

Bírálat Dr. Madlén Melinda

Stomatológiai megbetegedések epidemiológiai vonatkozásai és a lokális prevenció
lehetőségei című

MTA doktori értekezéséről

Az értekezés 222 oldalon 18 nemzetközi közleményre és 12 magyar nyelvű közleményre támaszkodva epidemiológia szempontból 3 nagy témakörben végzett számos kutatást tárgyal:

1. Deskriptív epidemiológiai vizsgálatok:
 - 1.1. serdülőkorúak
 - 1.1.1. cariológia vizsgálata
 - 1.1.2. parodontológiai, szájhigiénés jellemzők vizsgálata
 - 1.1.3. ortodonciai vizsgálata
 - 1.2. felnőttek
 - 1.2.1. cariológiai vizsgálata
 - 1.2.2. szájhigiénés szokások és fogorvosi szolgáltatás igénybevételének vizsgálata
 - 1.2.3. a parodontológiai státusz vizsgálata
2. Analitikus etiológiai vizsgálatok:
 - 2.1. serdülők körében
 - 2.1.1. caries etiológiai tényezők meghatározása
 - 2.1.2. caries, dentális plakk és ortodonciai rendellenességek összefüggésének vizsgálata
 - 2.2. felnőttek körében
 - 2.2.1. az iskolázottság és a dohányzás összefüggésének vizsgálata
 - 2.2.2. a parodontológiai státusz meghatározó tényezőinek vizsgálata
 - 2.3. A Turner szindróma kapcsolata
 - 2.3.1. a caries-szel
 - 2.3.2. a parodontológiai jellemzőkkel
 - 2.3.3. szájhigiénés szokásokkal és fogorvosi szolgáltatás igénybevételével
 - 2.3.4. a nyálparaméterekkel
 - 2.3.4.1. a nyálparaméterek és a caries kapcsolata
 - 2.3.5. ortodonciai anomáliákkal
 - 2.3.6. kefalometriai paraméterekkel
 - 2.3.7. állcsontos morfológiával
3. Intervenciós vizsgálatok:
 - 3.1. aminfluorid tartalmú fogkrém és gél hatása serdülőkben
 - 3.2. aminfluorid/ónfluorid tartalmú fogkrém és szájöblítő hatása fiatal felnőtt populációban
 - 3.3. aminfluorid/ónfluorid tartalmú fogkrém és szájöblítő hatása rögzített fogszabályozó készüléket viselő páciensekben
 - 3.4. klórhexidin és thymol, valamint klórhexidin és fluorid tartalmú fogászati lakkok hatása rögzített fogszabályozó készüléket viselő páciensekben

- 3.5. klórhexidin és thymol, valamint klórhexidin és fluorid tartalmú fogászati lakkok hatása a Streptococcus mutans kolonizációjára és a kezdeti caries léziók kialakulására frissen áttört fogakkal rendelkező populációban

Az értekezés témájához tartozó szakirodalom feldolgozása:

A Bevezetésben a kutatási témával kapcsolatos szakirodalom feldolgozása, összefoglalása alapos, széleskörű, jól összefoglalja a szakterület jelenlegi helyzetét, főbb kihívásait és történeti fejlődését.

A Megbeszélés fejezetben bemutatja az egyes kutatásokhoz tartozóan a nemzetközi szakirodalom releváns eredményeit, ugyanakkor hasznosnak tartottam volna, ha a Bevezetésben az egyes vizsgálatokra vonatkozóan röviden bemutatta volna, hogy az adott kérdéskörben mi volt az ismeretek akkori szintje és mi indokolta a feltett kutatási kérdéseket.

Az értekezés tartalmi, szakmai megfelelése:

A serdülőkorúak körében végzett deskriptív epidemiológiai vizsgálatok jelentős korlátját jelenti a minta kis száma (összesen 586 fő) és ad hoc jellege (a résztvevők 2 városból származtak). A résztvevők sem földrajzilag, sem társadalmi-gazdasági jellemzők, sem kor és nem szerint nem reprezentálják a magyar serdülő populációt. Nem derül ki az értekezésből, hogy pontosan milyen körülmények között, hogyan történt a kiválasztásuk, mekkora volt a visszautasítási arány. Az sem világos, hogy az ortodoncia eltérések felmérésére ebből a szűk körből hogyan történt a random mintavétel, illetve miért 483 főt választottak random módon az 586-ból, mi indokolta, hogy a résztvevők közül ne mindenkit vonjanak be ebbe a vizsgálatba is. Ez a vizsgálat tulajdonképpen nem külön vizsgálat, hanem serdülőkben az aminfluorid tartalmú fogkrém és gél hatását vizsgáló kutatás vizsgálati populációjának bemutatása. Emiatt nem is tartom célszerűnek külön vizsgálatnak feltüntetni. Hasznosabb lett volna a vizsgálati populáció kiindulási jellemzőit kezelési csoportok szerint bemutatni a randomizált kontrollált vizsgálat keretében, annak érdekében, hogy a csoportok komparabilitását meg lehessen ítélni.

A felnőttek deskriptív vizsgálatának populációját a jelölt helytelenül „hazai felnőttkorú lakosság reprezentatív csoportjainak” tünteti fel. 2003-4-ben teljes körű tuberkulózis lakosságszűrés 30 éves életkor felett csak ott volt végzendő, ahol a megyei, illetve városi összesített tbc-incidencia 0,025% feletti volt (18/1998. (VI. 3.) NM rendelet). Egyébként a szűrés csak a tbc szempontjából magas kockázatúak esetében volt kötelező, így a szűrésen résztvevők nem tekinthetők a felnőtt lakosság reprezentatív mintájának. Annak ellenére sem, hogy „a megvizsgálandó személyek számának, nem és kor szerinti megoszlásának meghatározásához a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatait vették alapul”. Ezért az állítás, miszerint „Így a mintánk a hazai populációra nézve reprezentatívnak tekinthető.” téves. Ebben a vizsgálatban a minta reprezentativitás problémái miatt súlyozást végeztek az elemzésben (34. oldal). Nem derül ki, hogy milyen jellemzőkre, milyen célpopulációra, pontosan hogyan történt a súlyozás. Fontos megjegyezni, hogy a szűrővizsgálaton való részvétel szelektivitása miatt a súlyozás sem oldja meg a reprezentativitás kérdését.

A felnőttek deskriptív vizsgálatában az iskolázottság és a dohányzási szokások deskriptív epidemiológiája véleményem szerint érdektelen, különösen az értekezésben bemutatott formában. Ezeknek a jellemzőknek csak az egyes fogászati betegségekkel, állapotokkal való összefüggésének szerepeltetését tartanám indokoltnak az értekezésben. A magyar lakosság iskolázottságáról és dohányzási szokásairól számos felmérésből rendelkezünk a bemutatottnál megbízhatóbb adatokkal.

Nem világos, hogy mi volt a Miskolci Rendészeti Szakközépiskolában végzett vizsgálat célja. Mit gondol a jelölt, hogy ennek a vizsgálatnak az eredményei mennyiben általánosíthatók, milyen tudományos vagy gyakorlati jelentősége van az adott vizsgálati populáción túlmutatóan?

A Turner szindrómás betegek körében végzett vizsgálatok közül többet elvégeztek az összes beteg és összes kontroll bevonásával, illetve egy kisebb mintán is, csak azokat a résztvevőket bevonva, akik a kefalometriás vizsgálatban is részt vettek. Miért végezték el az egyéb elemzéseket a teljes és a kisebb mintán is? Felmerült, hogy a kisebb minta egy olyan alcsoportot képez, amelyben az említett vizsgálatokban eltérő összefüggések várhatóak, mint a nagyobb mintában?

A randomizált klinikai vizsgálatok esetében be kellett volna mutatni, hogy a vizsgált kimenetel szempontjából jelentős prognosztikus tényezők megoszlása hogyan nézett ki a vizsgálat kezdetén a vizsgálati csoportokban. Ez a bemutatott vizsgálatok esetében azért is lett volna különösen fontos, mert a minta elemszám a legtöbb vizsgálatban alacsony volt, így a randomizáció ellenére a prognosztikus faktorok jelentős kiegyensúlyozatlansága állhatott fenn. Azaz könnyen előfordulhatott, hogy az egyes vizsgálati csoportokban a prognosztikus tényezők eloszlása jelentős mértékben különbözött, és részben vagy egészben ez tehető felelőssé az eltérő kimenetekért. Egyes vizsgálatok esetében helyenként történik utalás ezekre az adatokra, pl. az 53. oldalon „A csoportok között nem volt szignifikáns különbség az életkor vagy a parodontális index alapértékeiben”, de semelyik intervenciós vizsgálat esetében nincs a prognosztikus jellemzők eloszlása szisztematikusan és széleskörűen bemutatva, ahogy ez egy intervenciós klinikai vizsgálatban elvárható. A serdülők körében végzett vizsgálatban nagyon jelentős volt a lemorzsolódás, a kezdeti 586 főből csak 410 fejezte be a vizsgálatot, ami 70%. Így még ha a csoportok összevethetőség a kiinduláskor fenn is állt, erősen kérdéses, hogy a résztvevők azon körében fennállt-e, akiről kimeneti adatokkal rendelkeztek. Erre a körre vonatkozóan a kiindulási adatokat csoportonként mindenképpen be kellett volna mutatni. Ennek hiányában a vizsgálat hitelességével kapcsolatosan erős kérdőjelek merülnek fel.

A felnőttek körében végzett intervenciós vizsgálatok mindegyike esetében felmerül a statisztikai erő elégtelen voltának problémája, azaz a minta elemszámok többnyire alultervezettek. Így például az aminfluorid/ónfluorid tartalmú fogkrém és szájöblítő hatásának vizsgálata kutatás esetében az egyik vizsgált kimenetel a Plakk Index (PI) volt. A PI kimeneteli értéke a referencia csoportban 1,27, szórása 0,52 volt. Kimeneteli adatok csoportonként 19 főről álltak rendelkezésre (bár a Módszertan alapján a kontroll csoportban 20-ról kellett volna, az erre vonatkozó megjegyzést, kérdést lásd lejjebb). A klinikailag releváns hatás határértéke természetesen nem egzakt, de az biztos, 0,3-nyi különbséget a két csoport között (ez a

referenciacsoport értékének 24%-a) a PI-ben már mindenképpen klinikailag jelentős hatásnak tartanánk. Ennek kimutatására a bemutatott vizsgálat statisztikai ereje mindössze 40%. Az értekezésben szereplő vizsgálatnak a statisztikai ereje a 80%-ot is csak 0,486-os különbségnél éri el. Sajnálatos módon a statisztikai erő kicsiny voltának figyelmen kívül hagyása a kis negatív vizsgálatok eredményének félreértelmezéséhez vezetett. Így például a jelölt a Megbeszélésben a 162. oldalon azt írja, hogy „az AmF/SNF2 tartalmú szájöblítő fogkrém melletti kiegészítő használatának *statisztikailag kimutathatóan* előnyösebb hatásához több mint négy hetes alkalmazás szükséges még ugyanazon hatóanyag esetén is.” Ez a statisztikai hipotézis vizsgálat teljes félreértése. Amennyiben a klinikailag releváns kiegészítő hatás már létezik 4 hét után, akkor ez megfelelő nagyságúra tervezett vizsgálattal statisztikailag kimutatható. A bemutatott vizsgálat alapján lehetséges, hogy nincs érdemi hatás 4 héten belül, és az is teljesen elképzelhető, hogy létezik, csak a vizsgálat volt túl kicsi ennek kimutatásához.

Az intervenciós vizsgálatok esetében explicit módon fel kellett volna tüntetni a vizsgált kimeneteket és azok hierarchiáját (elsődleges kimenet(ek), másodlagos kimenet(ek)). Mivel egy-egy vizsgálatban több kimenetelt vizsgáltak, az alfa inflációra korrigálni kellett volna az elemzésben, a vizsgálati protokollban előre rögzített módon. Ez nem történt meg, ami jelentősen megnöveli a kumulatív elsőfajú hiba valószínűségét mindegyik vizsgálatban. A vizsgált kimenetek kiválasztása és bemutatása sokszor zavaros. Így például az aminfluorid/ónfluorid tartalmú fogkrém és szájöblítő hatásának vizsgálata fiatal felnőtt populációban kutatás módszertani leírásában egyáltalán nem szerepel, hogy melyek a végpontok és a hatásmérő mutatók. Az 53. oldalon mindössze annyi szerepel, hogy kiinduláskor majd 4 hét elteltével meghatározták a Plakk Indexet és a Gingivális Indexet. Ebből arra lehet implicit módon következtetni, hogy ezek a vizsgált kimenetek. A módszertanban semmi sincs írva arról, hogy pontosan milyen numerikus mutató az ezekre alapozott hatásmérő mutató. A vizsgálat végén mért átlagos értékek különbsége, a csoportokban mért abszolút változás átlagos különbsége, a csoportokban mért relatív változás átlagos különbsége? Ezt minden esetben előre meg kellett volna határozni a vizsgálati protokollban és bemutatni a Módszertanban. Az Eredményekben a jelölt a csoportokon belüli abszolút változást elemzi, amely önmagában nem mond semmit a vizsgált szerek relatív hatásosságáról egymáshoz képest, majd ezzel nem konzisztens módon a csoportokban mért relatív változás átlagos különbsége alapján hasonlítja a csoportokat egymáshoz.

A statisztikai elemzés kapcsán az egyes vizsgálatokhoz tartozóan röviden, az alkalmazott elemzési módszerek felsorolásával, összefoglalóan kerül bemutatásra, hogy milyen elemzési módszereket alkalmaztak (lásd pl. 34. oldal). Ez nem megfelelő módja az elemzési módszertan bemutatásának. Hasonlóan ahhoz, hogy részletesen be kell mutatni az értekezésben a vizsgálati alanyok kiválasztásának módszereit, az alkalmazott megfigyelési, mérési módszereket, az elemzés módszereit is részletesen kell bemutatni. Azaz pontosan le kellett volna írni, hogy milyen paramétereket becsültek, illetve milyen statisztikai hipotézis vizsgálatokat végeztek az egyes paraméterekre vonatkozóan. Ezek hiányában az elemzési módszertan megfelelősége nem vagy nehezen megítélhető. Egyes esetekben megfejtethető, hogy hogyan történt az elemzés, más vizsgálatok esetében a leírásból ez nem feltétlen egyértelmű.

Az alkalmazott elemzési módszerek nem konzekvensek. Az aminfluorid/ónfluorid tartalmú fogkrém és szájöblítő hatásának vizsgálata esetében például a kis mintaelemszám miatt nemparaméteres próbákat végeztek, ugyanakkor a hasonló nagyságú, a rögzített fogszabályozó készüléket viselő páciensekben a klórhexidin és thymol, valamint klórhexidin és fluorid tartalmú fogászati lakkok hatásosságára irányuló vizsgálatokban Student-féle t-próbát alkalmaztak. Egyáltalán nem világos, hogy az előbb említett vizsgálathoz hasonlóan az alacsony mintaelemszám miatt miért nem nemparaméteres próbát alkalmaztak itt is. Ebben a vizsgálatban egyébként önkontrollos elrendezést alkalmaztak, azaz a vizsgálati személyek egyes fog kvadránsai szolgáltak kontrollként. Az ezeken mért kimenetek azonban nem függetlenek egymástól, így a függetlenséget feltételező módszerek, mint amilyen a Student-féle t-próba nem alkalmazható.

A statisztikai elemzés megfelelőségével kapcsolatos aggodalmat tovább erősítik alapvető statisztikai problémákra utaló mondatok, így például a Módszertan fejezetben az szerepel a 32. oldalon, hogy „kétmintás t-próbák alapján a betegek között nem volt szignifikáns különbség a caries prevalencia vonatkozásában ($p > 0,05$)”. Egyrészt nem derül ki, hogy milyen csoportok összevetéséről van szó. Feltehetően a Cervitec és a Cervitec Plus hatásosságának vizsgálati populációiról. Nagyobb probléma, hogy a caries megléte bináris kategorikus változó, amelynek elemzésére a kétmintás t-próba teljességgel alkalmatlan.

Az analitikus etiológiai vizsgálatokban több potenciális magyarázó változó kapcsolatát vizsgálták az egyes kimeneteli változókkal, ugyanakkor semelyik vizsgálat esetében nem végeztek többváltozós statisztikai elemzést. Lévé, az egyes vizsgált etiológiai tényezők egymással is összefüggést mutatnak, ily módon az egyes tényezők független kapcsolata a vizsgált kimenetekkel nem megállapítható. Érdekes lett volna többváltozós statisztikai modellekben vizsgálni például, hogy a társadalmi-gazdasági tényezők kapcsolata a kimenetekkel mennyiben módosul a vizsgált életmódbeli változókra történő korrigálás után, azaz a társadalmi-gazdasági tényezőknek a kimenetekkel való kapcsolata mennyiben a vizsgált életmódbeli tényezőkön keresztül valósul meg.

A Turner szindróma és a caries kapcsolatának vizsgálatában több tényező együttes szerepét kívánták vizsgálni (Plakk Index, Gingivális Index, szájhigiénés szokások, fogorvosi ellátás igénybevétele, nyálparaméterek, mikrobiológiai teszt eredmények). Ennek ellenére kizárólag egyváltozós statisztikai elemzéseket végeztek. A Megbeszélésben igyekszik a jelölt e tényezők közötti összefüggésekre magyarázatot adni, ugyanakkor az adatok többváltozós statisztikai elemzésével lehetőség lett volna az összefüggésrendszer jobb vizsgálatára.

A vizsgálatba bevont Turner szindrómában szenvedő betegeknek a kontrollokénál rosszabb szájhigiénés gyakorlata és a fogorvosi ellátás ritkább igénybevétele mennyiben a betegség velejárója, és mennyiben a betegségtől független véletlenszerű jellemzője a vizsgálatba bevont személyeknek?

Az intervenció vizsgálatok elemzésében előfordult többszörös regressziós modell alkalmazása (lásd pl. 52. oldalon: „logisztikus regressziós analízis segítségével”), de a leírásból nem derül ki, hogy pontosan milyen elemzést végeztek, mi volt a kimeneteli változó, melyek voltak a magyarázó változók és mi volt azok értékkészlete. Ebben (az aminfluorid tartalmú

fogkrém és gél hatása serdülőkben) vizsgálatban egyedül a bukkális felszínen előforduló incipiens caries léziók remineralizációjára irányuló elemzés kapcsán kerül említésre az elemzésbe bevont változók köre.

A kérdőíves vizsgálatokban célszerű lett volna a társadalmi-gazdasági helyzet felmérésére valamely hazai egészségfelmérésben (pl. felnőttek esetében OLEF 2000, ELEF vizsgálatok, gyermekek esetében HBSC felmérés) alkalmazott, kipróbált, a nemzetközi standardoknak megfelelő kérdőíves eszközt használni. A jelölt által alkalmazott kérdőíves eszköz számos problémával bír. Egyebek mellett például a kérdések egy része a szülőkre többes számban vonatkozik. Nem világos, hogy mi volt a kitöltés módja, ha a két szülő egyes kérdéseknél eltérő kategóriába tartozott (lásd például a 38. oldal alján). Ez azért is problémás, mert a kérdőív önkitöltős, így a gyermekek a helyes választ ilyen helyzetben eltérően értelmezheték. Kérdéseket vet fel a testvérek számának és a fogszuvasodás, szájhygiéne kapcsolatának vizsgálata is, hiszen a priori tudható, hogy a testvérek száma nem lehet kóroki tényező. Sokkal inkább arról van szó, hogy a testvérek száma összefügg más társadalmi-gazdasági tényezőkkel, mint például az iskolázottság, jövedelem, etnikum, amelyek ismerten összefüggnek közvetlenül, vagy életmódbeli tényezőkön keresztül a fogszuvasodással és a szájhygiénével. Felvetődik, hogy miért nem ezeket a társadalmi-gazdasági tényezőket vizsgálták.

A klórhexidin és thymol, valamint klórhexidin és fluorid tartalmú fogászati lakkok hatásának vizsgálataiban a követés során rendszeresen vettek mintákat. Az elemzés során a variancia analízist mindegyik időpontban elvégezték. Ez több szempontból is problémákat vet fel. Egyrészt a kumulatív elsőfajú hiba valószínűsége jelentősen megnő, másrészt az egyes időpontokban történt mérések nem függetlenek egymástól. Az ilyen típusú ismételt mérésen alapuló vizsgálatok elemzésére sokkal hatékonyabb elemzési módszerek állnak rendelkezésre. Abban az elemzési körben, amit az értekezésben alkalmaztak, az ismételt méréses variancianalízist kellett volna alkalmazni.

58. oldal. A fogszabályozó készüléket viselő páciensekben a klórhexidin és thymol, valamint klórhexidin és fluorid tartalmú fogászati lakkok hatását rögzítő vizsgálatban a Cervitec esetén a választott szignifikancia szint 0,05, a Cervitec Plus esetében 0,01. Mi indokolta ezt?

A klórhexidin és thymol, valamint klórhexidin és fluorid tartalmú fogászati lakkok összehasonlító vizsgálata frissen áttört fogakkal rendelkező populációban statisztikai módszertan szempontjából hibás. Az 58. oldalon megfogalmazott vizsgálati hipotézis szerint egy ún. non-inferiority hipotézist kívántak vizsgálni, azt, hogy a Cervitec F lakk nem rosszabb hatású, mint a Cervitec Plus lakk. Az eredményeket 54 személy esetében értékelték. Az, hogy nem találtak statisztikai különbséget a két kezelés között nem bizonyítja, hogy a Cervitec F legalább olyan jó, mint a Cervitec Plus lakk. Az állítással kapcsolatos problémát talán jól megvilágítja, hogy amennyiben mondjuk 2 páciens volt volna be a vizsgálatba, akkor mégoly nagy, nyilvánvaló, klinikailag releváns esetleges különbség se lett volna statisztikailag szignifikáns. A non-inferiority vizsgálatoknak megvan a maguk sajátos módszertana, amelyet betartva lehet olyan, megalapozott állítást tenni, hogy egy kezelés legalább olyan jó, mint egy másik (legalábbis elegendő statisztikai bizonyíték áll erről rendelkezésre). Ennek alapja, hogy még a vizsgálat kezdete előtt, a vizsgálati protokollban meg kell határozni a non-inferiority határértéket és az eredményeket ennek függvényében kell értelmezni. A

megfogalmazott tézisek utolsó mondata emiatt félrevezető. A vizsgálat alapján tett állítás, miszerint „A fluorid lakk hatása kifejezettebb, de statisztikailag nem tapasztalható a két lakk között 24 hetes alkalmazási időtartam alatt” a konkrét vizsgálatra ugyan igaz, de ettől még lehet az egyik lakk jobb, mint a másik, ezt a vizsgálat nem tudta megnyugtatóan kizárni, mert nem ennek a hipotézisvizsgálatnak megfelelően tervezték.

Ebben a vizsgálatban további súlyos statisztikai probléma, hogy az SM értékek meghatározásakor az eredeti koncentrációk exponenciális skáláját egy lineáris skálára transzponálták, amely mindössze négy értéket vehetett fel és ezt a változót egy egyszerű folytonos változóként elemezték. Kérdésként merül fel, hogy amennyiben ezt megfelelő módszernek tartotta a jelölt, akkor mi volt az oka annak, hogy ugyanezeket az adatokat emellett kategorikus változóként is elemezték?

A 105. oldalon a maxilla alveoláris ívére vonatkozó elemzés $p > 0,01$ eredményről írja, hogy „nem mutattak szignifikáns különbséget”. A legtöbb egyéb elemzésnél, beleértve ennek a vizsgálatnak a további elemzéseit is, $0,05$ -t tekintett szignifikancia határnak. Mi az oka az ettől való eltérésnek? A szignifikancia szint meghatározása néhány egyéb esetben sem konzekvens. A 41. oldalon a felnőttek felmérése estében például $0,001$ a szignifikancia szint. Mi indokolta ezt?

Az 50. oldalon a Turner szindrómában szenvedő betegek alveoláris ív vizsgálatánál azt írja: „Szignifikancia szint: $0,05$, $0,01$, $0,001$.” Hasonlóan, a 39. oldalon a serdülők felmérése esetében „szignifikancia szint: $0,05$ ill. $0,001$ ” Ez így önmagában értelmezhetetlen. A szignifikancia szint nem lehet egynél több érték egy hipotézis vizsgálatban. Ha az adott vizsgálatban különböző próbák esetében különböző szignifikancia szinteket alkalmaztak, akkor le kellett volna írni, hogy melyik próbában melyiket és miért. Fontos azt is megjegyezni, hogy a p -értéket nem abban a formában kell megadni, hogy kisebb vagy nagyobb-e egy adott értéknél, hanem a konkrét értéket kell feltüntetni. A $p=0,4$ és a $p=0,06$ egyaránt nagyobb, mint $0,05$ és teljesen eltérő mértékű bizonyítékot szolgáltatnak a null-hipotézis ellen. Hasonlóan, a $p=10^{-4}$ és a $p=0,03$ egyaránt kisebb, mint $0,05$ és a statisztikai bizonyíték mértéke teljesen eltérő.

113. oldal. A módszertani leírás alapján 39 résztvevőnél kellett legyen kimeneteli vizsgálat, a táblázat alapján azonban úgy értelmezhető, hogy a kontrollok esetében is kizártak egy személyt. Mi volt ennek az oka és miért nem szerepel ez a módszertani leírásban? Amennyiben 39 személy esetében állt rendelkezésre a kimeneteli adat és a statisztikák is erre vonatkoznak, akkor a táblázat szerkesztése hibás.

125. oldal. Nem világos, hogy az ábracímbe feltüntetett p -érték milyen statisztikai próbából származik, mert a Módszertanban nem szerepel olyan statisztikai próba, amely az ábrán bemutatott idősoros adatok elemzésére alkalmas.

A IV.1.2.3.6 fejezet miért nem tartalmazza a statisztikai hipotézisvizsgálat eredményeit?

Az Összefoglalás, konklúzió fejezet nem az értekezés összefoglalója és konklúziója, hanem ahhoz lazán kapcsolódó eszmefuttatás a fogászati megelőzés és azon belül egy nemzeti program fontosságáról. A megfogalmazott gondolatok nem kapcsolódnak közvetlenül az

értekezésben tárgyalt eredményekhez, ezért nem világos mi indokolta, hogy ez a fejezet ilyen tartalommal kerüljön az értekezésbe.

177. oldal Nem értek egyet a pályázati tevékenységük kapcsán megfogalmazott legfőbb céljának egy részével: „Pályázati tevékenységünk legfőbb céljaként jelöltük meg az orális egészség javítását célzó preventív intézkedések kidolgozását, a curatív orvoslással szemben a preventív orvoslás jelentőségének és lehetőségeinek hangsúlyozását ...” A megelőzés jelentőségét és lehetőségeit nem a kuratív orvoslással szemben kell hangsúlyozni. A kuratív orvoslás jelentősége óriási, a betegeket megfelelő minőségben, megfelelő hozzáférést biztosítva el kell látni. Nem célszerű ezt a megelőzéssel szembeállítani. A megelőzésre az erőforrásokat nem az amúgy is alulfinanszírozott kuratív ellátásoktól kell elvonni.

Az értekezés szerkezete, külalakja, stílusa:

A dolgozat jól szerkesztett, jól olvasható, a nyelvezet alapvetően a tudományos dolgozatokétól elvárt.

A táblázatok és ábrák nem egységes szerkesztésűek, külalakúak. Egyes esetekben a táblázatok és ábrák külalakja lényegesen rosszabb, mint amilyen egy akadémiai doktori értekezésben elvárható. Lásd például egy oldalon a XXVII. és XXVIII. táblázatot. Ezekről is teljesen eltér például a XVI., XVIII. vagy XXIII. táblázat formája. Lényegében ahány alfejezet, annyi típusú táblázat szerepel az értekezésben. Az ábrák egy részének külalakja is jelentősen javítható lenne. Lásd például a 37. vagy 50. ábrát.

Beteganyag helyett a résztvevők kifejezés alkalmazását javaslom.

Tézisek:

Új tudományos eredményként fogadom el:

1. A reprezentativitás problémájától eltekintve a hazai felnőtt populációra vonatkozó leíró jellegű epidemiológiai eredményeket.
2. A Turner szindrómás betegek nyálszekréciójára és annak mikrobiológiai vizsgálatára vonatkozó, valamint a kefalometriai elemzésből származó eredményeket.
3. Az aminfluorid tartalmú fogkrém és gél együttes alkalmazásának kedvező hatása serdülőkben az incipiens caries léziók remineralizációjára.
4. Az aminfluorid/ónfluorid tartalmú fogkrém, fogkrém és szájöblítő használata már rövidtávon csökkenti a fogakon megtapadó dentális plakk mennyiségét és elősegíti a gingiva egészségének fenntartását fix fogszabályozó készüléket viselő páciensekben.
5. A Cervitec Plus lakk havonkénti alkalmazása csökkenti a cariogén mikroorganizmusok előfordulását és a caries kockázatát rögzített fogszabályozót viselőknél.
6. A Cervitec Plus és a Cervitec F lakkok hathetenkénti alkalmazása csökkenti a caries kockázatát fiatal maradó molárisok okkluzális barázdáiban.

A tézisekben megfogalmazottak egy része, például a rendészeti szakközépiskolai hallgatók körében végzett vizsgálatok eredményei nem jelentenek általános érvényű tudományos

felismerést vagy egy, a vizsgálati populációnál nagyobb célpopulációra érvényes megállapítást. Egyes tézisek korábban a szakirodalomban leírt eredmények megerősítését jelentik.

Összefoglalóan:

A fogászati prevenció még a megelőzés területén belül is elhanyagolt terület Magyarországon mind a kutatás, mint a gyakorlati népegészségügy területén, holott nagy jelentőséggel bír az egészségmegőrzés, betegségmegelőzés területén. Emiatt kiemelten üdvözlendőnek tartom, hogy ezen a szakterületen akadémia doktori értekezés került benyújtásra.

Az értekezés értékes kutatásokat foglal össze a fogászati prevenció területéről, ugyanakkor jelentőségét fontos módszertani problémák csökkentik. Így például erősen kérdéses, hogy a leíró jellegű epidemiológiai vizsgálatok eredményei mennyiben általánosíthatóak a szakmailag releváns célpopulációra. Az intervenciós vizsgálatok módszertanának és eredményeinek bemutatása sok esetben eltér a nemzetközi standardoktól, így felvetődnek olyan módszertani kérdések, amelyek az értekezésben közölt információk alapján nem válaszolhatóak meg. Célszerű lett volna alapul venni az értekezés összeállításakor a nemzetközi irányelveket, amelyek az intervenciós vizsgálatok közlésére vonatkoznak (CONSORT és STROBE irányelv).

Az értekezés nyilvános vitára bocsátását javaslom azzal a kitéttel, hogy annak keretében mindenképpen szükségesnek tartom a felmerült módszertani problémák megfelelő kezelését.

Budapest, 2020. március 22.

Dr. Vokó Zoltán