Opponensi vélemény Dr. Madléna Melinda
„Stomatológiai megbetegedések epidemiológiai vonatkozásai és a lokális prevenció lehetőségei" című MTA doktori értekezéséről

1. Általános szempontok

Az orvostudományban az utóbbi egy-két évtizedben felértékelődött a betegségek prevenciója, melynek alapját az epidemiológiai vizsgálatok biztosítják, így a pályázó témaválasztásának aktualitása és fontossága megkérdőjelezhetetlen. A 221 oldal terjedelmű értekezésből a téma kifejtése 184 oldal, mely 8 fő- és ezeken belüli alfejezetekből áll. Ezen fejezeteket további 4 (köszönötnyilvánítás, irodalomjegyzék, saját publikációk jegyzéke, scientometriai adatai) egészítik ki. A fejezetek terjedelme részaránytalan.

Az értekezés 30 saját publikáción alapul, melyekből 9 IF-s legalább Q2-es nemzetközi szakfolyóiratban került publikálásra. Az opponens véleménye szerint egy MTA doktori értekezés eredményeinek, tudományos megállapításainak el kell érnie a nemzetközi tudományos Q2 szakmai szintet, így a bírálatnál ezt a sztenderdet kell elsősorban figyelembe venni. Az angol nyelvű publikációk egyébként nagyrészt lefedik a magyar nyelvű publikációk témáit. A 9 nemzetközi értékű dolgozatból 3 első- és 6 utolsószerzős. Az utóbbi relatíve magas száma miatt szükségesnek látom a pályázó témavezetésének megerősítését, aki (Szilágyi) a doktori adatbázisban nem szerepel. A nyelvtani- és betűhibák alacsony előfordulása miatt, azok külön bírálatát nem tartom szükségesnek. Az értekezés 32 táblázatot és 63 ábrát tartalmaz, melyek nagyban segítik a szöveges részek áttekinthetőbb és könnyebb értékelését. A disszertáció klinikai témájú, ezért elvárható lenne legalább néhány klinikai ábra, amelyek hiányoznak.

Az irodalmi hivatkozások, melyeknek száma 373, jól illeszkednek a címben megadott témához, többségükben angol nyelvűek, de megfelelő számban és tudományos minőségben tartalmaznak magyar szerzői (50) publikációkat is. A 139 és 174 szám alatt ugyanazon publikáció kétszer szerepel. A 10 éven belüli irodalmi hivatkozások száma 49, amiből a jelölt 11-ben szerepel, többségük ellenben 20 évnél régebbi, ami egy MTA doktori értekezésben kedvezőtlen arány. Az irodalom nem szerzői abc sorrendben szerepel, hanem a szövegi kronológiai sorrendben, így nehézkes és körülményes a szerzők visszakeresése.

2. Részletes bírálat

A tartalomjegyzék és a rövidítések jegyzéke jól áttekinthető és megfelelő módon segíti az értekezésben való eligazodást.

a) Bevezetés

A fejezetben a pályázó talán túl részletesen ír a későbbi fő vizsgálatainak nemzetközi és hazai szakirodalomban fellelhető múltbeli és jelenlegi ismereteiről. A fejezet a jelölt által elvégzett kutatások részeiből áll, így a caries epidemiológiai-, parodontológiai-, genetikai- és fogazati lokális preventív szerek vizsgálataiból. A bevezetés fejezet szakmai, tudományos mélységét opponens túlzónak tartja, így például a Turner-szindróma szinte teljes klinikai-, vagy a „Cervitec" részletekbe menő ismertetését. A bevezetés, nevéből adódóan a későbbi vizsgálatokhoz adjon ízelítőt, tudományági elhelyezést és

megalapozottságot. A fejezetből optimálisabb lett volna fontos részeket a megbeszélés fejezetben szerepeltetni, így az ismétlések elkerülhetők lettek volna.

b) Célkitűzések

A fejezet a célok megfogalmazása helyett az elvégzett vizsgálatok sorát tartalmazza, így az csupán 27 pontos felsorolási halmaz. A célkitűzésben fel kell vetni egy addig megválaszolatlan kérdéskört és a módszerek fejezetben ehhez kapcsolunk egy vagy több vizsgálatot. A célkitűzések egyike lehetett volna például: Mennyiben változott hazánkban a cariológiai helyzet a korábbi hazai- és nemzetközi adatokhoz képest? A helyes célkitűzések megadásával elkerülte volna ugyanazon 27 pont ismétlését a további fejezetekben.

c) Betegek és módszerek

A fejezetben egyrészt epidemiológiai kérdőíves-, másrészt klinikai vizsgálatokat végeztek serdülőkorú- és felnőtt populáción. A vizsgálatokat középiskolás diákok, valamint rendészeti szakközépiskolások és Turner szindrómás betegek csoportjain, valamint országos kiterjesztésben felnőtteken nagy esetszámon végezték. A vizsgálatok cariológiai-, szájhigiénés- és parodontológiai részekből állnak. Ezeknek során DMFT/DMFS, plakk (PI) és parodontológiai (CPI, GI) indexeket néztek. Az ortodonciai anomáliákat jelentős számú serdülőknél és Turner szindrómás betegeknél vizsgálták. A Turner szindrómás eseteknél állcsont, morfológiai méréseket is végeztek. A III. „Módszerek" fejezet ortodonciai vizsgálatok részében (III.2.1.4.) a felnőttkorú populációk (III.2.1.4.2.) után zavarólag egy Turner szindrómás részt (46. oldal) szerepeltet, további alfejezetként (III.2.1.5.1.1.) ami szükségtelen. Az állcsont morfológiai vizsgálatoknál (III.2.1.5.) csak Turner szindrómás betegeket vizsgált (49. oldal), így itt is hibás a további alpontozás.

A *Fog- és szájápolási szerek* alfejezet forgalomban lévő (Elmex-Meridol) fogkrém- és szájöblítő, valamint szintén forgalomban lévő (Cervitec) lakkok vizsgálatából áll.

d) Eredmények

A pályázó által használt DMFT, DMFS, PI, CPI és GI indexek a mindennapi fogorvosi gyakorlatban (kezelés előtti státuszfelvétel) ismertek, országos értékű következtetésekre a több ezres vizsgálatok alkalmasak. A kisebb létszámú és speciális csoportok (pl. nagyvárosi középiskolások) vizsgálati eredményei csupán visszafogott következtetésekre alkalmasak. A 64. oldalon a serdülőkorúak „Parodontológiai, szájhigiénés jellemzők" (IV.1.1.2.) alfejezetben parodontológiai adatok nincsenek. Amennyiben az esetszámok még alacsonyabbak, mint például a Turner szindrómában (29/30), ahol a nyálparaméterek vizsgálatánál a Streptococcus mutánst nem tartalmazó nulla kategóriában a kontrollcsoport 6,7 %-a (2 fő), míg a Turner szindrómások 20 ,7 %-a (6 fő) volt (97. oldal), a különbség ugyan szignifikáns, de 6/2 betegnél a következtetések irrelevánsak (42. ábra). A Turner szindrómások fogmosási szokásainál (97. oldal) a kontroll csoportban 30 %-uk mosott naponta háromszor fogat, ugyanakkor egy másik vizsgálatnál nagyobb populációt tekintve (15. ábra) a napi háromszor fogmosók csak 10 %-ot mutattak. A magas háromszoros különbség válogatott csoportot feltételez.

A Streptococcus mutáns és Lactobacillus magas száma a nyálban jelentős caries rizikófaktor, ami évtizedek óta jól ismert, ennek megerősítése szükségtelen. Az egészséges és Turner szindrómás betegek összehasonlítása lehetséges, de ilyen adatot a pályázó nem mutat, mivel a 43-46. ábrák erre

nem alkalmasak. A 43. és 44. illetve 45. és a 46. ábrákat egybe kellett volna vonni és azoknak alapján is számítani szignifikancia értéket.

Az alacsony esetszámok kompenzálására mindenhol százalékokat használ.

A fog- és szájápoló szerek vizsgálatai közül kiemelendő az aminflourid (AmF) tartalmú fogkrém és gél hatásának klinikai vizsgálata, mivel itt magas esetszám (410 fő) és hosszabb távú (2 év) vizsgálat történt megfelelő kontroll csoporttal. Az egyéb szájápoló szerek vizsgálatát az alacsony esetszám és az ezen szereken kívüli kontroll csoportok hiánya miatt nem tartom relevánsnak. Az alacsony esetszám mellett a betegek bevallott mindennapi szájápolása (kérdőíves vizsgálat) is bizonytalansági tényező. Az esetszámok a disszertációban nem szerepelnek, azokat a tézisfüzetben lehet megtalálni.

A fogszabályozó készüléket viselő páciensek Cervitec Plus lakkal történt vizsgálata furcsa eredményt mutat, hiszen a placebo lakkal történt kezeléssel összehasonlítva ugyan szignifikánsan jobb eredményt mutatott (ami elvárható), de a hatóanyag nélküli placebo hatására a dentális plakk Streptococcus mutáns indexe (60. ábra) is csökkent (teszt oldali csökkenés 6,69, kontroll oldali 4,45), ami magyarázatra szorul. Talán egy lakk kezelés nélküli tiszta kontroll is szükséges lett volna?

e) Megbeszélés

A fejezet epidemiológia részéből a serdülőkorúak (14-16 évesek) vizsgálata, mely jelentősnek mondható esetszámon (586) történt, nem tartalmaz új megállapítást, összehasonlítva a WHO számára Szőke és Petersen (2001.) által, 18 éveseken, hasonló időben készített felmérés, vagyis a cariesmentes egyének százaléka és a DMFT, DMFS indexek értékei rosszabbak a fejlett nyugat európai országok értékeinél. A két nagyvárosi középiskolás csoport mellett szükséges lett volna a populáció más szegmensét is vizsgálni, például egy hasonló korú gyermekotthonos csoportot, ami árnyalhatta volna a kapott eredményeket.

A magyar populáció ortodonciai anomáliák vizsgálata is hasonló a Czukor által végzett WHO felméréshez, különbség annyi, hogy a pályázó munkacsoportja ezen vizsgálatot 12-15 évvel később végezte. A két vizsgálat ortodonciai anomáliák értékei igen eltérőek (40,8 %-70,4 %), amit a vizsgáltak néhány év korkülönbsége nem magyarázhat. A jelölt vizsgálatai mindazonáltal némileg szélesebbek, mivel az ortodonciai eltéréses esetek cariológiai mutatóit is részletesen vizsgálta, szignifikánsan magasabbnak találva a DMFT/DMFS értékeket.

Az epidemiológiai vizsgálatok közül egyértelműen kiemelkedik a hazai felnőtt lakosság országosnak mondható (4606 fő) cariológiai-, szájhigiénés- és parodontológiai vizsgálatai. A kapott értékek az egész lakosságra kivetíthető valid adatokat tartalmaznak, melyek alkalmasak nemzetközi összehasonlításra. A pályázó által alkalmazott vizsgálati módszerek nemzetközileg és hazailag is régóta ismertek és alkalmazottak, melyek fellelhetők például Bánóczi, Nyárasdi, Szőke, Gábris, Gera stb. munkásságaiban.

A rendészeti szakközépiskolások vizsgálata fontos, mert a fogazat- fogágy állapota náluk nem mutatott jobb eredményt az országos átlagnál. A kapott adat azért érdekes, mert a fegyveres testületeknél rendelet írja elő a szanált fogazat és ép fogágy meglétét. A vizsgálat értékesebb lehetett volna, ha a bevonulási adatokat hasonlították volna össze az évekkel későbbi elbocsátási adatokkal, ami a fegyveres testületek egészségügyi szolgálatának minőségügyi kontrollját mutathatta volna.

A lokális preventív módszerek hatásosságának vizsgálati értékét nagyban befolyásolja, mondhatnám rontja, hogy ezek közforgalomban lévő (Elmex, Meridol) fogkrémek, gélek, szájöblítők és lakkok (Cervitec), melyek hatásait a gyártók forgalombahozatal előtt már részletesen kutatták, másrészt a pályázó és munkatársai kérdőíves- és többször alacsony (24-42 fő) esetszámokat vizsgáltak.

A fentiek közül kiemelhető a klórhexidin + thimol (Cervitec Plus) valamint a klórhexidin + flourid (Cervitec F) lakkok összehasonlító vizsgálata 7-14 év kor közötti gyermekek maradó fogainak okkluzális barázdáiban. A megfigyelések egy külföldi- és egy hazai intézményben 81 fogpáron és több irányban történtek, melynek során plakkokból Streptococcus mutáns mikrobiológiai-, valamint a carieses léziók lézerfluoreszcenciás vizsgálatát végezték el. A vizsgálat modern tudományos értékű.

A kettő között eredményekben szignifikáns különbség nem volt, a kiindulási értékekhez viszonyítva mindkettő hatásosnak bizonyult. A vizsgálat kontrolljának az első generációs klórhexidin + thimol (Cervitec), esetleg placebo lakkot kellett volna használni, így az újabb lakkokról az újítás értékét és sikerességét is megállapíthatták volna. A vizsgálat értékének megítélését befolyásolja, hogy hasonló tartalmú publikációk már korábban is megjelentek (Bravo et al 1997, Sköld-Larsson et al 2004, Liu et al 2012), ugyanakkor randomizált multicentrikus vizsgálat a témában (Morgan et al 2017) később került publikálásra.

Általánosságban a megbeszélés fejezetben idézett irodalmi adatok relevánsan szerepelnek, a különböző részekhez jól illeszkednek. Az értekezésben nem találtam a jelölt által leírt olyan tudományos megfogalmazást, ami gyökeresen és feloldhatatlanul eltérne a jelenlegi nemzetközileg elfogadott és témába vágó szakmai tudományos megállapításoktól.

f) Új tudományos megállapítások

A jelölt nem választotta szét a nemzetközileg és hazailag újnak feltételezett megállapításait. Az eredményeit nagymértékben befolyásoló tényezőket (kérdőíves vizsgálat, alacsony esetszám) figyelmen kívül hagyta. A megállapításait túlzottan részletekre bontotta. A 23 új tudományos megállapítás jelentős része nem kiemelt tudományos értékű. Az ismétlések is megtalálhatók, mint például az iskolai végzettség összefüggése a fogorvoshoz járásban, a caries prevalenciájában vagy a szájhigiénés szokásokban.

3. Összefoglaló vélemény

A betegségek prevenciója korunkban felértékelődött, aminek alapját az epidemológiai- és prevenciós szerek vizsgálatai biztosítják. Az ilyen irányú vizsgálatok fogazati- és szájüregi lokalizációja messze túlmutat az adott anatómiai régión, hiszen az egész szervezet egészsége szempontjából is fontos. A pályázó serdülőkorú- és felnőtt egyének jelentős számán végzett többirányú epidemiológiai vizsgálatokat, amelyek friss magyarországi adatai nemzetközi összehasonlításra is alkalmasak. A fog- és szájápoló preventív szerek vizsgálata is figyelemre méltó, de azoknak alacsony esetszáma és már kereskedelmi forgalma miatt tudományos értéke kisebb. A vizsgálatok során a jelölt, döntő többségében, a mindennapi fogorvosi gyakorlatban használt indexeket alkalmazott és a klinikai mellett kevésbé adott teret a radiológiai- és kísérletes fogorvostudományi innovációnak. Az értekezés, mindent összevetve, a preventív fogorvostudomány érdekes, figyelemre méltó mozaikja.

Az értekezést nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

4. Új tudományos eredményeknek fogadom el:

a) Az országos és nagyszámú fogászati epidemológiai vizsgálat friss valid adatai lehetővé teszik a megbízható nemzetközi összehasonlítást.
b) Először végeztek országos, nagy esetszámú parodontológiai vizsgálatot, melynek során periodontális index CPI 2 érték fordult elő leggyakrabban, a férfiak rosszabb értékeivel.
c) A rendészeti szakközépiskolások (fegyveres testületek) fogászati ellátását a rájuk vonatkozó egészségügyi országos rendelettel harmonizálni kell, mivel a carieses fogak száma magasabb az átlagpopulációnál.
d) A frissen áttört maradó molárisok okkluzális barázdáiban a Cervitec Plus és a Cervitec F lakkok hathetenkénti alkalmazása szignifikánsan csökkenti a dentális plakk Streptococcus mutans szintjét és a zománc demineralizációjának mértékét.

5. Kérdések

a) A kérdőíves felmérés pontatlan, hiszen sokan a valósnál kedvezőbbnek tüntethetik fel fogápolási szokásaikat. A kérdőívben szerepeltettek-e „hazugságelemző" kérdéseket, amelyek segíthettek a kapott adatok validálásában?
b) A Cervitec Plus/ Cervitec F lakkok vizsgálatának eredményeit mennyiben befolyásolhatta az egy szájban egy időben történő kioldódás?
c) A Turner szindróma helyett miért nem a fogászatilag sokkal komplexebb és jelentősebb számú orális hasadékos betegek vizsgálatát választotta?
d) A jelölt jelenlegi disszertációjának vizsgálati módszerei- és eredményei mennyiben térnek el a kandidátusi értekezésében foglaltaktól?

Pécs, 2020.05.15.

Dr. Olasz Lajos

MTA doktora