

## Válasz Prof. Dr. Vokó Zoltán opponensi véleményére

Először is köszönöm Opponens Úrnak, hogy vállalta értekezésem bírálatát. A különböző témakörökkel kapcsolatos kritikai észrevételeire és kérdéseire sorrendben a következő válaszokat kívánom adni:

*„Az értekezés nem statisztikai módszertani témájú és statisztikai módszertanfejlesztés nincs benne és nem is mutatja be széleskörűen, hogy az általánosított lineáris modellek milyen problémák elemzésére alkalmasak az alkalmazott orvos/egészségtudományi kutatások területén, illetve mik a korlátaik.”*

*„Egyes fejezetekben, lásd például a neuroblastomáról szóló fejezetet egyáltalán nem is kerülnek általánosított lineáris modellek alkalmazásra.”*

Elsődleges céloom az elmúlt 17 évben végzett kutató munkám bemutatása volt, amely 17 saját (első- vagy utolsó szerzős) és egyetlen társszerzős közleményen [1] alapult. A dolgozatok az adott szakterület jelentős folyóirataiban jelentek meg, amelyek közül kettő D1 és hat Q1-es besorolású folyóirat. Az értekezésben felhasznált közlemények összesített impakt faktora 31,680, a független idézetek száma 170. Az értekezés alapjául szolgáló közleményeket a hazai és a nemzetközi tudományos közvélemény elismeréssel fogadta, amit a független hivatkozások száma is mutat. Munkásságom elismerésének tekintem azt is, hogy az egyik közleményemet [2] Opponens Úr is felhasználta az MTA értekezésében [4], illetve az értekezést megalapozó közleményben is [3].

A dolgozat elkészítése közben törekedtem az eredeti közlemények legfontosabb eredményeit, következtetéseit bemutatni. Statisztikai módszerfejlesztés nem volt céloom, mert az általunk végzett vizsgálatokhoz elegendő és megfelelő elemző módszer állt rendelkezésre. Értekezésem címe az általánosított lineáris modellek alkalmazását helyezi előtérbe, amelyekről tömör leírást adtam a Módszerek fejezetben. Szükségesnek láttam azonban a szegmentált (joinpoint-) regresszió-illesztés bemutatását, amikor a kapcsolat karakterisztikája többször jelentősen változik a vizsgált időtartam alatt.

Az Opponens Úr által említett öt, egymástól különálló témában végzett kutatást három témakörbe csoportosítottam. A gyermekkori neuroblastoma és akut lymphoblastos leukaemia megbetegedések vizsgálatát szükségesnek tartottam a „Daganatos megbetegedések Magyarországon” című fejezettől különválasztva tárgyalni. A témaköröket az általánosított lineáris modellek alkalmazása kapcsolta egymáshoz. Az értekezés 36. oldalán a neuroblastomáról szóló fejezetben a betegség incidenciájára vonatkozó trendeket is az általánosított lineáris modellekkel vizsgáltam.

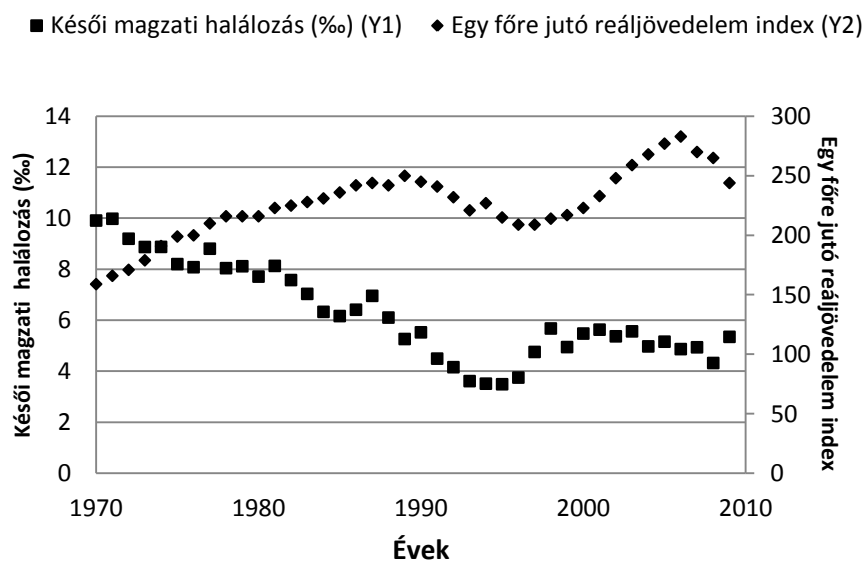
*„Egyes témakörökhöz tartozó nemzetközi szakirodalom feldolgozása, bemutatása rendkívül szegényes. Így például az anyai életkor, illetve az alacsony születési tömeg, mint a késői magzati halálozás kockázati tényezőinek vizsgálata esetében a szerző mindössze 3 szakirodalmat említ, így úgy tűnhet, hogy a megfigyelése eredeti megállapítás, holott az említett összefüggésekre vonatkozó szakirodalom igen jelentős.”*

Nem tartottam szükségesnek a graduális orvosképzésben is oktatót, kiterjedten használt, és jól ismert szakmai tartalommal bíró alapfogalmak (incidencia, mortalitás, stb.) definiálását. A tankönyvekben is előforduló megállapításoknál az eredeti közleményben használt irodalmi hivatkozásokat használtam. Az alacsony születési testtömeg, illetve az anyai életkor szerepét több közleményben is vizsgáltam a születés körüli halálozásokhoz kapcsolódóan [4,6,7]. Egyetértek Opponens Úrral, hogy az alacsony születési testtömeg, mint késői magzati halálozás kockázati tényező, vizsgálata esetében a vonatkozó szakirodalom igen jelentős és tankönyvek is leírják.

*„16 oldal. A jelölt erős negatív korrelációt állapított meg a reálkereset trendje és a késői magzati halálozás alapján, amelyet összhangban lévőknek talált több tanulmánnyal. A jelölt vizsgálata egy populációs*

korrelációs vizsgálat, amely azzal a jól ismert ténnyel van összhangban, hogy a csecsemőhalálozás és a magzati halálozás is felfogható társadalmi fejlettségi mutatóként is. A társadalmi-gazdasági fejlődéssel együtt jelentősen csökken a mértéke. A hivatkozott vizsgálatok viszont egyéni szintű adatokon mutatták ki ezt az összefüggést, ami szintén jól ismert, miszerint egy társadalomban a szegények körében magasabb a csecsemőhalálozás és a késői magzati halálozás is. Természetesen a két megállapítás között van kapcsolat, de a szerző rutin statisztikai adatokon végzett elemzése nem említhető egy lapon a hivatkozott közleményekkel.”

Az eredeti közlemény alapján írtam le ezt az eredményt [5]. Egyetértek Opponens Úrral, hogy az általam használt populációs korrelációs vizsgálat nem azonos az egyéni szintű adatokon végzettekkel. A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatain alapuló eredményeket célszerű lett volna grafikusán is szemléltetnem (lásd az alábbi ábrát).



„Az értekezésben sok helyen található olyan tudományos megállapítások, amelyek nem a jelölt saját kutatásainak eredményein alapulnak, de nincsenek szakirodalmi hivatkozással alátámasztva. Ez egyértelműen helytelen gyakorlat. Lásd például 24. oldal „Az elsődleges megelőzésben a nemi úton terjedő betegségeknel kiemelt szerepe van a monogámiának, a szexuálhigiénés szabályok betartásának és az óvszerhasználatnak, melyek részei az egészség- tudatos viselkedésnek. Azonban az első szexuális kapcsolat egyre fiatalabb életkorban történik, így a 20 éves kor alatt, a védekezés nélküli nemi élet, illetve a gyakori partnerváltások miatt meglehetősen nagy a fertőzés kockázata.””

A 4.1.1.2. fejezetben tárgyalt, a fiatalkorú anyáknál megfigyelt szülési arányemelkedés [1], és a 15-19 éves anyáknál kimutatott magasabb *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) fertőzés-arány [8] alapján írtam le ezt a következtetést. Mindemellert, a „védekezés nélküli nemi élet, illetve a gyakori partnerváltások miatt meglehetősen nagy a fertőzés kockázata” állítást tankönyvi ismeretanyagként tekintettem. [9], amely szerepel az idézett tankönyv, Ádány Róza (szerk.) Megelőző orvostan „Szexuális úton terjedő fertőző betegségek” fejezet első bekezdésében, a 277. oldalon.

## Az értekezés tartalmi, szakmai megfelelése

*„6. oldal. A perinatális halálozás kapcsán miért a csecsemőhalálzásra vonatkozó adatokat citálja?”*

Az általános bevezetésnél a csecsemőhalálzásokra vonatkozó adatokat adtam meg, mivel saját eredményeink alapján a csecsemőhalálzások közel kétharmada (64%) a születést követő első héten történik [7]. A perinatális halálozás 3,14 ‰ volt Magyarországon 2013-ban.

*9.oldal. „Az általánosított lineáris modellek epidemiológiai alkalmazhatósága mellett a következő kérdésekre kerestük a választ.” – az általánosított lineáris modellek epidemiológiai alkalmazhatósága nem kérdés, hanem tankönyvi ismeretanyag, melyet közlemények tízezrei is tanúsítanak. Az értekezés egyébként nem is foglalkozik az alkalmazhatóság vizsgálatával, holott vannak olyan speciális epidemiológiai problémák, amelyek ezekkel a modellekkel nem elemezhetőek.*

Az általánosított lineáris modellek epidemiológiai alkalmazhatósága részben tankönyvi ismeretanyag, azonban a trend- és szezonálisvizsgálatok speciális epidemiológiai problémák, ezért részletesen írtam ezekről a Módszerek fejezetben. Mindemellett a dolgozatban van olyan kutatási eredmény, amely tankönyvi ismeretanyag, azonban az alkalmazott modellekkel olyan pluszt adtunk hozzá, amely által nemzetközi folyóiratban tudtuk publikálni (pl. a csecsemőhalálozás kockázati tényezőinek vizsgálata).

*„A 2.1 alcím „Perinatális halálozás és a Chlamydia trachomatis fertőzés” alatt felsorolt célkitűzések egy része nem konzisztens a címmel, mivel a csecsemőhalálozás nem azonos a perinatális halálozással.’*

A születés körüli halálozást több közleményben is vizsgáltuk. A csecsemőhalálozást a késői magzati halálozásra, illetve a korai újszülött halálozásra vonatkozó vizsgálatokhoz kapcsolódóan adtam meg az i) és ii) kutatási céloknál.

*„10. oldal. Mi magyarázza a középiskolások dohányzási és alkoholfogyasztási szokásainak vizsgálatát „A humán papillomavírus szerepe a méhnyakrák kialakulásában” témakörben?”*

A dohányzás súlyos egészségkárosító hatása ismert a krónikus légzőrendszeri betegségek, a szív-érrendszeri betegségek, illetve számos rosszindulatú daganatos betegség kialakulásában. A dohányzás és alkoholfogyasztás szerepét a daganatos betegség kialakulásában közvetlenül nem vizsgáltuk, de végeztünk serdülőkorúak addiktív magatartásformáira vonatkozó vizsgálatot, amelyet a „Daganatos megbetegedések Magyarországon” című fejezetben alfejezetként tárgyaltam. A célkitűzések felsorolásakor a „Mindemellett” kifejezéssel különítettem el ezt a témakört.

*12. oldal. A Poisson regressziós elemzésben becsült paraméter nem relatív kockázat, hanem incidencia arányszám hányados (rate ratio).*

Általánosan igaz, hogy a Poisson regressziós elemzésben becsült paraméter nem relatív kockázat, hanem incidencia arányszám hányados. Azonban a ritka eseményekre vonatkozó relatív kockázat (risk ratio/relative risk), incidencia arányszám hányados (rate ratio) és esélyhányados (odds ratio) közelítőleg azonos. Ez több tankönyvben is megtalálható, egyik legrészletesebb leírás a Medical Statistics [10] tankönyv 243. oldalán. Az értekezésemben idézett tankönyvben is megtalálható utalás a ritka eseményekre vonatkozó kockázatbecslések azonosságára a 138.oldalon [11], amit meg

kellett volna említenem a módszertani leírásoknál. A relatív kockázat használata incidencia arányszám hányados fogalma helyett azonban az értelmezést segíti.

„19. oldal. Nem világos, hogy milyen módon vizsgálta a csecsemőhalálozás és komponensei szezonálisának vizsgálatában a modellek illeszkedésének megfelelőségét, és milyen módon döntötte el, hogy az egy- vagy a kétperiódusú modell illeszkedik-e jobban.”

Az egy- vagy kétperiódusú logisztikus modellek szignifikáns regressziós együtthatói határozzák meg a szezonalitást, ugyanakkor szignifikáns szezonális esetén vizsgálnunk kell az illesztett modellek megfelelőségét. A Walter–Elwood-módszert a logisztikus modellezés eredményeinek megerősítésére használtuk.

„20. oldal. A jelölt javasolja, hogy „Vizsgálni lehetne egyéb, feltételezett kockázati tényezőket, (pl. születési testtömeg, magzat neme, anyai életkor, terhesség folyamán jelentkező anyai fertőzés), amelyek magyarázhatják a halálozások ciklikus változását.” Lévén, hogy a javasolt kockázati tényezőkben, az utolsót kivéve nincs szezonális, ezek elvben milyen módon magyarázhatják a csecsemőhalálozás, illetve komponenseinek ciklicitását?”

Stolwijk és munkatársai közleménye alapján az egyéni adatok esetén a logisztikus modelleknél a szezonális faktor mellett lehetőség van egyéb magyarázó tényező bevonására is [12]. A többváltozós modellbe bevont egyéb magyarázó tényező(k)nek nem feltétele a ciklicitás. Ilyen többváltozós elemzést azonban aggregált statisztikai adatbázisokon nem lehet elvégezni.

„24. oldal. A megállapítás a költség-haszon elemzésre vonatkozóan, amely szerint „A másodlagos prevencióban a szűrés lehetőségét kell vizsgálnunk tünetmentes sokaságban, azaz a tünetmentes női populáció teljes vagy szelektív *C. trachomatis* szűrését egyrészt a költségek, másrészt a szűrési stratégiák meghatározásának és feltételeinek szempontjából” helytelen. Költség-haszon elemzésben, mint minden teljes körű egészség-gazdaságtani elemzésben az összehasonlítandó stratégiák esetében adott időtávon jelentkező költségeket és egészségnyereséget kell összehasonlítani. Költség-haszon elemzés esetében az egészségnyereséget monetáris egységekre kell konvertálni. Erősen kérdéses, hogy az említett szűrővizsgálati tanulmány eredményei mennyiben hasznosíthatóak, ha az 1500 terhes nő közül, akiknél a *C. trachomatis* szűrés megtörtént, csak 400 esetben ismert a szülészeti esemény. Egyáltalán nem világos, hogy e vizsgálat eredményei közül egyáltalán mit használtak az egészség-gazdaságtani elemzésben? A leírás alapján úgy tűnik, hogy az egészség- kimenetek valószínűségére és a teszt-karakterisztikákra vonatkozó adatok a nemzetközi szakirodalomból származtak, a költségeket az OEP adatai alapján becsülték. Mit hasznosítottak az egészség-gazdaságtani elemzésben input adatként a szűrővizsgálati tanulmányból?”

A *C. trachomatis* szűrését két keresztmetszeti vizsgálatban végeztük a Népjóléti Minisztérium támogatásával. Az első nemzetközi folyóiratban megjelent *C. trachomatis* szűréshez kapcsolódó költség-haszonelemzés közleményünkben a rövidebb időtartamú ötközpontos szűrővizsgálat eredményeiből csak a 15-19 éves korosztálynál megfigyelt 12,6%-os fertőzöttséget publikáltuk [8]. A hétközpontú tanulmányban újszülöttekre vonatkozó adatokat (pl. születési testtömeg, gesztációs kor, perinatális intenzív központba került-e, újszülött halálozás) is rögzítettünk, amelyeket a költség-haszonelemzésben is használtunk. Itt kell megemlítenem, hogy az 1998-ban készült PhD értekezésemben a *C. trachomatis* fertőzés szerepét a koraszülésben ezen adatbázis felhasználásával végeztem, de ott a perinatális halálozás kockázati tényezőit nem vizsgáltam [13].

*„Milyen érzékenységi elemzést végeztek, determinisztikus és/vagy probablisztikus? Ezt hogyan tették, mi volt az eredménye? Összesen annyi megállapítás szerepel, hogy „Az egyváltozós érzékenységi analízis során több esetben kedvezőbben alakult az amplifikált GEN- próbával végzett szűrés költsége, mint a „nem szűrésé”.”*

Az egyváltozós érzékenységi analízisben a változók egyértelműen meghatározott értéket vettek fel (determinisztikus elemzés). Az értekezés 30. oldal 3. bekezdésében részletesen megadtam az érzékenységi elemzés eredményeit:

*„Az egyváltozós érzékenységi analízis során több esetben kedvezőbben alakult az amplifikált GEN- próbával végzett szűrés költsége, mint a "nem szűrés" költsége. Ha a fertőzöttség mértéke meghaladná a 17%-ot, akkor a szűrést érdemes elvégezni amplifikált GEN- próbával. Kedvezőbb költséget kapunk akkor is, ha a diagnosztikus eljárás költsége nem haladja meg a 2 000 Ft/fő értéket. Amennyiben a kismencedei gyulladás előfordulása meghaladja a 26%-ot vagy a házaspárok több mint 29%-a meddő vagy az IVF átlagos költsége meghaladja az 1 millió forintot esetenként, akkor a szűrés szintén gazdaságosnak tekinthető.”*

*„A leírás alapján nem is költség-haszon elemzést végeztek, csak az egészségügyi kiadásokat hasonlították, az egészségnyereséget nem vették figyelembe, azaz a vizsgálat költség-minimalizációs vizsgálatnak tekinthető. A fejezet címe és a fejezetben alkalmazott módszertan inkonzisztens. Teljesen félrevezető az adott elemzés alapján azt írni, hogy „akkor a szűrés szintén gazdaságosnak tekinthető”. Az elemzés teljesen figyelmen kívül hagyja a szűrés egészségnyereségét.”*

A költség-haszon elemzést 1999-ben végeztük, és csak egészségügyi költségekkel számoltunk, mert nem álltak rendelkezésre egészség-nyereségre vonatkozó adatok (pl. a megnyert újszülött életév értéke). Roberts és munkatársai által 2006-ban publikált „review”-ban, 2004 augusztusáig megjelent, *C. trachomatis* szűrésre vonatkozó 713 tanulmányból 55-öt talált megfelelő minőségűnek [14]. Ezek közé lett beválasztva az értekezésben használt közleményünk is [8]. A szerzők a 3. táblázatukban költség-haszon tanulmánynak sorolják be publikációnkat. Munkánkban az egészségnyereséget részben biológiai paraméterekben (pl. kiszűrt esetek száma), részben a szűrési stratégiák egységnyi költségével a "nincs szűrés" stratégiához viszonyítva (inkrementális költség-hatékonysági ráta) adtuk meg.

A 2000-es évek eleje óta az egészség-gazdaságtani vizsgálatokban jelenős fejlődés történt. Így ma ez a munkánk inkább költség-hatékonysági/költség-minimalizációs elemzésnek minősül. Mindemelllett, a szélesebb (15-24 éves) korcsoportra vonatkozó *C. trachomatis* szűrés költség-hatékonyság vizsgálatunk eredményeit szintén Q1-es folyóiratban publikáltuk 2003-ban [15].

*„45. oldal. A jelölt elfelejtette leírni, hogy az időpontok születés időpontjára vonatkoznak. A szöveg alapján nem világos (semmilyen módszertani leírás nem szerepel), hogy hogyan számolta a havi ALL incidenciákat a születés időpontjára vonatkozóan.”*

Általánosan leírtam a szezonális vizsgálatokra vonatkozó adatstruktúra meghatározását a 3.2.2 fejezet 3. bekezdésében. Az 5.2.3.1. fejezet címe utalás arra, hogy az időpontok a születés időpontjára vonatkoznak. A szezonális vizsgálatokban a kiválasztott időintervallumban megfigyelt, a naptári év 12 hónapjára vonatkozóan összegzett havonkénti ALL megbetegedések és élveszületések számát használtuk az elemzésben.

*„50. oldal. A jelölt indoklás nélkül azt állítja, hogy eredményei „megerősítik Kinlen hipotézisét”. Mi alapján állítja ezt?”*

Kinlen hipotézise (1988) szerint a gyermekkori leukaemia a születés körüli környezeti hatásokra (pl. fertőzésekre) adott hibás immunválasz következménye lehet [16].

Különböző tárgyú vizsgálataink, a belföldi vándorlás (népességkeveredés), a születés körüli szezonális és az ALL térbeli halmozódás, nemenként eltérő szignifikáns környezeti hatásokat mutattak ki az ALL megbetegedés kockázatára vonatkozóan. Ezek együttesen erősítik meg Kinlen hipotézisét, és a nemekre vonatkozó eredményeket mi publikáltuk elsőként.

*„54. oldal. Miért nem vizsgálták az 1-6 éves gyerekeket?”*

Vizsgáltuk az 1-6 éves gyerekek esetén is a légúti megbetegedések és a gyermekkori ALL kialakulása közötti kapcsolatot, azonban szignifikáns kockázat nem volt kimutatható nemenként, ezért nem említettük ezt az eredményt a közleményben.

*„56. oldal. A Poisson regresszióval becsülhető hatásmérő mutató nem esélyhányados, hanem incidencia arányszám hányados (rate ratio).”*

Igen, a Poisson regresszióval becsülhető hatásmérő mutató incidencia arányszám hányados, amely közelítőleg azonos az esélyhányadossal becsült kockázatra ritka események esetén. Az analíziseket logisztikus és Poisson regresszióval is elvégeztük. Az eredeti közleményben a logisztikus regressziós elemzések eredményeit publikáltuk, azonban a módszerek részénél tévesen a Poisson regressziót említettem.

*„60. oldal. „kor szerint direkt standardizált halálozási hányados mutató” nem létezik. A direkt standardizálás alapján számított mutató a standardizált halálozási arányszám (standardized death rate). A standardizált halálozási hányados (standardized mortality ratio) az indirekt standardizálás során számított mutató. Két standardizált halálozási arányszámból képezhető ugyan hányados mutató, de mivel annak értéke függ a választott standard populációtól, ezért az nem helyes gyakorlat. A jelölt standardizált halálozási arányszámokat számított csak helytelenül hívta őket.”*

Az elnevezést valóban helytelenül használtam, mert csak kor szerinti direkt standardizálást végeztünk, és kor-standardizált halálozási arányszámokat számoltunk.

*„70. oldal. Miért augusztusra gyengül le az immunrendszer?”*

Ilyen megállapítást nem írtam le az értekezésben. A környezeti hatásokra (pl. fertőzés, éghajlati tényezők) vonatkozó fogékonyságot hangsúlyoztam a „legyengült immunrendszerű betegek” kifejezéssel, amely nem immunológiai vizsgálatok eredményein alapult. Az augusztusi/szeptemberi maximum (22. táblázat) a részarányos halálozásnál azt mutatja, hogy a nem daganatos betegségben elhunytaknál (BNO-10 besorolás: A00-B99; D50-Y89) szintén szignifikáns szezonális állt fenn januári maximummal és júliusi minimummal, amely markánsabb, mint a daganatos (BNO-10 besorolás: C00-D48) betegeknél megfigyelt ciklikus halálozás. Egy betegség mortalitásában megfigyelt szignifikáns szezonális trendek a környezeti hatások (pl. éghajlati tényezők, fertőzések) kockázatnövelő hatására utalnak. Ezt a megfigyelést elsőként írtuk le.

„73. oldal. Egy keresztmetszeti vizsgálat alapján nem lehet a HPV fertőzés kockázatát becsülni, csak a prevalenciáját. Helytelen az az állítás, hogy a condyloma esetén és a kóros cytológiai kenet esetén magasabb a HPV fertőzés kockázata. Az ok és az okozat keveredik. A gyakorisága magasabb. Az esélyhányadosok helyes értelmezése a kérdéses modellben prevalencia esélyhányadosok, ezek nem a relatív kockázatot becslik.”

Egyetértek Opponens Úrral. Helyesen az állítás így hangzik: „A condyloma és a kóros cytológiai elváltozások aránya magasabb HPV fertőzés esetén.”

### Az értekezés eredetisége

„Az elvégzett deskriptív epidemiológiai vizsgálatok, amelyek a csecsemőhalálózásra, perinatális mortalitásra, a gastrointestinális és a nőgyógyászati daganatos betegségek incidenciájára és mortalitására vonatkoznak a rendelkezésre álló hazai és nemzetközi statisztikai adatbázisok, regiszterek alapján elvégezhetőek, semmiképpen nem mondhatóak eredetinek, a ciklicitásra vonatkozó elemzés kivételével az orvosi, népegészségügyi, egészségpolitikai graduális képzésben rutinszerűen végzendő elemzési feladatok közé tartoznak. Aggregált, statisztikai adatbázisokon történő elemzés is elérhet olyan színvonalat, amely egy MTA doktori értekezéstől elvárható, ehhez azonban véleményem szerint tartalmában vagy módszertanában eredeti kell legyen.”

Az értekezésben felhasznált 17 saját közleményből négy közleményben végeztünk aggregált, statisztikai adatbázisokon történő elemzéseket. Ezek közül a nőgyógyászati daganatos betegségekre vonatkozó részarányos szezonális vizsgálatot nemzetközileg is elsőként végeztük [17]. Hasonlóan, nemzetközileg elsőként írtuk le a duplaperiódusú szezonális neonatális halálózásoknál [7]. Ezen közleményünk eredményeit szerkesztői levélben emeli ki a szerző [18]. Mindkét közleményben megosztott utolsó szerző és levelező szerző vagyok. Elismerésnek tekintem, hogy a „ciklicitásra vonatkozó elemzés”-eket [7,17] Opponens Úr is eredetinek minősítette.

### Az értekezés szerkezete, felépítése

„Az alkalmazott módszerek bemutatására nem az egyes vizsgálatok alfejezeteiben került sor, hanem külön a 3. fejezetben. Ez a fejezet azonban csak egy összefoglaló áttekintést ad az alkalmazott módszerekről, viszont nem ad kellően részletes információt az egyes vizsgálatokban alkalmazott módszerekről. Így például az egyes alfejezetekben alkalmazott módszerek specifikus jellemzőit nem mutatja be kellő részletességgel, csak eredményeket közöl.”

Az értekezés témakörei miatt szerkesztésében „hibrid” jellegű. A 3. fejezetben összefoglaltam az értekezésben kiemelten alkalmazott statisztikai módszereket. A 4-6. fejezetekben a jobb olvashatóság és értelmezhetőség végett minimális háttér és módszer leírás mellett, a különböző vizsgálatok eredményeit, és az ezektől formailag el nem különített diszkussziót részleteztem jelentős számú irodalmi hivatkozással.

„A 21. oldalon például az szerepel, hogy „Az 1991-1996 időszakban nem szignifikánsan (RR:1,11; p=0,57) emelkedve 1,19-2,02% között változott a fiatalkorú anyák aránya az összes születési számhoz viszonyítva. Egyrészt feljebb az szerepel, hogy a „A fiatalkorú (18 év alatti) anyáknál részletesen vizsgáltuk a terhességek kimenetelét..”, de a fiatalkorú anyák aránya nem terhességi kimenetel. Ugyanakkor nincs semmilyen módszertani leírás a vizsgálatról, hogy pl. milyen kimeneteleket vizsgáltak, erre csak a további közölt eredményekből lehet visszakövetkeztetni.”

A trendre vonatkozó arányt az értekezés 21. oldal első bekezdésében említettem, elkülönülten a 2. bekezdésben bemutatott fiatalkorú anyáknál megfigyelt terhességkimenetelhez kapcsolódó eredményektől:

„Terhes gondozásra 136 (65,7%) anya járt rendszeresen, ezzel szemben 38 (18,4%) egyszer sem jelent meg. A terhesség folyamán 23 (11%) gesztációs diabétesz, 24 (11,6%) preeclampsia és 19 (9,2%) fenyegető koraszülés lépett fel. Koraszülés 18,7%-ban (39/209), és fejlődési rendellenesség 2,4%-ban (5/209) fordult elő. Harmincnégy (16,3%) újszülött született alacsony súllyal, és 15-öt (7,2%) szállították át a perinatális intenzív központba. A perinatális időszakban 9 (4,3%) újszülött-halálozás következett be.”

*„21. oldal. Az említett állítás esetében például nem tudni, hogy az 1991-1996 időszak változását hogyan elemezték, összehasonlították a két végponton az arányt, ha igen, akkor milyen statisztikai módszert alkalmazva, vagy az időszakban minden év adatait felhasználva az arány trendjére görbét, egyenest illesztettek és vizsgálták, hogy ennek meredeksége eltér-e nullától?*

*Mennyiben tekinthető egyáltalán a fent említett 1,11-es mutató relatív kockázatnak?”*

Az 1991-1996 időszakra vonatkozó trendet vizsgáltuk, amely nem volt szignifikáns. A fiatalkorú anyák aránya az összes szülés számához viszonyítva 1,19-2,02% között változott a vizsgált időszakban. A  $p=0,57$  érték, illetve a trendre vonatkozó 95%-os konfidencia intervallum határok (0,76-1,61) alapján azonban az 1,1-es mutató nem jelent kockázatot, és nem tekinthető szignifikánsnak a növekedés.

*„A vizsgálatra vonatkozó felsorolt eredmények többsége nem terhességi kimenetel, hanem az anyák szocio-demográfiai jellemzői. Eleve csak a 209 élveszületéssel foglalkozik, így nem is vizsgálható a terhességek kimenetelének egy része. Nem világos ennek a vizsgálatnak a célja sem, hiszen nem hasonlítja a fiatalkorú anyák terhességeit semmihez. Az értelmezés részben, ami egyáltalán nem az adott vizsgálatban tett saját megfigyeléseihez kötődik azt írja, hogy „Az első szexuális kapcsolat egyre fiatalabb életkorban történik, és az első gyermekek vállalása későbbi életkorra tolódik, így a csecsemőhalálozás kockázata magasabb a fiatalkorú, illetve 35 évesnél idősebb anyáknál.” Az első tagmondat mennyiben magyarázza a másodikat, mi indokolja az „így” kötőszóval való összekötésüket?”*

A mondatban helytelenül használtam az „így” kötőszót. Helyesen a mondat így hangzik: „Az első szexuális kapcsolat egyre fiatalabb életkorban történik, és az első gyermek vállalása későbbi életkorra tolódik, a csecsemőhalálozás kockázata magasabb a fiatalkorú, illetve a 35 évnél idősebb anyáknál.” A 21. oldalon leírtam, hogy 1991-1996 között emelkedést mutatott a fiatalkorú anyák aránya (1,19-2,02%) az összes szülés számához viszonyítva, és a perinatális időszakban 9 (4,3%) újszülött halálozás történt. A 3. táblázatban két anyai (15-19 éves és 35 évnél idősebb) korcsoportban volt magasabb a csecsemőhalálozás kockázata a 20-35 éves életkorú anyák újszülötteinél megfigyelt csecsemőhalálozás kockázatához viszonyítva. Ezek alapján fogalmaztam meg a következtetést.

Az értekezés külalakja, stílusa:

*„A dolgozat jól olvasható, a nyelvezet alapvetően a tudományos dolgozatokétól elvárt, de időnként szerepelnek pontatlan megfogalmazások. Például 34. oldalon: „A gyermekkori daganatos megbetegedések közül a neuroblastoma előfordulása 6-10% között változik” nyilvánvalóan téves, mert nem az előfordulásáról, hanem a gyermekkori daganatokon belüli részarányáról van szó.”*

Igen, a mondatban a neuroblastoma gyermekkori daganatokon belüli részarányáról van szó.



Köszönöm, hogy Opponens Úr dolgozatomat jól olvashatónak, a nyelvezetét a tudományos dolgozatoktól elvártnak minősítette. A szerkesztésében „hibrid” jellegű értekezésemben kutatómunkám eredményeit összegeztem. A 2. fejezetben megfogalmazott kutatási célokhoz a 7. fejezetben („Megállapítások, következtetések”) foglaltam össze azon eredményeket, amelyeket a 4-6. fejezetekben részletesen diszkutáltam. Úgy vélem, munkám kellően alátámasztja azt, hogy az alkalmazott biostatisztikai módszerek eredményesen használhatók az orvostudomány egyes népegészségügyi vonatkozású kérdéseinek vizsgálatában.

Az értekezés alapját képező publikációkban voltak hazai és nemzetközi szakirodalomban újnak, eredetinek minősült eredmények, s a vizsgált témakörökből megjelent közlemények, az ezekre kapott reagálások – az idézettség, valamint tartalmuk alapján – pozitív szakterületi érdeklődést váltottak ki. Jövőbeni munkám során természetesen figyelembe fogom venni Opponens Úr észrevételeit, megjegyzéseit.

Még egyszer köszönöm Opponens Úrnak értekezésem bírálatával való fáradozását, és kérem, a fentiekben leírt válaszaimat elfogadni szíveskedjék.

Szeged, 2017. október 11.



Nyári Tibor András

## Irodalom

1. 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.
2. Nyári T, Kalmár L, Nyári Cs, Parker L, Kovács L and Thurzó L. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of low-risk women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126:246-249.
3. Dr. Vokó Zoltán A krónikus nem-fertőző betegségek kutatása az epidemiológia eszközeivel. MTA Doktori értekezés. 2013, Budapest. 81. oldal.
4. Vokó Z, Nagyjánosi L, Margitai B, et al. Modeling cost-effectiveness of cervical cancer screening in Hungary. *Value in Health* 2012;15:39-45.
5. 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.
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.
7. Nyári C, Nyári TA, McNally RJ. Trends in infant mortality rates in Hungary between 1963 and 2012. *Acta Paediatr.* 2015;104:473-478.
8. 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.
9. Ádány Róza: Megelőző orvostan és népegészségtan. Budapest, Medicina Könyvkiadó Rt., 2006. ISBN 963-2262070-8.
10. Betty R. Kirkwood and Jonathan A.C. Sterne. *Essential Medical Statistics.* Blackwell Science Ltd, 2003, Oxford, ISBN : 978-0-86542-871-3.
11. Woodward M. *Epidemiology – Study design and data analysis.* Chapman&Hall/CRC, 1999, London, ISBN: 1584884150.
12. Stolwijk AM, Straatman H, Zielhuis GA. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53:235-238.
13. Nyári T. The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in premature labour - A multicentre epidemiological study in Hungary. Ph.D. thesis, 1998, Szeged ISSN 1417-0620
14. Roberts TE, Robinson S, Barton P, Bryan S, Low N; Chlamydia Screening Studies (ClaSS) Group. Screening for Chlamydia trachomatis: a systematic review of the economic evaluations and modelling. *Sex Transm Infect.* 2006;82:193-200; Review
15. Nyári T, Woodward M, Kovács L. Should all sexually active young women in Hungary be screened for Chlamydia trachomatis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106:55-59.
16. Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish New Town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet.* 1988 Dec 10;2(8624):1323-1327.
17. 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.
18. Gissler M. Successes and challenges in infant mortality. *Acta Paediatr.* 2015 May;104:440-441.