

Bírálati vélemény

Nyári Tibor András

**„Alkalmazott általánosított lineáris modellek népegészségügyi vizsgálatokban”
című MTA doktori értekezéséről**

Általános bírálat

Jelölt 102 oldal terjedelemben nyújtotta be „Alkalmazott általánosított lineáris modellek népegészségügyi vizsgálatokban” című MTA doktori értekezését. A munka tematikája 3 lazán összefüggő részre tagolható: 1) a perinatális halálozás és a csecsemőhalálozás egyes epidemiológiai kérdései; 2) daganatos megbetegedések egyes epidemiológiai szempontjainak vizsgálata; 3) kockázat-fokozó szokások epidemiológiai vizsgálata serdülők körében. A három egymással csupán laza tematikus kapcsolatban álló kérdéskört a címben is megfogalmazott módszertan fogja egybe. Szerző a vizsgált népegészségügyi témaköröket részben alkalmazott általánosított lineáris statisztikai modellek segítségével elemezte. Az alapvető kérdéseket és a három tematika keretében részletesebben vizsgált összefüggéseket többnyire a Jelöltéhez hasonló szempontok szerint számos más hazai és nemzetközi munkacsoport is vizsgálta. Jól ismertek a Jelölt által alkalmazott statisztikai vizsgálmódszerek, amelyekkel a népegészségügyi-epidemiológiai összefüggéseket elemezte. Örömmel találkoztunk volna biostatistikai vagy biomatematikai módszerfejlesztéssel a programtervező matematikus szakképesítésű Jelölt MTA doktor értekezésének anyagában.

Jelölttől szakképesítése alapján nem várható el az epidemiológiai-biostatistikai vizsgálatok tárgyául választott szakterületek: gyermekgyógyászat, szülészet-nőgyógyászat, infektológia, onkológia, addiktológia mélyenszántó ismerete. Az MTA doktori értekezés szerzőjének azonban, eredményeinek megfelelő értelmezése érdekében, kellően tájékozottnak kell lennie az epidemiológiai-biostatistikai szempontok szerint vizsgált kérdéskörök helyes nevezéktanát, valamint alapvető orvosi, orvosbiológiai vonatkozásait illetően. Ennek hiányában egyes következtetések nem kellően megalapozottnak, felszínesnek tűnnek.

Az értekezés érdeme, hogy a statisztikai elemzés alá vont kérdéseket jelölt igényesen, gondosan megválasztott, szakmailag adekvát módszerekkel elemzi. A vizsgálat tárgyát képező népegészségügyi kérdések a vizsgálatok elvégzésének időszakában élénken foglalkoztatták a szakterület tudományos érdeklődését. A vizsgált témák és a vizsgálmódszerek szerencsés megválasztásának következtében az értekezésnek vannak hazai és nemzetközi összehasonlításban újak, eredetinek minősíthető eredményei, megállapításai. Bírálati véleményét alátámasztja az értekezést megalapozó 18 közlemény. Ezek 0,616-4.167-es impakt faktoralal jellemezhető, angol nyelvű, lektorált nemzetközi folyóiratokban jelentek meg. Két közlemény jelent meg 1,000-nél kisebb impakt faktorú, 16 közlemény jelent meg 1,000 vagy annál nagyobb impakt faktorú folyóiratban. A 18 közlemény kumulatív impakt faktora: 32,333. A „scimago” értékelés szerint 1 közlemény D1, 6 közlemény Q1, 6 közlemény Q2, 4 közlemény Q3 besorolású folyóiratban jelent meg; a 18 közlemény közül egy jelent meg fellelhető scimago minősítés nélküli, de impakt faktoralal (1,000) minősített folyóiratban. Az

értekezést megalapozó közleményeket közleményenként 0-47 független közlemény idézte. Az összes független idéző közlemények száma 166. Az értekezést megalapozó 18 közlemény közül Jelölt 13 első szerzője, 2 közlemény utolsó (senior) szerzője, 3 közlemény társszerzője. A szerzői sorrend megoszlása alapján feltételezhető, hogy a munka jelentős része döntően szerző saját vizsgálatainak eredménye. A két utolsó szerzős közlemény arra utal, hogy megkezdődött Jelölt részvállalása a fiatalabb munkatársak tudományos nevelésében.

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 sajátos szerkesztési mód következtében az értekezésnek nincs önálló „Eredmények” és „Megbeszélés” fejezete. Az értekezést két oldalas „Megállapítások, következtetések” (7. fejezet), három oldalas „Összegzés” (8. fejezet), valamint „Az értekezést megalapozó közlemények” (9. fejezet), 240 tételt tartalmazó „Irodalom” (10. fejezet) és „Köszönetnyilvánítás” (11. fejezet) zárja. A hibrid szerkesztés jellegéből eredhet, hogy a 3. fejezetben az alkalmazott vizsgálómódszerek leírása nem kellőképpen részletes, szabatos. Egyes vizsgálómódszerek esetében nem csak azok leírása hiányzik, de a módszerek leírását tartalmazó szakirodalmi hivatkozások sincsenek megadva. Ugyanakkor a tematikus (4-6.) fejezetekben Jelölt visszatér egyes vizsgálómódszerek leírására – ezen esetekben is nélkülözve a módszerek megértéséhez, elbírálásához szükséges részletességet, vagy a leírást pótló szakirodalmi hivatkozást. 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?

Az MTA doktorai szakterületük kiemelkedő képviselői, egyúttal anyanyelvünk elhivatott művelői. A doktori értekezéseknek az eredeti vizsgálati eredmények összegezése és megbeszélése mellett a nyelvhelyesség szabályainak és stiláris szempontoknak is meg kell felelniük. Különösen fontosnak tartom ezt a szempontot itt az MTA székházában, az Arany János bicentenárium évében. Jelen értekezést ebből a szempontból nehezen lehet a kiemelkedő példák közé sorolni. Az értekezésben számos elütés, egyes „elütések” következetes ismétléséből megítélhetően helyesírási hiba, nyelvtani és nyelvhelyességi szabálytalanság található pongyola megfogalmazással, helyenként terebélyes mondatokkal. Ezek közül a „Részletes bírálat”-ban több példát idézek – a teljesség igénye nélkül.

Részletes bírálat

A részletes bírálat keretében az értekezés sorrendjében véleményezem az értekezést, illetve teszem fel kérdéseimet. Kivételt képez ezalól a „Megállapítások, következtetések” fejezet, amelynek alapján a részletes bírálat legvégén méltatom az értekezésben foglalt új eredményekről és eredeti megállapításokat.

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 diszkusziójára 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.

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.

6. o. ii.: A gyermekkori ALL helyes megnevezése a közlemények idején már megjelent WHO klasszifikáció, továbbá mértékadó hazai gyermekgyógyászati tankönyv és kézikönyv alapján akut lymphoblastos leukaemia (itt és a szövegben mindenhol), és nem lymphoid leukaemia (Jaffe ES et al. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon ; 2001.; Maródi L: Gyermekgyógyászat. Budapest, Medicina, 2006; Matolcsy A, Udvardy M, Kopper L: Hematológiai betegségek atlasza. Budapest, Medicina, 2006). Az ALL általánosan elfogadott rövidítése az akut lymphoblastos leukaemiának. A szerző is több helyen alkalmazza a rövidítést (pl. 42. o. 12. táblázat, 45. o. 15. táblázat). A rövidítéseket tudományos közlemények esetében első említéskor zárójelben adjuk meg a teljes megnevezés után, a továbbiakban pedig csak a rövidítést használjuk.

6. o. 1.1. 2. sor: „Élveszülöttek” egybeírandó.

6. o. utolsó sor: Korábban Jelölt már (helyesen) megadta a *Chlamydia trachomatis* rövidítését (*C. trachomatis*), így a továbbiakban is a rövidítést helyes használni.

7. o. 2. sor: „Jelentésköteles” egybeírandó.

7. o. 1.2. cím: A leukémia egységes pathológiai entitás, amelynek több altípusa van. Ennek figyelembe vételével a „gyermekkori leukémiák” nem helyes megnevezés.

7. o. 1.2. 7. sor: „Hodgkin-lymphoma” a betegség helyes megnevezése (és nem „Hodgkin-kór”)(Jaffe ES et al. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon ; 2001.; Matolcsy A, Udvardy M, Kopper L: Hematológiai betegségek atlasza. Budapest, Medicina, 2006).

7. o. 1.2. 2. bekezdés 2. sor: „életkorfüggő” egybeírandó.

7.o. 1.2. 2. bekezdés 2. mondat: kettős mellérendelt mondatról van szó. A második és harmadik mellérendelés nem ellentétes jelentés tartalmú, ezért a „míg” (ellentétes) kötőszó használata nem helyes. A mondat végéről hiányzik a pont.

7. o. 1.2. harmadik bekezdés 2. mondat: A mondat magyartalan, átfogalmazásra szorul.

8. o. első önálló mondat: A mondat nyelvtanilag hibás – az alany és állítmány számbeli egyeztetése helytelen, a mondat terebélyes, nehezen érthető és értelmezhető.

7. o. 2. bekezdés: Jelölt első esetben itt használja a „mellrák” kifejezést (Az idézett mondatban mint „mellrákhalálozás” /sic!/ jelenik meg) a betegség megnevezésére. A kifejezés használata eufémisztikus, megtévesztő és orvosi szempontból helytelen. A helyes kifejezés: „emlőrák”. Az angol orvosi szaknyelv is „breast cancer”-ként írja le a betegséget (nem pedig „chest cancer-ként). A mellrák potenciálisan daganatos szélesebb skáláját jelentheti: a mellkas szerveinek és szöveteinek valamennyi rosszindulatú daganatos megbetegedései közül a rákos formákat. Ezeknek csupán egyike az emlőrák. „Mellrák halálozás” (helyesen: „emlőrák halálozás” külön írandó).

8. o. 1.4. 2. mondat: A mondat végéről hiányzik a pont.

8. o. 1.4. 3. mondat: A két mellékmondatot elválasztó vessző hiányzik.

8. o. 1.4. 4. mondat: A mondatnak nincs alanya!

9. o. i.: 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.

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

11. o. 1. bekezdés 1. mondat: Az alany és állítmány számbeli egyeztetése helytelen.

11. o. 1. bekezdés 2. mondat: Az összetett mondatban helytelen az ellentétes mellérendelő kötőszó használata.

12. o. 3.2.2 2. bekezdés 2. mondat: A „beazonosítani” kifejezés használata pongyola, helyette az „azonosítani” szó használata javasolható.

12.o. 3.2.2 2. és 3. bekezdés (és számos más helyen az értekezésben): Egy bekezdésnek legalább három mondatot kell tartalmaznia. Az ennél kisebb mondat számú szövegrészek önálló bekezdésként történő szerkesztése nem szerencsés megoldás.

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?

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 halálozási 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.

15. o. 1. táblázat: A táblázat címének végén nem szerepelhet pont (ez a hiba több ábra és táblázat esetében ismétlődik).

16. o. utolsó bekezdés első mondat: A mondat megfogalmazása terebélyes, pongyola és pontatlan. Jelölt szerint „a késői magzati halálozási arányokban (sic!)” „lineárisnak mondható csökkenés volt megfigyelhető”. Kérdéseim: Többféle magzati halálozási arányt vizsgált? Ha igen, melyeket és hogy viszonylanak egymáshoz a különböző magzati halálozási arányok? A megfigyelt csökkenés matematikailag igazolhatóan lineáris volt-e, és milyen statisztikai valószínűséggel tudott jelölt lineáris függvényt illeszteni a különböző definíciójú adatpontokhoz?

16. o. utolsó bekezdés 13. sor: „kockázatbecsléseket” egybe kell írni.

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

22. o. 4.2. 1. bekezdés utolsó mondat: A mondat utolsó előtti szava előtt hiányzik a vessző.

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.

29. o. 2. bekezdés 8. sor: „pneumonia” rövid o-val írandó.

34. o. 2. mondat: Jelölt a neuroblastomat „rákféleség”-ként aposztrofálja. A magyar orvosi szaknyelv – ellentétben az angol orvosi szaknyelvel – a rosszindulatú neoplasiák közül a carcinoma megjelölésére alkalmazza ezt a kifejezést. Ugyanebben a mondatban helytelen az ellentétes mellérendelő kötőszó használata.

34. o. 3. mondat: Jelölt állítása pontosításra (szűkítésre) szorul: a neuroblastoma a szimpatikus idegrendszer valamelyik területén alakul ki.

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.

34. o. 2. bekezdés 2. mondat: „egyesült királysági” kifejezés helytelen. A szövegtest többségében Szerző maga is az „egyesült királyságbeli” kifejezést használja.

34. o. 2. bekezdés 5. mondat: NINCS „első és negyedik életkor”, „ötödik é kilencedik életkor”, „tizedik és tizennegyedik életkor”. A sorszámnevek és az „életkor” közé be kell illeszteni az „éves” szót. Így lesz helyes és pontos a mondat.

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.

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 szövődménye következtében vagy egyéb ok miatt következtek be?

40. o. 1. bekezdés 14. sor: „népességcserélődés” egybeírandó.

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.

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

44. o. 5.2.3.1 1. bekezdés 1. mondat: Az utolsó előtti szó és az azt követő zárójelben álló évszámok között kimaradt egy szóköz.

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” fejeztben.

50. o. 2. bekezdés 3. sor: Ismét találkozunk a hibás „egyesült királysági” kifejezés használatával.

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.)?

51. o. 4. bekezdés: A dupla periódusú incidenciá modellt 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.

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 5.3. fejezet, címe szerint, a gyermekkori ALL kialakulásának lehetséges infektív kórereditét kívánja tisztázni. A második bekezdésben azonban már gyermekkori malignitásokat említ. Az 5.3.1. alfejeztben (észak-kelet angliai vizsgálatok) a gyermekkori ALL egyáltalán nem szerepel, csupán „leukémia (sic!)” és emellett több más szolid tumor. A 17. táblázatban a felsorolt daganatféleségekről jelölt leírása azt sugallja, hogy azokat Jelölt „lágyszöveti 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 születéskori szezonális és az ALL összefüggéseit, a 12. tétel a gyermekkori ALL 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.

54-58. o. 5.3.2. fejezet: Jelölt az észak-kelet angliai vizsgálatok során a kanyaró, a szamárköhögés, 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 COPD-ben 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.

56.o. 19. táblázat (a sorszámnév és a táblázat között hiányzik egy szóköz, a táblázatot követően nem tett pontot, a táblázat címe után helytelenül szerepel pont): Jelölt a betegeknek az ALL kórismézés 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.

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 vizsgálata 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.

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 kórokát a gyermekkori daganatos megbetegedések képezik. A vezető haláloki tényező ebben a korcsoportban a balesetes eredetű halandóság, 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?

59. o. utolsó bekezdés: A gyermekkori „rákos betegek” kifejezés használata vulgáris, a magyar orvosi szaknyelv szerint helytelen.

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 alfejezetben, sem a „Módszerek” fejezetben nem szerepel, és a leírásukra vonatkozó idézete(ke)t sem tünteti fel.

62. o. 9. ábra (az ábra után hiányzik, a cím után felesleges a pont): Az ábra valójában több elemszámú A-F kompozit-ábra. Az egyes részelemek magyarázata sem az ábraszövegben, sem a szöveges elemzésben nincs megadva.

63. o. 2. bekezdés 2. mondat: Hibás az „ahol” vonatkozó névmás használata, a mondatvégi pont a zárójelben álló táblázat előtt és után is szerepel. Előbbi törlendő.

63. o. 2. bekezdés 3. mondat: A mennyiséget jelölő (több mint kétszeres, több mint hétszeres) „több mint” szóösszetétel közé nem teszünk vesszőt.

63. o. 4. bekezdés: Jelölt két külföldi közleményre hivatkozva vélelmezi, hogy a gyomorrák előfordulásának észlelt csökkenése háttérében a hazai táplálkozási szokások kedvező változása állhat. Ezt az összefüggést jelölt nem vizsgálta. Magyarországi táplálkozási szokásokat az idézett közlemények szerzői sem vizsgáltak, így a következtetés megalapozatlan. A mondat végéről hiányzik a pont.

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 esetében nem azonosítható genetikai kockázati tényező, így familiális adenomatosis 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.

64. o. 7. sor: „kolorektális rák” különírandó.

64. o. első bekezdés utolsó mondat: Hibás az „ahol” vonatkozó névmás használata. A megállapítás nélkülözi a szakirodalmi megalapozottságot; néhány vonatkozó szakirodalmi közlemény felsorolása szükséges.

68. o. 11. ábra (a cím végén hibás a pont): Ismét kompozit ábráról van szó (A-D). Az egyes részelemek magyarázata nem szerepel az ábraszövegben.

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?

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.

70. o. 4. bekezdés 3. mondat: „magánorvosi” egybeírandó.

71. o. 6.3. (az alfejezt sorszáma és címe között hiányzik a szóköz) 12-13. sor: A korai életkorban elkezdett nemi élet és a promiszkuitás valóban fokozzák a méhnyakrák kockázatát, hiszen fokozzák a HPV-fertőzés és egyéb STI-k lehetőségét, azonban nem tekinthetők carcinogén kofaktoroknak (Castellsagué X, Munoz N. J Natl Cancer Inst Monogr 2003:20-28.).

72. o. 3. bekezdés első mondat: Mondatkezdő számnevet nem számokkal, hanem szóvegesen kell kiírni.

73. o. 3. bekezdés első mondat: „többváltozós” egybeírandó (amint az oldal első sorában helyesen szerepel).

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-koefficiens modell alkalmazása (Lin C, Zhou Y: J Multivariate Anal 2016;152:119-144.)?

A 75. o. 4. bekezdésében Jelölt a folyadék alapú citológiai szűrő módszer előnyeit diszkutálja. Sajnálatos módon sem az alfejezetben, sem az alfejezetet bevezető 6.3. szakaszban, sem a „Módszerek” fejezetben nem került sor a szűrő módszer 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.

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.

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 tagoldják: 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.

84 – 85. o.: Az értekezést megalapozó közlemények sorszámozás nélkül, megjelenésük sorrendjében kerültek felsorolásra. Ezalól 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 („leukémia” sic!) az angol nyelvű 9. tétel esetében.

86 – 101. o.: A 240 szakirodalmi idézetet felsorakoztató jegyzék alátámasztja Jelölt széleskörű jártasságát a vizsgált szakterületeken. Külön érdeme, hogy hazai szerzőket is jelentős számban idéz. Sajnálatos elütések és következetlen szerkesztési mód (keresztnevek/adott nevek egyes esetekben teljes mértékben kiírásra kerültek, más esetekben csupán rövidítések formájában; a folyóiratok évfolyamát jelző szám után nem szokás feltüntetni az egyes füzetek számát – az idézett cikkek egy részében ez felsorolásra került, más részében nem).

A „Megállapítások, következtetések” (7. fejezet, 79-80. o.): Új, eredeti megállapításnak fogadhatók el az alábbi eredmények:

Jelölt és munkatársai közölték az időtartamában eddig legátfogóbb hazai epidemiológiai tanulmányt, amely részletesen elemezte a perinatális és csecsemőhalálozás okait, mutatóit és azok változását az idő függvényében. Nem tarthatjuk azonban szerencsésnek – noha igaz – a csecsemőhalandóság és a születési testtömeg összefüggésének kiemelését, hiszen ez a tény már bíráló egyetemi hallgató korában, az 1970-es években közismert, tankönyvi adat volt (Kerpel-Fronius Ö. Gyermekgyógyászat. Medicina, Budapest, 1977.).

A neonatális halálozás esetében elsőként definiáltak dupla periódusú szezonális modellt.

Hazai viszonylatban Jelölt és munkatársai elsők között vizsgálták az adolescens korú anyák szülészeti szövődményeit és magzataik sorsát.

A *C. trachomatis* fertőzés népegészségügyi jelentőségének vizsgálata illeszkedik a hasonló témában és időben megjelent nemzetközi vizsgálatok megállapításaihoz. Jelölt munkája, minőségét illetően, egy sorban említhető a legjobb nemzetközi közleményekkel. Wilson és munkatársai áttekintő közleményükben (Wilson JS et al. Human Reprod Update 2002;8:385-394.) értékelték és elemezték az 1980 és 2000 között publikált tudományos közleményeket ebben a tárgyban. A több mint 300 megjelent közlemény közül 14-et, köztük Magyarországról egyetlenként jelölt és munkatársai munkáját, találták alkalmasnak közleményük szempontjából. A 14 áttekintett közlemény validitását 0-10-es mérőszámmal értékelték, amelyek közül Jelölt munkáját 7/10-es eredménnyel minősítették.

Hazai költség-haszon elemzésük a *C. trachomatis* szűrésére alátámasztja, hogy érdemes megfontolni a 15-19 éves leányok szűrővizsgálatát.

Elsőként közöltek részletes epidemiológiai elemzését a gyermekkori neuroblastomáról Magyarországon, ezáltal a hazai eredmények összehasonlíthatóvá váltak egyéb országok hasonló eredményeivel.

A népességkeveredés és a térbeli klaszterképződés vizsgálatával gyermekkori ALL-ben Jelölt adatai alátámasztották Kinlen hipotézisét.

Más hazai munkacsoportokkal együtt elemezték az emésztőrendszer rosszindulatú daganatos halálozását Magyarországon.

Ugyancsak más hazai munkacsoportokkal együtt elemezték a nőgyógyászati daganatos megbetegedések és az emlőrák moratlitását Magyarországon.

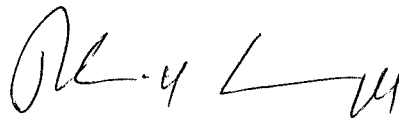
Jelölt elsőként írta le hazánkban a nőgyógyászati daganatos betegségek és az emlőrák ciklikusságát.

Más hazai munkacsoportokkal együtt vizsgálták a HPV fertőzés gyakoriságát, illetve a HPV-fertőzés szerepét méhnyakrák előidőzésében epidemiológiai módszerekkel. Jelölt eredményei alátámasztják a méhnyakrák szűrés kétévenkénti szükségességét.

Hazai viszonylatban elsőként közöltek adatokat nemzetközi folyóiratban serdülőkorúak addiktív magatartásformáinak epidemiológiai vonatkozásairól.

Összefoglalóan, Jelölt MTA Doktori értekezés formájában benyújtott munkái jól példázzák, hogy a helyesen megválasztott és alkalmazott biostatistikai-epidemiológiai módszerek eredményesen ötvözhetők az orvostudomány egyes népegészségügyi vonatkozású kérdéseinek vizsgálatával. Az értekezés nyilvános vitára történő bocsátását javaslom.

Debrecen, 2017. június 07.



Dr. Kiss Csongor
tanszékvezető egyetemi tanár, MTA doktora
Debreceni Egyetem,
Gyermekgyógyászati Intézet,
Gyermekehematológiai-Onkológiai Tanszék