermekkori ALL epidemiológiai vonatkozásai között vizsgálták a betegség térbeli halmozódását. Ennek során szignifikáns területi különbségeket mutattak ki a betegség incidenciájában. Kérdésem: Eltért-e a belföldi vándorlás mértéke a területi halmozódást mutató régiókban a területi halmozódást nem mutató régiók belföldi vándorlási arányaitól hasonlóan, mint az ún. „Seascale cluster” esetben (Dickinson HO, Parker L. Br J Cancer 1999; 81:144-151.)?”

A „Seascale cluster”-hez hasonlóan a belföldi vándorlás mértéke szignifikánsan magasabb volt a területi halmozódást mutató régiókban a területi halmozódást nem mutató régiók belföldi vándorlási arányainál. Baranya és Somogy megyékben volt megfigyelhető az ALL szignifikáns területi halmozódása, és a legmagasabb belföldi vándorlási arányok: 2,7% Baranya megyében és 2,9% Somogy megyében.

„51. o. 4. bekezdés: A dupla periódusú incidenciamodell eredményeit magyarázva néhány, a téli időszakban gyakori vírusfertőzés esetleges kóroki szerepét veti fel a Szerző a gyermekkori ALL patogenezisében. Értelmezése olyan következtetésen alapul, amelyet nem vizsgált, ezért a következtetés nem tekinthető megalapozottnak. Ugyanakkor a felsorolás nem teljes: a téli időszakban halmozódó vírusfertőzések között csupán egyes légúti vírusfertőzéseket sorol fel — korántsem teljes spektrumban, míg az ugyancsak jellegzetesen a téli időszakban halmozódó, különösen csecsemő- és kisded korban gyakori rotavírus fertőzést nem említi meg.”

Egy betegség etiológiájában a szezonális ciklikus trendek a környezeti hatások (pl. éghajlati tényezők, fertőzések, légszennyezés) kockázat növelő hatására utalnak, de a kockázati tényező(ke)t pontosan nem tudjuk meghatározni. A felsorolás nem volt teljes, kimaradt belőle a rotavírus fertőzés is.

52. o. 5.3.: Jelölt a légúti fertőzések, mint lehetséges etiológiai tényezők (Jelölt szövegéből kimaradt a vessző!) hatását vizsgálja gyermekkori ALL kialakulásában. A harmadik (egymondatos!) bekezdésben a vizsgálat módszertani leírása vonatkozásában szűkszavúan annyit említ, hogy: „az észak-angliai tanulmány módszertanát felhasználva” végezték a dél- magyarországi elemzéseket. A módszertan leírása sem az észak-kelet angliai, sem a dél- magyarországi vizsgálatok esetében nem történt meg, még csak irodalmi utalást sem találunk rá. A módszer ismertetése szükséges a „Módszerek” fejezetben.

Az értekezés 53. oldalán ismertettem az észak-kelet angliai vizsgálat célkitűzését és módszertanát. A magyarországi tanulmány módszertani leírása az értekezés 54-55. oldalán található. Az 55. oldal 2. bekezdésében, valamint a 19. táblázat címében azonban tévesen Poisson regressziót használtam logisztikus regresszió helyett.

„Az 5.3. fejezet, címe szerint, a gyermekkori ALI kialakulásának lehetséges infektív kórereditét kívánja tisztázni. A második bekezdésben azonban már gyermekkori malignitásokat említ. Az 5.3.1. alfejezetben (észak-kelet angliai vizsgálatok) a gyermekkori ALI egyáltalán nem szerepel, Csupán „leukaemia (sic!)” és emellett több más szolid tumor. A 17. táblázatban a felsorolt daganatfélésekről jelölt leírása azt sugallja, hogy azokat Jelölt „lágyrész tumor”-oknak gondolja, amely a felsorolt daganatok esetében nem felel meg a szakmai nomenklatúrának. Az értekezést megalapozó közlemények csatolásának hiányában nem állapíthatjuk meg, hogy melyik megalapozó közlemény foglalkozik az 5.3.1. alfejezetben leírt megfigyelésekkel. A 9. fejezet 5. tételének címe alapján úgy sejtethetjük, hogy ez a vonatkozó megalapozó közlemény, azonban a cím Csupán gyermekkori szolid tumorokat említ, gyermekkori ALL-t nem. A 9. fejezet 9. tétele a cím szerint csak magyar megfigyeléseken (és nem angliai megfigyeléseken) alapul. A 10. tétel a születés kori szezonális és az ALI összefüggéseit, a 12. tétel a gyermekkori ALI szezonális variabilitásának nemi különbségeit vizsgálja.

Sem az alfejezetben, sem a „Módszerek” fejezetben Jelölt nem írja le, hogy milyen adatbázisból és ki bocsátotta rendelkezésére az észak-kelet angliai gyermekkori daganatos betegségek adatait.”

Az értekezés 53. oldal 2. bekezdésében szerepel az észak-kelet angliai gyermekkori daganatos betegségekre vonatkozó adatleírás:

„A vizsgálatba 1975. január 1. és 1986. december 31. között Észak-Kelet Angliában született, és a 15. életévüket még be nem töltött gyermekek kerültek be (alappopuláció), illetve azon gyermekek, akiknél a daganatos megbetegedést 2001. december 31-ig, a 15. életévük betöltése előtt diagnosztizálták. Ismert volt a betegek születési dátuma, a betegség diagnosztizálásának időpontja és helye, valamint a gyermek neve és a lakóhelye. A születési adatokat a Regionális Egészségügyi Hivatal (Regional Office of Department of Health Newcastle-upon-Tyne, Egyesült Királyság) bocsátotta rendelkezésünkre.” A „solid tumour” kifejezést tévesen fordítottam lágyrész tumornak a 17. táblázatban.

Opponens Úr helyesen észrevételezte, hogy a 9. fejezet 5. tétele nem vonatkozhat egyes gyermekkori tumoros megbetegedések fertőzéses eredetének vizsgálatára [14]. Az értekezésben ténylegesen felhasznált közleménynek [13] azonban magasabb a „scimago” értékelés szerinti rangsorolása, de alacsonyabb a független idézetek száma.

„54-58. o. 5.3.2. fejezet: Jelölt az észak-kelet angliai vizsgálatok során a kanyaró, a számarköhögés, a fertőző agyhártyagyulladás és a skarlát epidemiológiai adatait korreláltatta a gyermekkori leukaemia, illetve egyes szolid tumorok kialakulásával. A dél-magyarországi vizsgálatok során a légúti megbetegedéseknek a gyermekkori ALL kialakulására gyakorolt esetleges hatását közvetett módon, az influenza, a krónikus bronchitis és a tüdőgyulladás okozta halálozásokkal összefüggésben elemezte. Megjegyezni kívánom, hogy nem világos Jelölt „krónikus bronchitis” definíciója (nincs megadva sem

ebben az alfejezetben, sem a „Módszerek” fejezetben). Az orvosi gyakorlatban megkülönböztetünk elhúzódó bakteriális hörghurutot és krónikus obstruktív bronchitist/légúti betegséget (COPD). Az első alacsony kontagiozitású fertőző betegség, amelyet leggyakrabban S. pneumoniae, M. catarrhalis, ritkábban (mert kötelező védőoltást alkalmazunk ellene) H. influenzae okoz. COPD-t örökletes hajlamosító tényezők mellett legtöbbször tartós dohányzás, ritkábban egyéb tartós légszennyezés váltja ki. A légutak többnyire a beteg saját szájüregi microflorájával vannak kolonizálva. A fertőzés átvitelének kockázata elhúzódó bakteriális hörghurutban, vagy COPDben szenvedő betegről környezetére elhanyagolható. Exacerbációjukat, ezáltal az általuk okozott halandóságot friss légúti ráfertőződés okozhatja, illetőleg fokozhatja. Ennek ellenére kevésbé tarthatók a járványos légúti megbetegedések markerének. A légúti fertőzőes betegségcsoportok és a daganatos betegségcsoportok különbözősége miatt az észak-kelet angliai és dél-magyarországi adatok csak nagy fenntartással vethetők egybe.”

Az észak-kelet angliai és dél-magyarországi tanulmányokban hasonló módon, a légúti megbetegedésekben elhalálozott esetekkel becsültük a légúti fertőzések súlyosságát a populációban. A KSH évkönyvek adatai alapján az éves halálozási adatok megyei szinten elérhetőek Magyarországon. Vizsgáltuk az influenza okozta halálozást (BNO-9: 487, BNO-10: J10-J11), a krónikus bronchitis okozta halálozást (BNO-9: 490-496, BNO-10: J41-J42) és a tüdőgyulladás okozta halálozást (BNO-9: 480-486, BNO-10: J12-J18)) a gyermekkori ALL kialakulására vonatkozóan.

Az észak-kelet angliai vizsgálatban is a megfigyelt légúti fertőzések (BNO-8:460-466, 470-474, 480-486; BNO-9: 460-466, 480-486.8) okozta halálozásokkal vizsgáltuk a légúti megbetegedéseknek a gyermekkori daganatos betegségekre vonatkozó esetleges hatását. Itt nem állt rendelkezésre ALL adat. A daganatos betegségcsoportok különbözősége miatt az észak-kelet angliai tanulmányban nem találtunk kimutatható összefüggést a leukaemia és non-Hodgkin lymphoma kialakulása, és a fertőzőbetegségek között.

„56.o. 19. táblázat (a sorszámnev és a táblázat között hiányzik egy szóköz, a táblázatot követően nem tett pontot, a táblázat címe után helytelenül szerepel pont): Jelölt a betegeknek az ALI kórismezés alkalmával meghatározott életkorát korreláltatja a krónikus légúti megbetegedésekkel és a tüdőgyulladással. A táblázatban nem található az alfejezet bevezetésében leírt, az alfejezet témája szempontjából leginkább relevánsnak tűnő influenza fertőzés.”

Az influenza fertőzésre vonatkozó eredményeket az 57. oldal 2. bekezdésében foglaltam össze. A csecsemőkori ALL előfordulásának szignifikánsan emelkedett kockázatát találtuk magas influenza mortalitás esetén (EH: 1,05; 95% KI[1,01–1,10]; p=0,012), amelyet leányoknál is észleltünk (EH:1,22 95% KI[1,05 – 1,42]; p=0,009), de fiúknál nem (p=0,56). A vizsgált többi korcsoportnál az influenza fertőzés hatása nem volt szignifikáns az ALL kialakulására.

„58. o. 5.4.: Cím (az alfejezet sorszáma és a cím között hiányzik a szóköz) a gyermekkori leukémiás megbetegedések epidemiológiai elemzését ígéri. Ezzel szemben ez a két oldalas alfejezet vegyesen tárgyalja a gyermekkori rosszindulatú daganatos megbetegedéseket. Szerző saját megfigyelései csupán szerényen járulnak hozzá az alfejezetben felsorolt eredményekhez. Az előző alfejezet alapján nyilvánvaló, hogy Szerző saját vizsgálatai során elemezte a gyermekkori ALL epidemiológiai mutatóit Dél-Magyarországon. Nem világos, hogy amikor az alfejezet 3. bekezdésében a teljes hazai helyzetet ismerteti és elemzi, akkor Saját vizsgálati eredményekre vagy a Magyar Gyermektumor Regiszter adataira és elemzéseire hagyatkozik-e. Az alfejezet bevezető részében, még szerencsésebben a „Módszerek” fejezetben ezt tisztázni szükséges. Az alfejezet egyoldalú második része megbeszélés jellegű. Nem tarthatjuk szerencsésnek, hogy ennek során olyan megállapításokat tesz jelölt, amelyeket sem maga, sem a hasonló tematikájú, irodalmi hivatkozásként megadott más munkacsoportok nem vizsgáltak, általános jellegűek, és csak lazán függenek össze jelölt saját vizsgálati eredményeivel.”

Itt nem hangsúlyoztam, hogy az említett dél-magyarországi trend vizsgálat az ALL incidenciájának alakulásában saját (nem publikált) eredményre vonatkozik, és nem a Magyar Gyermektumor Regiszter adataira. Az EURO CARE-5 munkacsoport eredményeit azért ismertettem részletesen, mert nemzetközileg is jelentős eredménynek tartom a 81%-os magyarországi gyermekkori ALL ötéves túlélési arányt, amely alacsonyabb volt, mint az európai átlagos ötéves túlélési arány (87,6%), de azonos volt a spanyolországi aránnyal, és magasabb, volt mint a portugál (79%) túlélési arány. A Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekonkológiai Szekció tagjainak erőfeszítése révén az ALL megbetegedésekben szenvedő gyermekek hazánkban hasonló gyógyulási arányra számíthatnak, mint Európa fejlett iparú országaiban.

„58. o. 5.4. 1. bekezdés: Jelölt egy magyar nyelvű lapban megjelent klinikai összefoglaló (tehát nem eredeti) közleményre hivatkozva azt állítja —tévesen — hogy a 15 éves kor alatti mortalitás vezető kórokat a gyermekkori daganatos megbetegedések képezik. A vezető halálóki tényező ebben a korcsoportban a balesetes eredetű halandóság, a daganatos megbetegedések a második leggyakoribb halálok.”

Egyetértek Opponens úrral, hogy a 15 éves kor alatti korcsoportban a balesetes eredetű halandóság a vezető halálóki tényező és a daganatos megbetegedések a második leggyakoribb halálok.

„59. o. 2. bekezdés: A gyermekkori leukaemiás megbetegedések vonatkozásában Szerző fontos és gyakorlati jelentőségűnek írja a szekunder prevenciót. Kérdésem: Konkrétan mire gondol e napjainkban olyannyira divatos megállapítás tartalmaként?”

Az 59. oldal 2. bekezdésében ezt írtam: „Fontos és gyakorlati jelentőségű a szekunder prevenció e ritka kórképekben, mert a megelőzést többnyire csak a fokozott figyelem és a daganat korai észlelése jelenti. A korai diagnózisnak gyermekkorban különös jelentősége van, mivel a daganatok gyorsabban növekednek, és hamarabb adnak áttétet is, mint felnőttkorban.”

A megfogalmazásom valóban általános, mert itt a neuroblastoma szűrésére gondoltam. Eredményeink alapján a magyarországi korstandardizált incidenciát nemzetközi összehasonlításban nem volt szignifikánsan magasabb a 0-14 éves gyermekeknél, mint az osztrák, német és francia, populációkban. De Magyarországon az 1-14 év között diagnosztizált neuroblastoma korszpecifikus incidenciája magasabb, a csecsemőkorban diagnosztizált neuroblastoma incidenciája azonban alacsonyabb volt, mint az említett országban. Ezért merült fel bennem a szekunder prevenció, azaz a szűrés gondolata, bár ennek a módjára nem tudok konkrét javaslatot tenni.

„60. o. 6.1. utolsó bekezdés: Az emésztőszervi rosszindulatú daganatos betegségekben mutatkozó halálozási trendeket Jelölt negatív binominális, illetve joinpoint regresszióval vizsgálta. A módszerek leírása sem az alféjezetben, sem a „Módszerek” fejezetben nem szerepel, és a leírásukra vonatkozó idézete(ke)t sem tünteti fel.”

A 3.2.1. fejezet: A 12. oldal 1. bekezdésének utolsó előtti mondatában a 36. irodalmi hivatkozással utalok a negatív binomiális regresszióra. Szintén a 12. oldalon, a 3.2.2. Trend vizsgálatok fejezet 1. bekezdésében rövid leírást adtam a szegmentált (joinpoint) regresszióról.

„63. o. 4. bekezdés: Jelölt két külföldi közleményre hivatkozva vélelmezi, hogy a gyormorrák előfordulásának észlelt csökkenése hátterében a hazai táplálkozási szokások kedvező változása állhat. Ezt az összefüggést jelölt nem vizsgálta. Magyarországi táplálkozási szokásokat az idézett

közlemények szerzői sem vizsgálták, így a főkövetkeztetés megalapozatlan. A mondat végéről hiányzik a pont.”

Egyetértek Opponens úrral, hogy az idézett közlemények nem magyarországi populáción végzett tanulmányok. Key és munkatársai szignifikánsan alacsonyabb ($RR=0,37$ 95%KI[0,19–0,69]) gyomorrák kockázatot írtak le vegetáriánus és vegán étrendet követő személyekre vonatkozóan a húst fogyasztókhoz viszonyítva [26]. Mi ezt az összefüggést nem vizsgáltuk, de az eredményeink a gyomorrák halálozás csökkenését mutatták. A csökkenő mortalitási adatok háttérében a betegség fokozatosan csökkenő incidenciája állhat, amely részben a különböző endoszkópos diagnosztikai eszközök fejlődésével az úgynevezett korai rák időben történő felfedezésének és eltávolításának lehet a következménye.

„63. o. utolsó bekezdés: Többen Albert Eisteinnek tulajdonítják azt a megállapítást, miszerint (szabad fordításban): „mindent olyan egyszerűvé kell tenni, amennyire csak lehet, de nem egyszerűbbé.”. A colorectalis carcinoma (CRC) lehetséges kóroki tényezőinek felsorolása felszínes és hiányos. A CRC betegek 75-90%-a estében nem azonosítható genetikai kockázati tényező, így familiális adenomatosus polyposis sem. Ennél a formánál egyébként gyakoribb örökletes hajlamosító tényező a hereditaer nopolyposis CRC (Lynch-szindróma) (Brosens LA et al. Surg Clin North Am 2015;95:1067-1080.). A mondatban hibás az ellentétes mellérendelő kötőszó használata. A mondat végéről hiányzik a pont.”

Vizsgálataink nem terjedtek ki kóroki tényezők azonosítására. A kolorektális rák (CRC) lehetséges kóroki tényezőinek felsorolása hiányos volt. A túlsúly mellett a kóroki tényezők között kell említeni a rostszegény, magas zsírtartalmú étrendet, a túlzott alkoholfogyasztást, a dohányzást illetve a fizikai aktivitás (pl. sport) hiányát [27-29].

„70. o. első bekezdés utolsó mondat: Ismét olyan véleménnyel találkozunk az alfejezet megbeszélés részében, amelyet sem Jelölt saját vizsgálati, sem az idézett közlemény nem alapoznak meg. Ráadásul két — vélhetően hibás — állítás szerepel a magyarázatban. Az egyik szerint a magasabb augusztusi halálozási részarányt a nosocomialis fertőzések okozhatják a női emlő és nemiszervi daganatok esetében. Mint az értekezés korábbi részében jelölt írja, a nyári hónapokban egyes gasztrointesztinális fertőzések gyakoribbak, mint az év más szakaszaiban. Ezek azonban jellegzetesen területen szerzett és nem nosocomialis fertőzések. A másik hibásnak tűnő állítás: „legyengült immunrendszerük már nem képes megfelelően védekezni a fertőzéssel szemben”. Kérdésem: Hogyan definiálja Jelölt a „legyengült immunrendszert”? Van-e immunkompromittáló hatása a kizárólag műtéti úton, illetve a műtéti beavatkozás mellett vagy annak hiányában hormongátló kezeléssel gyógykezelt betegeknek?”

A használt megfogalmazás valóban nem pontos, félreérthető. A „legyengült immunrendszer” kifejezést fertőzésekre hajlamosító tényezőnek tekintettem, de erre vonatkozóan nem áll rendelkezésre immunológiai adat. Egy betegség etiológiájában a szezonális ciklikus trendek a környezeti hatások (pl. éghajlati tényezők, fertőzések, légszennyezés) kockázat növelő hatására utalnak, de a kockázati tényező(ke)t nem tudjuk pontosan meghatározni. Az értekezésben említett nosocomialis, illetve egyes gasztrointesztinális fertőzések említése felsorolás jellegű.

Az eredményeink alapján a legtöbb havonkénti megfigyelt halálozás emlőrákos (BNO-10 besorolás: C50), illetve az összes daganatos (BNO-10 besorolás: C00-D48) betegeknél télen volt. Ezeknél a halálozásoknál szignifikáns szezonálisitást találtunk januári maximummal és júliusi minimummal. A részarányos halálozásnál megfigyelt augusztusi/szeptemberi maximum azt mutatja, hogy a nem daganatos betegségekben elhunytaknál (BNO-10 besorolás: A00-B99; D50-Y89) szintén szignifikáns szezonálisitást állt fenn januári maximummal és júliusi minimummal, amely markánsabb volt, mint a daganatos betegeknél megfigyelt ciklikus halálozás. A daganatos betegségeknek megfigyelt ciklikus

mortalitás pontos megértéséhez azonban további vizsgálatok szükségesek, mivel a kockázati tényező(ke)t pontosan nem tudjuk meghatározni aggregált adatokkal végzett tanulmányokban.

„70. o. 3. bekezdés: Az emlőrák kockázati tényezőinek felsorolás hiányos. Nem szerepelnek olyan, a kockázatot közismerten fokozó, illetve csökkentő tényezők, mint például a túlsúly és a szoptatás, rendre”.

Nem volt célunk az emlőrák kockázati tényezőinek vizsgálata, azonban ezeket célszerű lett volna részleteznem, amit itt pótolok.

Az emlőrák kockázati tényezői:

- Familiáris: az elsőfokú rokon(ok) emlőrákja.
- Endokrin: a korai menarche, késői menopauza állapotokat, a 30 éves életkor alatti nulliparitás;
- Életmódbeli tényezőnek tekinthető: a szoptatás hiánya, a premenopauzális korban a soványság, menopauzális korban a súlyfelesleg.

„73 — 76. o. 6.3.2. alfejezet: Az alfejezetben közölt vizsgálat statisztikai elemzése nem került leírásra, és a „Módszerek” fejezet alapján sem azonosítható pontosan a vizsgálatok értékelésére használt statisztikai módszer. A HPV vírusfertőzések és a méhnyakrák összefüggésének lehetséges vizsgálata longitudinális torzítás („length-bias”) lehetőségével terhelt, cenzorált adathalmaz. Kérdésem: Az adatok értékelésében felmerült-e, illetőleg került-e alkalmazásra szemiparaméteres változó-koeficiens modell alkalmazása (Lin C. Zhou Y: J Multivariate Anal 2016;152:119-144.)?”

A széleskörűen alkalmazott Cox-féle proporcionális kockázati modellezést használtuk a longitudinális elemzésben a vizsgált esemény bekövetkezésének kockázatára (hazard rate). A kockázat egy adott időpontban a vizsgált esemény (pl. halál) bekövetkezésének valószínűsége, amikor tudjuk, hogy a vizsgált esemény az adott időpont előtt még nem következett be. A kapcsolatot mindig egy kockázatmentes (rizikófaktor mentes) csoporthoz viszonyítjuk. A modell feltételezi a kockázat arányának időbeli állandóságát. Az értekezés 74. oldal 2. bekezdésében említettem a Cox-regressziót.

„A 75. o. 4. bekezdésében Jelölt a folyadék alapú citológiai szűrőmódszer előnyeit diszkutálja. Sajnálatos módon sem az alfejezetben, sem az alfejezetet bevezető 6.3. szakaszban, sem a „Módszerek” fejezetben nem került sor a szűrőmódszer leírására. Ennek hiányában a vonatkozó megállapítás nem értékelhető.

Az alfejezet utolsó mondatában jelölt azt írja, hogy „a méhnyakrák incidenciája, illetve az általa okozott halálozás csökkenthető a védőoltással”. Ezt az összefüggést a Jelölt az értekezés keretében nem vizsgálta, sőt a leírt mondatot követően irodalmi hivatkozást sem tett erre a megállapításra, így ez a következtetés nem fogadható el az értekezés eredményeként.”

A védőoltás alkalmazása HPV okozta rosszindulatú daganatok megelőzésében, valamint a folyadék alapú méhnyakrák-szűrés lehetőségek közvetlenül nem kapcsolódtak saját kutatási eredményekhez. Ezeket a 75. oldalon a diszkusszióban tárgyaltam irodalmi hivatkozásokkal. A 6.3.2 fejezet utolsó bekezdésében a prevenciók lehetőségei (primer és szekunder) hangsúlyozása szerepelt.

„78. o. utolsó két sorában közölt következtetéseket Jelölt nem vizsgálta az értekezés részeként, véleményét megerősítő szakirodalmi hivatkozásokat nem idéz, így a következtetés nem értékelhető az értekezés részeként.”

A 78. o. utolsó mondatában – „A dohányzást a társadalom nem tartja igazán veszélyesnek, pedig a daganatos betegségek okozta mortalitás jelentősen csökkenthető lenne a dohányzás

visszaszorításával.” – a prevenció lehetőségét hangsúlyoztam. Az összefüggést nem vizsgáltuk. Ezeket tankönyvi ismeretnek tekintettem [30-31].

„81 — 83. o. „Összegzés”: Az „Összegzés” tudományos közlemények — folyóirat-cikkek, kongresszusi összefoglalók, stb. — esetében az adott publikáció tartalmát összegezi röviden az olvasók számára. Számos folyóirat, illetve nevesebb nemzetközi kongresszus úgy kéri, hogy az összegezés („summary, abstract”) négy részre tagoldójék: háttér/célkitűzés, módszerek, eredmények, következtetések. Ezt a szerkesztési elvet doktori értekezés esetén is célszerűnek és követendőnek tarthatjuk. Jelölt saját „Összegzés” fejezetében más utat választ. Nem találjuk meg benne az értekezésben közölt vizsgálatok háttérét, célkitűzéseit. A fejezetben aránytalanul csekély terjedelemben szerepelnek az alkalmazott módszerek (83. o. 3. bekezdés). Ugyanez a megállapítás vonatkozik az eredmények rövid összefoglalására. Ehelyett a fejezet három oldalban az értekezésben leírt és megbeszélte eredményekkel kapcsolatos, azokkal azonban csupán közvetett módon, vagy egyáltalán nem összefüggő következtetéseket tartalmazza. Így például Jelölt nem vizsgálta Magyarország népességének alakulását (81. o. 1. bekezdés). Nem vizsgálta általánosságban a fertőzőes vagy lehetséges fertőzőes kóreredetet a daganatos megbetegedésekben (81. o. 2. bekezdés 2. mondat). Jelölt nem vizsgálta a hazai mortalitási mutatók szociológiai háttérét (82. o. 3. bekezdés). Az értekezésnek nem tárgya, tehát Jelöltnek nem feladata, hogy az iskolában történő egészségügyi oktatásra vonatkozó megállapításokat, illetőleg javaslatokat tegyen (82. o. 4. bekezdés). Az értekezés és egyúttal az összegezés következtetéseit a fejezet 83. oldalán található utolsó két bekezdése foglalja össze helyesen és arányosan.”

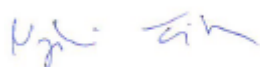
Elfogadom Opponens Úr meglátását. Nem volt célunk vizsgálni általánosságban a fertőzőes vagy lehetséges fertőzőes kóreredetet a daganatos megbetegedésekben, illetve a hazai mortalitási mutatók szociológiai háttérét sem. Ezeket azért említettem meg az Összegzés fejezetben, hogy népegészségügyi vonatkozásban mutassam be a legfontosabb eredményeket.

„84 — 85. o.: Az értekezést megalapozó közlemények sorszámolás nélkül, megjelenésük sorrendjében kerültek felsorolásra. Ez alól kivételt képez 14. és 15. tétel, amelyek esetében a megjelenés ideje alapján sorrendcsere szükséges. A fejezetben számos elütés található. Legkirívóbb a leukaemia(UK)/leukemia(US) ékezetes írásmódja („leukaemia” sic!) az angol nyelvű 9. tétel esetében”.

Mint erre már utaltam, sajnálatos módon az értekezés bekötésekor még nem voltak meg a hivatalos MTMT tudományometriai adatok. Az értekezésben felhasznált közlemények összesített impakt faktora 31,680, a független idézetek száma 170 (MTMT 2016.06.27). Az értekezésben 17 saját eredeti közlemény mellett egy társszerzős közleményt használtam [4]. Két közleményben [3,16] megosztott utolsó szerző és levelező szerző vagyok.

Végezetül ismét hálásan köszönöm Opponens Úrnak munkám alapos áttekintését, támogató megjegyzéseit és építő kritikáit, az eredmények elismerését, valamint azt, hogy az értekezés nyilvános vitára történő bocsátását javasolta.

Szeged, 2017. október 11.



Nyári Tibor András

Irodalom

1. Nyári T. The Effect of Seasonality of Birth for Acute Lymphoblastic Leukaemia In: Karsai J , Vajda R (szerk.) Interesting Mathematical Problems in Sciences and Everyday Life - 2011 . 500 p. Szeged: University of Szeged, 2011. 1-7. ISBN:978-963-306-109-1
2. Nyári TA. Risk factors and trends in the rate of stillbirth in Hungary between 1971 and 2010. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27: 1195-1198. IF: 1.367, Független idézetek száma: 0
3. Nyári C, Nyári TA, McNally RJ. Trends in infant mortality rates in Hungary between 1963 and 2012. *Acta Paediatr.* 2015;104:473-478. IF: 1.674, Független idézetek száma:1
4. Orvos H, Nyirati I, Hajdú J, Pál A, Nyári T, Kovács L. Is adolescent pregnancy associated with adverse perinatal outcome? *J Perinat Med.* 1999;27:199-203. IF: 0.616, Független idézetek száma: 47
5. Nyári T, Nyári C, Woodward M, Mészáros G, Deák J, Nagy E, Kovács L. Screening for Chlamydia trachomatis in asymptomatic women in Hungary. An epidemiological and cost-effectiveness analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:300-306. IF: 1.209, Független idézetek száma: 17
6. Nyári T, Woodward M, Mészáros G, Karsai J, Kovács L. Chlamydia trachomatis infection and the risk of perinatal mortality in Hungary. *J Perinat Med.* 2001;29:55-59. IF: 1.221, Független idézetek száma: 17
7. Nyári TA, Kajtar P, Parker L, The Hungarian Paediatric Oncology Group. Neuroblastoma in Hungary. *Eur J Cancer.* 2006; 42(14):2350-2354. IF:4.434 , Független idézetek száma: 18
8. Nyári TA, Kajtar P, Bartyik K, Thurzo L, Parker L. Childhood acute lymphoblastic leukaemia in relation to population mixing around the time of birth in South Hungary. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:944-948. IF:1.882 , Független idézetek száma: 4
9. Nyári TA, Kajtar P, Parker L. Seasonality of birth and acute lymphoblastic leukemia. *J Perinat Med.* 2006;34:507-508. IF: , Független idézetek száma:
10. Nyári TA, Kajtar P, Bartyik K, Thurzó L, McNally R, Parker L. Seasonal Variation of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia is Different Between Girls and Boys. *Pathol Oncol Res.* 2008 14:423-428. IF: 1.260, Független idézetek száma: 10
11. Nyári TA, Ottóffy G, Bartyik K, Thurzó L, Solymosi N, Cserni G, Parker L, McNally RJ. Spatial clustering of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2013;19:297-302. IF: 1.806, Független idézetek száma: 1
12. Ottóffy G, Szigeti E, Bartyik K, Nyári C, Parker L, McNally RJ, Nyári TA. Investigating the Relationship between Mortality from Respiratory Diseases and Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia in Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2015;21:53-7. IF:1.855* , Független idézetek száma: 0
13. Nyári TA, Dickinson HO, Parker L. Childhood cancer in relation to infections in the community during pregnancy and around the time of birth. *Int J Cancer.* 2003;104(6):772-777. IF: 4,373 Független idézetek száma 10
14. Nyári TA, Dickinson HO, Hammal DM, Parker L. Childhood solid tumours in relation to population mixing around the time of birth. *Br J Cancer* 2003;88:1370-1374. IF: 3.894 Független idézetek száma 14.
15. Farkas K, Szűcs M, Nyári TA. Trends in Gastrointestinal Cancer Mortality Rate in Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2016 Mar 10. DOI: 10.1007/s12253-016-0052-y. IF: 1.855*, Független idézetek száma: 0
16. Hartai M, Nyári TA, McNally RJ. Trends in mortality rates in female genital organs and breast cancers in Hungary between 1979 and 2013. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;194:168-172. IF: 1.695*, Független idézetek száma: 0
17. Nyári T, Cseh I, Woodward M, Szöllösi J, Bak M, Deák J. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women in Hungary. *Hum Reprod* 2001;16:2235-2237. IF: 2.987, Független idézetek száma:13

18. Nyári TA., Kalmár L., Deák J., Szöllősi J., Farkas I., Kovács L. Prevalence and risk factors of Humán Papilloma Virus infection in asymptomatic women in southeastern Hungary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115: 99-100. IF: 0.955 , Független idézetek száma: 18
19. Nyári T, Kalmár L, Nyári Cs, Parker L, Kovács L and Thurzó L. Humán papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of low-risk women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126:246-249. IF: 1.273, Független idézetek száma: 2
20. Nyári TA, Herédi K, Parker L. Addictive behaviour of adolescents in secondary schools in Hungary. *Eur Addict Res.* 2005;11:38-43. IF: 1.667, Független idézetek száma: 13
21. Woodward M. *Epidemiology – Study design and data analysis.* Chapman&Hall/CRC London, 1999, ISBN: 1584884150, 138. oldal.
22. Demográfiai Évkönyv 1998, Budapest 1999, 431. oldal
23. Demográfiai Évkönyv 1997, Budapest 1999, 434. oldal
24. Euro-Peristat European perinatal health report -Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010, 47. oldal 3.2. táblázat. Letölthető a következő címről: http://www.euoperistat.com/images/European%20Perinatal%20Health%20Report_2010.pdf
25. Smithson M, Verkuilen J. A better lemon squeezer? Maximum-likelihood regression with beta-distributed dependent variables. *Psychol Methods.* 2006;11:54-71.
26. Key TJ, és munkatársai. *Am J Clin Nutr.* 2014 Jul;100 Suppl 1:378S-85S. doi: 10.3945/ajcn.113.071266
27. Øines M, Helsing LM, Bretthauer M, Emilsson L. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31:419-424. doi: 10.1016/j.bpg.2017.06.004. Review.
28. Akinyemiju T, Wiener H, Pisu M. Cancer-related risk factors and incidence of major cancers by race, gender and region; analysis of the NIH-AARP diet and health study. *BMC Cancer.* 2017;17:597. doi: 10.1186/s12885-017-3557-1.
29. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol.* 2017;18:e457-e471. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30411-4.
30. Ádány Róza: *Megelőző orvostan és népegészségtan.* Budapest, Medicina., 2006. ISBN 963-2262070-8
31. Tompa Anna (szerk.): *Népegészségtani ismeretek,* Budapest Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió 2008. ISBN: 9789639656741