

Opponensi vélemény

Nyári Tibor András

”Alkalmazott általánosított lineáris modellek népegészségügyi vizsgálatokban”

című MTA doktori értekezéséről

Általános értékelés:

A magyarországi demográfiai folyamatokat szemlélve ijesztő jövőkép tárul elénk. A KSH Népeségtudományi Intézete által készített 2015-ös Demográfiai Portré elemzése szerint, kedvezőtlen scenárió mellett, hazánk népessége akár 6,7 millió főre is apadhat 2060-ra. Nyári Tibor benyújtott értekezésében arra keresett választ, hogy miként változtak a mortalitási mutatók hazánkban az elmúlt 50 évben egyes kitüntetett területeken, így részletesen elemezte a késői magzati halálozás, a csecsemőhalálozás, a leggyakoribb gyermekkori daganatos betegségek (akut lymphoid leukémia, neuroblastoma), valamint a felnőttkori emésztőszervi és női nemi szervi malignus elváltozások mortalitási trendjeit, vizsgálta azok kialakulásának és lefolyásának kockázati tényezőit. A halálozási mutatók alakulásának részletes feltárása alapvető jelentőségű a jelenlegi kedvezőtlen demográfiai trendek befolyásolása szempontjából, így Nyári Tibor értekezésének témaválasztása egyértelműen fontos és időszerű.

Formai szempontok:

A műfaját tekintve teljes terjedelmű értekezés 102 oldalnyi, magyar nyelven írott szövegből áll, az érdemi rész 79 oldalt tesz ki, melyet 240 jól válogatott irodalmi hivatkozás egészít ki. A disszertáció megértését 11 ábra és 24 táblázat segíti elő. Az értekezés logikusan szerkesztett, belső arányai megfelelőek, fejezetei kellő gondossággal íródtak, formátuma igényes. Az értekezés nyelvezete gördülékeny, az előforduló gépelési hibák a disszertáció megértését érdemben nem befolyásolják, ezekre külön nem térek ki.

Tartalmi szempontok:

A bemutatott eredmények a Jelölt saját tudományos megfigyeléseinek nyugszanak, a Szerző meghatározó szerepét hangsúlyozza, hogy közleményei közül döntően első, illetve utolsó szerzős publikációkat használt fel az értekezés elkészítéséhez. Az epidemiológiai vizsgálatainak során megfelelően megválasztott, fejlett statisztikai módszereket alkalmazott. Az értekezés egy kellő alapossággal megtervezett, koherens kutatási program megvalósítását mutatja be.

Szcientometriai szempontok:

A benyújtott értekezéshez 18 eredeti nemzetközi közlemény és 1 hozzászólás kapcsolódik közvetlenül az 1999 és 2016 közötti időszakból. Az eredeti közlemények közül a Jelölt 12 esetben első szerző, 4 esetben utolsó szerző. A benyújtott értekezés szcientometriai értékelését megnehezítette, hogy a Jelölt nem adta meg a publikációi impakt faktorát, illetve a rájuk érkezett független idézetek számát. Az értekezés alapját képező közlemények közül 2 publikációja jelent meg az adott tudományterület legfelső 10%-ához tartozó folyóiratban (D1), további 7 publikációja

Q1-es besorolású. A bírálókat elkészítésének idején, az MTMT szerint, az értekezéshez kapcsolódó publikációira kapott független hivatkozások száma 178, a legmagasabb idézettségű közleményére 48 hivatkozás érkezett. A Jelölt 71 teljes publikációt jegyez nemzetközi folyóiratban, melyekre 733 független hivatkozást kapott. Összességében, a Jelölt megfelel az MTA Doktori Szabályzatában megfogalmazott, valamint az Orvosi Tudományok Osztálya által támasztott követelményeknek.

Az MTA doktori értekezés részletes bírálata:

Bevezetés és célkitűzések:

A Jelölt roppant tömörséggel mutatja be a perinatális halálozás, a leggyakoribb gyermekkori daganatos betegségek (akut lymphoid leukémia, neuroblastoma), valamint a felnőttkori emésztőszervi és női nemi szervi malignus elváltozások mortalitási mutatóit az európai országokban. E témák ismertetése során fogalmazza meg a Jelölt a megválaszolásra váró fő tudományos kérdéseit, illetve nevezi meg az értekezés célkitűzéseit. A tömörségre való törekvés hátulütőjeként azonban egyes esetekben nem sikerült kellő módon exponálni a kérdések háttérét. Így a bevezetés adós marad annak a magyarázatával, hogy a perinatális mortalitás potenciális kockázati tényezői közül miért pont az anyai *Chlamydia trachomatis* fertőzésre esett a választása.

Módszerek:

A gondosan megválasztott populációkban az epidemiológiai trendek és kockázati tényezők elemzését fejlett statisztikai módszerek (mint az általánosított lineáris modellek, trend vizsgálatok, térbeli klaszter vizsgálatok) felhasználásával végezte a Jelölt, melyek alkalmasak a feltett kérdések megválaszolására.

Eredmények, következtetések és összegzés:

A Jelölt az eredményeit három nagy fejezetre bontva ismerteti. Az eredmények bemutatása logikus felépítésű, a szöveges részhez kapcsolódó táblázatok és ábrák világosan szerkesztettek, fontos segítséget nyújtanak a szöveg megértésében. Az eredmények ismertetését közvetlenül követi a következtetések levonása az egyes témakörök végén. Megítélésem szerint javított volna az értekezés áttekinthetőségén, amennyiben a disszertációt megalapozó közlemények eltérő jelöléssel szerepeltek volna, megkülönböztetendő az egyéb hivatkozásoktól. Szerencsés választásnak tartom az értekezés "Összegzés" fejezetét, melyben a Szerző magas színvonalon, megfelelő perspektívába helyezve diszkutálja a fő eredményeit.

Új megállapítások:

A Jelölt mértéktartóan foglalja össze a disszertáció legfontosabb eredményeit. Ugyanakkor a megfigyelések 12 alpontra bontása, kevés támpontot nyújt annak megítélésében, hogy a Jelölt mely tudományos észleléseit tartja a legjelentősebbnek.

A Jelölt önálló, új tudományos eredményeként a következőket fogadom el:

1. Kimutatta, hogy hazánkban a csecsemőhalálozás kockázatát növeli az alacsony születési testtömeg (<2500 g), a 35 évnél idősebb, illetve a 19 évnél fiatalabb anyai életkor, valamint

az anya alacsonyabb iskolai végzettsége. Továbbá, szezonális ingadozást figyelt meg a neonatális- és csecsemőhalálozás esetén, melyek eltérő maximumot mutattak.

2. Igazolta, hogy az anyai tünetmentes *Chlamydia trachomatis* fertőzés szignifikánsan növeli a perinatális halálozás kockázatát. Költség-hatékonyság elemzése szerint javasolt bevezetni a *Chlamydia trachomatis* szűrését Magyarországon a 15-19 éves leányok körében.
3. Elemzése szerint a neuroblastoma incidenciája emelkedett, míg mortalitása csökkent a 15 év alatti korosztályban 1988-1998 között Magyarországon.
4. Megerősítette, hogy összefüggés áll fenn a gyermekkori akut lymphoid leukémia kialakulása és a születés körül elszenvedett fertőzések között.
5. Kimutatta, hogy a magyarországi rosszindulatú emésztőrendszeri daganatos halálozási arányok kirívóan magasak európai összehasonlításban. Leírta, hogy 1979-2012 között emelkedett a férfiak 40-59 éves korosztályában a hasnyálmirigyák okozta halálozás, mely hazánkban a legmagasabb az Európai Unió országai között.
6. Annak dacára, hogy a méhnyakrák-halálozás szignifikánsan csökkent hazánkban, az továbbra is magasnak számít európai összehasonlításban. A nőgyógyászati daganatos (méhnyakrák, petefészekrák és méhtestrák), illetve a mellrák halálozások részaránya a magyarországi halálozásokban ciklikus változást mutatott a vizsgált időszakban.
7. Kimutatta, hogy magasabb a humán papilloma vírus (HPV) fertőzés a 24 évnél fiatalabb, az egyedülálló, illetve a dohányzó nők körében. Meghatározta, hogy a HPV fertőzés incidenciája, illetve a következményes korai méhnyakhám elváltozás kialakulásának átlagos időtartama alapján, egészséges nőknél elégséges a kétévenkénti szűrővizsgálat a méhnyakrák megelőzése érdekében.

A következő kérdéseket kívánom intézni a Jelölthöz:

1. A 2500 g alatti születési testtömeget jelentős kockázati tényezőként azonosította a Jelölt a késői magzati halálozás vizsgálatokor. Az alacsony születési testtömeg milyen arányban volt betudható koraszülöttségnek, illetve dysmaturitásnak?
2. A korai neonatális halálozás (0-6. nap) és a 7-365. nap közötti halálozás eltérő szezonális ingadozást mutatott. Mi állhat ennek hátterében? Milyen tényezők fokozhatják a mortalitást ezen periódusokban?
3. A perinatális mortalitás potenciális kockázati tényezői közül miért pont az anyai *Chlamydia trachomatis* fertőzésre esett a választása? Miként ítéli meg e faktor relatív jelentőségét?
4. A perinatális halálozás rizikótényezőiként azonosította az alacsony születési testtömeget (<2500 g) és az anyai *Chlamydia trachomatis* fertőzést. Vizsgálta, hogy ezen tényezők mennyiben tekinthetők a mortalitás független kockázati tényezőinek? Avagy a *Chlamydia trachomatis* fertőzés mennyiben fokozhatja a koraszülés, illetve a méhen belüli retardáció kockázatát?
5. A *Chlamydia trachomatis* fertőzés szűrésének költséghatékonyságával foglalkozó cikke publikációja óta történtek-e erőfeszítések a javasolt szűrővizsgálatok bevezetésére hazánkban? Az akkor tett megállapításai mennyiben tekinthetők helytállónak jelenleg?
6. A Jelölt részletesen vizsgálta számos emésztőszervi daganatos betegség mortalitási adatait hazánkban 1963-tól. Miként alakult ezen daganatos betegségek incidenciája, illetve túlélési mutatója a fenti periódus alatt?

7. Eredményei szerint, egyes emésztőszervi daganatos betegségek mortalitása jelentősen csökkent (pl. gyomorrák), ugyanakkor másokkal (pl. kolorektális daganatok) kapcsolatos halálozás nőtt azonos időszak alatt Magyarországon. Mi magyarázhatja az eltérő irányú változásokat? Lehetséges, hogy ugyanazon környezeti tényezők változása ellentétes hatást gyakorol a különböző daganatos betegségek kialakulására?
8. A Jelölt mely felismerését tartja népegészségügyi szempontból a legjelentősebbnek?
9. A mortalitási adatokat tekintve, az OECD rangsorban elfoglalt tragikus pozíciókon milyen stratégia segítségével lehetséges a leglátványosabb javulást elérni a jövőben? Miként ítéli meg az egészségügyi ellátórendszer fejlesztésében, illetve az egyéni egészségtudatosság javításában rejlő tartalékok jelentőségét?

Megállapítom, hogy Nyári Tibor jelentős tudományos teljesítményt ért el munkássága során, eredményei hozzájárultak e tudományterület továbbfejlődéséhez. A benyújtott MTA doktori értekezés formai szempontból gondosan elkészített, tartalmilag jelentős, önálló tudományos megfigyeléseken alapul. Mindezek fényében egyértelműen javaslom az értekezés nyilvános vitára történő bocsátását és az MTA doktora cím odaítélését.

Pécs, 2017. augusztus 9.



Dr. Szokodi István
az MTA doktora