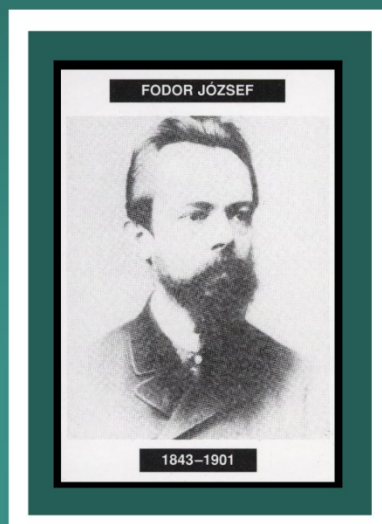


Egészségtudomány



KÖZEGÉSZSÉGÜGYI-JÁRVÁNYÜGYI SZAKLAP

LVII. évfolyam 2013 * 1-108. OLDAL

1

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY

A MAGYAR HIGIÉNIKUSOK TÁRSASÁGA
TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZŐ FOLYÓIRATA

Index 25201

ISSN: 0013-2268

**A szerkesztőbizottság elnöke és főszerkesztő/Chairwoman of the Editorial Board and
Editor in Chief:***Dr. Páldy Anna PhD, MPH. mb. főigazgató főorvos helyettes OKI***Felelős szerkesztő/Editor in Charge:***Prof. Dr. med. habil. dr. techn. Dési Illés PhD, DSc***Nemzetközi szerkesztőbizottság/International Editorial Board:***Prof. Descotes, Jacques Georges, Poison Center & Pharmacovigilance Unit, Lyon, France**Prof. Mcke, Martin, European Centre on Health of Societies in Transition London School of Hygiene
and Tropical Medicine, London, UK**Prof. Sixl, Wolfdieter, Institut für Hygiene, Medizinische Universität, Graz, Austria***Hazai szerkesztőbizottság/National Editorial Board:***Prof. Dr. Eckhardt Sándor akadémikus**Prof. Dr. Balázs Péter PhD igazgató helyettes, SE Népegészségügyi Intézet**Dr. Bordás Imre PhD, főorvos, Kémiai Biztonsági Intézet**Prof. Dr. med. habil. Cseh Károly PhD, DSc egyetemi tanár, intézetigazgató, SE Népegészségügyi
Intézet**Dr. Melles Márta főigazgató, Országos Epidemiológiai Központ**Dr. med. habil. Ongrádi József PhD, egyetemi docens, SE Orvosi Mikrobiológiai Intézet**Dr. Paller Judit mb. országos tisztifőorvos**Assoc. Prof. Dr. med. habil. Turai István PhD, MPH. mb. OSSKI**Dr. Vezér Tünde PhD, egyetemi docens, SZTE Népegészségügyi Intézet**Technikai szerkesztő: Gera Imre, SZTE Népegészségügyi Intézet*

ÚTMUTATÓ AZ EGÉSZSÉGTUDOMÁNY SZERZŐI SZÁMÁRA

A lap célja: hazai és külföldi eredeti tudományos munkák; összefoglalók, továbbképző közlemények; esetismertetések; a MHT életéről szóló hírek publikálása. Közli a Fodor--Fenyvessy előadások szövegét; a Higiénikus Kongresszusokon elhangzott előadások összefoglalóit és egyes előadások teljes szövegét; az Ifjúsági Higiénikus Kongresszusok előadásainak tartalmi kivonatát, illetve legjobb előadásait.

Közread továbbá beszámolókat az MHT történetéről, kiemelkedő tagjainak életéről, munkásságáról; folyóirat-referátumokat, könyvismertetéseket, beszámolókat; egészségügyi témájú híreket a nagyvilágból, a szerkesztőségnek írott leveleket, valamint tájékoztat a népegészségügy fontos kérdéseiről.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának a joga a szerkesztőségnek, illetve a szerkesztőbizottságnak illeti. Ebben a munkában a szerkesztőséget felkért bírálók segítik.

A szerkesztőség fenntartja a jogot, hogy a kézirat szövegében a lap stílusához igazodva javításokat végezzen, ezek azonban nem érinthetik a munka tartalmát.

A szerzőket kérjük, hogy törekedjenek világos, tömör fogalmazásra. Ha valamely szakszóra megfelelő magyar kifejezés létezik, kérjük annak a használatát. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak magyar helyesírás szerint is írhatók.

Humánbiológiai vagy állatkísérletes vizsgálatnak minősülő munka esetén kérjük mellékelni az illetékes szakmai etikai bizottság hozzájárulását, ez szerepeljen a módszertani részben.

A kéziratokat e-mailben az egeszsegtudomany@gmail.com címre kérjük, a technikai kérdéseket és kéréseket az egtud-admin@higienikus.hu emailcímmre. A kézirat érkezhetsz Microsoft Word (DOC) formátumban, Rich Text Formárumban (RTF), amennyiben egyéb formátumot kíván a szerző használni, előzetesen kérjük érdeklődni az egtud-admin@higienikus.hu emailcímen.

Kérjük az alábbi információkat közölni a cikk elején: a közlemény címe; a szerzők teljes neve (dr. nélkül); a szerzők munkahelye, városnévvel, több szerző esetén jelöléssel, ki melyik munkahelyen dolgozik. Összefoglalás. 3-5 kulcsszó, az első szerző postai címe, telefonja, faxa, e-mailje.

Az IRODALOM összeállítása: A hivatkozások sorrendjében kérjük felsorolni, a szövegben az utalás (zárójelben arab számmal, normál méretben, nem indexben). Lehetőleg ne legyen több 25 hivatkozásnál, kivéve összefoglaló közleményt.

A hivatkozásban: szerzők neve háromnál több esetén és tsa., illetve et al. kiegészítéssel. A cikk vagy a könyvfejezet címe, a folyóirat nemzetközi rövidítése, évszám. kötetszám. cikk

első és utolsó oldalszáma. Könyv estén a fejezet szerzője, a fejezet címe, a könyv címe, (szerk., illetve ed., a könyv szerzője), kiadója, városa, évszám, első-utolsó oldalszám.

Példa: *Parsons P.A.*: Hormones *J. Appl. Toxicol.* 2000. 20. 103--112

Ludván M., Nagy I.: Egyéni védőeszközök. In: Munkaegészségtan (szerk: Ungváry György) Medicina Könyvkiadó. Budapest, 2004. pp. 176—201

Az angol összefoglaláshoz: szerzők neve (keresztnév, vezetéknev), munkahelye angolul, phone, fax, e-mail. Title, Abstract, keywords

A szöveg szerkesztése nem szükséges, a végleges forma a technikai szerkesztés folyamán minták, sablonok alapján fog kialakulni.

Az ábrákat – képek, diagramok, grafikák, táblázatok stb. – a szöveg után, sorban kérjük beilleszteni. Amennyiben megoldható, erősen javasolt az ábrákat külön állományban is elküldeni, egyesével elkülönítve, a forrásdokumentum mellékelésével (pl. Microsoft Excelben készült diagramot XLS formátumban, CorelDraw rajzot CDR formátumban, stb.).

Lehetőség van, igény szerint az ábrák, grafikák kép formátumban történő fogadására is, JPG, BMP formátumokban (ebben az esetben minimálisan 300 DPI felbontás javasolt), illetőleg Adobe Photoshop, illetve CorelDRAW állományok is küldhetők. Egyéb állományok esetén emailben – egtud-admin@higienikus.hu - kérjük előzetesen érdeklődni.

Kérjük a szövegben megjelölni az ábra kívánt helyét számozással, az ábra/táblázat cím, magyarázat magyarul és angolul szükséges, a mellékelt ábra is fentieknek megfelelően, egyértelműen legyen megnevezve (pl. 1. ábra <Az ábra címe>, IV. táblázat <A táblázat címe>).

Fotók, képek, egyéb grafikák szkennelése is a fenti minimum 300 DPI felbontással történjen, lehetőleg az eredeti példány alkalmazásával. Külön kérésre a szkennelés megoldható, ilyen igényeket az egtud-admin@higienikus.hu emailcímen kérjük jelezzék.

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY LVII. ÉVFOLYAM 2013.1.SZÁM
HEALTH SCIENCE VOL 57 NO 1 YEAR 2013

Tartalom

Contents

IN MEMORIAM

OBITUARY

Dr. Pápay Dénes	7
Dr. Virágh Zoltán	10

ORVOSTÖRTÉNELEM

MEDICAL HISTORY

NEVEN MATERLJAN, Prof. ANTE ŠKROBONJA:

Malaria tropica – a coincidence or the fatal fact within the US historical boundaries? Malaria tropica – véletlen vagy a végzetes tény az USA határain belül?	12
--	----

NAGY MAGYAR HIGIÉNIKUSOK XVIII.

GREAT HUNGARIAN HYGIENISTS XVIII

PROF. KÖTELES GYÖRGY:

Emlékezés Várterész Vilmosra	17
------------------------------------	----

EPIDEMIOLÓGIA

EPIDEMIOLOGY

PROF. BERENCSI GYÖRGY, KAPUSINSZKY BEATRIX, FARKAS ÁGNES, SZOMOR KATALIN, TAKÁCS MÁRIA:

A poliovírus 103 éve és a vírusjárvány felszámolásának utolsó eredményei. 103 years of poliovirus and the recent progress toward eradication of the epidemic	22
---	----

ÉLELMEZÉS HYGIÉNE

FOOD HYGIENE

PROF. DÉSI ILLÉS:

A húst szennyező baktériumok kimutatása. Húsok és húskészítmények mikrobiológiai vizsgálata.

Detecting meat contaminating bacteria. Microbiological testing of meat and meat products	35
--	----

TOVÁBBKÉPZÉS

CONTINUOUS EDUCATION

PROF. HUSZ SÁNDOR:

Poliszisztémás autoimmun betegek egészségügyi problémái (I. rész).

Hygienic problems of patients with polysystemic autoimmune diseases (part one) . 45

TÁRSADALOMORVOSTAN

SOCIAL MEDICINE

PÉNZES MELINDA, PROF. BALÁZS PÉTER:

Dohányzásellenes intézkedések hatékonyságának megítélése serdülők körében.

Adolescents' perceptions on the effectiveness of tobacco control policies.....57

EREDETI KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

(állatkísérletes – animal experiment)

OSZLÁNCZI GÁBOR, PAPP ANDRÁS, PROF. NAGYMAJTÉNYI LÁSZLÓ:
Intratracheálisan adott ólomtartalmú nanorészecskék idegrendszeri hatása patkányokon.

Nervous system effects of intratracheally applied lead nanoparticles on rats75

KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK

CONGRESS ABSTRACTS

TOX'2012: A MAGYAR TOXIKOLÓGUSOK TÁRSASÁGÁNAK ÉVES KONFERENCIÁJA.

TOX'2012: ANNUAL CONFERENCE OF THE SOCIETY OF HUNGARIAN TOXICOLOGISTS..... 92

A MEGJELENT ÍRÁSOK TARTALMÁÉRT A SZERZŐK A FELELŐSEK, AZ ÍRÁSOK NEM MINDEN ESETBEN TÜKRÖZIK A SZERKESZTŐSÉG ÁLLÁSPONTJÁT

IN MEMORIAM

OBITUARY

Megrendüléssel értesültünk két kiváló, tehetséges és nagyra becsült kollegánk, munkatársunk, barátunk elhunytáról. Halálukkal a megelőző orvostudományt, a közegészségügyi-járványügyi területet, a Magyar Higiénikusok Társaságát fájdalmas veszteség érte. Az alábbiakban utolsó tisztelet-adásként összefoglaljuk tevékenységüket, megemlékezünk sikeres szakmai életútjukról, pályafutásuk maradandó eredményeiről.

We are mourning our two dear colleagues and friends: *Dénes Pápay* MD. who had been director of the Hygiene-Epidemiology Station at County Szolnok, later director general of the National Institute of Public Health 1992-1998, afterward chief hygiene inspector of the country; and *Zoltán Virágh* MD., who worked at the Hygiene-Epidemiology Station of County Nógrád, later was Director of the Hygiene-Epidemiology Station of County Somogy, afterward head of Department of Settlement Hygiene at the National Institute of Public Health, editor of the public health journal *Egészségtudomány* (Health Science). We shall not forget them!

Dr. Pápay Dénes

Dr. Pápay Dénes, aki 1931. február 13-án született, 2012. december 27-én elhunyt. Hamvasztás utáni bucsuztatását a kőbányai Szt. László templomban tartották 2013. január 21-én. Hamvait Szolnokon helyezték örök nyugalomra 2013. január 23-án.

Dr. Pápay Dénes Szolnokon született. A Szegedi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett, summa cum laude minősítéssel, orvosi diplomát. Végzése után az Egyetem Mikrobiológiai Intézetében szeretett volna dolgozni, amelyre ígéretet is kapott, később azonban –valószínűleg politikai okokból – ezt visszavonták.

Pályájának kezdetén így, mivel a laboratóriumi munka vonzotta, 1955-től Szolnokon a megyei kórház központi laboratóriumában, majd a Szolnok Megyei közegészségügyi-

járványügyi Állomás laboratóriumában dolgozott. Szakorvosi képesítést klinikai és közegészségügyi járványügyi laboratóriumi vizsgálatokból, közegészségtan járványtanból, valamint társadalomorvostanból szerzett. Érdeklődése a közegészségügy-járványügy igazgatási oldalára vitte és a laboratóriumi főorvosi munkakörét 1963-tól KÖJÁL igazgatói beosztással cserélte fel

Tudományos és gyakorlati problémák iránti alkalmassága 1976-ban az Országos Közegészségügyi Intézetbe juttatta, ahol a Településegészségügyi Főosztály főosztályvezetőjeként és főigazgatóhelyettesként dolgozott. Itt új stílust, új vezetési formát alakított ki. Szerényen, módszeresen, céltudatosan funkcionális egységgé alakította a vezetése, illetve felügyelete alatt álló Településegészségügyi és a Higiénés Toxikológiai főosztályokat. Egységes rendszerbe helyezte a Településegészségügyi Főosztály osztályait: a levegő-, víz-, talajhigiénés, a klasszikus településegészségügyi munkát és szoros együttműködést alakított ki a Higiénés Toxikológiai Főosztállyal. Ennek eredményeképpen számos környezet szennyező anyagra állapítottak meg higiénés norma-értékeket. Itt azonban nem állt meg. Elindította a Pápa-Ajkai kutatási programot, amelyben sikerült megvilágítania, hogyan kell a szennyezett környezet és lakosság egészségi állapotának a mutatói között az összefüggéseket szemléltetni. A vizsgálat eredménye, az alumíniumkohóknak és a hőerőműveknek a lakosság egészségi állapotára gyakorolt hatása akkor - hazai és nemzetközi vonatkozásban - úttörő munka volt. Megállapításai, következtetései nemcsak helyállóak, korrektek, hanem hosszú időn át iránymutatóak voltak. Ez volt az első hazai komplex környezetegészségügyi – környezet-epidemiológiai kutatási program, amely

- utat mutatott a mai környezeti- és egészségkockázat értékelési gyakorlathoz,
- felhívta a figyelmet a környezeti expozíciós mérések fontosságára,
- a környezetegészségügyi vizsgálatok középpontjába tette a sérülékeny gyermekcsoportok vizsgálatát,
- elindította a települési környezet rendszeres hazai toxikológiai, ökotoxikológiai és mutagenitási vizsgálatát,
- jelezte a vizsgálatok minőségellenőrzésének szükségességét,
- igényelte az adatgyűjtési, feldolgozási, és értékelési rendszer folyamatos fejlesztését mind a populációs adatok, mind az egészségi állapotot jellemző paraméterek, mind a környezeti szennyezettség indikátoraira.

1984. és 1988. között az Egészségügyi Minisztérium Közegészségügyi-járványügyi Felügyeleti főosztályának a vezetője, közegészségügyi járványügyi főfelügyelő. 1981-1991. között az Állami Közegészségügyi Főfelügyelet vezetője, 1991-1997 között helyettes országos

tisztifőorvos. 1992-től 1997-ig az Országos Közegészségügyi Intézet, 1997-1998 az Országos Környezetegészségügyi Intézet főigazgatója

Főigazgatójaként 1992 és 1998 között az újabb és újabb környezetegészségügyi kérdéseket igyekezett rangsorolni oly módon, hogy mindenekelőtt az egészséget bizonyítottan veszélyeztető környezeti tényezők hatásának prevencióját, az azonnali intézkedéseket követelő feladatokat végezzék el, ezt kövesse a feltételezett egészségkockázati tényezők hatásának lehetőség szerinti megelőzése. A fentiek után kell lépéseket tenni a jólétet, az egészség megtartását biztosító környezet elérésére.

Szakirodalmi tevékenységet is kifejtett, 37 publikációja jelent meg. Könyvei is -- társszerzőkkel -- napvilágot láttak, mint például az 1976-ban kiadott. „A mezőgazdasági vegyszerek és a vegyszeres munkák biztonságtechnikája” című; és az 1987-ben készített: „A közegészségügyi és járványügyi hálózat és a Magyar Vöröskereszt együttműködésének a lehetőségei; továbbá az 1998-ban közölt „A Johan Béla Országos Közegészségügyi Intézet 70 éves működése 1927-1997. Szakmai működését az MTA Doktori Tanácsa „A Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat szerepe hazánk egészségügyi helyzetének megjavításában, különös tekintettel a környezeti ártalmakra” című disszertációja alapján 1996-ban az orvostudomány kandidátusává minősítette. Ugyancsak 1996-ban a *Szent-Györgyi Albert* orvostudományi Egyetem Doktori és Habilitációs Bizottsága „A környezet elszennyeződésének népegészségügyi jelentősége” című előadása alapján habilitálta.

Nagyszámú elismerésben volt része, megkapta, a közegészségügy érdekében kifejtett tevékenységéért, 1979-ben a Munka Érdemrend arany fokozatát, 2000-ben a Magyar Köztársaság kiskeresztje kitüntetését. 1983-ban elnyerte a Magyar Higiénikusok Társasága legmagasabb szakmai kitüntetését a *Fodor József* díjat. A szegedi egyetem 2005-ben aranydiplomában részesítette.

A preventív szemlélet erősítésére tevékenyen részt vállalt az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálatról szóló 1991 évi XI.-es törvény előkészítésében.

Számos tudományos folyóirat szerkesztő bizottságának, akadémiai és tudományos testületnek, társaságnak volt tagja.

Magával és munkatársaival szemben mindig igényes volt. A közegészségügy-járványügy iránti mintaszerű elkötelezettsége, személyes példamutatása, szerénysége, szorgalma, odaadása, hivatás-szeretete elismerést váltott ki. Személyét intézeti és országos tisztelet és megbecsülés övezte.

Emlékét megőrizzük.

Dr. Virágh Zoltán



Dr. Virágh Zoltánt, az OKI volt osztályvezető főorvosát türelemmel viselt, hosszan tartó, súlyos betegsége után, életének 70. évében, 2013. január 7-én érte a halál. Búcsúztatóját, a Református Egyház szertartása szerint, Budapesten, a Megyeri úti temető ravatalozójában tartották 2013. január 25-én.

Közegészségtan-járványtan szakorvos volt; először a Nógrád-megyei KÖJÁL Településegészségügyi Osztályán volt osztályvezető majd a Somogy megyei KÖJÁL igazgatója lett. Az 1990-es évek közepétől az OKI Településhigiénés Osztályán dolgozott környezet epidemiológus osztályvezetőként, itt faluhigiénés kutatásokban vett részt.

Több könyve jelent meg. 1993-ban látott napvilágot az „Egészségünkért” mely a természetgyógyászzal foglalkozott. Írt a penész egészségkárosító hatásairól is.

Egyik fő érdeklődési területe a környezeti károsító hatások okozta kockázatok elemzése volt, különös tekintettel a gyermekek egészségi állapotának befolyásolására, esetleges károsítására. E témáról készültek könyvei 2005-ben a „Védd egészségedet és környezetet”, tanácsok asztmás gyerekeknek és felnőtteknek, valamint a „Védd környezetet és egészségedet!”, mely a 7-11 éves magyarországi gyerekekről végzett felmérések eredményeinek az ismertetése. Az utóbbihoz hasonló terjedelmű kiadvány, amelyik a tudományos kutatások tapasztalatait és a környezet-egészségügyi vizsgálatok eredményeit adja közre, ennek előtte nemigen jelent meg. Értékeli azokat a válaszokat, amelyeket a szülők adtak több mint 200 kérdésre megközelítőleg 12 000 olyan családban, ahol az adott korcsoportba tartozó gyermeket neveltek. Megvilágítja a falvakban az ezredfordulón a gyermekeket érő lakótéri és életviteli, egészségi kockázatokat, elemzi a gyerekek légúti megbetegedéseinek, allergiás tüneteinek okait. Az értékelés objektív matematikai-statisztikai feldolgozással hívja fel a figyelmet az egészségkockázattal, illetve a védő hatással összefüggő tényezőkre. A téma vizsgálata folyamán értékes közlemények írásában, illetve számos kongresszusi előadásban vett részt.

Másik szenvedélye Fodor József életének kutatása és emlékének fenntartása volt. E tárgyban is könyve jelent meg, szerkesztette több együttműködő szerzővel együtt, 1993-ban, „Honoris causa” Fodor József születésének 150. évfordulójára.

Szakmai munkájáért a Magyar Higiénikusok Társaságától több kitüntetésben, elismerésben részesült. Megkapta a Fodor József-díjat 1994-ben, a Fenyvessy Béla-díjat 2002-ben és a Szendei Ádám emlékérmét 2005-ben.

Alapítványokban is dolgozott, így az MHT Egészségtudomány Alapítványban, valamint a Pro Higiéne Alapítványban.

Kiterjedt szakmai tevékenysége nem akadályozta meg, hogy munkálkodjon a társadalom érdekében, így aktívan részt vegyen a kaposvári református egyházkerület életében, ahol egy ideig presbiter is volt. 1999-ben Lórántffy Zsuzsanna emlékérmét alapított néhai szülei, valamint az általa nagyon tisztelt fejedelemasszony emlékére. Ezt olyanok kapják meg, „akik munkájukkal a kaposvári Lórántffy Zsuzsanna Református Iskola rangjának erősítését szolgálják, s akik a gyermekek tudás-oktatásáért és keresztyén életre való felkészítéséért személyes áldozatot vállalnak”.

Harminc éven át feleségével együtt szorosán kötődtek Tapolcához. 2011-ben ezért kopjafát, történelmi emlékoszlopot adományoztak a városnak, melyen a magyar történelem jelentős eseményei jelennek meg.

Az "Egészségtudomány" szerkesztősége és szerkesztőbizottsága a folyóirat egykori felelős szerkesztőjét gyászolja benne, aki több mint tíz éven keresztül nem lankadó buzgalommal, odaadással és hittel készítette magas színvonalon a lapot, minden nehézséget és akadályt leküzdve, harcolva is, ha a gazdasági kényszer megkövetelte. A jelenlegi szerkesztőség igyekszik az ő szellemében folytatni a lap megjelenését.

ORVOSTÖRTÉNELEM

MEDICAL HISTORY

Malaria tropica - a coincidence or the fatal fact within the US historical boundaries?**Malaria tropica – véletlen vagy a végzetes tény az USA határain belül?**NEVEN MATERLIJAN¹, PROF. ANTE ŠKROBONJA²¹Croatian Scientific Society for the History of Health Culture, Rijeka, Croatia²History of Medicine, Univ. Rijeka School of Medicine, President of the Croatian Scientific Society for the History of Health Culture, Rijeka, Croatia

Abstract: the introductory lines recall the role of infectious diseases' epidemics in the past highlighting malaria and its consequences. What follows is the account of the incidence of malaria in the new world, where plasmodium vivax, the agent of malaria tertiana was brought by european colonizers. Later on black slaves from africa brought plasmodium falciparum, or the agent of malaria tropica. While plasmodium vivax spread across the North American continent, plasmodium falciparum reached as far as the 35th parallel, or the approximate boundary of the southern and northern states. The paper puts forward the hypothesis that malaria tropica had an indirect impact on the division into the American North and South, with all the ensuing social, economic, and political consequences. The hypothesis may provide an explanation for the queries about the beginning as well as the aftermath of the American Civil War. In conclusion the authors question the developmental prospects of the USA and the pace of its transformation into the world's industrial and military superpower.

Key words: History of medicine, 16th-19th century, malaria, USA, American Civil War;

Összefoglalás: A bevezetés viszaidézi a fertőző betegség epidémiák multban játszott szerepét, kiemelve a maláriát és következményeit. Ezt követi a beszámoló malária incidenciájáról az Uj Világban, ahová a plasmodium vivaxot, a malária tertiana okozóját európai gyarmatosítók hurcolták be. Később az afrikai fekete rabszolgák behurcolták a plasmodium falciparumot, a malária tropica okozóját. Míg a plasmodium vivax szétterjedt az észak-amerikai kontinensen, a plasmodium falciparum a 35. szélességi fokig jutott, hozzávetőleg a déli és északi államok határáig. A cikk felveti a hipotézist hogy a maária tropicanak közvetett befolyása volt az amerikai Észak és Dél szétválására, és az összes ezt követő szociális, gazdasági és politikai következményekre. A feltételezés magyarázatot adhat az amerikai polgárháború kezdetére valamint az utóhatására. Befejezőként a szerzők megvitatják az USA fejlődési kilátásait és az átalakulásának a lépéseit a világ ipari és katonai szuperhatalmává

Kulcs szavak: orvostörténelem, XVI-XIX. század, malária, USA, amerikai polgárháború

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY

HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett:

Arrived:

Elfogadva:

Accepted:

57/1 12-16(2013)

57/1 12-16(2013)

2012 november 25

November 25 2012

2012 december 10

December 10 2012

Prof. ANTE ŠKROBONJA MD, PhD.

Croatian Scientific Society for

the History of Health Culture

Brace Branchetta 20

HR-51000 Rijeka, Croatia

e-mail: anteskrobonja@yahoo.com

Introduction

Although official history has often relativized the role of diseases in the local and particularly general historical development, it is certain that epidemics among populations or armies, as well as diseases of influential individuals have played an exceedingly important role in the flow of history. But while the waves of traditional epidemics of infectious diseases (even the pandemics of 'black death' in the 14th century, syphilis in the 16th century, or cholera in the 19th century) swept over smaller or larger areas and took their toll, endemics which were persistent in the particular area were drastically slowing down or preventing life of the local population. Malaria sets the best example of this. It proved fatal for numerous army leaders and conquerors, ranging from Alexander the Great to the colonizers' expeditions in the tropics. There are many cases in which the environmental change into swampy soil adequate for the development of anopheles led to the annihilation of the cities with longish history.

The proper example is the city of Dvigrad (Ital. Due Castelli) in Istria in Croatia that had coped with several epidemics of the plague or the like from antiquity, but life ceased there in 18th century, after the adjacent river had changed its course and gave way to the fatal swamps (1). On the other hand, many swampy areas were brought to life by the effective land-reclamation and eradication of mosquitoes. We should show reverence for more than three billion people having been killed by malaria up to the present day when malaria has been practically eradicated in many countries. It is certain that there are many unrecognized or insufficiently estimated events of the past on which malaria had a direct or indirect impact, or which diversely correlate with malaria.

Malaria in the New World

This paper is based on the hypothesis that malaria brought from Europe and Africa correlated not only with some of the crucial events in the course of the 19th century on the North American continent, but also that malaria tropica might have indirectly predetermined some of the decisive American divisions, and consequently the American Civil War.

Thanks to historical surveys (2) and the surveys done in the native populations of both Americas (3), we can say with a high degree of probability that malaria was not existent in the New World up to the end of the 15th century, when it was brought by the seamen who had joined Christopher Columbus's expeditions. Thus the autochthonous Anopheline mosquitoes became vectors in the spreading of a new disease among local population, which had not acquired any immunity to malaria.

In the following expeditions in the course of the 16th century, a sort of 'American holocaust' came to pass. Ten to thirty million MesoAmerican Indians are approximated to have died of infectious diseases, or weapons brought to America by the Europeans (3). As

early as in 1522 bishop Bartolomé de Las Casas stated in his renowned work *The Devastation of the Indies: A Brief Account* that over forty years more than 12 million native Indians fell victims to Spanish terror (4).

The Europeans brought malaria to the New World, and it was *Plasmodium vivax* malaria or malaria tertiana having been spread in Europe for a long time. It was present in Spain, Portugal, Italy, the Netherlands, and Britain, i.e. in the countries that had recruited explorers and conquerors.

Ruthless exploitation of the largest scale turned into one of the most atrocious genocides and culturocides in the history. The population of the native MesoIndians had been decreased due to hard work and new diseases; therefore, the colonizers decided to import new labour - the black slaves from Africa, on the recommendation of bishop Las Casas himself (5).

Drastic demographic changes that followed were accompanied by several new morbidogenic phenomena, so that besides the remaining natives white people were also getting sick and dying of malaria. Only much later would it be clear that it was caused by the fact that African slaves had brought to America a far more dangerous parasite, *Plasmodium falciparum*, the agent of malaria tropica (3). And while the Europeans had been coping with 'their' malaria tertiana and its agent *Plasmodium vivax*, on encountering the new agent of the disease they remained helpless for quite a long time.

Plasmodium vivax had a very little impact on the health of black slaves imported from Africa because about 95% sub-Saharan Africans suffer from Duffy's syndrome, or erythrocytic cell wall antigen deficiency. Without this antigen in the erythrocytic cell wall, *Plasmodium vivax* simply cannot find its way to the interior erythrocyte; therefore, the carriers of this syndrome are completely immune to *Plasmodium vivax* and they cannot be affected by malaria tertiana, even if the *Plasmodium vivax* parasite enters their blood by transfusion. Black people were completely immune to malaria tertiana in the new conditions, or they had a partial, acquired immunity to malaria tropica (3). Native Indians had practically no immunity whatsoever to any type of malaria, and as early as in the 1640s white people started using quinine, the first effective drug against *Plasmodium*.

Malaria tropica in the United States

Malaria tropica was brought to North America, that is to say to the former English colony of South Carolina in the 1680s, by means of African slaves imported there as labour. The detrimental effect of malaria tropica is validated by the colonial records of the time that register 2883 funerals and 863 christenings. The eighteenth-century English proverb justly said: 'If you want to die quickly, go to Carolina.' The proverb was true as about 86% of white people died before the age of twenty (3).

During the following century malaria tropica spread across the remaining English colonies in North America, in the areas with the adequate climatic conditions, i.e. hot and humid climate.

In the meanwhile the conflicts between English colonial masters and white American settlers sharply intensified to culminate in the war between 1776 and 1783, which resulted in the separation and independence of thirteen new American states. Newly-fledged states were coping with varied economic, political and medical problems, and they all justified slavery within their territories (6).

Over several decades slave-holding became less profitable due to the technological advancement in the Northern states, so that the importation of black slaves gradually decreased. In the South the need for cheap black labour was increasing (7). The reasons for the growth of black labour were not so much motivated by the increase of work load as by the lack of labour due to the high rate of incidence and mortality caused by the imported *Plasmodium falciparum* malaria. On the other hand, a more benign *Plasmodium vivax* imported from Europe was prevalent in the Northern states. This can be confirmed by the fact that unless the disease is cured 5% or less of the infected die of malaria tertiana attacks, while deaths from malaria tropica attacks amount to 20-40% (3,8).

One of the crucial factors in the spreading of malaria tropica is air temperature. *Plasmodium falciparum* develops in the mosquito at temperatures above 18 degrees Centigrade, and if night temperatures drop to lower levels, the development of *Plasmodium* in the mosquito ceases; consequently, *Plasmodium falciparum* thrived and developed in the American South, i.e. south of the 35th parallel, where the conditions for its development were optimum. Only in the extremely hot Summers this boundary moved north, but not farther than the 38th parallel (3).

Due to the fore mentioned reasons, and thanks to their partial, acquired immunity, the black people living in the area of *Plasmodium falciparum* incidence, i.e. south of the 35th parallel, could work in the fields in the hottest months of August and September. Harvest time was the period with the largest incidence of malaria attacks. The number of black slaves in the American South continually increased and the racial structure of the population changed, so that in 1860 more than three million, or the third of American South population of nine million were black. The North of the USA had the population of eighteen million, the majority of them white (7).

When Abraham Lincoln, who was strongly opposed to slavery, was elected the President of the United States of America in 1860, the South started seething. South Carolina (accidentally the state to which malaria tropica had been firstly brought), proclaimed independence and separated from the Union, along with the states of Mississippi, Florida,

Alabama, Georgia, Louisiana and Texas. After the Civil War had begun in 1861, Arkansas, North Carolina and Virginia followed their example, while Kentucky proclaimed its neutrality. During the Civil War that lasted up to 1865 more than 600, 000 soldiers perished on both sides. The heavy casualties resulted not only from the use of advanced weaponry (rifled guns and cannons, mechanical machine-guns, ironclads, sea and land mines, submarines etc.) but, unfortunately, from the relatively old-fashioned, deficient and inadequate medical corps that fell short of the new conditions of warfare. The regular wartime provision of its armed forces brought the Union an unprecedented industrial development that would have otherwise taken at least half a century. (7,9).

Instead of a discussion or conclusion

The Civil War was not caused by malaria, nor it eventually had any direct impact on its outcome. It was an inevitable conflict of the two groups of states, or the clash of the two social, economic and political conceptions whose geographical boundaries had markedly (could it be said only accidentally?) overlapped with the Northern incidence boundary of *Plasmodium falciparum*, the agent of malaria tropica. If *Plasmodium falciparum* had spread farther to the North, or if the Southerners had successfully coped with the disease, it could have influenced further economic and political development of the United States. We believe that this hypothesis poses a dilemma about the beginning as well as the aftermath of the American Civil War. Would the United States have become the industrial and military superpower any earlier, or later?

P.S. Malaria was eradicated in the USA not earlier than 1950 due to the considerable investment on the part of the state as well as to the unfailing endeavours of medical authorities.

REFERENCES IRODALOM

1. Čehić, M., Karabajić, M.: *Dvigrad*: -Where Medicine Failed In Croatian, In: Rašajski, R. (ed). Proceedings of the 2nd Scientific Congress. Naučno društvo za historiju zdravstvene kulture Jugoslavije, Vršac: 1970. pp. 181-185
2. Bolle, F.: *Mensch und Mikrobe*, Safari-Verlag Berlin, 1962. pp. 48-50
3. Humphrey, M.: *Malaria Poverty. Race and Public Health in the United States*, The John Hopkins University Press Baltimore, 2001. pp. 8-18
4. Las Casas, B.: *The Devastation of the Indies. A Brief Account*, John Hopkins University Press Baltimore, 1974. pp 33-89
5. Descola, J.: *Les conquistadors*, Librairie Arthème Fayard Paris, 1954. pp. 384-389
6. Oppitz, O.: *United States of America In Croatian*. Pomorska enciklopedija, tom VII Maritime Enciclopedy, vol. 7, Grafički zavod Hrvatske Zagreb, 1961. pp. 164-165
7. Catton, B.: *The Civil War*, Houghton Mifflin Company Bostn, 1988. pp. 6-161
8. Schlagenhauf, P.: *Travelers Malaria*, BC Decker Inc Hamilton London, 2001. pp 33-39
9. Young P.: *The Fighting Man*, Orbis Publishing Limited London, 1981. pp. 135-149

NAGY MAGYAR HIGIÉNIKUSOK XVIII.
GREAT HUNGARIAN HYGIENISTS XVIIIEmlékezés Várterész Vilmosra
Remembrance of Vilmos Várterész

PROF. KÖTELES GYÖRGY

Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, Budapest

„Frédéric Joliot-Curie” National Research Institute for Radiobiology and Radiohygiene.

Összefoglalás: 40 éve hunyt el Dr. Várterész Vilmos a szervezett, intézményes sugárbiológiai és sugáregészségügyi kutatások meghonosítója.

Kulcsszavak: Várterész, sugárbiológia, sugáregészségügy

Abstract: Dr. Vilmos Várterész died 40 years ago. He was the founder of institutional research of radiobiology and radiohygiene in Hungary.

Key words: Várterész, radiobiology, radiohygiene



1. ábra: Dr. Várterész Vilmos (1917–1972)

Fig. 1: Dr. Vilmos Várterész (1917–1972)

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY
HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett:

Submitted:

Elfogadva:

Accepted

57/1 17-21(2013)

57/1 17-21(2013)

2012. február 1

February 1 2012

2012. február 6

February 6 2012

KÖTELES GYÖRGY

1075 Budapest, Pf. 101

tel: 20 3582720

e-mail: koteles@osski.hu

A mesterséges és természetes ionizáló sugárzások felfedezése óta az ezek biológiai hatásaival foglalkozó tudományágak –a sugárbiológia és sugáregészségtan– a közegészségtan részei lettek. Az alkalmazások széles köre –a gyógyítótól a gyilkos háborús hatásokig– megkövetelte, hogy a sugárbiológiai kutatások egy sajátos pályán, a párhuzamosan fejlődő biológiai szakágakkal összefüggésben haladjanak. Az évek – évtizedek során kiderült, hogy kölcsönhatások is vannak egymás javára. Hazánkban 2012-ben két jelentős évfordulóra emlékezhetünk, melyek összefüggenek és a hazai sugárbiológiai kutatások rendszerét megalapozták. Nevezetesen 40 éve hunyt el

Dr. Várterész Vilmos és 55 éves az általa megálmodott és megalapított kutató Intézet, mai nevén az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet.

Várterész Vilmos 1917. augusztus 24-én született Hunyaddobrán és 1972. május 24-én halt meg Budapesten. A gyergyószentmiklósi születési és halotti anyakönyvek alapján a Várterész nevet a leggyakoribb örmény családnevek között sorolják fel. Orvosi oklevelet a Debreceni Egyetemen szerzett 1942-ben. Már hallgatóként Went István professzor irányítása mellett az Egyetemi Élettani Intézetben dolgozott.

1942-től 1955-ig a budapesti Eötvös Lóránd Rádium és Röntgen Intézetben, illetve az abból alakult Országos Onkológiai Intézetben segédorvos, majd 1953-tól osztályvezető. 1957-től 1972-ig az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és sugáregészségügyi Intézet igazgatója volt. Az orvostudományok kandidátusa fokozatot 1959-ben szerezte.

Legkorábbi kutatómunkájában, az abban az időben a legnagyobb érdeklődést kiváltó témákat, a vérképzés, a plazma térfogat, a folyadéktér, az enzimek változásait tanulmányozta ionizáló sugárzás hatására. Első közleményeit 1951-ben publikálta (1).

Néhány példa kiemelkedő közleményeiből, amelyekkel a széleskörű diszciplína jelentőségére is rámutatott, amelyek a '60-as évektől kezdődően jelentek meg. Ő szerkesztette és társszerzőkkel együtt írta az első magyar nyelvű „Sugárbiológia” könyvet, amely a Medicina Könyvkiadó gondozásában jelent meg 1963-ban (2). A könyv német nyelvű fordításban 1966-ban került forgalomba az Akadémiai Kiadó közreműködésével (3). 1967-ben adta ki az OSSKI 10 éve című kötetet (5). A '70-es évek elején számos közleményében a sugárbiológia, a radioizotópos diagnosztika és terápia alapjait tárgyalta, valamint javaslatokat dolgozott ki a népesség sugárterhelésének csökkentésére (4, 5, 6, 7, 8), csak hogy néhány példát említsek.

A kultúrtörténelemben vannak, akik újat alkotnak és vannak, akik ehhez a körülményeket teremtik meg akár elméletileg, akár gyakorlatilag, módszerekkel, technikákkal, szervezéssel. Nehéz eldönteni, hogy mi a fontosabb, hiszen a kutatók egymás vállán állnak. Ő is így volt.

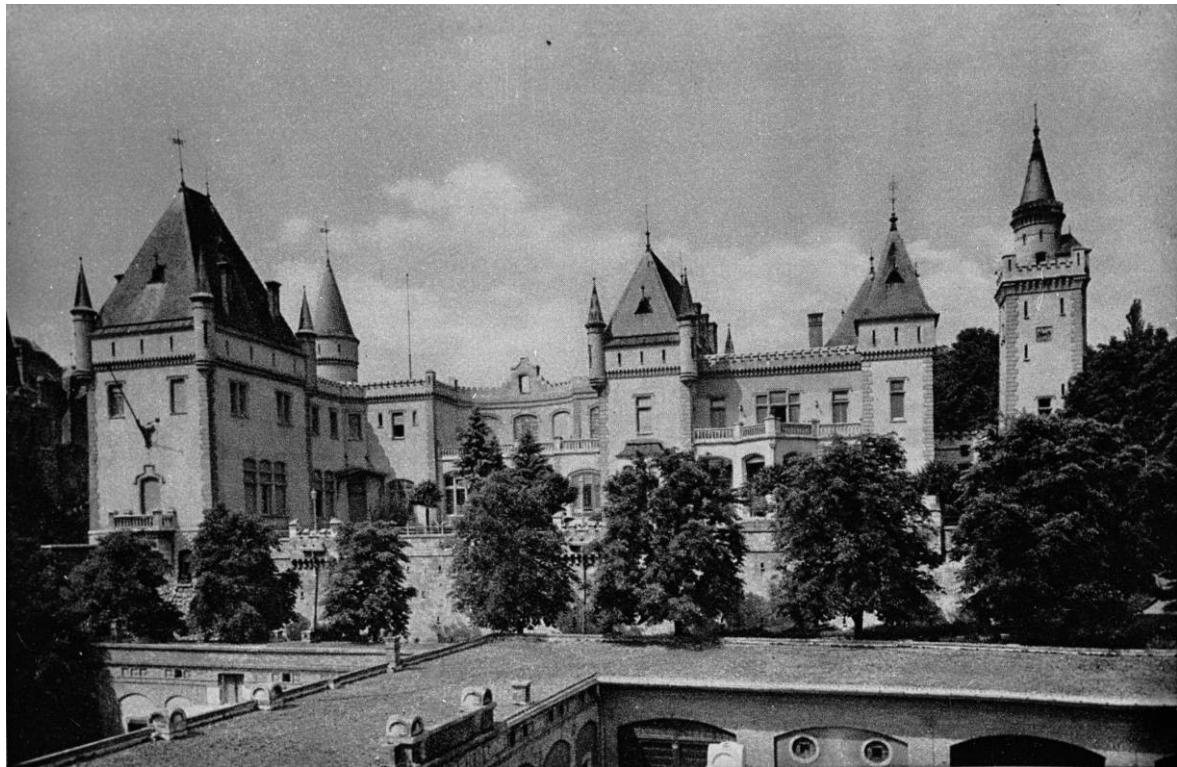
Fő művének a hazai sugárbiológiai kutatásoknak összefogott otthont adó intézet megalapítását tekintjük. Az Intézet szerkezetét a tudományág multidiszciplinaritásának megfelelően szabta meg. Fizikai, morfológiai, biokémiai, immunológiai, kórélettani osztályokat szervezett, megteremtve az alapot a későbbi főosztályos szerkezetnek, amely a sugárbiológiára, sugáregészségügyre, az orvosi izotópalkalmazásra, valamint a nem-ionizáló sugárzások sugárbiológiájával foglalkozó főosztályokra tagolódott.

A kor követelményeinek megfelelően –a politikai hidegháború éveiben– szoros kapcsolatot létesített a polgári és katonai kutatók között, s az Intézetben alakította ki a kezdetben a sugárvédő vegyületek kutatásában jelentős eredményeket elért Farmakológiai Osztályt, mely az Intézet „katonai” osztálya volt.

Az Intézetet a kormány 1954. évi határozata értelmében az Egészségügyi Minisztérium alapította 1957. január 1-én Központi Sugárbiológiai Kutató Intézet néven. Alapvető feladatául jelölte meg, hogy „tanulmányozza azokat a sugárbetegségeket (atombetegségeket) és gyógyításukat, amelyek az atomenergia békés és hadi célokra való felhasználása, valamint a radioaktív izotópok egyre kiterjedtebb alkalmazása folytán egyes személyeken vagy embercsoportokon előállhatnak”. A kormány határozata alapján az egészségügyi miniszter 1959. január 1-ével az Intézet nevét „Frédéric Joliot-Curie” Központi Sugárbiológiai Kutató Intézetre változtatta.

A nemzetközi és hazai körülmények változása, s főleg a hazai atomenergetikai program elindulása következtében az Intézet feladatköre egyre bővült, előbb a sugáregészségügyi kutatási és gyakorlati tevékenység országos irányításával és végrehajtásával, beleértve a munkahelyi és környezeti sugáregészségügyi feladatokat, majd radioaktív gyógyászati készítmények kutatásával és fejlesztésével. Az újabb feladatok elvégzése és a közegészségügyi intézetek profiltisztítása érdekében az Intézethez csatolták az Országos Munkaegészségügyi Intézet Sugáregészségügyi Osztályát, az Országos Röntgen és Sugárfizikai Intézet Sugárfizikai Osztályát, az Országos Közegészségügyi Intézet Higiénés Radiológiai Laboratóriumát. Az így létrejött Intézet nevét az egészségügyi miniszter 1963-tól Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézetre (OSSKI) módosította, amely azóta változatlan. Így az Intézet 1970-től kezdve az ország sugáregészségügyi szakmai központjává vált. Később 1984-ben az Intézet bázisán alakult meg az Orvostovábbképző Egyetem, későbbi nevén Hajnal Imre Egészségtudományi Egyetem Sugárbiológiai és Sugáregészségtani Tanszéke.

Az első igazgatónak, Várterész Vilmosnak 1954-től kezdve igen nagy erőfeszítéseket kellett tennie ahhoz, hogy a romos állapotú Törley-kastélyt laboratóriumokkal, műszerszobákkal, irodákkal ellátott intézeti épületté szervezze.



2.ábra: *A Törley-kastély még in floribus*

Fig. 2: *The Törley-palace*

Az Intézet munkájának, hazai és nemzetközi tekintélyének, eredményeinek viszonylag gyors kialakításához jelentősen hozzájárult Várterész Vilmos egyénisége, szervezői képessége. A nyugodt, indulatait inkább magába fojtó vezetőtípushoz tartozott. Szerény, mosolygós modorában hatásosan rendezte az esetleges konfliktusokat. Gyakran látogatott a laboratóriumokba, meg-megállt, érdeklődött a folyó munkák eredményei iránt. „Hagyott dolgozni”.

Szervező tevékenysége széleskörű szakmai és hivatali kapcsolatain keresztül vált eredményessé. Funkciói voltak az Egészségügyi Minisztériumban, az Országos Atomenergia Bizottságnál, s szoros kapcsolatot tartott a Honvédelmi Minisztériummal és intézményeivel. Mindezek révén sikeresen építette fel az Intézet munkatársi gárdáját, küldte őket külföldi tanulmányutakra ösztöndíjasokként. Olyan nemzetközi kapcsolatokat épített, melyek révén az Intézet rendszeresen részt vett nemzetközi és hazai kongresszusokon, s hazánkba is szívesen látogattak külföldi kutatók, tudósok.

Kapcsolatrendszere az Intézet átlagon felülően jó anyagi ellátottságához, korszerű felszerelés, műszerek beszerzéséhez is hozzájárult.

Korai –55 évesen– halála a szakterület igazi vesztesége volt.



3. ábra: Az OSSKI fennállásának 50. évfordulóján kiadott emléklakett (Kubászova Tamara alkotása)

Fig. 3: Commemorative plaque issued at the 50th anniversary of the National Institute for Radiobiology and Radiohygiene. (Art-work of Tamara Kubasova)

IRODALOM

REFERENCES

1. Várterész V.: Publikációk: <http://www.osski.hu/publikaciok/VartereszVilmosdr>
2. Várterész V.: (szerk.): Sugárbiológia, Medicina Kiadó, Budapest, 1963.
3. Várterész V.: Strahlenbiologie, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1966.
4. Várterész V.: Az ésszerű sugárvédelem biológiai alapjai. Radiol. Közl. 1967. 4, 87-93.
5. Várterész V.: (szerk.): Az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet tíz éve, Medicina Kiadó, Budapest, 1967.
6. Várterész V.: A sugárbiológiai kutatások helyzete hazánkban, Magyar Tudomány 1964. 9, 624.
7. Várterész V.: Javaslatok a népesség sugárterhelésének csökkentésére, Magyar Radiológia 1972. 24, 293-295.
8. Várterész V.: Sugárbiológia és hygiene. A radioizotóp diagnosztika és therapia elvi alapjai, A gyakorló orvos enciklopédiája, szerk.: Trencsényi T., Medicina Kiadó, Budapest 1973. majd 1978.

EPIDEMIOLOGIA

EPIDEMIOLOGY

A poliovírus 103 éve és a vírusjárvány felszámolásának utolsó eredményei*

103 years of poliovirus and the recent progress toward eradication of the epidemic**

PROF. BERENCSI GYÖRGY, KAPUSINSZKY BEATRIX, FARKAS ÁGNES, SZOMOR KATALIN, TAKÁCS MÁRIA.

Országos Epidemiológiai Központ, Virologiai Főosztály, Budapest,

National Center of Epidemiology, Division of Virology, Budapest

*Előadás a poliomyelitis világnap alkalmából, 2012 október 24.-én

**Lecture on the world-day of poliomyelitis, 24th October 2012

Összefoglalás: A poliovírusokat 103 évvel ezelőtt *Karl Landsteiner* fedezte fel Bécsben. A WHO a globális felszámolás tervét 1988-ban határozta el, amikor évente mintegy 350 ezer bénulással járó megbetegedés fordult elő a világon. Európa 2002 óta mentes a betegségtől. Magyarországon a legutolsó vad vírust 1971-ben izolálták egy betegből. A legutolsó védőoltáshoz társuló bénulás 1992-ben fordult elő Magyarországon, amikor gyermekek első vakcinaadagját sikerült az emelt mennyiségű elölt vírust tartalmazó *Salk* vírusadagra kicserélni. A betegség felszámolását 2004-től sikerült meggyorsítani a *Bill & Melinda Gates* Alapítvány anyagi támogatásával. Sajnos a cirkuláló vakcina-eredetű poliovírusok (cVDPV) már 15 járványt okoztak olyan lakosságcsoportokban, ahol a lakosságnak csak kisebb százaléka volt beoltva. Ez az oka annak, hogy az Európai Unióban 2006 óta már kizárólag elölt, *Salk* védőoltást alkalmaznak. Ennek a döntésnek az lehet a kockázata, hogy megnő az I-es típusú cukorbetegségek gyakorisága, amit a nem-polio enterovírusoknak az „antigén mimikrije” hoz létre és aminek Magyarországon is megkétszereződött a gyakorisága az elmúlt évtizedben mert az élő *Sabin* vakcina interferáló hatása elmarad. Lehet, hogy az optimális vakcinációs skéma az lenne, ha a gyermekek egy vagy két elölt vakcinaadag után a többi emlékeztető oltást a *Sabin* vakcinával kapnák meg. Ez valószínűleg a cVDPV járványok kialakulását is gátolná a trópusi országokban. Mindenesetre az oltási fegyelmet mindenképpen fenn kell tartani, mert a világ nagy részén még jelen van a vad vírus és élő védőoltást alkalmaznak. 2011 január 12 is egy mérföldkő a betegség felszámolása során, mert azóta egész Indiában nem fordult elő a betegség.

Kulcsszavak: poliovirus, *Salk*, *Sabin*, élő vírus vakcina, elölt vírus vakcina, cVDPV

Abstract: Polioviruses have been discovered 103 years ago by *Karl Landsteiner* in Vienna. The WHO initiative of the global eradication was decided in 1988, when about 350 thousands of paralytic diseases occurred in the world yearly. Europe became free of the disease in 2002. The last wild virus was isolated from a patient in 1971 in Hungary. The last vaccine-associated paralysis occurred in Hungary in 1992, when the first oral poliovirus dose has been replaced by the inactivated *Salk* vaccine of enhanced virus content. The eradication process has been accelerated by 2004 with the financial support of the *Bill & Melinda Gates* Foundation. Unfortunately the circulating vaccine-derived polioviruses (cVDPV) have caused already 15 epidemics among populations of low vaccination history. Therefore, only killed *Salk* vaccine has been introduced in the European Union since 2006. The risk of this decision might be the increase of the frequency of type I diabetes illnesses which is caused by the antigenic mimicry of non-polio enteroviruses and has doubled during the last decade in Hungary because of the lack of interfering effect of the live *Sabin*'s vaccine. One may speculate, that the optimal vaccination scheme would be the combination of *Salk* and *Sabin* vaccines, i.e. after one or two doses of killed virus the revaccinations could be performed using the cheaper *Sabin*'s live vaccine. Such a composition would probably prevent the formation of cVDPV epidemics in the tropical countries and prevent the increase of the frequency of type I diabetes, too. It has to be emphasized, however, that the optimal vaccination discipline has to be sustained, since a considerable part of the world is still infected with wild poliovirus and uses live vaccination. The 12th of January, 2011 is the last

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY 57/1 22-34(2013)
HEALTH SCIENCE 57/1 22-34(2013)
Közlésre érkezett: 2012 november 25
Submitted: November 25 2012
Elfogadva: 2012 december 28
Accepted: December 28 2012

PROF. BERENCSI GYÖRGY

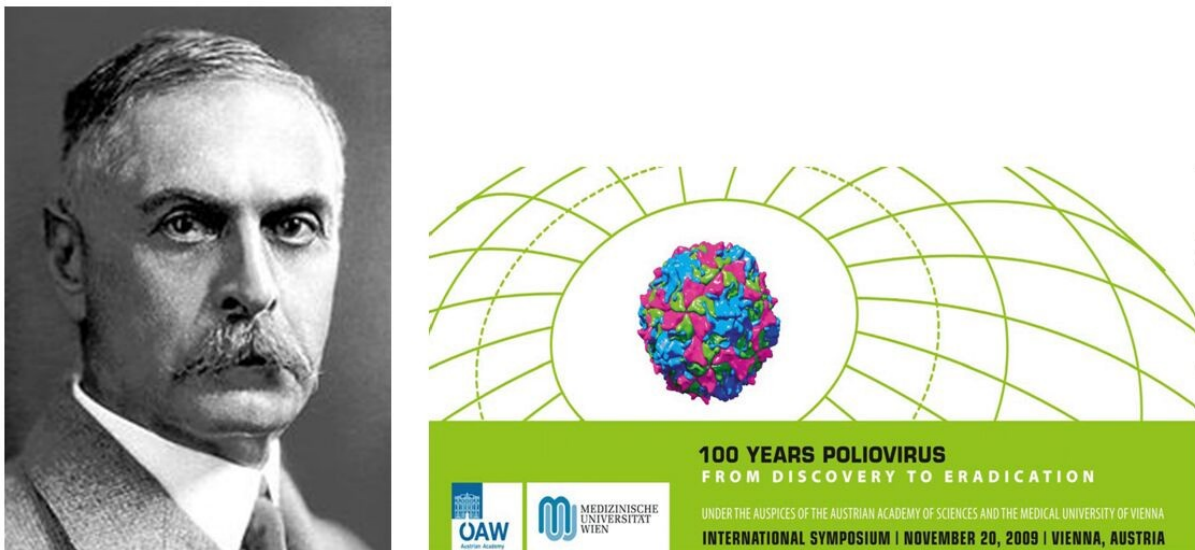
OEK Budapest H-1097
Gyáli u 2-6
e-mail: berencsi.gyorgy@gmail.com

mileston in the history of the eradication of the disease, since than the last paralysis occurred on the Indian Subcontinent.

Key words: polio virus, Salk, Sabin, live virus vaccine, inactivated virus vaccine, cVDPV

Bevezetés

A poliovírust 1909-ben *Karl Landsteiner* úgy fedezte fel, hogy a gyermekbénulásban (*Heine-Medin*) betegségben szenvedő betegek mintáit Rhesus majmokba oltotta át, amelyek megbénultak (1). Ő fedezte fel az emberi ABO vércsoportokat, aminek köszönhetjük, hogy az első vérátömlesztést végre lehetett hajtani. Eredményeiért 1930-ban Nobel díjat kapott, miután felfedezte az Rh vércsoportot is (2, 3). A vírus felfedezésének centenáriumát a Bécsi Orvostudományi Egyetem 2009 november 20-án tudományos ülés keretében ünnepelte meg. Az összejövetelen az Egészségügyi Világszervezet (WHO), az Amerikai Fertőző Betegségek Központja (CDC) és a nemzeti referencia laboratóriumok munkatársai vettek részt (1. ábra).



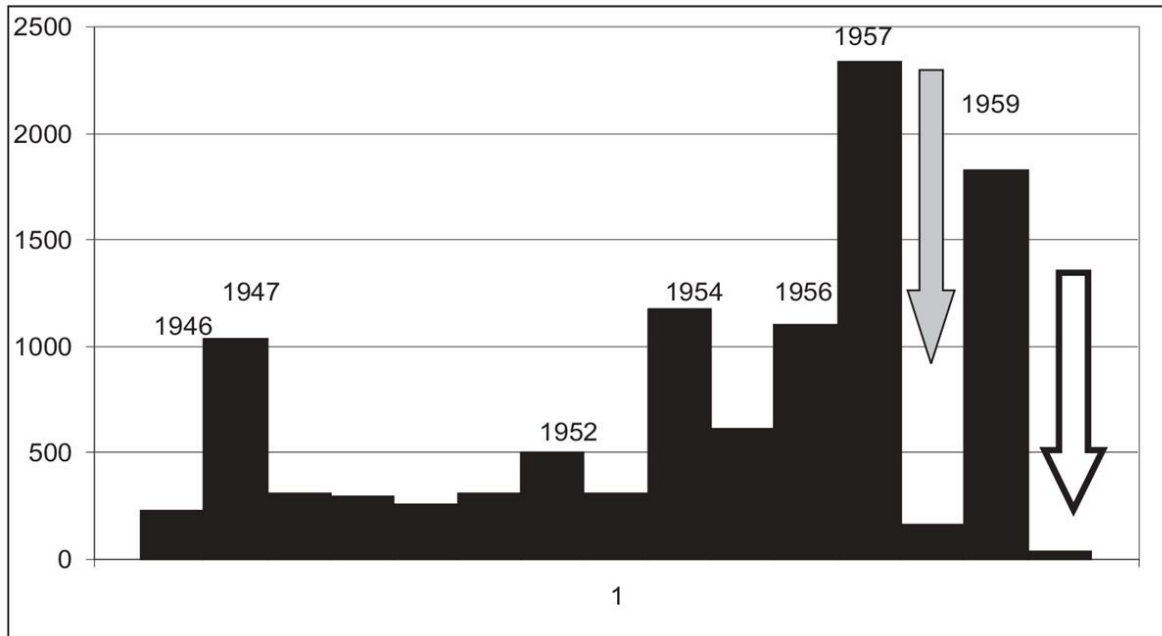
1. ábra: *Karl Landsteiner (1868-1943) a felfedező és a végleges felszámolás reménye.*

Fig. 1: *Discoverer of poliovirus Karl Landsteiner (1868-1943) and hope of global eradication.*

Az Országos Közegészségügyi Intézet megalapítása, amelyet a *Rockefeller* Alapítvány anyagi támogatásával *Johan Béla* vezetésével sikerült megvalósítani 1927-ben, lehetővé tette, hogy a fertőző betegségek nyilvántartása kiterjedjen az egész országra. 1932-től vált lehetővé az adatok nyilvántartása. A bénulással járó *Heine-Medin* megbetegedések 1932 és 1942 között (11 év alatt) mintegy 5000 gyermeket érintettek (Jelentések az Országos Közegészségügyi Intézet Működéséről 1930-tól 1960-ig).

A háborús években a járványügyi nyilvántartás átmenetileg bizonytalanná vált, majd 1946-tól helyreállt a munka korábbi precizitása. A háborús népmozgások, a menekültek, a német és az orosz hadsereg tevékenységei valamint a higiéné rosszabbodása eredményezték valószínűleg, hogy 1947-ben egy minden korábbinál nagyobb, több mint 1000 gyermeket megbénító járvány alakult ki az országban, ami még négyszer megismétlődött a védőoltások

bevezetése előtt. 1958-ban egy országos coxsackie B3 járvány interferenciája akadályozta meg a poliojárvány újra-elindulását (4a, b), ami azonban a következő évben megbosszulta magát (2. ábra). A Sabin oltások bevezetése után (1958) összesen 144 gyermekbénulás megbetegedés fordult elő az országban 1960 és 1992 között. Ezeknek a megbetegedéseknek a zöme azonban túlérzékeny gyermekek bénulása volt, amit maga a Sabin vírus okozott 1/100,000 gyakorisággal.

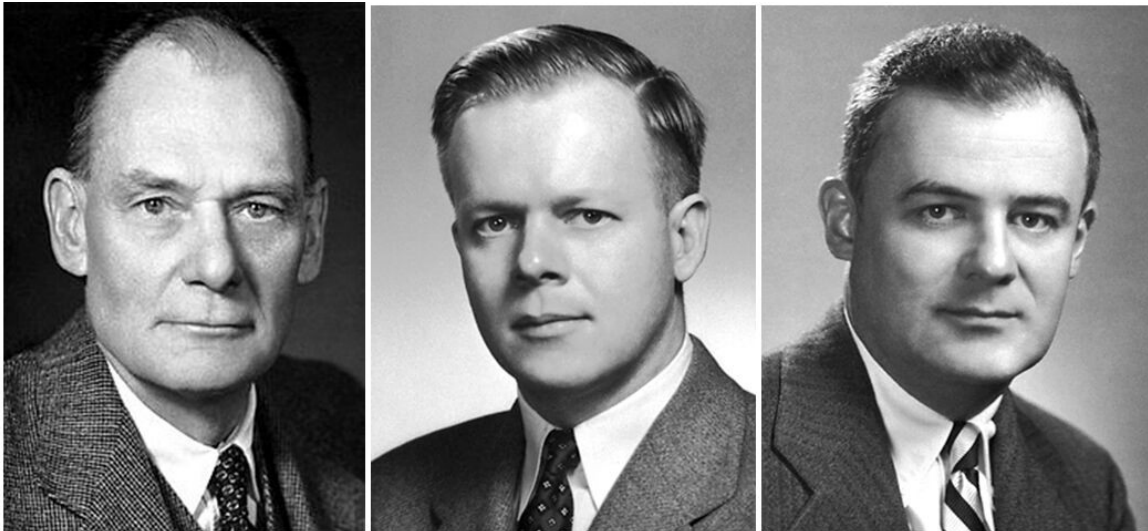


2. ábra: A bénulással járó poliomyelitis megbetegedések 1946 és 1960 között Magyarországon.

A szürke nyíl egy országos coxsackie B3-as járványt mutat, ami interferencia révén megakadályozta a poliovírus terjedését (4a, b). 1959-ben pedig megkezdődött az országos védőoltási kampányok sorozata, ami a betegséget végleg felszámolta az országban.

Fig. 2: Number of paralytic poliomyelitis patients in Hungary between 1946 and 1960.

The grey vertical arrow indicates the nation-wide epidemic of coxsackievirus B3 which interfered with poliovirus replication *in vivo*(4a,b). The open arrow indicates the efficiency of nation-wide oral poliovirus vaccination which prevented the reintroduction of wild poliovirus outbreaks later on.



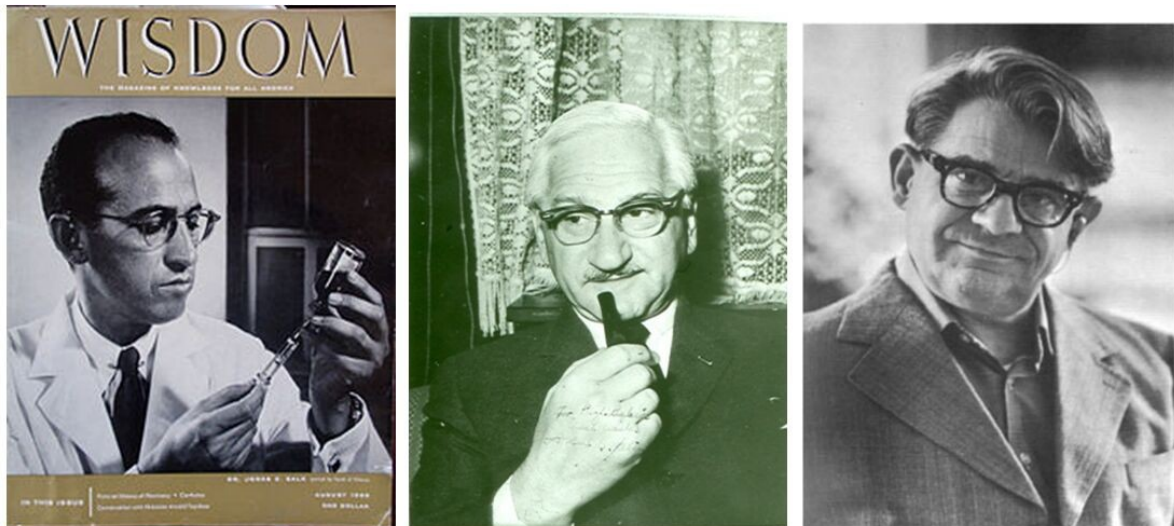
3. ábra: A poliovírus szövettenyésztésen való tenyésztésének kidolgozásáért John Franklin Enders, Thomas Huckle Weller, and Frederick Chapman Robbins 1954-ben Nobel díjat kaptak.

Fig. 3: John Franklin Enders, Thomas Huckle Weller, and Frederick Chapman Robbins who won the Nobel Prize for the elaboration of the tissue culture technique of poliovirus cultivation.

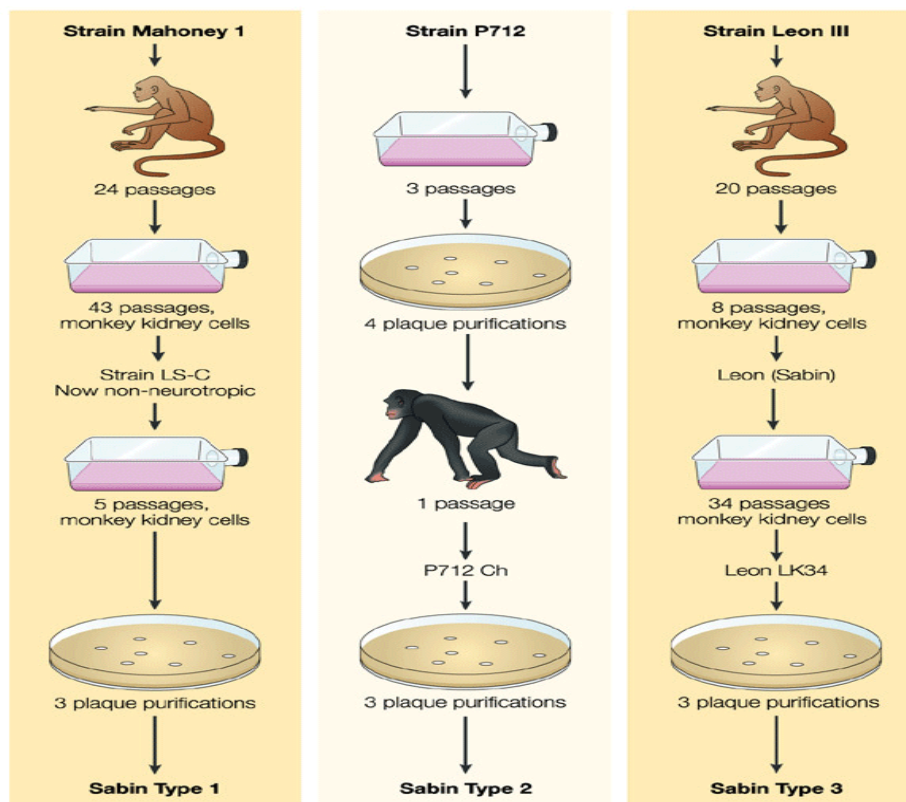
1949-ben, John Franklin Enders, Thomas Huckle Weller és Frederick Chapman Robbins kidolgozták a poliovírus eredményes tenyésztésének a módszerét szövettenyésztésen (5). 1954-ben megkapták a Nobel Díjat (3. ábra). 1955-ben pedig Jonas E. Salk (4. ábra) megszervezte a világ addigi legnagyobb kísérleti védőoltási kampányát az USA-ban, a szövettenyésztésen termelt, és formaldehiddel előlt gyermekbénulás vakcina kipróbálására (6). Vele egyidőben számosan kísérleteztek élő, gyengített védőoltás kialakításával (7, 8, 9, 10, 11).

A Salk féle inaktivált vírust tartalmazó védőoltást átmenetileg lelassította a „Cutter incidens”, mert a vírus inaktiválása nem volt teljes egy gyártmányban (12), azonban többmillió gyereket beoltottak baj nélkül a vakcinával, amíg nem alakult ki a valamikori Szovjetunió területén egy 100-ezres nagyságrendű bénulást okozó Heine-Medin járvány az 50-es évek végén.

Az élő vírus tartalmú védőoltásokat korábban nem sikerült elfogadtatni az egészségügyi hatóságokkal. A szovjet járvány megdöbbentő következményei szolgáltatták az indítékot, hogy egy nagyon olcsó védőoltással kell beoltani a teljes gyermeklakosságot, a járvány terjedésének a megakadályozására.



4. ábra: Fig.4: Jonas Salk (1914-1995); Albert B Sabin (1906-1993), Michail P. Chumakov (1909-1993)



Nature Reviews | Microbiology

5. ábra: A poliovírus 3 szerotípusának az attenuálási folyamatát mutatja.

A folyamat végén 3 plakk tisztítási eredményezte végül a vakcinatermelés kiindulását képező „seed” vírus kialakításának a folyamatát (1-es típus: Lsc2ab; 2-es típus: P712; 3-as típus: Leon 12ab).

Fig. 5: The procedure of the attenuation of the 3 serotype of polioviruses is shown in the figure.

At the end of the process 3 plack purifications resulted the final „seed” virus being the source of the vaccine manufacturing (Type 1: Lsc2ab; type 2: P712; type 3: Leon12ab).

Ezért határozta el Michail Petrovics Chumakov (13), a „Poliomyelitis és Vírusos Agyvelőgyulladások” moszkvai intézetének a vezetője, hogy Albert B Sabin (4. ábra) segítségével (14) megkezdje a gyengített szájon át adható, olcsóbb élő vakcina (OPV) gyártását. A vírustörzsek gyengítése alacsony (320 C-on) való tenyésztésével történt. A törzsek neurovirulenciáját intrathecális majomoltásokkal ellenőrizték. A Cincinnati-ban végzett munka vázlatát az 5. ábra szemlélteti (5. ábra).

Sem Salk, sem Sabin nem szabadalmaztatta a vakcinatermelési eljárást, sem a gyengített vírustörzseket, hogy a világon mindenki hozzáférhessen a védőoltások megvalósításához. Időközben Magyarországon is létrejöttek a védőoltás termelés feltételei. Az OEK (akkoriban OKI) „C” épület 3. emeletén megépült a vakcina termelésre alkalmas steril laboratórium. A Salk (előlt) védőoltás termelését Koch Sándor vezetésével végezték. 4,5 millió adag vakcinát gyártottak 1958-ig. Amikor a Sabin „seed” vírusai rendelkezésre álltak, akkor folytatták a termelést az élő gyengített védőoltás termelésével, ami valóban hatékonynak bizonyult (6. ábra).



6. ábra: A gyermekbénulás felszámolásában szerepet játszó hazai virológusok
Fig. 6: Virologists, who contributed to the elimination of poliomyelitis in Hungary.

Elek Farkas founder of the Department of Virology; *István Dömök* discoverer of the vaccine-associated paralyses; *Sándor Koch*, Head of the vaccine manufacturing laboratory.

A.B. Sabin minden Sabin intézményt meglátogatott, amelyiknek a „seed” vírust rendelkezésre bocsátotta. Az ő tanácsa volt, hogy a későbbiekben vásárolja az ország a tömény vírust Moszkvából, és csak a dozírozás történjék Budapesten. Ugyancsak ő javasolta, hogy szerotípusonként, hathetenként történjék az oltás, hogy a gyengített vírusok ne interferáljanak egymással. Az 1-es típus képes az egyéb picornavírusok ellenére elszaporodni a gyermekekben. Utána a 3-as típussal kell oltani, mert az hajlamos a mutációkra és az oltottakban történő tartós szaporodásra. Végül utolsónak a 2-es típust kell adni, mert az interferencia révén megakadályozza a korábbi oltóanyagok szaporodását, és ő maga sem ürül sokáig az oltottakból (*Dömök I. személyes közlés*). A hazai gyermekbénulás járványok felszámolásában szereplő virológusokat mutatja a 6. ábra. Természetesen a kivitelezésben elévülhetetlen érdeme van a járványügyi hálózat dolgozóinak, azonban ez nem ennek az összefoglalónak a témája

Magyarországon a legutolsó vad poliovírus által okozott bénulás 1971-ben történt. Egy mérnökember Szíriából autón jött haza 6 országon át és amikor hazaért megbénult.

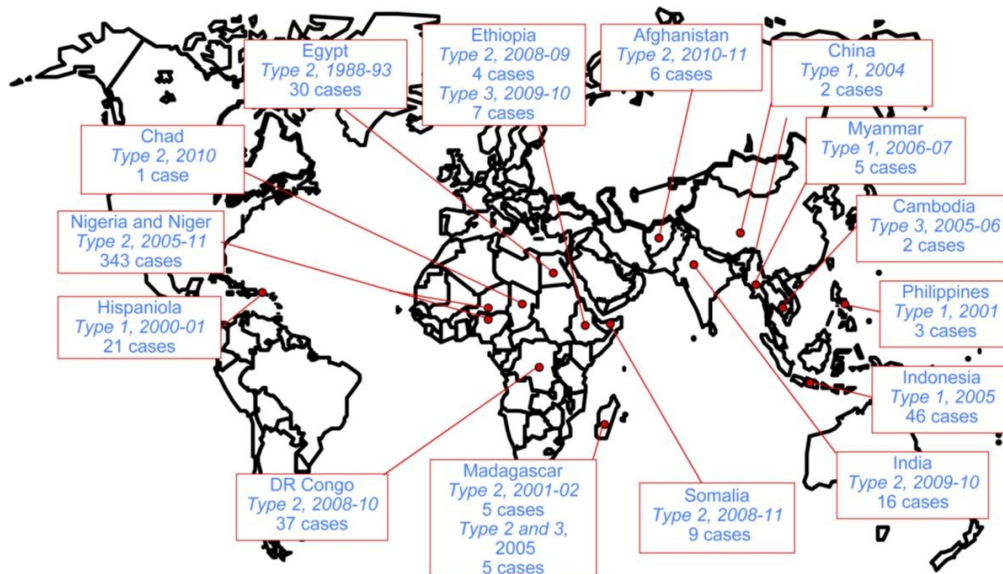
A hatvanas években azonban kiderült, hogy az élő gyengített védőoltásban részesült gyermekek között 1/300 000 gyakorisággal szintén bénulással járó betegségek alakulnak ki (15, 16). Három évtizeddel később a molekuláris technikák lehetővé tették, hogy az akkor izolált vírustörzseket az Amerikai Fertőző Központokban (CDC) nukleotidsorrend vizsgálatnak vessék alá, és ez a vizsgálat a várakozással ellentétben azt mutatta ki, hogy egyes gyermekekben a neurovirulenciáért felelős mutációval (U472C) rendelkező vírusok szaporodnak el (17, 18). Magyarországon 1958 és 1992 között mintegy 140 gyermek *Heine-Medin* megbetegedését eredményezték ilyen mutáns vírusok.

1992-ben sikerült pénzt szerezni arra, hogy minden gyermek életében (3 hónapos korban) a legelső védőoltást *Salk*-vakcinával, azaz elölt vakcinával kapja. Ez az egyetlen változás elegendő volt arra, hogy azóta egyetlen egy csecsemő sem bénuljon meg az élő vakcinától. E cikk szerzőinek laboratóriuma a legtöbb petyhüdt bénulásban szenvedő, 15 éves kor alatti gyermek vizsgálatát elvégzi, és ezért állítani lehet, hogy a drágább *Salk* vakcina egyetlen adagja eddig mintegy 54 gyermekbénulás megbetegedést akadályozott meg. A probléma 2006-ban végleg megszűnt, mert az EU országokban betiltották az élő poliovakcina alkalmazását, mert az elmúlt években 15 vakcina eredetű gyermekbénulás járvány tört ki. Ezek a vizsgálatok indokolták, hogy a WHO újabban divalens (poliovírus 1 és 3) védőoltást alkalmaz a trópusi országokban, mert a 2-es típusú vad poliovírus már évek óta egyetlen megbetegedést sem okozott a világon. Az orális védőoltásból visszavadult vírusok zömmel a 2-es szerotípusú *Sabin*-törzsekből származnak (7. ábra); (17).

2011 január 12.-e sorsdöntő nap a gyermekbénulás világméretű felszámolása szempontjából. Ezen a napon alakult ki a legutolsó *Heine-Medin* megbetegedés az indiai

szubkontinensen. Lehetséges volt tehát az orális védőoltásokkal kiirtani a gyermekbénulást, hiszen a megbetegedés immár csaknem két év óta (8. ábra). nem alakult ki. A cVDPV járványokat mutatja a WHO alábbi ábrája (7. ábra)

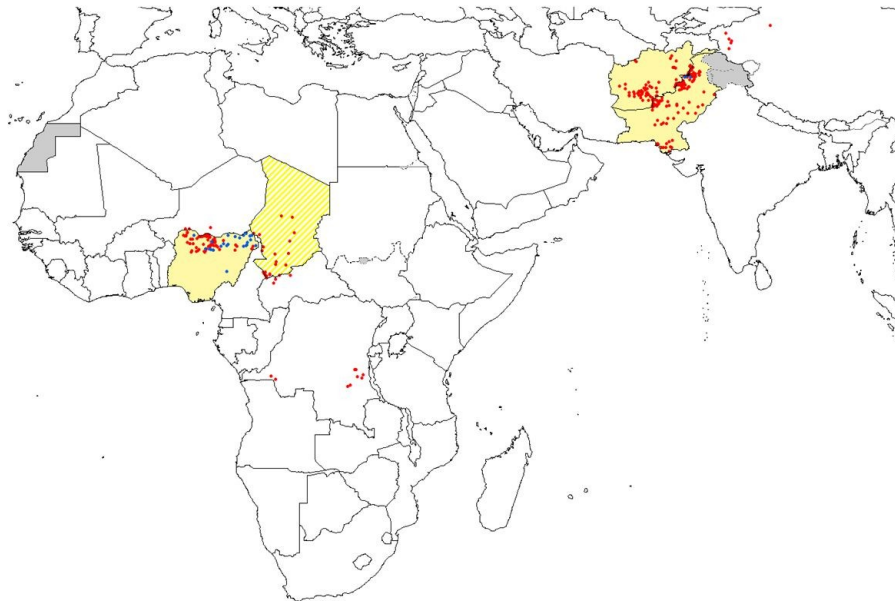
A Sabin féle élő orális poliovakcinát az Európai Unióban 2006 óta felváltotta az u.n. „megemelt adagú” (enhanced) inaktivált „Salk” vakcina. Ez a döntés azért született, mert a cirkuláló vakcina eredetű járványok (cVDPV) egyre gyakrabban alakultak ki, a részlegesen védőoltott lakosságokban (7. ábra).



7. ábra: Az 1988 óta felismert cirkuláló vakcina eredetű (cVDPV) gyermekbénulás megbetegedések 2011-ig (17).

Fig. 7: Reported poliomyelitis outbreaks due to circulating vaccine-derived polioviruses (cVDPVs) (since 1988).

The country, the type of implicated cVDPVs, the year of the outbreak and the number of reported cases are indicated. Data are those available from WHO/HQ on 3 May 2011 (17).



8. Ábra: Gyermekbénulás megbetegedések Ázsiában és Afrikában a WHO 2012 szeptemberi összefoglalója alapján.

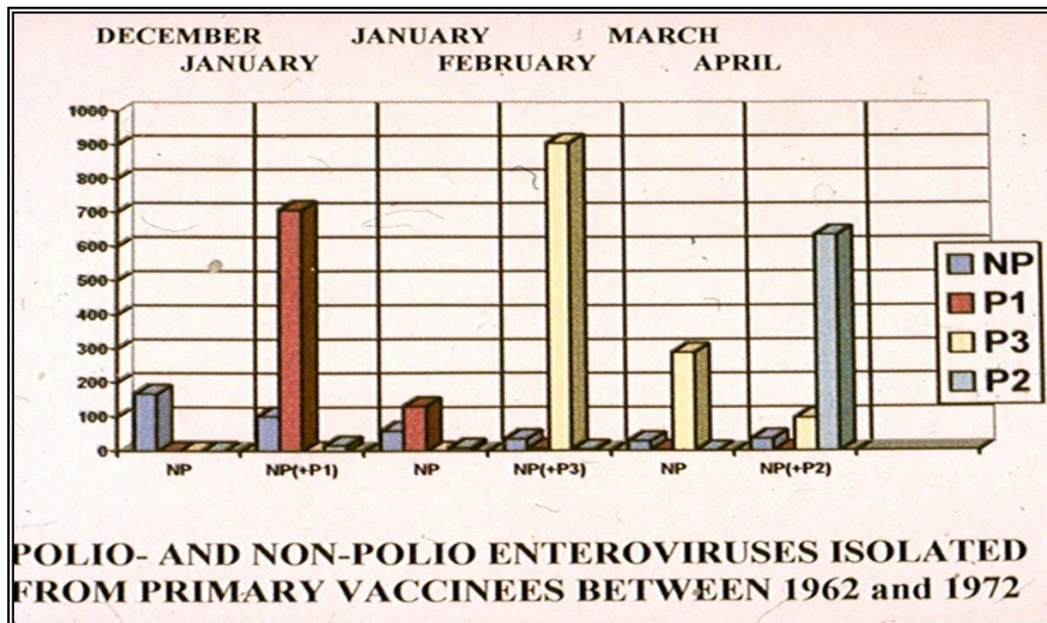
Poliovírus 1-es szerotípus (piros pontok) és poliovírus 3-as szerotípus (kék pontok) által okozott megbetegedések. A sárgával jelölt országokban (Afganisztán, Pakisztán, Nigéria és a Kongói Köztársaság) ahol a járvány még endémiás.

Fig. 8: Poliomyelitis paralyzes according to the WHO report of September 2012 (serotype 1 infections red dots, serotype 3 infections blue dots)

The disease is still endemic in the countries labelled (yellow i.e. Afghanistan, Pakistan, Nigeria and DR Congo).

Sajnos minden változtatásnak vannak káros következményei is. Az élő védőoltások a vírusinterferencia miatt, csökkentették az egyéb enterovírusok cirkulációját a lakosságban (9. ábra). A monovalens védőoltás alkalmazása hathetenként került sorra Magyarországon, 1992 előtt, ameddig a Csumakov Intézet védőoltását lehetett a rendszerváltás előtt alkalmazni (9. ábra). Ezeket primovakcinált 1000 gyermek vizsgálatával ellenőrizték az Országos Közegészségügyi Intézet Vírus osztályán 1962 és 1972 között. A vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a szövettényészetben kitenyészhető enterovírusok száma mintegy negyedére csökkent az első védőoltásban részesült gyermekek között. A skandináv országokban 50 éve inaktivált poliovakcinát alkalmaznak. Náluk a fiatalkori, I.-es típusú diabetes mintegy tízszer gyakoribb, mint nálunk. Ennek pedig az enterovírus fertőzések lehetnek a kórokozói (18).

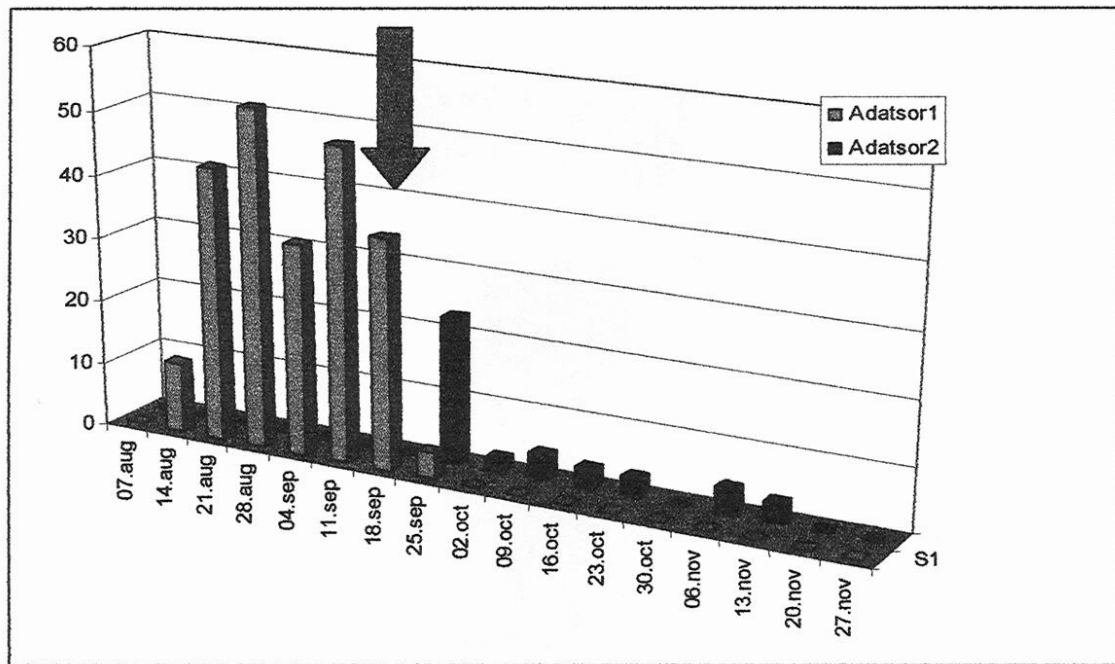
Ennek a jelenségnek Magyarországon 2008-ig nem sikerült a virológiai következményeit kimutatni (19, 20). A hazai diabetológus társaság azonban kimutatta, hogy az 1-es típusú diabetes gyakorisága Magyarországon 1998 és 2009 között duplájára emelkedett (21). Nem lehet kizárni, hogy ennek a jelenségnek az oka részben a szövettényészetben nem tenyészhető enterovírusok cirkulációjának a fokozódása.



9. ábra: Az orális poliomyelitis védőoltások hatása a non-polio enterovírusok (NP szürke oszlopok) cirkulációjára a monovalens oltások (piros OPV-1; sárga OPV-3; kék OPV-2) hatására (21).

Fig. 9: The effect of oral monovalent poliovirus vaccine on the circulation of non-polio enteroviruses (NP grey columns non-polio enteroviruses; red columns OPV-1; yellow columns OPV-3; blue columns OPV-2; (21).

A legfontosabb bizonyítékot a Sabin orális polio védőoltás (OPV) interferáló hatására 1989-ben nyert bizonyítást, amikor egy echovirus 11' (prime) azaz egy új antigenitású echovirus 11 járvány jött be Magyarországra Ukrajnából és Romániából. Az anyai ellenanyagok nem tudták megvédeni az újszülötteket a fertőzéstől, ezért 384 újszülött kapott vérzéscsökkentő májgyulladást a járvány során (22). Abban az évben még monovalens élő vakcinával oltották a 3, 4 és 5 hónapos gyermekeket, azaz országosan csaknem 400 ezer gyermeket. Tekintettel arra, hogy az élő poliovakcina megfertőzte a családtagokat is (23), a kampányoltások megkezdése után két héttel már egyetlen egy echovirus 11' izolátumot sem sikerült találni az országban az interferencia miatt. A kampányoltások azt is megakadályozták, hogy a járvány átterjedjen Szlovákiába és Ausztriába.



10. ábra: Az echovírus 11' járvány 1989-ben Magyarországon (szürke oszlopok).

A függőleges nyíl a poliovírus 1-es típusal végzett oltás hetét jelöli. A fekete oszlopok a poliovírus izolátumok számát jelölik. A második héttől kezdve egyetlen egy echovírus 11 izolátumot sem találtak a laboratóriumok (23, 24).

Fig. 10: The echovirus 11' epidemic in Hungary in 1989 (grey columns).

The vertical arrow indicates the week of poliovirus type 1 campaign. The black columns indicate the number of poliovirus isolates. Two weeks after the vaccination no one echovirus type 11' isolate has been obtained in the laboratories (22, 23).

Ehhez az eredményhez szerencse is kellett, mert 1962 és 1972 között 7 klasszikus echovírus 11 járvány fordult elő Magyarországon, de ezek közül csak három esetben volt a vírus érzékeny a poliovírusok interferáló hatása iránt.

Megbeszélés

A cirkuláló vakcina-eredetű járványok (cVDPV) az okai annak, hogy az Európai Unióban 2006 óta már kizárólag előlt, *Salk* vakcinát alkalmaznak. Ennek a döntésnek az lehet a kockázata, hogy megnő az I-es típusú cukorbetegségek gyakorisága amit a nem-polio enterovírusoknak az „antigén mimikrije” hoz létre, mert az élő *Sabin* vakcina interferáló hatása elmarad, és aminek Magyarországon is megkétszereződött a gyakorisága az elmúlt évtizedben (25). Lehet, hogy az optimális vakcinációs szkéma az lenne, ha a gyermekek egy vagy két előlt vakcinaadag után a többi emlékeztető oltást a *Sabin* vakcinával kapnák meg. Ez valószínűleg a cVDPV járványok kialakulását is gátolná a trópusi országokban. Mindenesetre az oltási fegyelmet mindenképpen fenn kell tartani, mert a világ nagy részén még jelen van a vad vírus és élő védőoltást alkalmaznak. 2011 január 12 is egy mérföldkő a betegség felszámolása során, mert azóta egész Indiában nem fordult elő a betegség.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Adósa vagyok Koller Miklósnak, aki bevezetett a virológia alapjaiba. Dömök Istvánnak, Farkas Ele nek, Hollós Ivánnak, Koch Sándornak, Molnár Erzsébetnek, Gerhard Sauernek (Heidelberg), Tomas Josipovics Tikhonenkonak, Marina Konsztantyinovna Voroshilovának (Moszkvában) valamint Albert B Sabinnek (Cincinnati) és a Semmelweis Egyetem Mikrobiológiai Intézetében dolgozó kollégáknak, akik lehetőséget adtak az értelmes munkára és megmutatták, hogy ebben a szakmában mit érdemes, mit szabad és mit nem érdemes csinálni. Valamint utódaimnak, tanítványaimnak és családomnak a sok segítségért az elmúlt évtizedek alatt.

IRODALOM

REFERENCES

1. Landsteiner K, Popper E.: Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Vol 2 (1909), pp. 377–390.
2. Wiener AS.: Blood groups and blood transfusion Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 2nd edition, 1939. 183
3. Landsteiner K, Wiener AS.: Studies on an agglutinin (Rh) in human blood reacting with anti-rhesus sera and with human isoantibodies. J Exp Med. 1941. 74. 309-20
4. Dömök I, Molnár E.: Meningo-encephalo-myocarditis újszülött csecsemőkben az epidémiás Bornholm betegség idején Magyarországon 1958-ban. II. Etiológiai észlelések. Orv Hetil. 1960. 101. 593-7.
5. Dömök I, Molnár E.: An outbreak of meningoencephalomyocarditis among newborn infants during the epidemic of Bornholm disease of 1958 in Hungary. II. Aetiological findings. Ann Paediatr. 1960. 194. 102-14
6. Enders JF, Weller TH, Robbins FC.: Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. Science 1949.109. 85–87.doi:10.1126/science.109.2822.85
7. Salk JE, Lewis LJ, Bennett BL et al.: Antigenic activity of poliomyelitis vaccines undergoing field test. Am J Public Health Nations Health. 1955. 45. 151-62.
8. Cabasso VJ, Stebbins MR, Cox HR.: Poliomyelitis. IV. Some cultural and other characteristics of chick-embryo-adapted type II strain of poliomyelitis virus. Proc Soc Exp Biol Med. 1954. 85. 167-71.
9. Farrell LN, Wood W, MacMorine HG et al.: Preparation of poliomyelitis virus for production of vaccine for the 1954 field trial. Can J Public Health. 1955. 46. 265-72
10. Fox JP, Gelfand HM, Bhatt PN et al.: Immunizing infections with poliomyelitis viruses and seroimmune patterns in Southern Louisiana. Ann N Y Acad Sci. 1955. 61. 968-78
11. Koprowski H, Jervis GA, Norton TW.: Administration of an attenuated type I poliomyelitis virus to human subjects. Proc Soc Exp Biol Med. 1954. 86. 244-7
12. Sabin AB.: Behavior of chimpanzee avirulent poliomyelitis viruses in experimentally infected human volunteers. Am J Med Sci. 1955. 230. 1-8
13. Offit PA. The Cutter incident, 50 years later. N Engl J Med. 2005. 352. 1411–2.
14. Chumakov: Some results of the work on mass immunization in the Soviet Union with live poliovirus vaccine prepared from Sabin strains. Bull World Health Organ. 1961. 25. 79-91.
15. Sabin, A.B.: Role of my cooperation with Soviet scientists in the elimination of polio: possible lessons for relations between the U.S.A. and the USSR. Perspect Biol Med. 1987. 31. 57-64.
16. Solt K, Dömök I.: Véltpoliomyelitis esetek 1961-1967 között később korrigált diagnózissal. Orv Hetil. 1971. 112. 3111-3.

17. *Dömök I.*: Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959-1982. *Rev Infect Dis.* 1984 May-Jun. 6 Suppl 2. S413-8.
18. *Kapusinszky B, Molnár Zs, N. Szomor K. et al.*: Molecular characterization of poliovirus isolates from children who contracted vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) following administration of monovalent type 3 oral poliovirus vaccine in the 1960s in Hungary. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009. 58. 211–217.
19. *Estívariz CF, Molnár Z, Venczel L et al.*: Paralytic poliomyelitis associated with Sabin monovalent and bivalent oral polio vaccines in Hungary. *Am J Epidemiol.* 2011; 174: 316-25.
20. *Combelas N, Holmblat B, Joffret M-L et al.*: Recombination between Poliovirus and Coxsackie A Viruses of Species C: A Model of Viral Genetic Plasticity and Emergence *Viruses* 2011. 3. 1460-1484. doi:10.3390/v3081460
21. *Kapusinszky B, Molnár Zs, N. Szomor K et al.*: Molecular characterization of poliovirus isolates from children who contracted vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) following administration of monovalent type 3 oral poliovirus vaccine in the 1960s in Hungary. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009. 58. 211–217.
22. *Ylipaasto P, Smura T, Gopalacharyulu P et al.*: Enterovirus-induced gene expression profile is critical for human pancreatic islet destruction. *Diabetologia.* 2012. 55. 3273-83. doi: 10.1007/s00125-012-2713-z.
23. *El-Sageyer MM, Szendrői A, Hütter E et al.*: Characterization of an echovirus type 11` (prime) epidemic strain causing haemorrhagic syndrome in newborn babies in Hungary. *Acta Virol.* 42. 157-166. 1998
24. *Kapusinszky B, Szomor KN, Farkas A et al.*: Detection of non-polio enteroviruses in Hungary 2000-2008 and molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16, and echovirus 30. *Virus Genes.* 2010 Jan 1. 40. 163-173
25. *Berencsi G, Kapusinszky B, Rigó Z et al.*: Interference among viruses circulating and administered in Hungary from 1931 to 2008. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2010; 57: 73-86
26. *Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G.*: Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Group.: Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary--the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatr Diabetes.* 2012. 13. 21-5. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00826.x.

ÉLELMEZÉS HIGIÉNE

FOOD HYGIENE

A húst szennyező baktériumok kimutatása. Húsok és húskészítmények mikrobiológiai vizsgálata**Detecting meat contaminating bacteria. Microbiological testing of meat and meat products**

PROF. DÉSI ILLÉS

Szegei Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet

Összefoglalás: A mikrobiológiai vizsgálat fontos a húsok és húskészítmények minőségének és biztonságosságának a megállapításában. A szennyezett élelmiszereket károsító pathogen baktériumoktól származnak az élelmiszer-megbetegedések, élelmiszer-mérgezések, toxikoinfekciók. Rendszerint a nem megfelelő kezelés, előkészítés vagy raktározás okozza a károsodást. A jó higiénés munkamenet csökkenti a megbetegedés valószínűségét. Az élelmiszer toxikoinfekciókat okozó leggyakoribb pathogenek a Salmonella, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus. Egyes élelmiszer toxikoinfekciókat exotoxinok hoznak létre, amelyeket a baktérium választ ki. Ezek megbetegedést okozhatnak a mikrobák pusztulása után is, például a Staphylococcus aureus esetében. Más baktériumok endotoxinokat képeznek. Lényeges paraméter az aerob mesophilek száma, amely a hús általános minőségét jelzi. Fontos a húsok és húskészítmények megelőző vizsgálata a feltételezett baktériumok kimutatására és számlálására. Ez mikrobiológiai módszerekkel történik.

Kulcsszavak: ételmérgezés, szennyezett hús, Salmonella, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus, mikrobiológiai vizsgálatok.

Abstract: Microbiological testing is important for determining the quality and safety of meat and meat products. Foodborne illnesses, food poisoning, toxicoinfections are resulting from the contaminated food by pathogenic bacteria. The contamination usually arises from improper handling, preparation, or food storage. Good hygienic procedures can reduce the chances of contacting illness. Most common bacterial foodborne pathogens are Salmonellae, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus. Some foodborne illnesses are caused by exotoxins which are excreted as the bacterium grows. They can produce illness even when the microbes have been killed, for example Staphylococcus aureus. Other bacteria produce endotoxins. One important parameter is the number of aerobic mesophiles. These microbes are indicative of the overall quality of the meat. It is necessary the preemitive monitoring of meat and meat products for detection and enumeration of the presumptive bacteria by microbiological methods.

Key words: food poisoning, contaminated meat, Salmonellae, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus, microbiological testing.

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY
HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett:

Arrived:

Elfogadva:

Accepted:

57/1 35-44(2013)

57/1 35-44(2013)

2012. november 12.

November 12 2012

2012. december 28.

December 28 2012

PROF. DÉSI ILLÉS

SZTE ÁOK Népegészségtani Intézet

Tel: 36-20-555-49-56

e-mail: desi.illes@gmail.com

Az élelmezés-higiéne egyik feladata, hogy a kórokozónak az élelmiszerek közvetítésével a fogyasztókhöz kerülő mennyiségét figyelje, korlátozza -- ellenőrizze az élelmiszerek fogyasztásra való alkalmasságát, élvezeti és a használati értékeik mellett meghatározza azok egészségügyi biztonságát, feltárja a mikrobiológiai veszélyeztetők jelenlétét, megelőzze az élelmiszer-mérgezések felléptét. A károkozás megelőzésére egyebek mellett mikrobiológiai módszereket alkalmaz.

Élelmiszer-mérgezésnek nevezzük az élelmiszer eredetű megbetegedések azon eseteit, amelyek az élelmiszer rendeltetésszerű használata esetén és ennek ellenére következnek be. Toxikoinfekciók vagy ételfertőzések azok a megbetegedések, amelyek kiváltó oka baktériumokkal vagy azok toxinjaival szennyezett elfogyasztott étel (1).

A kórokozók szaporodása nem akkor indul el, amikor a szervezetbe kerülnek. A baktériumok száma vagy az általuk termelt toxinok mennyisége már az elfogyasztásra szánt élelmiszerben megnövekedhet. Ezért a tünetek hamar kifejezetté válhatnak (2).

Az élelmiszer eredetű mérgezések, toxikoinfekciók szennyezett élelmiszerek fogyasztásából származnak. Gyakran a nem megfelelő kezelés, előkészítés vagy raktározás az okuk. Jelentős veszélyt jelenthet az „átkenődés”, vagyis amikor a helytelen tárolás miatt a nyers hús szennyezi az elkészített, fogyasztásra szánt ennivalót (1). A higiéniai szempontból helyes eljárás az élelmiszer előkészítése során és az élelmiszer kezelésekor csökkenti a szennyeződés valószínűségét. Lényeges a biztonságos szállítás, a megfelelő hűtlánc, továbbá a mikrobiológiai szempontból tiszta, fogyasztásra kész élelmiszerek, pl. felvágott, kész húskételek, illetve a potenciálisan kórokozókat tartalmazó tojás, nyers húskészítmények egymástól elkülönített szállítása, tárolása, hűtése, előkészítése főzésre, fogyasztásra (1). Az élelmiszer-vizsgálat, melynek célja az élelmiszer eredetű betegségek elkerülése, hozzájárul az élelmiszer-biztonsághoz.

Az alábbiakban az élelmiszer-vizsgálatok egy igen fontos részéről, a húskészítmények mikrobiológiai biztonságát vizsgáló vizsgálatokról adunk vázlatos ismertetést. A húskészítmények minőségének, biztonságosságának és higiénijének az ellenőrzése szempontjából tanácsos, hogy többek között a vágóhidak, a húsfeldolgozó üzemek és a hentesek szabályozott, meghatározott irányelveket kövessenek. A követelmények változhatnak az üzem termelési irányultsága és mérete alapján. Általánosságban az előállított készítménycsoport határozza meg ugyanis, mely mikrobák okozhatnak gondot (*I. Táblázat*), mivel mind a hús típusa, mind a feldolgozás folyamata befolyásolhatja a lehetséges kontaminációt. Ismeretes például, hogy a nyers kolbász gyakran tartalmaz *Listeria monocytogenes*-et, a csirke pedig a *Salmonella* és a *Campylobacter* lehetséges forrása (3).

Bizonyos húskészítmények azonban nem csak patogéneket és károsító szervezeteket tartalmazhatnak. A szalámi előállításához például nagy mennyiségű tejsavbaktérium

szükséges. A tejsavbaktériumok azon jótékony baktériumok csoportjához tartoznak, amelyek közös anyagcsere és élettani sajátságokkal rendelkeznek, Gram-pozitívak, spórát nem képeznek. Kataláz és oxidáz negatív pálcák vagy coccusok, amelyek szénhidrátból fermentatív módon nyernek energiát, és amelyeknek fő végterméke a tejsav. A tejsavas erjesztett élelmiszerek alapanyaga többek között hús. Az ezen a módon készült termék az alapanyaghoz képest biztonságosabb, hosszabb ideig eltartható, táp- és ízanyagokban gazdagabb, ugyanakkor szegényebb antinutritív anyagokban. (Az antinutritív anyagok közvetlenül nem toxikusak, de gátolják a fehérjék, szénhidrátok emésztését, az ásványi anyagok értékesülését.) Így készített élelmiszerek többek között a fermentált húskészítmények, a szalámi- és kolbászfélék (4). A szalámi készítéséhez, a nemespenész, a fehér védőréteg kialakításához, ami szükséges a fotóoxidációnak és a zsír megavasodásának megakadályozásához, jótékony hatású penészgombák is kellenek.

Fontos paraméter a hús minőségének megítélésében az aerob mesophilek száma. A mesophilek csoportja tartalmazza az összes aerob mikroorganizmust, amelyik 35--40 °C hőmérsékleten növekszik optimálisan. Ezek a mikrobák nem mind patogének, de számuk, az összcsíraszám jelzi a hús általános minőségét. Ezt a mutatót klasszikus csíraszám számláló nem szelektív agar médiumba oltással nyerik. A húsmintához hígítót adnak (ISO 6887-1), ami védő és izotóniás oldat a mikroorganizmusok maximális kinyeréséhez; egyesíti a benne lévő alacsony koncentrációjú pepton védőhatását a fiziológiás sóoldat ozmotikus védelmével, azután további feldolgozásra az anyagot, általában steril zacskóban, egy készülékbe helyezik, amelynek ide-oda mozgó lapátjai homogenizálják a mintát és a mikrobákat a folyadék fázisba juttatják. A mintát hígítják 15-300 telepig, azután ebből a hígított mintából 1 ml-t tesznek Petri-csészébe. A folyékony mintához steril 43-47 °C hőmérsékletű médiumot adnak, ezután aerob módon 72 óráig inkubálják 30 °C-on. Az inkubáció után a lemezen megszámlálják a telepeket.

Nézzünk meg néhány a hús minősége szempontjából lényeges kórokozót és kimutatásuk lehetőségeit.

Escherichia coli

Rövid, Gram-negatív baktérium az Enterobacteriaceae családból. Általában peritrich, de lehet csillótlan is, aerob, fakultatív anaerob. Könnyen és jól tenyészthető. A fekális szennyeződést is jelzi. Optimális növekedési hőmérséklete 37 °C, de bizonyos törzsek 49 °C-ig szaporodnak (5) Megfelelő körülmények között képes akár húsz percnél is osztódni.

A veszélytelen törzsek az emésztőrendszer normális flórájához tartoznak. Pathogen, többek között, a nálunk is megfigyelhető, enterotoxint nem termelő enteropathogen, az enterotoxint termelő enterotoxigen, valamint az enteroinvazív típus (2). Emberben ételmérgezést okozó speciose az O157:H7 (6). Virulens törzsek okozhatnak gastroenteritist,

húgyúti fertőzéseket és meningitist (7). Gastroenteritis esetében a kórokozó tartozhat az *E. coli* enteropathogen csoportjához. Az enterohaemorrhagiás *E. coli* olyan toxint termel, amely Shiga-szerű toxinként ismert, mert hasonlít a *Shigella dysenteriae* által termelthez, hányást és bélgörcsöket okozhat.

Az enterohaemorrhagiás *Escherichia coli* által okozott betegségeket EHEC-colitis néven foglalják össze. Ezek az ételmérgezők leggyakoribb fajtái közé tartoznak. A fertőzést legtöbbször marhahús (és nyers tej) váltja ki. Az enterotoxikus *Escherichia coli* gyakori kórokozója az utazási hasmenésnek.

Az ISO 16649-2 az *E. coli* általános, mindenre kiterjedő számolását javasolja tripton-epe-glükuronid agaron. Ez szelektív agar *E. Coli* kimutatására és számlálására az élelmiszerekben. A médiumot az epesók teszik szelektívvé, megerősítő lépést is tartalmaz a β -glükuronidáz kimutatására szolgáló kromogén, festékképző szubsztrátjával. Az *E. coli* kolóniák kék színűre festődnek, így könnyű megszámolni őket. A további szelektivitás céljából az inkubációs hőmérsékletet 44 °C-ra emelik. Károsodott sejtek feltételezése esetén ajánlatos négyórás 37 °C-kal kezdeni, és azután növelni a hőmérsékletet 44 °C-ra. A teljes inkubációs idő 18-24 óra (3).

Salmonella

Az Enterobacteriaceae családba tartozó Gram-negatív baktérium-nemzetség egyenes pálcá alakú. Legtöbb tagja mozgásra képes, peritrich csillós. Tokjuk nincs, fakultatív anaerobok. Szénhidrátok bontása közben kénhidrogént termelnek. Az *S* genusba tartozók genetikailag olyan hasonlóak, hogy napjainkban egy vagy két fajnak tartják őket, a *S. enterica* hat subspeciessel és a *S. bongori*. Az emberi fertőzések többségét az *S. enterica* subspecies *enterica* okozza. A genus tovább osztható még mintegy 2 500 szerotípusra a szomatikus O és a csillós H antigén szerint. A szerotípusok mindegyike megkülönböztethető az O és a H antigének egyedi kombinációja szerint. A salmonellosist a *Salmonella enterica* néhány szerotípusa okozza, ezek a leggyakoribb pathogenek a húspanban. Intravitalisan is lehet fertőzött a sertés, szarvasmarha húsa, fertőződhet azonban a hús a nem megfelelő higiénés körülmények között végzett vágóhídi, élelmiszeripari feldolgozás során. A fertőzést leggyakrabban baromfihús, házilag előállított és nem megfelelően hőkezelt kolbász, hurka, disznósajt (valamint tojás) és az ezekből készült nem megfelelően tárolt vagy hőkezelt ételek közvetítik. Az ok az elfogyasztott ételben lévő baktériumok által termelt endotoxin. Az endotoxin ugyanis 100 °C hőkezelést akár percekig is elvisel. A *Salmonella* enteritidis hasmenéssel járó kórkép ilyenkor a fertőzés nem terjed túl a bélrendszeren és a környező nyirokrendszeren.

Az ISO 6579:2002/A1:2007 nem szelektív dúsítást javasol pufferezett pepton vízzel, amelyet szelektív dúsítás követ két különböző médiában, Rappaport-Vassiliadis baktérium

táptalajon (8,9) és Müller-Kauffman tetrathionát táptalajon. Ez utóbbi szelektív dúsító tápközeg Salmonella izolálására, amelyet először Müller írt le (10), ezt Kaufmann 1935-ben módosította (11) brillantzöld és marhaepe hozzáadásával, amely növelte a táptalaj szelektivitását. Azok a szervezetek, amelyek hasznosítják a tetrathionátot, mint például a legtöbb Salmonella, jól szaporodnak a táptalajon. Néhány Salmonella viszont, mint a S typhi, nem tenyészik rajta, mert érzékeny a brillantzöldre vagy nem tudja hasznosítani a tetrathionátot. Ezeket a táptalajokat azért fejlesztették ki, mert a Salmonellát gyakran kíséri jelentősen nagyobb mennyiségű más Enterobacteriaceae, vagy más faj és a dúsítás szükséges az alacsony számú Salmonellák kimutatására, a károsult sejtek megmentésére is tekintettel.

A következő lépésben szelektív izolálást kell végezni xilóz-lizin-deoxikolát (XLD) agaron, amely kb. 7.4 pH-jú, és a fenolvörös indikátornak köszönhetően ragyogó piros színű. A cukor-fermentáció csökkenti a pH-t (a Salmonellák fermentálják a xilózt), és a fenolvörös ettől sárgává változik. A xilóz kimerülésekor a vörös szín visszatér, ezért a Salmonella-telepek hasonlónak válnak az esetleg jelen levő Shigellákhoz. A Salmonellák azonban metabolizálják a tioszulfátot hidrogén szulfiddé, ami fekete középpontú Salmonella kolóniákhoz vezet, így differenciálhatók az esetleg ott levő vörös Shigelláktól (12).

A Salmonellák szelektív és differenciáló kimutatására egy kiegészítő médiumot is alkalmaznak, a Salmonella kromogén agart (3). A módszer azon alapszik, hogy a Salmonellák felhasználják egy kromogén, festékképző szubsztrátot, magenta kaprilátot, de képtelenek más kromogén szubsztrát hasznosítására, amire az Enterobacteriaceae család más tagjai képesek, így gyors és megbízható identifikálás válik lehetővé.

Alkalmazzák továbbá a XLT4 agart, amelyik erősen szelektív médium Salmonellák izolálására és identifikálásra élelmiszerekből, főleg csirkehús esetében. Ez megakadályozza, hogy a Salmonella-telepeket túlnőjék kontamináló organizmusok, pl. Proteus vagy Pseudomonas, és ezáltal nehezítsék a kimutatást (13).

Megerősítésképpen a feltételezett telepeket kikenik táp (nutrient) agar No. 2-re, amely csak növényi peptont tartalmaz állati pepton helyett, és a baktériumok számbavételére szolgál, hogy fenntartsák és ellenőrizzék a szubkultúrák tisztaságát a biokémiai és szerológiai vizsgálatok előtt. Az ISO javasolja ezt az agart a Salmonellák számbavételére és megszámlálására (14).

Biokémiai vizsgálat következik, ferde agaron, amelyik három féle cukrot, glukózt, laktózt és szukrózt tartalmaz. Itt a baktériumokat azon képességük szerint differenciálják, hogy melyik cukrot fermentálják, ami az agar különböző elszíneződését okozza. Tartalmaz az agar továbbá vasszulfátot, amelyet bizonyos baktériumok hidrogén-szulfiddé redukálnak, ez pedig fekete csapadékot ad. Ha gáz képződik, az agar felemelkedik a cső aljáról és darabokra is töredezhethet.

Végezetül szerológiai vizsgálatot végeznek (3). A szerológiai azonosításra antitesteket használnak, amelyeket a sejtfalon és a csillón levő specifikus antigének ellen készítettek. Ha egyezés van az antitest és a részecskén lévő homológ antigén között, agglutináció észlelhető. Specifikus antiszérummal eltérő O és H antigének mutathatóak ki, és így az azonosítás pontosabbá válik. A szerotípus azonosítása az epidemiológiában igen fontos, egy olyan járvány, amelyet azonos szerotípus tagjai okoznak, gyakran közös forrásra vezethető vissza (15).

Listeria monocytogenes

Gram-pozitív, spórát nem képző, peritrich csillós, fakultatív anaerob, pálcika formájú intracelluláris mikroba. Kataláz-pozitív, oxidáz-negatív; a vörösvérsejtek pusztulását okozó béta-hemolizint termel. Motilis baktérium, fénymikroszkóp alatt vizsgálva jellegzetes bukdácsoló mozgást mutat.(16). Bár szobahőmérsékleten (20-25 °C) aktív mozgásra képes peritrich, a sejt teljes felületén eloszló ostoraival, testhőmérsékleten (37 °C) nem szintetizál ostorokat (17). A *Listeria* nemzetségbe 6 fajt sorolnak, de csak az *L. monocytogenes* tartják humán pathogénnek (18). Felnőttekben sok fertőzés a bélben, a hüvelyben és a méhnyakban fordul elő. Terhesség alatt vetélést okozhat, esetleg az újszülött fertőzését. Gyakori klinikai megjelenési formája a meningitis. A *Listeria*-fertőzések a klinikai esetek 20%-ában halállal végződnek (19). Állatok is fogékonyak e kórokozóra, különösen veszélyes a háziállatok fertőződése.

Az élelmiszer útján terjedő legvirulensebb pathogének egyike. A listeriosis kórokozója. Megtalálható nyers húson és hőhatásnak kellő ideig ki nem tett főtt készítményekben (2). Többek között a következő élelmiszerekhez is köthető: nyers, fermentált kolbászok, nyers és főtt szárnyasok, mindenféle nyers hús, nyers és füstölt hal.

Ez a baktérium valódi túlélő, alacsony hőmérsékleten és kemény körülmények között is növekszik. Akár 0 °C-on is életképes, a hűtött ételekben is el tud szaporodni, hűtőgépekben pl. 4 °C-on is (20).

A múltban kimutatását nehezítette a hatásos szelektív médium hiánya, mivel a *Listeriát* könnyen és teljesen túlnövi a többi flóra. Az ISO 11290-1 ezért általános, négy lépésből álló folyamatot javasol, úgymint: dúsítás, azonosítás, izolálás, diagnózis.

A mintákat közvetlenül dúsítják szelektív Fraser-táptalajon (21), ami ferri ammonium citrátot és litium kloridot tartalmaz. A médium megfeketedése bizonyíték a *Listeria monocytogenes* jelenlétére. Azonban, szemben a régebbi nézetekkel, a nem feketedő médium sem tekinthető *Listeria*-mentesnek. Minden Fraser-kulturát szubkulturában kell tovább vizsgálni ferde agaron.

A továbbiakban szelektív és diagnosztikus agarokat használnak. Ilyen az Oxford-agar (22), ebben a szelektív gátló anyag lítiumklorid, akriflavin, kolisztinszulfát (Gram-negatív baktériumok elleni antibiotikum), cefotetan (antibiotikum), cikloheximid és fosfomicin. Az

indikátor-rendszer a *Listeria* izolálására és differenciálására eszkulin, ami vadgesztenyefa kérgében előforduló glycosida. Az eszkulint az agarba szélesztik ferricitráttal és epesókkal. Hidrolízise eszkuletint és glukózt hoz létre, amelyek sötétbarna vagy fekete komplexet alkotnak a ferricitráttal. Ennek a gyűrűnek a jelenléte jelzi a próba pozitivitását. A Gram-negatív baktériumokat teljesen gátolja, a legtöbb nem kívánatos Gram-pozitív fajt elnyomja, de néhány *Enterococcus* gyengén nő és mérsékelt eszkulin-reakciót mutat 40 óra incubatio után. Néhány *Staphylococcus* kinőhet mint eszkulin-negatív telep. Huszonnégy óra elteltével a jelen lévő jellegzetes *Listeria*-telepek majdnem mindig láthatók, de az incubatiót folytatni kell további 24 órán át, hogy a lassú növekedésűek is megmutatkozzanak.

PALCAM *Listeria*-szelektív agart is alkalmaznak a kimutatásra (23). Erős szelektivitása a litiumkloridnak köszönhető, amely gátolja az *Enterococcus*ok növekedését, valamint tartalmaz ceftazidimet (ami a cefalosporinok közé tartozó antibiotikum), polymyxin B-t (szintén antibiotikum, baktericid majdnem minden Gram-negatív bacillus ellen, kivéve a *Proteus*-csoportot) és akriflavin hidrokloridot. Könnyű differenciáldiagnózist ad a *Listeria*hoz, kettős indikátor-rendszer alkalmazásával, ezek eszkulin és vas ion, továbbá mannitol és fenolvörös. A *Listeria* hidrolizálja az eszkulint, ennek folytán fekete gyűrű jelenik meg a telep körül. Mivel a *Listeria* nem fermentálja a mannitolt, könnyű differenciálni az *Enterococcus*októl és a *Staphylococcus*októl, ugyanis utóbbiak fermentálják a mannitolt, és így a pH indikátor fenolvörös a vörös agart sárgává változtatja. Tojássárga hozzáadása a médiumhoz elősegíti a sérült sejtek kijavítását. A mintának a médium felületére történő szélesztése után 30-37 °C-on kell inkubálni, lehetőleg mikroaerofil körülmények között. Továbbá biokémiai vizsgálatok végzendők. A gyanús képletek mibenlétét biokémiai vagy szerológiai vizsgálatokkal lehet tisztázni.

Az irodalom véleménye szerint a PALCAM agar a szelektivitást illetően kiemelkedik a többi médium közül (24).

A fentiek után a feltételezett *Listeria monocytogenes* telepeket a bizonyításukra ajánlott tripton szójaélesztő-kivonat agarlemezekon tisztítják. E médium, a *Listeria monocytogenes* mozgásképességét vizsgálja. Ehhez mintánként két tubust vezetnek be a félszilárd táptalajba, és az egyik lemezt szobahőmérsékleten (20-25 °C), a másikat 35 °C-on inkubálják. Pozitivitás esetén növekedés látható, ez jobban észlelhető szobahőmérsékleten (25 a, b)

Ez után további megerősítés szükséges biokémiai tesztekkel, mint például *Listeria*-mozgás médium, továbbá szénhidrát fogyasztási folyékony táptalaj, amelyet a cukorfermentáló képességük alapján alkalmaznak *Listeria*-fajok tenyésztésére és differenciálására.

Staphylococcus aureus .

Gram-pozitív baktérium, véres agaron β -típusú haemolizist okoz, koaguláz pozitív, a dextrózt és a mannitot aerob és anaerob módon is bontja, foszfatázt és koagulázt termel. Okozhat többek között furunkulust, cystitist, meningitist, szepszist. A legrezisztensebb nem spórás baktérium, a kiszáradást jól tűri. Az enterotoxint termelő törzsek toxikoinfekciót hoznak létre (26). Az enterotoxinok különböző szerológiai típusai ismertek, a toxinok többsége kifejezetten hőstabil, még 30 perces főzés sem destruálja. Domináns szerepet játszik az élelmiszerben benne lévő, a kórokozók által termelt, ezért az elfogyasztáskor már magas koncentrációjú exotoxin (2).

A *Staphylococcus aureus* nyers húsokban és feldolgozáson keresztülment félkész ételekben, kész ételekben egyaránt okoz veszélyt. Olyan húsok, amelyek erőteljesebb kezelést, előkészítést igényelnének, vagy amelyeket enyhén magasabb hőmérsékleten tartanak az elkészítés után, ételmérgezést, toxikoinfekciót okozhatnak. A betegséget leggyakrabban kiváltó ételek többek között a kolbász, disznósajt, hurka, pástétomok, hússaláta, amelyekben az elszaporodó baktériumok nagy mennyiségű toxint termelnek (2). Súlyos nehézség, hogy multidrog rezisztens törzseket is találtak húson.

Az ISO-FDIS 6888-1 normájában a Baird-Parker agart (27) javasolja a lipolitikus és proteolitikus aktivitás és a telluritot telluriummá redukáló képesség kimutatására. Ez az izolálásra szolgáló agar litiumkloridot és telluritot tartalmaz más mikroflóra növekedésének a gátlására, míg a benne lévő piruvát és glicin elősegíti a *Staphylococcus*ok növekedését. A telepek feketék, világos zóna veszi körül őket; és két jellegzetes formát mutatnak, ha a tojássárga-tartalom miatt átlátszatlan médiumon nőnek:

- jellegzetes zónák és gyűrűk alakulnak ki a lipolízis és a proteolízis következtében;
- a tellurit redukciója telluriummá fekete elszíneződést okoz.

A tojássárgája reakció és a tellurit reakció rendszerint együtt fordul elő a pozitív koaguláz reakcióval, így az utóbbi mutatójául szolgálhat.

Az ISO-FDIS 6888-2 ajánlás a koaguláz-pozitív *Staphylococcus aureus* számlálására javasolt (28). Erős korreláció mutatható ki az enterotoxin-termelés és a koaguláz-aktivitás között, amely utóbbit a patogenitás indikátorául használják (29). Ha a koaguláz-pozitív *Staphylococcus*ok kis számban vannak jelen, csak csekély fertőzésveszélyt jelentenek, de ha a húst nem megfelelően tárolják, a számuk megnőhet, akár meghaladhatják a 10⁵ számú telepet (CFU count forming unit). Ilyen körülmények között elegendő enterotoxin termelődik, hogy hányingert, hányást és gyomorgörcsöket okozzon.

A Baird-Parker agar használatakor 48 óra szükséges az eredmény eléréséhez. Az un. Brilliance *Staphylococcus* 24 agarral 24 óra alatt nyerhető válasz. A kórokozó sötétkék telepeket ad világos agar háttér előtt, ami megkönnyíti a telepformáló *Staphylococcus*ok

azonosítását és számlálását, ráadásul szelektív anyagok gátolják a Gram-negatív és a nem célszerv Gram-pozitív flórát (30). Ez az agar minden telepformáló Staphylococcust kimutat, nem csupán a Staphylococcus aureust, vagyis összesítő teszt.

Végül nyúlplazma kiegészítőt (RPF, rabbit plasma fibrinogen) alkalmaznak, amely szelektív és diagnosztikus kiegészítő a Staphylococcus aureus izolálására, számlálására és az eredmény megerősítésére. Ez utóbbi módszer a Baird-Parker médium modifikációja, amelytől abban különbözik, hogy tojás sárgája helyett fibrinogent, nyúlplazmát és tripszingátlót tartalmaz. A fibrinogent azért adják hozzá, hogy fokozza a koaguláz-reakciót az RPF-agarban; a nyúlplazma pedig specifikusabbnak bizonyult a koaguláz-aktivitás méréséhez, mint más plazmaforrások. A tripszingátlót a fibrinolízis megakadályozására adagolják. Segítségével a koaguláz-aktivitás tellurit-redukáló képessége is teljesen felderíthető (31).

Az utolsó lépés a CFU/g minta meghatározása.

I. TÁBLÁZAT: Húskészítmények és a problémás mikrobák (3)

TABLE I: Meat products and the problematic microbes (3)

Készítménycsoport Product group	Mikrobák Microbes
Vagdalt hús / Minced meat	Aerob mesophil Escherichia coli Salmonella
Nyers, fogyasztásra kész hústermékek, nyers kolbászok, nyers sózott hús, főtt hústermékek / Raw, ready to eat meat products, raw sausages, raw salting meat, cooked meat products	Listeria monocytogenes
Sózott és füstölt kolbászok, fermentált nyers kolbászok / Cured and smoked sausages, Fermented raw sausages	Salmonella
Hússaláta, készétel, húskészítmények / Meat salad, convenience meat products	Aerobic mesophil Escherichia coli, coagulase positiv Staphylococci

IRODALOM

REFERENCES

1. *Morava E.*: Élelmiszerek által közvetített mikrobiológiai ártalmak. In: Dési I. (ed.): Népegészségtan, 5. kiadás. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2001. 459-463.
2. *Nagymajtényi L.*: A toxikoinfekciók járványtana. In: Dési I. (ed.): Népegészségtan, 5. kiadás. Semmelweis Kiadó, Budapest 2001. 133-137.
3. *Siegrist I.*: Analysis of meat and meat products. *Microbiology Focus* 2012. 4. 2-3
4. *Szekér K.*: Tejsavbaktériumok és élelmiszer eredetű romlás- és kórokozó baktériumok versengő kölcsönhatásának a vizsgálata. Egyetemi doktori disszertáció, Corvinus Egyetem, Budapest, 2007
5. *Fotavar U., Zaveloff P., Terracio L.*: Growth of *Escherichia coli* at elevated temperatures. *J. Basic Microbiol.* 2005. 45. 403-404.
6. *Vogt R.L., Rippold R.L.*: *Escherichia coli* O157:H7 outbreak associated with consumption of grounded beef. *Publ. Health Rep.* 2002. 120. 174-178
7. *Todar K.*: Pathogenic *Escherichia coli*. In: *Textbook of Bacteriology Univ. of Wisconsin-Madison Dept. of Bacteriology.* 2007.
8. *Rappaport F., Kontorti N., Navon B.*: A new enrichment medium for certain *Salmonellae*. *J. Clin. Pathol.* 1956.9.261-266
9. *Vassilidas P., Trichopoulos D., Kalandidi A., et al.*: Isolation of *Salmonellae* from sewage with a new procedure of enrichment. *J. Appl Bact.* 1978. 44. 233-239
10. *Muller R.*: Un nouveau milieu d'enrichissement pour la recherche du bacille typhique et des pyratiphyques. *C.R. Soc. Biol.* 1930. 89. 434.
11. *Kauffman F.*: Weitere Erfahrungen mit den kombinierten Anreicherung Verfahren für *Salmonella* Bacillen. *Z. Hyg. Infektionskv.* 1935. 117. 26.
12. *Zajc-Satler J., Gragus A.*: xylose lysine desoxycholate agar for the isolation of *Salmonella* and *Shigella* from clinical specimens. *Zentralbl.* 1977. 237. 196-200
13. *Dusch H., Altwegg M.*: Evolution of five new plating media for the isolation of *Salmonella* species. *J. Clin. Microbiol.* 1995. 237-196-200.
14. International Organisation for Standardisation, Draft ISO/DIS 1993.6579
15. *Meneses Y. E.*: Identification and characterisation of *Salmonella* serotypes isolated from pork and poultry from commercial sources. Dissertation & Thesis in Food Science. Univ. of Nebraska-Lincoln 2010
16. *Farber J. M., Peterkin P. I.*: *Listeria monocytogenes* a

TOVÁBBKÉPZÉS
CONTINUOUS EDUCATION

Poliszisztémás autoimmun betegek egészségügyi problémái (I. rész)

Hygienic problems of patients with polysystemic autoimmune diseases (Part one)

PROF. HUSZ SÁNDOR

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

Department of Dermatology and Allergology, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged,
Szeged

Összefoglalás: Az autoimmun betegségek kialakulása még ma sem teljesen tisztázott, de jellegzetesek a klinikai tünetek és a kimutatható immunológiai rendellenességek. A különböző poliszisztémás autoimmun kórképeknek a betegséget meghatározó típusos tünetei vannak, amelyek időbeni megjelenése is fontos a diagnózis felállítása és a terápia beállítása szempontjából. A szerző részletesen ismerteti a szisztémás, diszoid, szubakut lupus erythematosus és egyéb speciális kórképek diagnosztikus kritériumait, a jellegzetes bőrtüneteket, a belszervi manifesztációkat, valamint a terápiás lehetőségeket. Hangsúlyozza a jellegzetes bőrtünetek felismerésének fontosságát, mivel sokszor ezek jelennek meg a betegség korai fázisában és segíthetnek a diagnózis felállításában és az adekvát kezelés időben történő elkezdésében.

Kulcsszavak: szisztémás lupus erythematosus, diszoid lupus erythematosus, szubakut lupus erythematosus, diagnózis, klinikai kép, terápia

Abstract: The autoimmune diseases are characterised by specific clinical symptoms and immunological disorders. The different forms of polysystemic autoimmune diseases have typical clinical features and courses. The typical clinical symptoms, and skin manifestations as well as therapeutic possibilities of systemic, discoid, subacute lupus erythematosus, and other special forms are summarized. The skin lesions are often the first clinical manifestation of the diseases, so the correct and early diagnosis is very important.

Key words: systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, subacute lupus erythematosus, diagnosis, clinical pictures, therapy

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY
HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett:

Submitted:

Elfogadva:

Accepted:

57/1 45-56(2013)

57/1 45-56(2013)

2012. február 20

February 20 2012

2012. március 2

March 2 2012

PROF. HUSZ SÁNDOR

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

6720 Szeged, Korányi fasor 6

e-mail:husz@derma.szote.u-szeged.hu

Bevezetés

Az autoimmun folyamatok megértése még számos tekintetben nem tökéletes, bár az elmúlt években jelentős előrehaladás történt a genetikai kontroll, a molekuláris mechanizmusok és az autoreaktivitás celluláris komponenseinek kutatásában(2, 4). Mindez szemléletváltást eredményezett az autoimmunitás megítélésével kapcsolatban. Korábban általánosan elfogadott nézet volt, hogy az autoimmunitás immunológiai kisiklás, tehát a saját antigénkészlet immunológiai értelemben vett felismerésére nem kerülhet sor fiziológiásan.

Napjainkra világossá vált, hogy ez a vélemény nem tartható, az autoimmunitás jelensége sokkal általánosabb és a szervezetben normális körülmények között is fellelhetők az autorekatív T- és B-lymphocyták, csak toleráns magatartást tanúsítanak és így nem jön létre autoimmun betegség.

A természetes autoimmunitás az egészséges immunrendszerben aktív, pozitív szerepet játszik az életfontosságú biológiai rendszerek és molekulák védelmében. A természetes autoantitestek zömét a B-sejtek speciális csoportja a CD5+ B-sejtek termelik. Ez feltehetően független ősi sejtvonaltól a B-sejtek 1-2%-a. A természetes autoantitestek általában IgM típusúak, antigén szenzitizáció nélkül termelődnek és nem váltanak ki autoimmun betegséget. Az immundomináns autoantigénekre specifikus, szabályozott immunválasz jön létre.

A *Cohen* által feltételezett „immunológiai homunculus” – teszi lehetővé, hogy pl. egy mikrobán lévő konzervatív és mikrobaszpecifikus antigént az immunrendszer elkülönítve ismerje fel. Az idegen antigénekre normális, elimináló hatású reakció, a közös, alapvető biológiai fontosságú antigénekre pedig szabályozott, kismértékű, nem károsító hatású immunreakció jön létre. Ezek alapján a természetes autoimmunitás az egyik legfontosabb tényező, amely védi a szervezetet az autoimmunbetegségek kialakulásával szemben.

A természetes autoimmunitás öröklött vagy szerzett károsodása autoimmunbetegségek kialakulásához vezethet. Az okok multifaktoriálisak, nagyon fontos szerepet játszik a genetikai fogékonyság, elsősorban a HLA lokusz génjei, de a T-sejtek funkcionális tulajdonságai, a sejtproliferációt szabályozó gének működése is. Az exogén faktorok közül említést érdemelnek a különböző baktérium- és vírusantigének, a gyógyszerek és az UV sugárzás.

A betegség kialakulásában és fenntartásában az autorekatív T-sejteknek és a nagymennyiségben képződő autoantitesteknek kiemelkedő szerepük van, de a különböző mediátorok és a betegség-specifikus szövet kóros HLA expressziója szintén fontos tényező.

Az autoimmun kórképek osztályozása a szerint történik (2, 4), hogy egy speciális szerv krónikus gyulladási folyamatai jellemzőek-e (szervspecifikus autoimmun betegségek), vagy a patogenezis a legkülönbözőbb szerveket, szöveteket érintik (szisztémás autoimmun betegségek).

Poliszisztémás autoimmun betegségek

- Szisztémás lupus erythematosus (SLE)
- Discoid lupus erythematosus (DLE)
- Subcutis cutan lupus erythematosus (SCLE)
- Kevert kötőszöveti betegség (MCTD) (lásd II. rész)
- Sjögren-szindróma (SS) (lásd II. rész)
- Nem differenciált collagenosis (NDC) (lásd II. rész)
- Rheumatoid arthritis (RA) (lásd II. rész)
- Poli- és dermatomyositis (PM/DM) (lásd II. rész)
- Progresszív szisztémás sclerosis (PSS) (lásd II. rész)
- Morphea (lásd II. rész)
- Lichen sclerosus et atrophicus (lásd II. rész)

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

Definíció: krónikus, több szervrendszert érintő autoimmun betegség. (Magyarországon a becsült betegszám kb. 3500 fő).

Patogenezis: a kórfolyamat hátterében az immunológiai tolerancia megszűnése és az immunreguláció komplex zavara áll fenn.

Diagnózis: az 1997-ben revideált ARA kritériumok alapján történik (5).

- 1) pillangószárny erythema (vespertilio)
- 2) discoid bőrtünetek
- 3) fényérzékenység
- 4) orális fekélyek
- 5) nem destruáló arthritis

- 6) serositis (pericarditis, pleuritis)
- 7) vesebetegség
- 8) neurológiai tünetek
- 9) haematologiai tünetek (anaemia, leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia)
- 10) immunológiai eltérések (anti Sm pozitivitás, ds DNS elleni antitestek)
- 11) antinuclearis faktor pozitivitás (ANF)

Ha ezen tünetek, illetve leletek közül négy egy betegnél megtalálható, az SLE diagnózis felállítható. A diagnózis felállításában segítséget nyújt a bőr és vese minta szövettani és immunhisztológiai vizsgálata. A tünetes bőrben a bazális membrán mentén IgG és C3 granuláris depozíció mutatható ki. SLE-re jellemző, hogy a látszólag ép bőrben is ezt lehet látni (lupus band teszt pozitív).

Klinikai tünetek

Bőrtünetek (1,2,4):

- Pillangószárny eritéma: a fénynek kitett területeken, arcon, orrháton elmosódott szélű, élénk vörös, gyakran pillangó- szárnyyszerű eritéma, amely sokszor napozás után jelentkezik (1. ábra).
- Discoid bőrtünet: a testen elszórtan körülírt, bőrből enyhén kiemelkedő, vöröses színű, felszínen enyhe hámlást mutató papulák, plakkok. Ezek gyakran hipopigmentált atrófiával gyógyulnak. A gócotak esetenként hiperpigmentált gyűrű veszi körül.
- Disszeminalt exanthema: morbiliform, scarlatiniform vagy multiformis jellegű makulák, papulák a törzsön, amelyek atrofiás heg hátrahagyása nélkül gyógyulnak.
- Urticaria: testszerte elszórtan jelentkező csalánkiütések, amelyek néha 24 óránál tovább is fennállhatnak. Meglehetősen terápia rezisztens kórkép és rossz prognózist jelent.
- Vasculitis: kéz- és lábujjak dorzális oldalán a körömágyra és ujjbegyre is ráterjedve pontszerű bevérzések, esetleg nekrotizisok láthatók. A könyök és térd területén teleangiectasiás eritéma található. Az alsó végtagon kékes-lila színű makula (livedo racemosa). Raynaud-tünet az SLE-s betegek csaknem felében előfordul.
- Diffúz hajhullás, foltos alopecia: gyakran telogen effluvium és ez az aktivitással függhet össze. A hajasfejbőrön lévő gócotak maradandó, heges alopeciát okozhatnak.
- Fényérzékenység: a provokáló faktorok között igen fontos az UV sugárzás. Gyakran az első tünet napfényexpozíció után jelentkezik. A terápia kiegészítéseként ezért rendkívül fontos a fényvédelem.



1.ábra: Szisztémás lupus erythematosus(SLE) . Pillangószárny eritéma.

Fig. 1: Systemic lupus erythematosus. A butterfly blush.

Belső tünetek:

(irodalmi adatok (9) alapján, több intézmény összefogásában, százalékos formában az előfordulás gyakorisága megtalálható).

- Általános tünetek: a betegség lázzal, gyengeséggel, rossz közérzettel, testsúlyfogyással, étvágytalansággal kezdődhet.
- Nyirokcsomó, máj- és lépmegegyesítés található.
- Kardiális manifesztáció (11-75%): carditis, pericarditis (a kardiális rizikófaktorok nagy százalékban fordulnak elő: hipertónia, lipidémia, diabetes mellitus, arteriosclerosis, obesitas, stb.)
- Izületi elváltozások: enyhék, legalábbis a betegség kezdetekor. Legjellemzőbb a duzzanat és a reggeli ízületi merevség.
- Veseérintettség (45%): a betegek kétharmadában előfordul. Lehet monoszimptomás, de gyakrabban más szervi manifesztációkkal együtt jelentkezik. Az immunkomplex okozta glomerulo- nephritis változatos szövettani és klinikai képpel jár. A szövettani kép alapján 6 csoportot különítenek el (2,4):

- 1) normális (nincs eltérés)
- 2) mesangialis (enyhe proteinúriával jár)
- 3)
 - a. focalis segmentalis (proteinuria, pozitív üledék)
 - b. focalis proliferatív (masszív proteinuria, pozitív üledék)
- 4) diffúz (acut nephritis vagy nephrosis)
- 5) membranous glomerulonephritis (szinte mindig nephrosis szindrómát okoz)
- 6) előrehaladott glomeruláris sclerosis

A biopszia szükségességét tekintve megoszlanak a vélemények. Ha diffúz formát észlelünk a kezelés elengedhetetlen, mert a vese tönkremenetele bizonyosra vehető.

Neuropsychiátriai tünetek (47%):

- elsősorban antiphospholipoid szindrómás betegeken jelentkeznek. Az MRI vizsgálat a legérzékenyebb, legmegbízhatóbb a cerebrális manifesztációk kimutatására. Ennek hiányában fizikai- és EEG- vizsgálat is informatív lehet.

Központi idegrendszeri tünetek:

- aszeptikus meningitis, cerebrovascularis laesio, demyelinisations szindrómák, fejfájás, corea, myelopathia, epilepsia, psychosis, acut confusus állapot.

Perifériás idegrendszeri tünetek:

- acut Guillain-Barre-szindróma, az autonom idegrendszer zavara, mononeuritis, myasthenia gravisra utaló kép, cranialis neuropathia, polyneuropathia.

Haematológiai tünetek:

- szintén gyakoriak. Enyhe anaemia, leukopenia, thrombocytopenia szinte mindig megtalálható és a magasabb süllyedéssel együtt romló értékek az aktivitásra is adnak felvilágosítást.

Serositis:

- a savós hártályak gyulladása szintén gyakori (endocarditis, penumonitis, pleuritis, stb.).

Egyéb szisztémás tünetek szintén előfordulhatnak, de ritkábban (thrombophlebitis, arteriás occlusio, hepatitis, endocrin eltérések).

Autoantitestek:

ANF, anti ds DNS, Sm pozitivitás az ARA kritériumok között is szerepel. Ezekon kívül előfordulhat anti- ss DNS, - hiszton, -nucleosoma, - ENA, - RNP, - ribosoma P, - PCNA, - RF, - ANCA, -cardiolipin pozitivitás, valamint lupus anticoagulans, endothel ellenes antitestek.

Egyéb laboratóriumi leletek:

Hypergammaglobulinaemia, alacsony complement (C3, C4) szint jellemző. A szérum kreatinin szint, maradék nitrogén emelkedhet, veseérintettség esetén a vizelet clearance beszűkült lehet. A szérum kálium szint is emelkedhet. A májfunkciós próbák, enzim értékek ugyancsak kórosak lehetnek.

A betegség lefolyása

A kórkép csaknem 90%-ban nőkben mutatkozik, a fiatal felnőtt kor kezdetén. A betegségben exacerbációk és remissziók váltakoznak. A prognózis változó. A 10 éves túlélés is 85-90%-os. A halál oka többnyire veseelégtelenség, esetleg az immunosuppresszió mellékhatása. Az aktivitás megítélésében legfontosabb a klinikai kép (arthrititis, láz, bőrtünetek jelenléte). Igen fontos a vérkép és süllyedés (ez utóbbi inaktív szakban is lehet magas), vesefunkciók, proteinuria, anti-DNS szint (párhuzamos a betegség aktivitásával), C3-C4 szint (csökkenése az aktivitást jelzi) ellenőrzése. A betegség számszerű megítélésében a SLEDAI index nyújt segítséget (2,4).

Kezelés

A kezelés mindig a betegség aktivitásához igazodik (2,3,4,8,11). Fontos a betegek felvilágosítása betegségükről, a prognózisról, a megfelelő életvitelről (ne terheljék túl magukat, de inaktív állapotban dolgozzanak). Igen fontos a fényvédelem. Enyhe tünetek esetén kezelést nem adunk, legfeljebb nem szteroid gyulladáscsökkentőket. Bőrtünetek esetén a fényvédelem mellett Delagilt adunk (2x1 tbl/die) rendszeres szemészeti ellenőrzés mellett. Súlyosabb esetekben kortikoszteroid lökésterápia szükséges (30-200 mg prednisolon vagy metylprednisolon), amelyet lassan csökkentünk a fenntartó adagra és lehetőleg másnaponta adjuk (10-20 mg). A szteroid dózis csökkentésére azathioprint adhatunk akár éveken át is (100 mg/die) vagy ujabban tacrolimust

Vesemanifesztáció esetén a szteroidot citosztatikummal egészítjük ki (cyclophosphamid 1-2 mg/kg/die). A szteroid vagy cyclophosphamid rezisztens esetekben cyclosporin vagy tacrolimus adása is szóba jön (7).

Súlyos szövődmények esetén (pulmonalis haemorrhagia, fulminans vasculitis, progrediáló központi idegrendszeri szövődmények, súlyos autoimmun haemolytikus anaemia, kryoglobulinaemiával szövődött kórképek) plazmaferezis is indikálható, illetve nagy dózisu intravénás immunglobulin (IVIG).

A szteroid kezelés mellett fontos a gyomorvédelem (H2-receptorra ható szerek, illetve protonpumpa gátlók), valamint a kalcium és kálium pótlás (ha szükséges), illetve időnként a vízretenció miatt diuretikumok. Természetesen minden belszervi manifesztáció esetén az aktuális tüneti kezelés elengedhetetlen.

Krónikus discoid lupus erythematosus (CDLE vagy DLE)

Definíció: szervspecifikus, általában csak bőrtünetekkel járó, jó prognózisú autoimmunbetegség.

Patogenezis: amíg az SLE-ben az immuncomplex képzés dominál a DLE-ben a T-lymphocyták szerepét tartják elsődlegesnek (2,4).

Diagnózis: a jellegzetes klinikai kép mellett a szövettani és immunhisztológiai vizsgálat segít (1,6).

Klinikai tünetek

Klasszikusan az arcon, orrháton pillangószárny alakban elhelyezkedő, éles szélű, vöröses színű, bőrből enyhén kiemelkedő plakk, amelynek a felszínén poralis hiperkeratózis és teleangiectasiák láthatók (2. ábra). A gyógyulás atrófiás, esetenként depigmentált heggel történik. Ez a forma ritka. Sokkal gyakrabban lehet látni a fénynek kitett területeken (arc, hajás fejbőr, kar, mellkas) szoliter vagy multiplex, 0,5-5 cm vagy nagyobb átmérőjű, előbbiekhöz hasonló plakkot vagy plakkokat. Ritkán a szájnyálkahártya is érintett lehet, ahol szürkésfehéres, egyenetlen felszínű plakk vagy plakkok láthatók esetleg kifekélyesedéssel.

A betegség a hajás fejbőrön maradandó heges alopeciát hagy hátra.



2. ábra: *Discoid lupus erythematosus (DLE). Jellegzetes plakkok.*

Szövettani kép

A bőrfüggelékek körül lymphocytás beszűrődés látható, follicularis hiperkeratózis, a bazális sejtek hidropikus, a kötőszövet bazofil degenerációja, a bazális membrán kiszélesedése.

A Malpighi-réteg sorvadása, tágult erek, körülötte szintén lymphocytás beszűrődés látható.

Immunhisztológia

A kóros bőrterületből vett biopsziás anyagban a bazális membrán kiszélesedett és benne finom granuláris depozitumok láthatók IgG-vel és C3-mal (ritkábban IgM-mel és IgA-val is). Az erek falában is immunkomplex depozíció látható (6).

Laboratóriumi leletek

Lényeges kóros eltérés általában nincs. Keringő autoantitestek az esetek 20-30%-ban vannak (ANF). Hypergammaglobulinaemia lehetséges. Az esetlegesen kimutatott dsDNS, ENA és Sm pozitivitás az SLE-be történő transzformáció jele lehet.

A betegség lefolyása

Krónikus, jóindulatú betegség. Kifejezett fényérzékenység áll fenn. Az esetek kb. 10%-ban a betegség SLE-be mehet át. Ilyenkor a laboratóriumi leletek mellett szisztémás tünetek jelentkezése is felhívhatja a transzformációra a figyelmet.

Kezelés

Lokalizált autoimmun betegség. A bőrtünetek helyi szteroid kezeléssel egyensúlyba tarthatók. Fontos a fényvédelem. Belsőleg Delagil (2x1 tbl/die) adható. Az inveterált góccokat folyékony nitrogénnel is lehet fagyasztani. A nyálkahártya tünetekre szteroid tartalmú orabázis, intrafokális szteroid illetve lokális Protopic adható.

Szubakut cutan lupus erythematosus (SCLE)

Definíció: bőrtüneteit és a laboratóriumi leleteket tekintve az SLE-hez lefolyását, prognózisát figyelembe véve a DLE-hez hasonlít.

Patogenezis: hasonló, mint a DLE-ben.

Diagnózis: a jellegzetes klinikai kép mellett szövettani, immunhisztológiai és szerológiai leletek segítenek (1).

Klinikai tünetek

Rendkívül erős a fényérzékenység. A fénynek kitett területeken, de a ruhával fedett részeken is lehet látni körülírt, multiplex, eritemás papulákat, plakkokat, amelyek lehetnek kerek vagy ovális rajzolatúak, karéjozott szélűek, a góccok felszínén enyhe hámlás látható (3. ábra).



3.a b ábra: Szubakut cután lupus erythematosus (SCLE). Klinikai képek.

Fig.3 a b: Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical pictures.

A tünetek helyenként psoriasiform vagy urticariform, illetve ekcéma-szerű képet mutatnak.

Szövettan

A bazális sejtréteg hidropikus degenerációja látható, dermalis ödéma, esetenként szubepidermalis hasadék vagy vezikula. A hiperkeratózis és a gyulladással járó sejtes beszűrődés kisebb mértékű, mint DLE-ben.

Immunhisztológia

Ritkán ugyanazt lehet látni, mint SLE-ben, azonban leggyakrabban negatív a kép.

Laboratóriumi leletek

Esetenként kissé magasabb a süllyedés, de az egyéb leletek normálisak. ANF és SSA/Ro gyakran pozitív, SSB/La ritkábban (1,2).

A betegség lefolyása

Az ijesztő bőrtünetek és szerológiai pozitivitás ellenére jóindulatú betegség. Szisztematizáció, SLE-be történő átmenet csak ritkán fordul elő.

Kezelés

Esetenként, generalizált tünetek előfordulásakor szisztémás szteroid és/vagy azathioprin kezelés szükséges a tünetmentesítéshez. Helyileg lokális szteroid készítményeket adunk. Az erős fényérzékenység miatt igen fontos a fényvédelem és szükség esetén Delagil terápia (2x1 tbl/die).

*Egyéb speciális lupus erythematosus kórformák (1)**Follicularis lupus erythematosus (10)*

Az alsó végtagon nem viszkető follicularis papulák és petechiák jelennek meg. Japán szerzők az SLE kután manifesztációjának tartják.

Bullosus lupus erythematosus (12)

Az SLE ritkán előforduló súlyos kórformája. Testszerte feszes falú, kisebb és nagyobb vesiculák jelentkeznek. A hólyag melletti látszólag ép bőrterületből vett mintában jellegzetes a linearis illetve granularis basalis membrán pozitivitás IgG-vel és C3-mal. Salt-split-skin technikával a kötőszöveti bazális membránhoz kötődő keringő autoantitesteket lehet kimutatni, ez differenciál diagnosztikai jel a bullosus pemphigoiddal szemben. Dermatitis herpetiformishoz hasonló bőrtüneteket és bazális membrán mentén IgA depozíciót is leírtak. Ezekben az esetekben Dapsone terápia hatásos szokott lenni.

Lupus erythematosus panniculitis (1)

SLE-s vagy DLE-s betegekben a kötőszövet mélyebb részét és a szubkután zsírszövetet érintő csumós bőrtüneteket lehet látni, amely szövettanilag zsírnekrozist, lobularis és paraszegmentalis lymphocytás gyulladással infiltrátumot tartalmaz hisztológiailag. Az esetek nagyobb részében mucin depozitumok is kimutathatók. Az esetek 36%-ban a lupus band teszt pozitív. A klinikai tünetek az arcon, felsőajkon és fejen gyakoriak. A kórképet 1883-ban Kaposi írta le (1).

Lupus erythematosus tumidus (1)

Kifejezett gyulladással, ahol a bőr tumorszerűen előemelkedik. Általában a fénynek kitett területeken jelentkezik. Antimaláriás szerekre jól reagál. El kell különíteni a polimorf fényexanthemától és a pszeudolymphomáktól.

Lupus erythematosus hypertrophicus (verrucosus) (1)

Arcra, végtagokra lokalizálódó, éles szélű, livid vörös, barnás színű tumorosus plakkok, amelyek szövettanilag masszív lymphocytás infiltrátumból állnak és a felszínen hiperkeratozis látható. Kezelésében folyékony nitrogén fagyasztás, antimaláriás szerek lehetnek eredményesek.

Lupus erythematosus vegetans (1)

A betegséget Hallopeau írta le 1889-ben. Jellemző a policiklikus pustulosus erupció a törzsön, inguinalis régióban, amely gyorsan papillomatózus vegetatív plakkokká alakul. Barnás hiperpigmentációval gyógyul. Differenciál diagnózisban vegetáló pyoderma, pemphigus vegetans, pyodermatitis vegetans jön szóba. A pozitív lupus erythematosusra

jellemző immunhisztológiai lelet alapján lehet ezt a diagnózist felállítani. Az autoantitestek előfordulása gyakori (ANF, ds DNS, SSA, SSB).

IRODALOM

REFERENCES

1. *Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff. et al.:* Braun-Falco's Dermatology Berlin-Heidelberg. Springer-Verlag. 2008.
2. *Czirják L.:* Klinikai immunológia. Budapest. Medicina Könyvkiadó. 2006.
3. *Dall Era M., Chakravarty E.F.:* Treatment of mild, moderate, and severe lupus erythematosus
4. *Gergely P.:* Klinikai immunológia . Medintel Könyvkiadó. 1995.
5. *Hochberg M.C.:* Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997. 40. 1725
6. *Husz S. Szabó É. Berkó Gy. et al.:* Immunological studies in patients with discoid lupus erythematosus. Diagnostic Histopathology 1981. 4.149-155
7. *Kam Hon Yoon:* Efficacy and cytokine modulating effects of tacrolimus in systemic lupus erythematosus. a review. J Biomed. Biotechnol. 2010. 1155. 686480-686484
8. *Mosca M.et al.:* European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann.Rheum.Dis. 2010. 69.1269-1274
9. *Morihara K. et al.:* Follicular lupus erythematosus: a new cutaneous manifestation of systemic lupus erythematosus. Br.J. Dermatol. 2002. 147. 157-159
10. *Schmajuk G., Yazdany J.:* Drug monitoring in systemic lupus erythematosus: A systemic review. Semin Arthritis Rheum. 2011. 40. 559-575
11. *Szabó É., Husz., Kovács L.:* Coexistent atypical bullous pemphigoid and systemic lupus erythematosus. Br. J. Dermatol. 1981. 104.71-75

TÁRSADALOMORVOSTAN

SOCIAL MEDICINE

Dohányzásellenes intézkedések hatékonyságának megítélése serdülők körében

Adolescents' perceptions on the effectiveness of tobacco control policies

PÉNZES MELINDA, PROF. BALÁZS PÉTER

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet

Institute of Public Health, Faculty of Medicine, Semmelweis University Budapest

Összefoglalás: A dohányzás jelenleg is kedvezőtlenül befolyásolja a magyar lakosság népegészségügyi mutatóit. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) Dohányzás-ellenőrzési Keretegyezményben (FCTC) megfogalmazott intézkedéseket alapul véve, legutóbbi dohányzást szabályozó törvényünk 2012. január 1-én lépett hatályba. Keresztmetszeti vizsgálatunk célja a serdülők 2012. év előtti véleményének feltárása volt a dohányzásellenes politikák általuk vélt hatékonyságáról. Az adatokat hat magyar nagyváros hetedik és kilencedik évfolyamos serdülőinek véletlenszerűen kiválasztott mintájában gyűjtöttük, önkitöltős kérdőív segítségével (n=2081; átlagéletkor: 15,02 év, szórás: 1,62, terjedelelem: 12-19 év, lányok: 54,8%). A válaszadók a WHO FCTC-ben deklarált kilenc dohányzásellenes intézkedés általuk vélt hatékonyságát értékelték. A válaszok összefüggését a prediktor változókkal (szociodemográfiai faktorok, tanulmányi eredmény, dohányzói státusz, szülői dohányzás) khi-négyzet próbával és többváltozós logisztikus regresszió modellekkel elemeztük. Átlagban 28,5% volt a dohányzók aránya, azonban a prevalencia szignifikánsan magasabbnak bizonyult a 10. évfolyamosok körében (40,0%), szemben a 7. évfolyamosokkal (7,8%). A rosszabb tanulmányi eredményű diákok 43,8%-ban, a heti 1000 Forintnál több zsebpénzzel rendelkezők 37,7%-ban, a dohányzó szülők gyermekei 36,8%-ban dohányoztak. A teljes minta véleménye alapján a dohánytermékek áremelésének, a forgalmazás szigorúbb szabályozásának, valamint a nemdohányzó szerepmoделleknek (például szülők esetében) lehetne legnagyobb hatása a dohányosok számának csökkentésére. Nem tekintették viszont kellően hatékonynak a dohányzás mérséklése érdekében alkalmazott legtöbb dohányzásellenes módszert azok a diákok, akik dohányoztak, akik rosszabb tanulmányi eredménnyel, illetve több zsebpénzzel rendelkeztek, vagy a szüleik dohányoztak. Mindemellett ők úgy vélték, hogy az iskolai dohányzás prevenció programok, a dohánytermékek csomagolásán elhelyezett képes egészségvédő figyelmeztetések és a leszokás lehetőségeinek népszerűsítése eredményesen csökkenthetné a dohányosok számát Magyarországon. Mivel a dohányzásellenes intézkedések hatékonyságáról alkotott vélemények jelentős eltéréseket mutattak a nagyvárosi serdülők egyes alcsoportjaiban, ezeket a különbségeket tanácsos megfontolni a dohányzás korcsoportosan célzott primer és szekunder megelőzési programjainak kidolgozása során.

Kulcsszavak: serdülők, dohányzásellenes intézkedések, vélt hatékonyság

Abstract: Tobacco smoking has a most important negative impact on health status of the Hungarian population. The latest anti-tobacco legislation (effective since January 1, 2012) based on the WHO Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) prohibited smoking in all confined public places. This study performed before 2012 evaluates the adolescents' perceptions about the possible effectiveness of tobacco control policies to reduce general smoking prevalence. Data were collected in six metropolitan cities in Hungary by a questionnaire-based cross-sectional survey of randomly selected 7th and 10th grade adolescents (n=2081; mean age 15.02 years, standard deviation=1.62, range=12-19 years, 54.8% girls). Possible effectiveness of nine tobacco control policies as suggested by the WHO FCTC were rated by participants. Using chi-square tests and multivariate logistic regression models, we examined the associations between the self-rated effectiveness of tobacco control policies and predictor variables (socio-demographic factors, school achievement, smoking status, parental smoking). Current smoking was prevalent in 28.5% of respondents, but was significantly higher among 10th graders (40.0%) versus 7th graders (7.8%), students with poor school achievement (43.8%), higher weekly allowance from parents (USD≥4.3) (37.7%) and those with smoking parents (36.8%). According to the adolescents, price increases and

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY

HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett:

Submitted:

Elfogadva:

Accepted:

57/1 57-74(2013)

57/1 57-74(2013)

2012. május 18

May 18 2012

2012. május 31

May 31 2012

PÉNZES MELINDA

Semmelweis Egyetem,

Általános Orvostudományi Kar,

Népegészségtani Intézet

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

e-mail: penmel@net.sote.hu

stricter regulation of tobacco products' sale as well as non-smoking role models (e.g., parents) will have the greatest positive impact on smoking prevalence. Smoking students and those with poor school achievement, higher weekly incomes and smoking parents did not perceive that the most tobacco control policies would be effective at reducing tobacco use. However they suggested that school-based tobacco prevention programs, pictorial health warnings on tobacco products and promoting smoking cessation could more successfully reduce the number of smokers in Hungary. Perception on the effectiveness of tobacco control policies varies across adolescent subgroups and therefore must be considered when implementing targeted anti-tobacco programs.

Keywords: adolescents, tobacco control, perceived effectiveness

Bevezetés

A dohányzás világviszonylatban továbbra is az elkerülhető halálozások vezető kockázati tényezője, évente közel hatmillió ember haláláért felelős, illetve globálisan több száz milliárd dolláros gazdasági kárt okoz (1). Hazánkban a felnőtt népesség körében a rendszeres és alkalmi dohányzás együttes prevalenciája a legutóbbi évek reprezentatív adatai alapján 36-38% körül mozog, amellyel európai viszonylatban a negatív élmezőnyben helyezkedünk el (2, 3). A magyar fiatalok 10-18 éves korcsoportjában a rendszeres dohányzás prevalenciája 21-33% között változik az egyes vizsgálati célcsoportok életkorának függvényében (4-8). A 15 évesnél idősebb népesség körében a dohányzás prevalenciája kismértékű növekedést mutat az utóbbi években, ezzel ellentétben serdülőknél enyhe csökkenés tapasztalható (4-6).

Annak ellenére, hogy az 1990-es évek elejétől kezdődően a magyar kormány több fontos dohányzásellenes politikai intézkedést fogadott el, a dohányzás jelenleg is kedvezőtlenül befolyásolja a lakosság népegészségügyi mutatóit és mindez szigorúbb intézkedések bevezetését sürgeti egyaránt a nemdohányzók és dohányzók egészségének védelme érdekében (9).

A dohányzásellenes intézkedéseknek elsődleges célként kell kitűzniük azt, hogy megváltoztassák a dohányzással kapcsolatos társadalmi normákat úgy, hogy a jelenlegi illetve a jövőben potenciálisan dohányzókra gyakorolt közvetett befolyásolással olyan társadalmi miliőt és jogi környezetet képezzenek, amelyben a dohányzás kevésbé kívánatos és elfogadható, valamint nehezebben hozzáférhető (10).

Magyarország 2004-ben ratifikálta az Egészségügyi Világszervezet Dohányzásellenőrzési Keretegyezményét. Ennek az egyezménynek számos javaslatát ültette át a gyakorlatba a 2012. január 1-től hatályos, „Nemdohányzók védelméről és dohánytermékek fogyasztásának, forgalmazásának egyes szabályairól” szóló törvényünk (9, 11). Általános tapasztalat, és nemzetközi tanulmányok által is igazolt tény, hogy a dohányzás elleni intézkedések nemcsak a nemdohányzók egészségét védik, hanem a dohányzók számára is pozitív következményekkel járnak, mivel csökkentik az általuk naponta elszívott cigaretták számát és ösztönözik a leszokásra, így mérséklik a dohányzás prevalenciáját, továbbá a serdülőket visszatartják attól, hogy rászokjanak a dohányzásra (10, 12-15).

Azokban az európai országokban, ahol tilos a dohányzás minden zárt közterületen és közintézményben, a dohányzás prevalenciája már néhány év elteltével 1-5%-os csökkenést mutatott (3, 13).

A dohánytermékek árának emelése hatásosan mérsékli a dohányfogyasztást a népesség egyes szegmenseiben, különösen pedig a fiatalok körében (11). A felnőttekkel szemben az áremelésnek 2-3-szor nagyobb a visszatartó ereje az arra érzékeny serdülő korosztályban, sőt a primer prevenció hatásosságát is fokozhatja (1, 16-20). Sajnos, Magyarországon jelenleg is jelentősen olcsóbb egy doboz cigaretta ára, mint az Európai Unió tagállamainak többségében (21).

Annak ellenére, hogy hazánkban 18. életévét be nem töltött személynek tilos dohányterméket értékesíteni és kiszolgálni, a fogyasztóvédelmi hatóság próbavásárlásai során a fiatalkorúak 42%-ának mégsem tagadták meg a kiszolgáltatást (22, 23). Kétségtelen, hogy a kiszolgáltatást tiltó rendelkezések következetes betartását a szigorúbb bírságolási és szankcionálási lehetőségek elősegítik, ennek következtében mérséklődhet a fiatalkorúak dohánytermékekhez való hozzáférése (22). Azonban ezek az intézkedések nem akadályozzák meg a serdülők alternatív forrásokból való beszerzéseit (például nagykorú személyt kérnek meg a vásárlásra, a családi készletből vesznek el cigarettát stb.), így a cigaretta változatlanul hozzáférhető marad számukra (17, 24).

A képes egészségvédő figyelmeztetések jelenleg a világ több mint 40 országában szerepelnek a dohánytermékek csomagolásán, hazánkban pedig várhatóan 2013-tól kerülnek bevezetésre (1, 25). Számos országban az elrettentő vizuális hatások mind a felnőttek, mind a serdülők körében egyaránt hozzájárultak ahhoz, hogy a dohányzók kevesebb cigarettát fogyasszanak, leszokjanak a dohányzásról, illetve absztinensek maradjanak a leszokást követően (1, 26).

A dohánytermékek kereskedelmi hirdetésének, fogyasztásra ösztönzésének és mindezek szponzorálásának teljes körű tilalma körülbelül 7%-kal csökkenti a fogyasztást, ezért a népesség egészségének védelme érdekében ezen tevékenységek 2008. óta tilosak hazánkban (11, 27, 28). A törvényi szabályozás ellenére a dohányárak eladási helyen kívüli reklámozása továbbra is évente több tucat esetben fordul elő (23).

A dohányzásellenes üzenetek legszélesebb körű terjesztése érdekében elengedhetetlen a tömegtájékoztatási eszközök alkalmazása (29). Módszertanilag a legerősebb hatást a televíziós csatornák hirdetései gyakorolják, ez a dohányzásellenes hirdetések esetében is megmutatkozik, mivel felidézésük aránya magasabb, szemben a rádióban vagy a nyomtatott médiában közölt információkkal (1). A kombinált primer és szekunder prevenciók kampányok felnőttek és serdülők körében is hasonló hatást értek el, mivel a felnőtt

dohányosok nagyobb valószínűséggel szoktak le, a serdülők pedig kisebb eséllyel váltak dohányossá (1).

Magyarországon a leszokást az egészségügyi alap-, illetve szakellátás szakemberei és telefonos tanácsadó szolgálatok segítik, valamint farmakoterápiás módszerek is igénybe vehetők (30). A tömegtájékoztatási kampányok eredményes módszernek bizonyultak arra, hogy a leszokáson már gondolkodó dohányosokat a segítő szolgálatok felé irányítsák (31). A dohányzásról leszokást népszerűsítő üzenetek viszont hatékonyan csak olyan környezetben érvényesülhetnek, amely – más dohányzásellenes intézkedésekkel egyidejűleg – a dohányzást társadalmilag nem elfogadható normaként minősítik (1).

A Dohányzás-ellenőrzési Keretegyezmény olyan intézkedések bevezetését javasolja, amelyek a dohányfogyasztás és a dohányfüst-expozíció egészségi kockázataival kapcsolatban széles körű hozzáférést biztosítanak a hatásos és átfogó oktatási és lakossági figyelemfelkeltő programokhoz, továbbá bemutatják a dohányfogyasztás abbahagyásának és a dohánymentes életmódnak az előnyeit, így a lakosság tudatosságát is fokozzák (11). Az elmúlt három évtizedben az iskolák nagy erőfeszítéseket tettek annak érdekében, hogy befolyásolják a fiatalok dohányzási szokásait (32).

Az iskolai drogprevenációs programok intenzitása hatással van a szerhasználat mutatóira, azaz leginkább a 10-30 alkalomra kiterjedő programoktól lehet a legnagyobb hatást várni, továbbá a dohányzás prevenciós programok esetében az emlékeztető (*booster*) foglalkozások fokozhatják a program hosszabb távú hatékonyságát (33). A dohányzást megelőző programoknak mindemellett számos egyéb kritériumnak is meg kell felelniük annak érdekében, hogy csökkentsék a serdülőkori dohányzás elkezdését és hatásuk évek múlva is érzékelhető legyen a gyakorisági mutatókban (33).

A dohányzás elkezdését leginkább prevalencia-vezérelt viselkedésként lehet modellezni attól függően, hogy milyen mértékben érintkezik a serdülő olyan, számára fontos személyekkel, akik dohányoznak (34). A szülők és testvérek dohányzása, valamint a szülők dohányzással kapcsolatos attitűdje jelentős szerepet játszik a serdülőkori dohányzás elkezdésében és a rászokásban (34, 35). Emellett a fiatalok oktatásában résztvevő tanárok szintén szerepmódként szolgálhatnak, ezért esetükben is lényeges volna, hogy jó, nemdohányzó példát mutassanak diákjaiknak, ezzel is támogatva a dohányzás egészségre gyakorolt káros hatásairól szóló népegészségügyi üzeneteket (29, 36).

Számos hazai és nemzetközi vizsgálat elemezte a fentiekben bemutatott dohányzásellenes intézkedések többségének támogatottságát a népesség körében. A támogatottság mérésén túl azonban kevesebb figyelmet fordítottak a dohányzást mérséklő hatásuk megítélésére, különösen a felnövekvő generáció körében. Tudomásunk szerint Magyarországon eddig ilyen tanulmány nem készült. Mindezek tükrében vizsgálatunk célja

annak a feltárása, hogy a fentebb bemutatott dohányzást korlátozó stratégiákat milyen mértékben ítélték a dohányzás mérséklésére hatékony módszernek a nagyvárosi serdülők, valamint szociodemográfiai tényezőik, tanulmányi átlaguk, dohányzói státuszuk, és szüleik dohányzása mutat-e összefüggést az egyes dohányzást csökkentő módszerekről alkotott véleményük kialakításában.

Minta és módszer

Három éves, prospektív kohorsz vizsgálatunkhoz, amelyet a „Dohányzási szokások és testkép összefüggéseinek követéses vizsgálata serdülőkorúak körében” címmel indítottunk, a kutatás etikai engedélyt a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága adta (TUKEB szám: 104/2009).

A kutatás évenkénti adatfelvétele a 2009-2010 tanévben kezdődött Budapesten, valamint Debrecenben, Győrben, Miskolcon, Pécsen és Szegeden, 78 iskola részvételével, 6. és 9. osztályos tanulók körében. A Közoktatási Információs Iroda 2008. évi adatai alapján a fenti városokban rétegzést végeztünk a tanulói létszámok és az iskolatípus alapján. Az iskolák kiválasztásának módszere – rétegenként a fenti települések összes iskolái közül, – random szám generálással történt. A szülőket írásban tájékoztattuk, valamint passzív módon kértük beleegyezésüket gyermekük vizsgálatban való részvételéhez. A diákok részvétele önkéntes volt, az adatfelvétel során az önkéntes kérdőívre nevüket vagy jellegűket írták rá a vizsgálat jellegéből adódóan, a követhetőség érdekében. Jelen tanulmány mintáját a vizsgálat második adatfelvételében (2010-2011. tanév) résztvevő 73 iskola hetedik (35,6%), illetve tizedik (64,4%) osztályos tanulói (n=2081) képezték. A válaszadási arány 81,07% volt a szülői beleegyező nyilatkozatok alapján vizsgálatban résztvevő diákok mintájából kiindulva.

A minta átlagéletkora 15,02 év volt (standard deviáció /SD/: 1,62), a 7. évfolyamosok esetében 13,05 év (SD: 0,65), a 10. évfolyamosoknál 16,12 év (SD: 0,69). A résztvevők szociodemográfiai jellemzői közül a nem, évfolyam, településtípus (főváros illetve nagyváros) és heti átlagos költőpénz (zsebpénz) változókat vontuk be az elemzésekbe. A résztvevők a hetente átlagosan kapott zsebpénzük összegét hétfokozatú skálán jelölték (1=nem szokott kapni, 2=kevesebb, mint 500 Forintot, 3=501-1000 Forintot, 4=1001-1500 Forintot, 5=1501-2000 Forintot, 6=2001-3000 Forintot, 7=több mint 3000 Forintot). A skála átlaga 3,30 (SD=2,04), volt. Medián hasítás módszerrel a heti átlagos zsebpénz összege skálát kétértékűvé alakítottuk (0= ≤1000 Forint vagy nem kap zsebpénzt, 1= ≥1001 Forint).

A diákok a vizsgálatot megelőző félév alapján tanulmányi átlagukat hatfokozatú skálán jelölték meg, a skála értékei 0,5 értékkel emelkedtek 2,00-5,00 tartományban. A skála értékeinek összevonásával képeztük a dichotóm tanulmányi átlag változót, így közepes vagy

rosszabb tanulmányi eredményűnek tekintettük a $\leq 3,50$ átlagú, jó vagy kitűnő tanulmányi eredmények pedig a $\geq 3,51$ átlagú tanulókat.

A dohányzás önjellemzős mérése a 2009. évi *Youth Risk Behavior Survey* dohányzásra vonatkozó kérdéseinek magyar változatával történt (7, 37). Jelen tanulmányban a dohányzás gyakoriságára vonatkozó kérdés („Az elmúlt 30 napban hány napon dohányoztál?”) válaszait vontuk be az elemzésekbe. Dohányzónak azokat tekintettük, aki a vizsgálatot megelőző 30 napban dohányoztak, nem dohányzónak pedig a sohasem dohányzókat illetve a dohányzást kipróbáló, de elmúlt 30 napban nem dohányzó fiatalokat.

Az anya/mostohaanya és az apa/mostohaapa aktuális dohányzói státuszát igen/nem válasszal jelölhették a résztvevők. A két tétel összevonásával képeztük a dichotóm szülői dohányzás változót (0=egyik szülő sem dohányzik, 1=egyik vagy mindkét szülő dohányzik).

A dohányosok számát csökkentő módszerek megítélése során („Szerinted mivel lehetne leghatékonyabban csökkenteni a dohányosok számát?”) kilenc válaszlehetőség közül választhattak a diákok, illetve saját maguk is vázolhattak hatékony módszert. Utóbbiakat azonban többnyire irreleváns voltak miatt nem vontuk be az elemzésekbe. A válaszlehetőségek – a bevezetésben bemutatott tényezők alapján – a WHO Dohányzás-ellenőrzési Keretegyezmény irányelvei, valamint a „Nemdohányzók védelméről és dohánytermékek fogyasztásának, forgalmazásának egyes szabályairól” szóló és egyéb törvényekben foglaltaknak megfelelően kerültek megfogalmazásra (9, 11, 22, 28).

Leíró statisztikai elemzések mellett khi-négyzet próbát alkalmaztunk a szociodemográfiai tényezők, tanulmányi eredmény, a résztvevők és szüleik dohányzói státuszában az évfolyamonkénti különbségek meghatározásához, valamint a dohányzást csökkentő módszerek megítélésének dohányzói státusz szerinti elemzéséhez. Többváltozós logisztikus regressziós modellekben vizsgáltuk a fentebb bemutatott szociodemográfiai tényezők, a tanulmányi átlag, a szülői és a saját dohányzói státusz kapcsolatát a dohányzást mérséklő módszerekkel. Az összesen kilenc regressziós modellben a kimeneti változókat az egyes dohányzás prevenciók módszerek képezték, magyarázó változóként pedig a feltételezett szociodemográfiai változókat (nem, évfolyam, település, heti zsebpénz), a tanulmányi átlagot, valamint a szülők és a résztvevők dohányzói státuszát helyeztük a modellekbe. Mindegyik változó esetében esélyhányadost (EH) számítottunk 95%-os konfidencia intervallum (CI) mellett. Az összes elemzés során az eredményeket $p < 0,05$ érték esetén tekintettük szignifikánsnak. Az adatok feldolgozása és elemzése SPSS 17.0 statisztikai programcsomaggal történt.

Eredmények

A minta jellemzői: A résztvevők évfolyamonként és településenként 1/3-2/3 arányú megoszlást mutattak, a tizedikesek illetve a fővárosiak javára (I. táblázat).

I. TÁBLÁZAT: A minta jellemzői.

	7. évfolyamos n=740	10. évfolyamos n=1341	Összesen n=2081
Nem (%)*			
Fiú	50,8	42,2	45,2
Lány	49,2	57,8	54,8
Település (%)*			
Budapest	72,4	55,9	61,7
Nagyváros	27,6	44,1	38,3
Tanulmányi átlag (%)*			
≤3,50 (közepes vagy rosszabb)	27,4	53,5	44,5
≥3,51 (jó vagy kitűnő)	72,6	46,5	55,5
Heti átlagos zsebpénz összege (%)*			
≤1000 Forint vagy nem kap	68,7	53,0	58,6
≥1001 Forint	31,3	47,0	41,4
Dohányzó státusz (%)*			
Dohányzik	7,8	40,0	28,5
Nem dohányzik	92,2	60,0	71,5
Szülői dohányzás (%)			
Egyik vagy mindkét szülő dohányzik	44,9	46,8	46,1
Egyik szülő sem dohányzik	55,1	53,2	53,9

*p<0,001

TABLE I.: Characteristics of the sample.

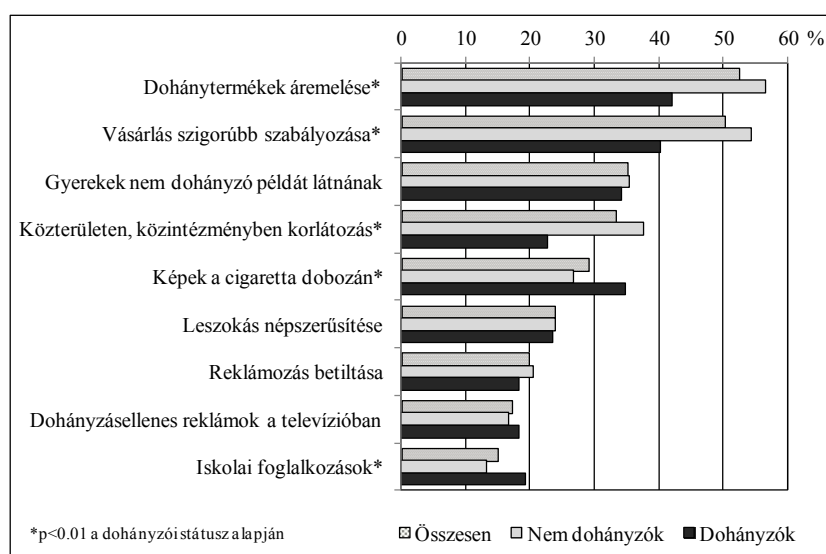
	7th grade n=740	10th grade n=1341	Total n=2081
Gender (%)*			
Boy	50.8	42.2	45.2
Girl	49.2	57.8	54.8
Settlement (%)*			
Budapest	72.4	55.9	61.7
Metropolitan cities	27.6	44.1	38.3
School achievement (%)*			
≤3,50 (satisfactory or worse)**	27.4	53.5	44.5
≥3,51 (good)	72.6	46.5	55.5
Weekly allowance from parents (%)*			
≤1000 Forint or nothing	68.7	53.0	58.6
≥1001 Forint	31.3	47.0	41.4
Smoking status (%)*			
Smoker	7.8	40.0	28.5
Non-smoker	92.2	60.0	71.5
Parental smoking (%)			
One or both parents smoking	44.9	46.8	46.1
None of parents smoking	55.1	53.2	53.9

*p<0.001; **In Hungary, the best mark is 5, the worst is 1.

A magasabb évfolyam tanulói szignifikánsan nagyobb arányban tartoztak a közepes vagy rosszabb tanulmányi átlagúak közé ($\chi^2_{(1)}=124,198$, $p<0,001$), többen dohányoztak ($\chi^2_{(1)}=239,350$, $p<0,001$), valamint többen kaptak heti 1000 Forintnál nagyobb összegű zsebpénzt ($\chi^2_{(1)}=47,886$, $p<0,001$). A dohányzás prevalenciája jelentősen magasabbnak bizonyult a ≤3,50 tanulmányi eredményűeknél, mint a ≥3,51 tanulmányi átlagúaknál (43,8% vs. 15,8%; $\chi^2_{(1)}=189,029$, $p<0,001$); a hetente több, mint 1000 Ft zsebpénzben részesülők körében, szemben az ennél kevesebb összegű vagy zsebpénzben nem részesülő diákokkal (37,7% vs. 22,4%; $\chi^2_{(1)}=56,678$, $p<0,001$; valamint azon fiatalok esetében, akiknek egyik vagy

mindkét szülője dohányzott, szemben a nemdohányzó szülők gyermekeivel (36,8% vs. 21,5%, $\chi^2_{(1)}=58,528$, $p<0,001$).

A dohányosok számát csökkentő módszerek megítélése: A résztvevők 52,4%-a a dohánytermékek árának jelentős megemelését, 50,3%-a pedig a dohánytermékek forgalmazásának jelenleginél szigorúbb szabályozását tartotta leginkább hatékony módszernek a dohányzó emberek számának mérsékléséhez (1. ábra). A fiatalok harmada szerint csökkenne a dohányosok aránya, ha a gyerekek szüleitől, tanáraiktól nem dohányzó példát látnának (35,1%), illetve szigorúan korlátoznák a dohányzást közintézményekben, például iskolában, kórházban, hivatalokban és közterületeken, például utcán, játszótéren (33,4%).



1. ábra: A dohányosok számát csökkentő módszerek hatékonyságának megítélése a teljes mintában és dohányzó státusz szerint

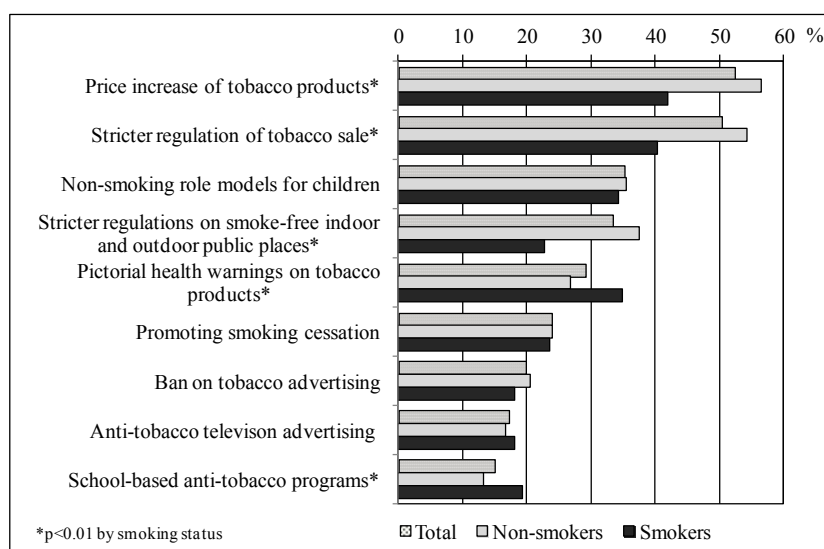


Fig. 1.: Perceived effectiveness of tobacco control policies to reduce general smoking prevalence in the sample and by smoking status.

Közel harmaduk (29,1%) véleménye alapján volnának hatékonyak a dohányzás ártalmait ábrázoló képek a cigarettás dobozokon. A megkérdezettek 23,8%-a szerint eredményesen csökkentené a dohányosok számát, ha a dohányzásról leszokás lehetőségeit népszerűsítenek és támogatnák. A dohánytermékek reklámozásának betiltását, valamint a televízióban bemutatott dohányzásellenes, például dohányzás ártalmait ismertető kisfilmeket, reklámokat a diákok kevesebb, mint 1/5-e tartotta hatékony módszernek. Ennél is alacsonyabb arányban, mindössze 15%-ban vélték úgy a serdülők, hogy az iskolások számára szervezett, rendszeres dohányzással kapcsolatos foglalkozásokkal érdemben lehetne csökkenteni a dohányosok számát.

Az egyes módszerek hatékonyságának megítélése eltérő volt a dohányzók és a nem dohányzók körében (1. ábra). A nem dohányzó tanulók szignifikánsan magasabb arányban ítélték eredményre vezető módszernek a dohánytermékek jelentős áremelését, a forgalmazás szigorúbb szabályozását, valamint közintézményekben és közterületeken a dohányzás szigorú korlátozását, mint dohányzó társaik. Ezzel szemben az utóbbi csoport a dohányzás ártalmait ábrázoló képekkel ellátott cigarettás dobozokat és az iskolai dohányzással kapcsolatos foglalkozásokat tartotta jelentősen hatékonyabb stratégiának a dohányzás mérséklésében. A további prevenciós módszerek (a dohányzásról leszokás lehetőségeinek népszerűsítése és támogatása, a dohánytermékek reklámozásának betiltása, a dohányzásellenes kisfilmek, reklámok sugárzása a televízióban) eredményességéről alkotott véleményekben nem mutatkozott szignifikáns különbség a dohányzó és nem dohányzó fiatalok között.

A dohányzás prevalenciáját csökkentő módszerek hatékonyság-megítélésének háttérben a fenti leíró statisztikai összefüggések mellett szociodemográfiai és egyéb tényezők szerepét is feltételeztük, ezért a kapcsolatok feltárása érdekében regressziós modelleket alkottunk (II. táblázat). A tizedik évfolyamos tanulók szignifikánsan nagyobb eséllyel tartották hatékony módszernek a dohánytermékek áremelését és a szülők, tanárok nemdohányzó példamutatását, míg véleményük alapján a dohányreklámok betiltása, a dohányzásellenes reklámok, valamint az iskolai dohányzást megelőző foglalkozások kevésbé megfelelő stratégiák volnának a dohányosok számának csökkentésében. A rosszabb tanulmányi átlagú résztvevők szerint a cigarettás dobozokon feltüntetett elrettentő képek és az iskolai dohányzás prevenciós foglalkozások nagyobb eséllyel lehetnének eredményes módszerek, viszont a dohánytermékek forgalmazásának szigorúbb szabályozását, a nemdohányzók példamutatását és a dohánytermékek áremelését a jó tanulmányi eredményű tanulókkal szemben alacsonyabb eséllyel gondolták hatékonyak.

II. TÁBLÁZAT: A dohányzásellenes intézkedések hatékonyságának megítélése és prediktor változók közötti összefüggések elemzése többváltozós logisztikus regresszió modellekkel (n=1915).

	Dohánytermékek áremelése	Vásárlás szigorúbb szabályozása	Gyermekek nem dohányzó példát látnának	Közterületen, közintézményben korlátozás	Képek a cigaretta dobozán	Leszokás népszerűsítése	Reklámozás betiltása	Dohányzásellenes reklámok a TV-ben	Iskolai dohányzás prevenciók foglalkozások
Nem^a									
Lány	0,90 (0,75-1,08)	1,01 (0,84-1,21)	1,09 (0,90-1,32)	0,87 (0,71-1,06)	0,83 (0,68-1,02)	1,13 (0,91-1,41)	0,94 (0,74-1,18)	1,20 (0,94-1,54)	1,36* (1,04-1,76)
Evfolyam^b									
10. osztály	1,78*** (1,43-2,21)	1,19 (0,96-1,47)	1,70*** (1,35-2,14)	0,85 (0,68-1,07)	0,94 (0,74-1,19)	0,94 (0,73-1,21)	0,68** (0,52-0,89)	0,65** (0,49-0,86)	0,62** (0,46-0,84)
Település^c									
Budapest	0,91 (0,75-1,10)	0,82* (0,67-0,99)	0,95 (0,78-1,15)	1,03 (0,84-1,26)	1,02 (0,83-1,26)	1,27* (1,02-1,60)	0,99 (0,78-1,25)	1,01 (0,79-1,30)	0,92 (0,71-1,21)
Tanulmányi átlag^d									
≤3,50 (közepes vagy rosszabb)	0,82* (0,67-0,99)	0,73** (0,60-0,89)	0,76* (0,62-0,94)	0,87 (0,70-1,08)	1,42** (1,15-1,77)	0,95 (0,75-1,19)	1,17 (0,91-1,49)	1,08 (0,83-1,40)	1,40* (1,06-1,84)
Heti átlagos zsebpénz összege^e									
≥1001 Forint	0,93 (0,77-1,12)	0,80* (0,66-0,97)	1,15 (0,94-1,40)	0,87 (0,71-1,07)	0,93 (0,76-1,14)	0,98 (0,79-1,23)	1,32* (1,04-1,66)	1,08 (0,84-1,39)	1,43** (1,10-1,85)
Dohányzói státusz^f									
Dohányzik	0,52*** (0,42-0,66)	0,62*** (0,49-0,77)	0,87 (0,69-1,10)	0,58*** (0,45-0,75)	1,43** (1,12-1,81)	0,94 (0,72-1,22)	0,89 (0,67-1,18)	1,31 (0,98-1,75)	1,48* (1,10-2,00)
Szülei dohányzás^g									
Egyik vagy mindkét szülő dohányzik	0,88 (0,73-1,06)	1,00 (0,83-1,21)	0,82* (0,68-1,00)	0,99 (0,81-1,21)	0,90 (0,73-1,10)	1,26* (1,01-1,57)	1,07 (0,85-1,35)	1,01 (0,79-1,29)	1,34* (1,04-1,74)

Megjegyzés: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001. Referencia kategóriák: afü; b7. osztály; cvidéki nagyváros; d≥3,51; e≤1000 Forint vagy nem kap; fnon-dohányzó; egyik szülő sem dohányzik.

TABLE II.: Logistic regression models to examine the association between the perceived effectiveness of tobacco control policies and predictor variables (n=1915).

Note: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001. Reference categories: a boy; b7th grade; cmetropolitan cities; d≥3,51; e≤1000 Forint or nothing; fnon-smoker; gnone of parents smoking.

	Price increase of tobacco products	Stricter regulation of tobacco sale	Non-smoking role models for children	Stricter regulations on smoke-free public places	Pictorial health warnings on tobacco products	Promoting smoking cessation	Ban on tobacco advertising	Anti-tobacco television advertising	School-based anti-tobacco programs
Gender^a									
Girl	0,90 (0,75-1,08)	1,01 (0,84-1,21)	1,09 (0,90-1,32)	0,87 (0,71-1,06)	0,83 (0,68-1,02)	1,13 (0,91-1,41)	0,94 (0,74-1,18)	1,20 (0,94-1,54)	1,36* (1,04-1,76)
Grade^b									
10th	1,78*** (1,43-2,21)	1,19 (0,96-1,47)	1,70*** (1,35-2,14)	0,85 (0,68-1,07)	0,94 (0,74-1,19)	0,94 (0,73-1,21)	0,68** (0,52-0,89)	0,65** (0,49-0,86)	0,62** (0,46-0,84)
Settlement^c									
Budapest	0,91 (0,75-1,10)	0,82* (0,67-0,99)	0,95 (0,78-1,15)	1,03 (0,84-1,26)	1,02 (0,83-1,26)	1,27* (1,02-1,60)	0,99 (0,78-1,25)	1,01 (0,79-1,30)	0,92 (0,71-1,21)
School achievement^d									
≤3,50 (satisfactory or worse)	0,82* (0,67-0,99)	0,73** (0,60-0,89)	0,76* (0,62-0,94)	0,87 (0,70-1,08)	1,42** (1,15-1,77)	0,95 (0,75-1,19)	1,17 (0,91-1,49)	1,08 (0,83-1,40)	1,40* (1,06-1,84)
Weekly allowance from parents^e									
≥1001 Forint	0,93 (0,77-1,12)	0,80* (0,66-0,97)	1,15 (0,94-1,40)	0,87 (0,71-1,07)	0,93 (0,76-1,14)	0,98 (0,79-1,23)	1,32* (1,04-1,66)	1,08 (0,84-1,39)	1,43** (1,10-1,85)
Smoking status^f									
Smoker	0,52*** (0,42-0,66)	0,62*** (0,49-0,77)	0,87 (0,69-1,10)	0,58*** (0,45-0,75)	1,43** (1,12-1,81)	0,94 (0,72-1,22)	0,89 (0,67-1,18)	1,31 (0,98-1,75)	1,48* (1,10-2,00)
Parental smoking^g									
One or both parents smoking	0,88 (0,73-1,06)	1,00 (0,83-1,21)	0,82* (0,68-1,00)	0,99 (0,81-1,21)	0,90 (0,73-1,10)	1,26* (1,01-1,57)	1,07 (0,85-1,35)	1,01 (0,79-1,29)	1,34* (1,04-1,74)

Fővárosi és nagyvárosi viszonylatban a budapesti diákok szerint a leszokás népszerűsítésével, támogatásával, nagyobb eséllyel lehetne mérsékelni a dohányzó emberek számát, míg a dohánytermékek forgalmazásának szigorúbb szabályozását kisebb eséllyel tartották eredményes módszernek, mint nagyvárosi társaik. Szintén a dohányzásról leszokás népszerűsítését, valamint az iskolai dohányzás prevenciót vélték szignifikánsan hatékonyabbnak azok a fiatalok, akiknek egyik vagy mindkét szülője dohányzott, ugyanakkor szerintük a szülők, tanárok nem dohányzó példamutatása alacsonyabb mértékben lenne megfelelő módszer a dohányzás visszaszorítására.

A tanulók vásárlói potenciálja, vagyis a heti zsebpénz alapján szignifikánsan fokozódott az iskolai dohányzást megelőző foglalkozásokkal és a dohányreklámok betiltásával való egyetértés esélye a heti 1000 Forintnál nagyobb összeggel rendelkezők körében, viszont jelentősen kisebb eséllyel tartották a dohánytermékek forgalmazásának szigorúbb szabályozását hatékony módszernek, mint az 1000 Forintnál kevesebb zsebpénzzel rendelkező társaik. A nemek között csupán az iskolai dohányzás-prevenációs foglalkozások esetében tapasztalható szignifikáns különbség, amennyiben a lányok nagyobb eséllyel támogatnák a megelőzés ezen formáját.

A dohányzói státusz alapján a dohányzást csökkentő módszerek hatékonyságának megítélése hasonlóan alakult az egyes regressziós modellekben a szociodemográfiai tényezők kontrollja mellett, mint a fentebb bemutatott kétváltozós χ^2 -próba esetében. Ennek megfelelően a dohányzók közel feleakkora eséllyel vélték eredményes dohányzást csökkentő stratégiának a dohánytermékek áremelését, a forgalmazás szabályozását és a dohányzás szigorú korlátozását közintézményekben és közterületeken, mint a nemdohányzó serdülők. Ugyanakkor nagyjából másfélszeresre fokozódott az esélye a dohányzók körében annak, hogy hatékony módszernek tartásuk a cigarettás dobozok elrettentő képeit, valamint az iskolai dohányzás prevenációs foglalkozásokat.

Megbeszélés

Tanulmányunkban megvizsgáltuk, hogy egyes dohányzásellenes stratégiák dohányzást csökkentő hatását mennyire vélték hatékony módszernek magyar nagyvárosi serdülők, illetve a hatékonyság megítélése hogyan változott a résztvevők szociodemográfiai jellemzői, tanulmányi átlaga, dohányzói státusza, és szüleik dohányzása mentén.

A résztvevők a dohányosok arányát leghatékonyabban csökkentő módszerként jelölték a dohánytermékek jelentős áremelését, amely párhuzamban áll a szakirodalom által alátámasztott eredményekkel (1, 16). Az idősebb serdülők nagyobb eséllyel vélekedtek pozitívan az áremelés hatékonyságáról, ennek hátterében korosztályuk magasabb dohányzási prevalenciája, valamint jelentős érzékenységük állhat, a teljes dohányzó népességet tekintve pedig a vásárlóerőt meghaladó árak feltételezhetőek (17, 19, 20). Ugyanakkor a dohányzó serdülők szerint az áremelés csak feleakkora eséllyel volna eredményes, szemben a nemdohányzók véleményével. Megítélésük hátterében az állhat, hogy a dohánytermékek áremelése esetében az alacsonyabb jövedelmű dohányosok vagy az olcsóbb, feketepiaci dohánytermékeket vásárolnák, vagy a megélhetésükhöz szükséges termékek rovására vásárolnának cigarettát (38, 39).

A dohánytermékek forgalmazásának szigorúbb szabályozását a diákok fele a második legeredményesebb módszernek vélte a dohányosok számának mérséklésére. Vidéki nagyvárosokban a serdülők hatékonyabbnak tartanák a forgalmazás szabályozását.

Véleményük magyarázatát az adhatja, hogy ezekben a régiókban a dohánytermékek jogellenes kiszolgálása jelentősen magasabb arányú a közép-magyarországi régióban (Budapest és Pest megye) tapasztalható értékkel összevetve (23, 40). A heti 1000 Forintnál nagyobb összegű zsebpénzben részesülők, valamint a dohányzó tanulók egyaránt kisebb eséllyel tartották eredményes módszernek a forgalmazás szigorúbb szabályozását.

A dohányzó fiatalok dohánytermékekhez való hozzáférhetőségét abban az esetben lehetne kifejezetten korlátozni, ha a kereskedők a forgalmazási szabályokat következetesen betartanák a hatóságok pedig szigorúan büntetnék a jogellenes forgalmazást (17, 24). Mindezek hiányában, de akár megvalósulása esetén is, a fiatakorúak dohányzási prevalenciáját a tapasztalatok szerint mégsem lehetne a kívánt mértékben mérsékelni, ugyanis a serdülők illegális vagy nem kereskedelmi forrásokból, vagy akár a legális forrásokból, az őket biztosan kiszolgáló eladóktól továbbra is képesek lennének a cigaretta beszerzésére (24, 41). Emellett a nagyobb összegű zsebpénz – a dohánytermékek kereskedelmének szigorítása ellenére – további lehetőségeket adhat a dohányzó fiatalok számára a különböző dohánytermék-beszerzési taktikák kialakítására. Mivel a jó tanulmányi eredményű résztvevők körében jelentősen kevesebben dohányoztak, ezért valószínűleg a dohánytermékek illegális hozzáférhetőségéről is kevésbé tájékozottak, mindez magyarázhatja azon nézetüket, hogy a forgalmazás szigorúbb szabályozásával nagyobb eséllyel lehetne a dohányosok számát csökkenteni.

A serdülőkori dohányzás elkezdésében a szülők dohányzása és dohányzással kapcsolatos attitűdje egyaránt szerepet játszik, azonban utóbbinak nagyobb hatása van a fiatalok dohányossá válásában (34, 42). A tanárok, szüleikhez vagy kortársaikhoz képest kevésbé szolgálnak mintaként a fiatalok számára mind a dohányzás, mind más egészséges életmódot biztosító tényezők tekintetében (36). Eredményeink alapján a dohányzó szülők gyermekei a szülők, tanárok nemdohányzó példamutatását kisebb eséllyel vélték hatékony módszernek, ami alátámasztja a dohányzást elutasító szülői attitűd nagyobb jelentőségét és azt, hogy ők ebben a vonatkozásban a tanáraikat nem tekintik példaképnek.

Ugyanakkor az idősebbek és a jó tanulmányi eredményű serdülők szerint segíthetné a dohányzás prevalenciájának mérséklődését a szülők és tanárok nemdohányzó példája. Ezzel szemben a hetedikes fiatalok számára, akik éppen a dohányzás kipróbálásának legvalószínűbb életkorába léptek, esetleg dohányzó környezetben élnek és a dohányzás káros hatásairól jobbra kevés illetve nem tartós ismerettel rendelkeznek, továbbá a rosszabb tanulmányi eredményű diákok számára, akiknek szintén csekélyebbek az ismeretei, a felnőttek nemdohányzó példája szerény ráhatással lehet dohányzással kapcsolatos döntéseikre (4, 8).

A megkérdezettek harmada értett egyet azzal, hogy közintézményekben, közterületeken a dohányzás szigorú korlátozása csökkentheti a dohányosok számát. A szociodemográfiai változóknak nem volt jellegzetes prediktív hatása, a dohányzó serdülők viszont közel feleakkora eséllyel vélték eredményesnek ezt az intézkedést. Számos vizsgálat bebizonyította, hogy a dohányzó felnőttek és serdülők egyaránt kevésbé támogatják a nyilvános helyeken dohányzást tiltó rendelkezéseket (3, 13, 43-45). Ugyanakkor felnőttek körében a dohányzás zárt és nyílt légtérben való szabályozása egyértelműen csökkentette a dohányzás prevalenciáját, ellenben serdülők esetében valószínűleg gyengébb hatást lehetne elérni, ha csak nem a szabályokat szigorúan érvényesítenék, például az iskolákban (13, 35).

A serdülők kevesebb, mint harmada vélte hatékony dohányzást csökkentő stratégiának a dohánytermékek csomagolásán elhelyezett, képekkel kombinált egészségvédő figyelmeztetéseket. A dohányzó résztvevők közel másfélszer nagyobb eséllyel gondolták eredményesnek ezt a módszert, szemben a nemdohányzókkal. Egy hazai vizsgálat szerint a rosszabb tanulmányi átlagú és dohányzó fiatalok egyaránt kevesebb ismerettel rendelkeznek a dohányzás egészségkárosító hatásairól (8).

A képekkel alátámasztott egészségvédő figyelmeztetések nemcsak a felnőttek, hanem a fiatalok számára is fontos ismereteket nyújtanak, mivel figyelemfelkeltőek, könnyebben befogadhatóak és azonnal jelentős hatást, például negatív érzelmi reakciót, vagy félelemérzést váltanak ki (26). A kellően nagyméretű, kombinált egészségvédő figyelmeztetések mindemellett fokozzák a dohányzásról leszokás motivációját, az absztinencia fenntartását, valamint megelőzik a kipróbálást és a rászakást (26). Mindez magyarázatot adhat arra, hogy a rosszabb tanulmányi eredményű és dohányzó fiatalok miért vélték hatékony dohányzást csökkentő módszernek a cigarettásdobozon elhelyezett képes egészségvédő figyelmeztetéseket.

A megkérdezettek közel negyede szerint a dohányosok száma csökkenne, ha a leszokás lehetőségeit népszerűsítő és támogató üzeneteket kapnának. A leszokással kapcsolatos tömegkommunikációs reklámkampányok és a leszokás, illetve a leszokás segítésével járó költségek támogatása bizonyítottan elősegíti, hogy a dohányosok sikeresen szabaduljanak meg a szenvedélyüktől (1, 31). Vizsgálatunkban a dohányzó szülők gyermekei, valamint a vidéki nagyvárosok diákjai nagyobb eséllyel gondolták hatékonyknak a leszokás népszerűsítését. Azok a résztvevők, akiknek a szülei dohányoznak, vélhetően igyekeznének motiválni szüleiket a leszokásra, azonban valószínűleg ők és szüleik sem tudják, hová forduljanak a dohányzásról leszokást támogató eredményes terápiáért. A vidéki nagyvárosokban ez a probléma fokozottabban jelentkezhethet. Mindezek érthetőek annak tükrében, hogy hazánkban a szakmailag megalapozott dohányzásról leszokást támogató módszerek közismertsége elmarad a kívánatostól és ehhez az is hozzájárul, hogy az orvosokat kevésbé sikerült megnyerni a leszokást tanácsoló magatartáshoz (46, 47).

A dohánytermékek reklámozásának betiltását a válaszadók ötöde vélte hatékony dohányzást csökkentő módszernek. Közülük leginkább a hetedikesek, valamint a nagyobb összegű zsebpénzzel rendelkezők voltak ezen a véleményen. Annak ellenére, hogy Magyarországon 2008. óta tiltott a dohánytermékek kereskedelmi hirdetése, a diákok jelentős hányada mégis megfontolandó stratégiai lépésnek tartotta ennek betiltását, ami arra utal, hogy a dohányipar napjainkban – a fiatalok számára egyaránt érzékelhető módon – továbbra is alkalmazza a direkt vagy indirekt hirdetési technikákat (23, 28). A hetente nagyobb összegű zsebpénzzel rendelkező serdülők körében magasabb a dohányzás és egyéb szerhasználat prevalenciája, ezért ők méginkább fogékonyak lehetnek a dohánytermékek reklámjára (34, 48, 49). Mindez magyarázza esetükben azt az álláspontot, amely szerint a dohánytermékek hirdetésének szigorú betiltása csökkenthetné a dohányosok számát.

A vizsgálatban résztvevők kevesebb, mint ötöde tulajdonított dohányzást mérséklő hatást a televízió által közvetített dohányzásellenes kisfilmeknek, reklámoknak, sőt a prediktor változók mentén vizsgálva mindössze a fiatalabb korcsoport tekintette hatékonynak ezt a módszert. Következésképpen felmerül a kérdés, hogy vajon optimális döntések születtek-e az utóbbi években a televízióban sugárzott dohányzásellenes üzenetek mennyiségéről, minőségéről, a készítésük során felhasznált információforrásokról és a célközönségről (50).

Annak ellenére, hogy a megkérdezettek az iskolai dohányzást megelőző foglalkozásokat vélték a legkevésbé hatékony dohányzást mérséklő stratégiának, a rendszeres dohányzás szempontjából fokozottabb rizikójú fiatalok lényegesen nagyobb jelentőséget tulajdonítottak ennek a módszernek. Utóbbi eredmény még inkább megalapozza azt az álláspontot, amely szerint a serdülők között a fokozottabb kockázatú csoportok jellemzőinek figyelembevételével (nem, szocioökonómiai és társadalmi státusz, tanulmányi eredmény és egyéb tényezők) szükség volna célzott prevenciós programok kidolgozására (32).

Következtetés

A dohányzásellenes intézkedések hatékonyságáról alkotott vélemények jelentős eltéréseket mutattak a nagyvárosi serdülők egyes alcsoportjaiban. Véleményük megismerése tehát elengedhetetlen, hiszen a dohányzásra leginkább fogékony életkorban vannak, emellett először szembesülnek tudatosan a dohányzás társadalmi normarendszerével. Annak érdekében, hogy a fiatalok a dohányzás egészségre, gazdaságra, társadalomra káros hatásait szélesebb körben és behatóbban megismerjék, valamint társadalmilag nemkívánt normaként fogadják el, olyan célzott dohányzásellenes prevenciós programok kidolgozása szükséges, amelyek a fiatalok és a felnőttek számára – a magas rizikójú csoportokat is figyelembe véve – a dohányzást mérséklő szerteágazó stratégiák jelentőségét és előnyeit egyaránt kihangsúlyozzák.

IRODALOM

REFERENCES

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011: Warning about the dangers of tobacco. World Health Organization, Geneva, 2011.
2. Tombor I., Paksi B., Urbán R. és tsai.: A dohányzás epidemiológiája a Magyar népesség körében országos reprezentatív adatok alapján. Orvosi Hetilap 2010. 151. 9. 330-337.
3. TNS Opinion & Social: Special Eurobarometer 332: Tobacco. May 010.http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_332_en.pdf
4. Halmai R., Németh Á.: Dohányzási szokások. In: Serdülőkorú fiatalok egészsége és életmódja 2010. (szerk.:Németh Á, Költő A.) Országos Gyermekegészségügyi Intézet. Budapest, 2011. pp. 35-39. http://www.ogyei.hu/anyagok/HBSC_2010.pdf
5. Hibell B., Guttormsson U., Ahlström S., et al.: The 2007 ESPAD Report. Substance Use Among Students in 35 European Countries. The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs. Stockholm, 2009. [http://www.espad.org/documents/Espad ESPAD_reports/2007/The_2007_ESPAD_Report-FULL_091006.pdf](http://www.espad.org/documents/Espad_ESPAD_reports/2007/The_2007_ESPAD_Report-FULL_091006.pdf)
6. Demjén T., Kiss J., Bóti E. és tsai.: Nemzetközi ifjúsági dohányzásfelmérés 2008. Magyarország. Országos Egészségfejlesztési Intézet, Budapest, 2009. <http://mek.oszk.hu/07900/07959/07959.pdf>
7. Urbán R.: Smoking outcome expectancies mediate the association between sensation seeking, peer smoking, and smoking among young adolescents. Nicotine Tob Res. 2010. 12. 1. 59-68.
8. Péntes M., Balázs P.: Budapesti és nagyvárosi serdülők dohányzással kapcsolatos ismeretei. Egészségtudomány 2010. 54. 4. 31-46.
9. 2011. évi XLI. törvény a nemdohányzók védelméről és a dohánytermékek fogyasztásának, forgalmazásának egyes szabályairól szóló 1999. évi XLII. törvény módosításáról. Magyar Közlöny 2011. 48. 10939-10945.
10. California Tobacco Control Update 2009: 20 Years of Tobacco Control in California. California Department of Public Health, California Tobacco Control Program, Sacramento, CA, 2009.
11. World Health Organization: WHO Framework Convention on Tobacco Control. World Health Organization, Geneva, 2003, updated reprint 2004, 2005.
12. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241591013.pdf>.
13. Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet: A dohányzás törvényi szabályozása az Európai Unió tagországaiban és a dohányzás korlátozására irányuló törvények hatásai. 2011. http://www.eski.hu/new3/politika/zip_doc_2011/dohanyzas_korlatozas_hatasok.pdf
14. Demjén T., Bóti E., Nagy E.: A nemdohányzók fokozottabb védelme érdekében tervezett jogszabály változtatások lehetséges hatásainak vizsgálata és előzetes költség-haszon becslése a javasolt intézkedések figyelembevételével a nemzetközi tapasztalatok alapján. Országos Egészségfejlesztési Intézet, 2008.
15. Forster J.L., Murray D.M., Wolfson M., et al.: The effects of community policies to reduce youth access to tobacco. Am J Public Health.1998. 88. 8. 1193-1198.
16. Fichtenberg C.M., Glantz S.A.: Effects of smoke-free workplaces on smoking behavior: Systematic review. British Medical Journal. 2002. 325. 188-191.
17. Anderson P.,Hughes J.R.: Policy interventions to reduce the harm from smoking. Addiction. 2000. 95. Suppl. 1. S9-11.
18. Greaves L., Johnson J., Bottorff J., et al.: What are the effects of tobacco policies on vulnerable populations? A better practices review. Can J Public Health.2006. 97.4. 310-315.
19. Lovato C.Y.,Zeisser C.,Campbell H.S., et al.: Adolescent smoking: effect of school and community characteristics. Am J Prev Med. 2010. 39. 6. 507-514.

20. *Kostova D., Ross H., Blecher E., et al.*: Is youth smoking responsive to cigarette prices? Evidence from low- and middle-income countries. *Tob Control*.2011. 20.6. 419-424.
21. *Schnohr C.W., Kreiner S., Rasmussen M., et al.*: The role of national policies intended to regulate adolescent smoking in explaining the prevalence of daily smoking: a study of adolescents from 27 European countries. *Addiction* 2008. 103. 5. 824-831.
22. European Commission: Excise duty tables: Part III-Manufactured tobacco. European Commission, Brussels, 2011.
http://ec.europa.eu/taxation_customs/taxation/excise_duties/tobacco_products/rates/index_en.htm
23. 2008. évi XLII. törvény a fogyasztóvédelemről szóló 1997. évi CLV. törvény, valamint egyes kapcsolódó törvények módosításáról.
<http://www.complex.hu/kzldat/to800042.htm/to800042.htm>
24. A Nemzeti Fogyasztóvédelmi Hatóság 3 éves (2007-2009) tevékenységéről szóló összefoglaló.
http://www.who.int/fctc/annex4_monitoring_of_policy_measures_2007_2009_hu.PDF
25. *Stead L.F., Lancaster T.*: A systematic review of interventions for preventing tobacco sales to minors. *Tob Control* 2000. 9. 2. 169-176.
26. 291/2011. (XII. 22.) Kormányrendelet a dohánytermékek jelöléséről, valamint az egészségvédelmi bírság alkalmazásának részletes szabályairól. *Magyar Közlöny* 2011. 157. 38429-38454.
27. *Hammond D.*: Health warning messages on tobacco products: a review. *Tob Control*. 2011. 20. 5. 327-337.
28. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing smoke-free environments. World Health Organization, Geneva, 2009.
29. 2008. évi XLVIII. törvény a gazdasági reklámtevékenység alapvető feltételeiről és egyes korlátairól. *Magyar Közlöny* 2008. 95. 5813-5822.
30. WHO Framework Convention on Tobacco Control: Draft guidelines for the implementation of Article 12 of the WHO Framework Convention on Tobacco Control. 2010.
http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop4/FCTC_COP4_7-en.pdf
31. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a dohányzás leszokás támogatásáról. *Egészségügyi Közlöny* 2009. 21. 3160-3177.
32. *Czarnecki K.D., Vichinsky L.E., Ellis J.A., et al.*: Media campaign effectiveness in promoting a smoking-cessation program. *Am J Prev Med*. 2010. 38. 3 Suppl. S333-342.
33. *Thomas R.E., Perera R.*: School-based programmes for preventing smoking. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. 4. CD001293.
34. *Nádas E., Rác J., Urbán R.*: A szerfogyasztás megelőzésére irányuló iskolai egészségfejlesztési programok szakmai útmutatója. Egészségügyi Minőségfejlesztési és Kórháztechnológiai Intézet, Budapest, 2009.
35. *Tyas S.L., Pederson L.L.*: Psychosocial factors related to adolescent smoking: a critical review of the literature. *Tob Control*.1998. 7. 4. 409-420.
36. *Wakefield M.A., Chaloupka F.J., Kaufman N.J., et al.*: Effect of restrictions on smoking at home, at school, and in public places on teenage smoking: cross sectional study. *BMJ*. 2000. 5. 321. 333-337.
37. *Turner K.M., Gordon J.*: Butt in, butt out: pupils' views on the extent to which staff could and should enforce smoking restrictions. *Health Educ Res*.2004. 19. 1. 40-50.
38. Centers for Disease Control and Prevention: Youth Risk Behavior Survey. 2009.
http://www.cdc.gov/healthyyouth/yrbs/questionnaire_rationale.htm
39. *Crawford M.A., Balch G.I., Mermelstein R.*: Responses to tobaccocontrol policies among youth. *Tob Control*. 2002. 11. 1. 14-19.
40. *Hu T.W.,Mao Z.,Liu Y., et al.*: Smoking, standard of living, and poverty in China. *Tob Control*. 2005. 14. 4. 247-250.

41. Nemzeti Fogyasztóvédelmi Hatóság: Összefoglaló jelentés az alkoholtartalmú italok és a dohánytermékek reklámozására és értékesítésére vonatkozó jogszabályok betartásának ellenőrzése a gyermekkorúak, illetve a 18. életévét be nem töltött személyek védelmében című vizsgálatról. Budapest, 2007. http://www.nfh.hu/data/cms8157/alkohol_dohany_07.pdf
42. *DiFranza J.R., Coleman M.*: Sources of tobacco for youths in communities with strong enforcement of youth access laws. *Tob Control*.2001. 10. 4. 323-328.
43. *Pikó B.*: Smoking in adolescence: Do attitudes matter? *Addict Behav.* 2001. 26. 2. 201-217.
44. *Unger J.B.,Rohrbach L.A.,Howard K.A., et al.*: Attitudes toward anti-tobacco policy among California youth: associations with smoking status, psychosocial variables and advocacy actions. *Health Educ Res* 1999. 14. 6. 751-763.
45. *Ashley M.J., Cohen J., Bull S., et al.*: Knowledge about tobaccoand attitudes toward tobacco control: how different are smokers and nonsmokers? *Can J Public Health.* 2000. 91. 5. 376-380.
46. Paulik E., Maróti-Nagy Á., Nagymajtényi L., et al.: Support for population level tobacco control policies in Hungary. *Cent Eur J Public Health* 2012. 20. 1. 75-80.
47. Országos Dohányfüstmentes Egyesület: ODE Dohányzás Monitor. Az Országos Dohányfüstmentes Egyesület Magyar Gallup Intézet támogatásával végzett monitoring vizsgálati (2002 – 2004 – 2006 - 2007). <http://www.who.int/fctc/reporting/annex5.pdf>
48. *Vadász I., Beke M., Huzián I. és tsai.*: Dohányzásról leszokást segítő program: tapasztalatok, eredmények. *Tüdőgyógyászat* 2007. 1. 7. 3-9.
49. *Markowitz S., Tauras J.*: Substance use among adolescent students with consideration of budget constraints. *Rev Econ Household* 2009. 7. 423-446.
50. *Griesbach D., Amos A., Currie C.*: Adolescent smoking and family structure in Europe. *Soc Sci Med.* 2003. 56. 1. 41-52.
51. *Mitev A.Z.*: Marketingstratégiák jelentősége a dohánypiacon és a dohányzás elleni küzdelemben. *Addiktológia* 2004. 3. 2. 203-232.

EREDETI KÖZLEMÉNY (állatkísérletes)
ORIGINAL ARTICLE (animal experiment)Intratracheálisan adott ólomtartalmú nanorészecskék idegrendszeri hatása
patkányokon

Nervous system effects of intratracheally applied lead nanoparticles on rats

OSZLÁNCZI GÁBOR, PAPP ANDRÁS, PROF. NAGYMAJTÉNYI LÁSZLÓ

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet, Szeged

Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Szeged

Összefoglalás: Napjainkban a legjelentősebb foglalkozási eredetű ólomexpozíciós forrás az ipar, az akkumulátor- és festékgyártás, jelentős továbbá a forrasztóanyagként történő felhasználás. Egészségügyi szempontból legnagyobb jelentősége a fém feldolgozása során a munkakörnyezetbe jutó 0,5-5 µm átmérőjű (ólompor, -gőz) aeroszol részecskék inhalációjának van. Régóta ismert a leggyakrabban a légutakon át a szervezetbe került ionos ólomvegyületek toxikokinetikája és szervspecifikus toxicitása, azonban a 10-100 nanométeres mérettartományba eső fémvegyület expozícióval összefüggő in vivo toxicitás még kevésbé ismert. Jelen kísérletünkben a tracheába instillált szervesetlen Pb-vegyület nanorészecskék expozíciójával összefüggő általános és neurotoxikológiai eltéréseket vizsgáltuk patkányokon. A kísérletben átlagosan 20 nm átmérőjű, desztillált víz vivőanyagban szuszpendált ólom-oxid nanorészecskéket (PbO NP) instilláltunk fiatal felnőtt hím Wistar patkányok (20 állat/csoport) tracheájába 2 és 4 mg/ttkg dózisban, naponta egyszer 6 hétig, heti 5 alkalommal. A vizsgálatban egy kezeletlen és egy vivőanyaggal kezelt kontroll csoportot is alkalmaztunk. Az expozíció ideje alatt naponta obszerváltuk az állatok általános állapotát és mértük azok testtömegét. A kísérlet végén egy alkalommal spontán open field aktivitást vizsgálatunk, majd elektrofiziológiai paramétereket mértünk. A kíméletes túllatást követő boncolás során meghatározásra került egyes target szervek tömege, illetve szerv-/szövetminták ólom koncentrációja. A PbO NP kezelt patkányok szignifikánsan magasabb vér, tüdő és máj ólomszintje a prolongált belső fémexpozíciót támasztja alá, míg az emelkedett agy Pb-koncentráció a fém vér-agy gáton történő átjutására és szöveti akkumulációjára utal. Megállapítható továbbá, hogy az PbO-kezelt állatok testtömege a kontroll csoportokhoz képest az expozíció harmadik hetétől szignifikáns dóziszfüggő csökkenést mutatott, míg relatív tüdőtömegük jelentősen megnőtt; illetve spontán horizontális és lokális mozgásaktivitásuk fokozódott. Az ólomexponált állatok szomatosenzoros kérgi spontán aktivitása a magasabb frekvenciák felé tolódott el, míg az ugyanitt kiváltott kérgi potenciál megnyúlt latenciát és csökkent ingerelhetőséget mutatott. Az ólom-exponált patkányok farokideg vezetési sebessége valamennyi ingerlési frekvencián csökkent a kontrollokéhoz képest. Az eredmények megerősítik az alkalmazott modellben a nano-PbO légúti expozíciójával összefüggő általános és specifikus neurotoxikus elváltozásokat, melyek hatás-biomarkerként történő alkalmazása a neurotoxikus hatások korai detektálását és hatékonyabb prevencióját eredményezheti a mindennapi foglalkozás-egészségügyi gyakorlatban.

Kulcsszavak: nanorészecske, ólom, neurotoxicitás, motilitás, elektrofiziológia, patkány

Abstract: The most important sources of occupational lead (Pb) exposure are today battery and pigment manufacturing, but this heavy metal is present also in solders. The highest health relevance belongs to inhalation of aerosol (Pb dust and fume) particles of 0.5-5 µm diameter, emitted into the workplace environment during Pb processing. Toxicokinetics and organ specific toxicity of inhaled Pb compounds is well known but the data on in vivo toxicity from exposure to metal-containing particles of 10-100 nm are far from complete. In the present study, nanoparticles of an inorganic Pb compound were instilled into rats' trachea, and general and

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY
HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett:

Submitted:

Elfogadva:

Accepted:

57/1 75-91(2013)

57/1 75-91(2013)

2011. november 23

November 23 2011

2012 február 15

February 15 2012

PAPP ANDRÁS

6720 SZEGED, DÓM TÉR 10.

tel: +(36-62)-545-119

fax: +(36-62)-545-120

e-mail: papp.andras@med.u-szeged.hu

neurotoxicological alterations were investigated. Lead oxide nanoparticles (PbO NPs) of 20 nm mean diameter were instilled in the trachea of adult male Wistar rats in 2 and 4 mg/kg b.w. dose, suspended in distilled water as vehicle, one daily, 5 days per week, for 6 weeks. An untreated and a vehicle treated group was also included. The animals' body weight and general state was daily noted during exposure.

At the end of the experiment, spontaneous open field activity was tested once, and electrophysiological parameters (spontaneous and evoked cortical activity, tail nerve conduction velocity) were recorded. Following gentle sacrifice, the rats were dissected, the target organs were weighed, and Pb level in tissue samples was determined.

Significantly elevated Pb concentration in the PbO NP treated rats' blood, lung and liver indicated prolonged inner metal exposure, while elevated brain Pb showed passage of the metal through the blood-brain barrier and its deposition. Body weight of the Pb treated rats was significantly and dose-dependently lower than in the controls from the 3rd week of exposure, their relative lung weight increased substantially, and their horizontal and local motility increased. Spontaneous activity in the treated rats' somatosensory cortex was shifted to higher frequencies, and the evoked response in the same area had longer latency reduced excitability. Tail nerve conduction velocity in the treated rats was reduced, compared to controls, at all stimulation frequencies.

The results emphasize the general and nervous system toxic alterations due to exposure by PbO NPs in the model used. Utilizing these as effect biomarkers may enable early detection and better prevention of neurotoxic effects in the daily practice of occupational hygiene.

Key words: nanoparticle, lead, neurotoxicity, motility, electrophysiology, rat

Bevezetés

Az ólommérgezés megjelenése a korai emberi társadalmak kialakulásával egyidős; amióta csak ólomot használnak, a mérgezés lehetősége adott. Az ókori görögök bányászat során, a rómaiak főként a boriváson keresztül exponálódtak. Az első írásos emlék a foglalkozási eredetű ólommérgezésről a második századból származik és az ókori rómaiak nevéhez fűződik (1). Magyarországon az ólmozott benzin forgalmazásának 1999-es tiltását követően az ólommérgezés elsősorban foglalkozási megbetegedésként fordul elő, melyekben ólom expozíciós forrás a kohászat és fémhulladék-feldolgozás, az akkumulátorgyártás, ahol az ólom főként aerosol (por, füst) inhaláció útján juthat be az emberi szervezetbe. A belélegzett ólomrészecskék mérete rendkívül fontos a légúti expozíció szempontjából. Az ólomfüstben, ultrafinom porban jelen lévő PM₅, valamint a nanorészecskék a tüdőalveolusokig juthatnak, ahonnan specifikus mechanizmusokkal (transcitosis caveola-képződéssel, (2) átjutva a kapilláris endothelen direkt tüdőkárosító hatást fejtenek ki, illetve a centrális kompartmentbe jutva, további barrier rendszerek szerkezetét megbontva más target szervek/szövetek specifikus működését is befolyásolhatják.

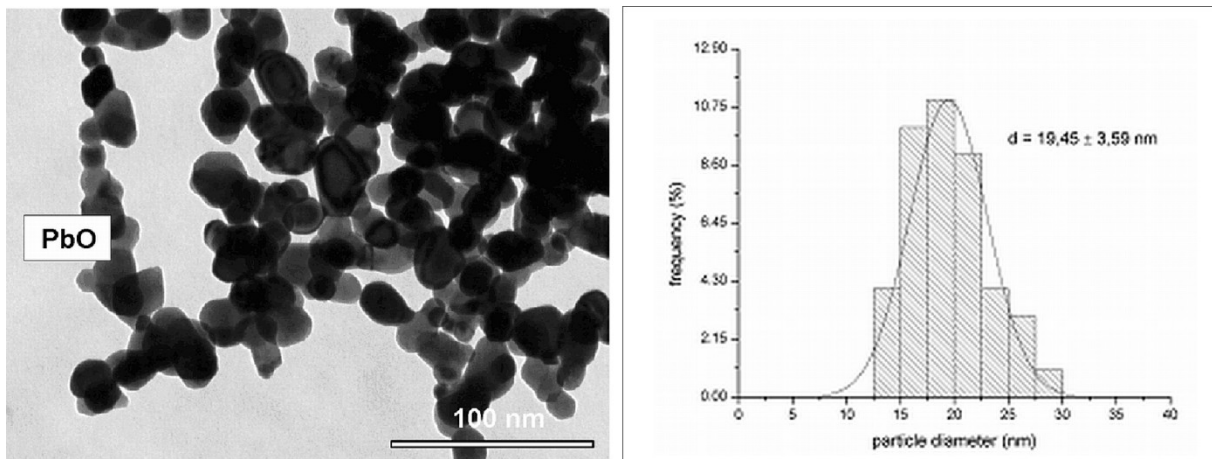
Ismeretes, hogy az ólom ionos formái az egészséges felnőtt szervezet vér-agy gátján – vérólm koncentráció függvényében – csekély mértékben jutnak át (3), azonban a nanorészecskék (nanopartikulumok, NP-k) számára a vér-agy gát barrier szerepe már nem ennyire egyértelmű (4).

Jelen vizsgálatban ólom-oxid (PbO) NP-k intratracheális instillációját végeztük patkányokban 6 héten át, majd a kezelés végén az állatok ólom NP expozíciójával összefüggő központi és perifériás idegrendszeri funkcionális elváltozásait, továbbá a NP-k okozta általános toxikus hatásokat vizsgáltuk. A vizsgálat MÁB engedélyszáma XXI./02039/001/2006.

Anyagok és módszerek

Tesztanyag

Az PbO nanorészecskéket a Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Karának Alkalmazott Kémia Tanszékén szintetizálták. Az átlagos részecskeméret $19,5 \pm 3,6$ nm volt, röntgen-diffrakcióval és transzmissziós elektronmikroszkóppal (TEM) megállapítva (1. ábra).



1. ábra: Az intratracheális instillációhoz használt PbO nanorészecskék.

Balra: TEM (transzmissziós elektron mikroszkopia) kép. Jobbra: méreteloszlás.

Fig. 1: The PbO nanoparticles used for intratracheal instillation to the rats.

Left, TEM. (Transmission electron microscopy) Right, size histogram.

Laboratóriumi állatok, kezelési mód

Felnőtt, hím Wistar patkányokat (280 ± 20 g induló testtömeg) kezeltünk intratracheális instillációval. Az állatok a beszállítást követően egy hétig akklimatizálódtak (0. hét). Tartásuk konvencionális állatházi körülmények – 12-12 óra világos-sötét megvilágítási periódus, 22 ± 1 °C hőmérséklet, $60 \pm 10\%$ relatív páratartalom – között történt. Az ivóvíz és a normál rágcsálótáp (CRLT/N, Szindbád Ltd, Hungary) korlátlanul állt az állatok rendelkezésére. A patkányokat (összesen 40) az akklimatizáció végén mért testtömegük alapján randomizálva négy (kezelési) csoportra osztottuk ($n=10$) – kezeletlen kontroll (K), vivőanyaggal kezelt (VK), tesztanyag kis dózis (KD) és tesztanyag nagy dózis (ND). A kezeléseket 6 hétig (5 nap/hét), napi egyszeri alkalommal végeztük.

Az alkalmazott dózisokat (I. táblázat) – direkt összehasonlításra alkalmas irodalmi adatok hiányában – indirekt módon, az alábbiak szerint határoztuk meg. A Strohl és mtsai (5) által publikált fiziológiás eredmények alapján a különböző patkánytörzsek légzési térfogata 24-32 ml/100 g bruttó testtömeg között változik. Átlag 30 ml-t véve alapul, a 24 órára becsült teljes belégzési térfogat közel $0,5 \text{ m}^3$. Coffigny és mtsai (6) valamint Pinon-Llatailade és mtsai (7) jelentős ólom koncentrációkat (500-700 ppb a vérben) értek el olyan

levegő inhaláltatásával, amelynek ólomtartalma 5 mg/m³ volt. Ezen adatok kombinálásával körülbelül 2,5 mg/ttkg expozíciós értéket kapunk; de (figyelembe véve az elkerülhetetlen pontatlanságokat) végül az alacsonyabb inhaláltatott PbO NP dózist ez alatt, a magasabbat pedig e felett választottuk.

I. TÁBLÁZAT: **Intratracheális PbO NP kezelési csoportok és dózisok.**

Csoport	Kód	Állatszám	Anyag	Dózis (mg fém/ttkg)
Kezeletlen kontroll	K	10	---	---
Vivőanyagok kontroll	VK	10	aqua destillata	---
PbO NP, kis dózis	KD	10	PbO nanorészecske-szuszpenzió	2
PbO NP, nagy dózis	ND	10		4

TABLE I: **Intratracheal PbO NP treatment: groups and doses.**

Group	Code	Number of animals	Substance	Dose (mg metal/kg b.w.)
Untreated control	K	10	---	---
Vehicle control	VK	10	aqua destillata	---
Lead, low dose	KD	10	PbO nanoparticle suspension	2
Lead, high dose	ND	10		4

A kezelés során a desztillált vízben szuszpendált nanorészecskéket (KD, ND csoport), illetve a vivőanyagot (VK csoport) a patkányok tracheájába instilláltuk. Az instillált térfogat 1 ml/ttkg volt. Az esetleges mikroprecipitáció, aggregáció elkerülése végett az instilláció előtt a szuszpenziót ultrahanggal kezeltük. Az expozícióhoz az állatokat rövid éteres narkózist követően egy erre a célra készített, 60 fokban megdöntött keretre rögzítettük. A tracheát erős, fókuszált fénnel transzdermálisan megvilágítottuk, majd egy „házilagosan” készített patkány laringoszkóp segítségével láthatóvá tettük a glottist. A hangrések között bevezettünk a légcsőbe egy körülbelül 1mm átmérőjű katétert, mely a kimért nanoszuszpenziót tartalmazó 1 ml-es fecskendőhöz csatlakozott.

Általános toxikus hatások

Az állatok testtömegét minden kezelés előtt lemértük, melyből a testtömeg változás ütemét és a beadandó napi dózist számoltuk. Az észlelt klinikai tüneteket (megváltozott viselkedés, borzolt szőrzet stb.) szintén naponta dokumentáltuk.

Neurotoxikus hatások

Spontán motoros aktivitás

A hathetes kezelést követően (utolsó kezelés másnapján) a patkányok spontán motoros aktivitását open field (OF) készülékben (Conducta 1.0 System, Experimetria Ltd, Hungary) vizsgáltuk. A készülék infravörös fénykapuk segítségével detektálta az egyes állatok kitüntetett (horizontális, lokális, vertikális) mozgásirányának paramétereit (időtartam, alkalomszám). A fénykapu megszakításokból számította ki az állatonként 10 perc időintervallum alatt helyváltoztatással, helyzetváltoztatással, ágaskodással, ill. mozdulatlansággal töltött időt.

Elektrofiziológiai paraméterek

Az OF tesztekét követő napon – a központi és perifériás idegrendszer működését jelző paraméterek regisztrálás céljából – az állatokat intraperitoneálisan adott uretánnal (1000 mg/ttkg) altattuk el. Az állatok fejének rögzítése után feltártuk a bal agyféltekét. A szabaddá tett durát vékony réteg vazelinnel védtük a kiszáradás ellen. Fél óra múlva ezüst elvezető elektródát helyeztünk a bajuszszálak primer szomatoszenzoros (SS) kérgi vetülési mezőjére. Először 6 percnyi spontán elektrokortikogramot (ECoG) rögzítettünk, ezt követően szomatoszenzoros kiváltott potenciálokat (SS EP) regisztráltunk. Szomatoszenzoros ingerként a patkány kontralaterális bajuszmezőjébe szúrt tűpáron keresztül gyenge elektromos ütések (3-4 V; 0,05 msec; 1; 2 és 10 Hz) alkalmaztunk. (EP: evoked /kiváltott/ potencial)

A perifériás idegrendszer állapotát a farokideg összetett idegi akciós potenciáljának mérésével vizsgáltuk. Az akciós potenciált a faroktónél beszúrt tűpáron adott elektromos ingerrel (4V; 0,05 msec; 1; 20 és 50Hz) váltottuk ki, és attól 50 mm-re disztálisan beszúrt másik tűpár segítségével vezettük el.

Az ECoG felvételtől meghatároztuk a különböző hullámsávokra (delta, théta, alfa, béta-1 és béta-2) eső relatív teljesítményt. A kérgi kiváltott válaszból egy 50-es sorozatot vettünk fel, melyeket átlagoltunk, majd meghatároztuk a válaszok latenciáját és időtartamát. A perifériás ideg vezetési sebességének meghatározása az ingerületi hullám megjelenésének latenciája, valamint az ingerlő és elvezető tűpár közötti 50 mm-es távolság alapján történt.

Szerv- ill. szövet-specifikus toxikus hatások, szöveti fémszintek

Az elektrofiziológiai vizsgálatokat követően az állatokat kíméletesen túaltattuk. A boncolás során dokumentálásra kerültek az észlelt makroszkópos pathológiás eltérések, majd a feltételezett target szervek (agy, thymus, tüdő, máj, szív, vese, mellékvese) tömegét lemértük, mely alapján az agy tömegére vonatkoztatott relatív szervtömeg értékeket származtattuk. Az abdominális aortából vett vérmintából, illetve az egyik oldali agyfélteke szövetéből –

salétromsavas emésztést követően, ICP-MS (induktív csatlakozású plazma-tömegspektrométer) készüléssel – ólom koncentráció meghatározás történt.

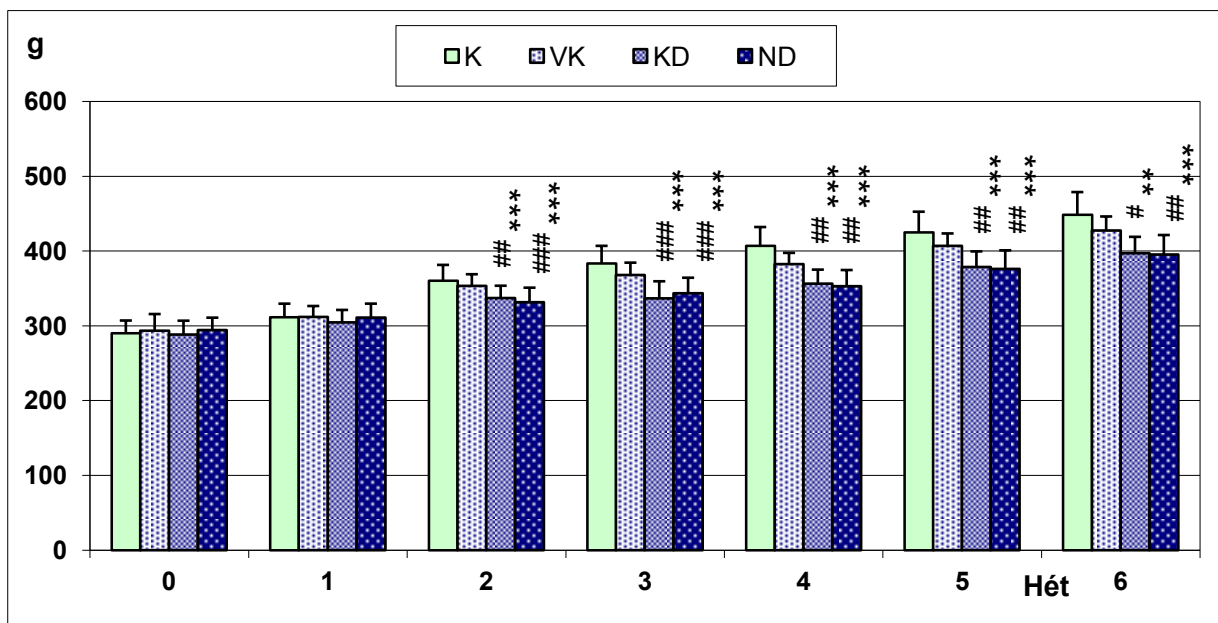
Statisztika

A vizsgálatokban nyert adatok eloszlását *Kolmogorov-Smirnov* teszttel vizsgálatuk, melyek normál eloszlása esetén a további statisztikai analízist egyutas ANOVÁ-val és post hoc *Scheffe* teszttel végeztük. Az eredményeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. A vér- és agyszövet Pb szintje, illetve az általános és neuro-funkcionális paraméterek közötti lineáris korrelációt a MS Excel saját „lineáris illesztés” függvényével vizsgáltuk, mely az R^2 értékén felül az illeszkedés szignifikanciáját is kimutatja F-próba segítségével (itt is $p < 0,05$ határt alkalmaztunk).

Eredmények

Általános toxikus hatások

A prolongált PbO NP expozíció második hetétől a KD és ND csoportok testtömeg-növekedés ütemének a K és VK csoportokhoz viszonyított dóziszfüggő, szignifikáns csökkenése volt tapasztalható a 6 hetes kezelés végéig. A K és VK csoport közötti minimális eltérés arra utalt, hogy az éteres altatás és az instilláció okozta stressz a testtömeg alakulásra önmagában nem gyakorolt számottevő hatást (2. ábra).



2. ábra: Az PbO NP-vel kezelt és kontroll patkányok testtömeg-változása a vizsgálat folyamán.

Átlag+SD, n=10. Inzert: csoportkódok. *, ***, $p < 0,01$; 0,001 vs. K; #, ###: $p < 0,01$; 0,001 vs. VK.

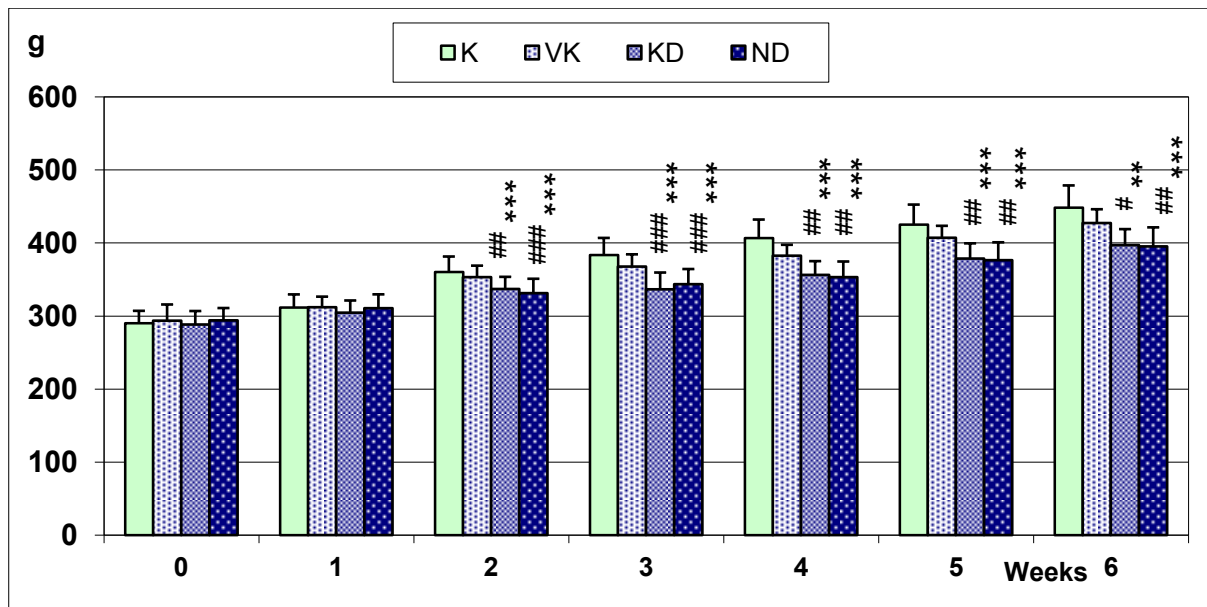


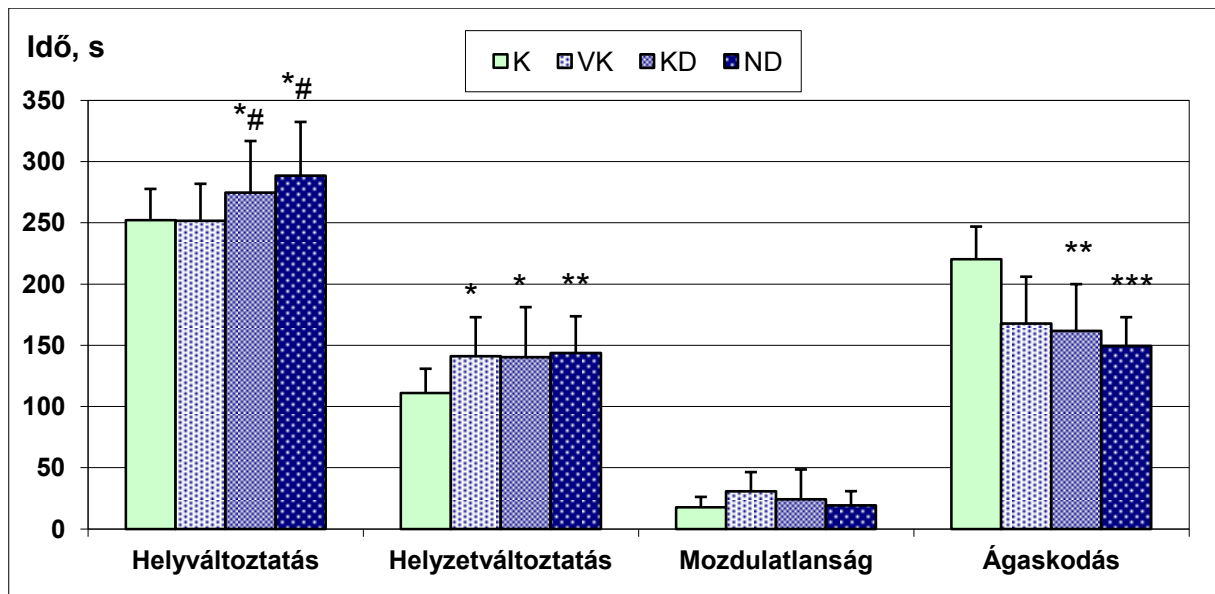
Fig. 2: Body weight gain of the Pb NPs treated and control rats following experiment.

Mean±SD, n=10. Insert: group codes. *, ***, p<0.01, 0.001 vs. K; #, ##, ###: p<0.01, 0.001 vs. VK.

Neurotoxikus hatások

Spontán motoros aktivitás

Az utolsó kezelés másnapján egy alkalommal – állatonként 10 percig OF készülékben – tesztelt spontán készítés aktivitás eredmény azt mutatta, hogy a kis és nagy PbO NP dózissal kezelt patkányok helyváltoztató mozgással (horizontális irányú mozgáskomponens) töltött ideje – a K és a VK csoportokhoz képest is – dózisfüggően, szignifikánsan növekedett. Az PbO NP exponált csoportok ágaskodás (vertikális irányú) aktivitása dózisfüggő szignifikáns csökkenést, míg a helyzetváltoztató (lokális, elsősorban mosakodás, vakarózás) mozgás aktivitása szignifikáns növekedést mutatott a kezetlen kontrollokhoz képest. Az OF teszt során mért mozdulatlansággal töltött idő nem mutatott jelentős különbséget a négy csoport állatainál (3. ábra).



3. ábra: A patkányok „open field” készülékben mért spontán lokomotoros aktivitása 6 hetes Pb NP expozíciót követően.

Átlag+SD, n=10. *, **, ***: p<0,05; 0,01; 0,005 vs. K. #: p<0,05 vs. VK.

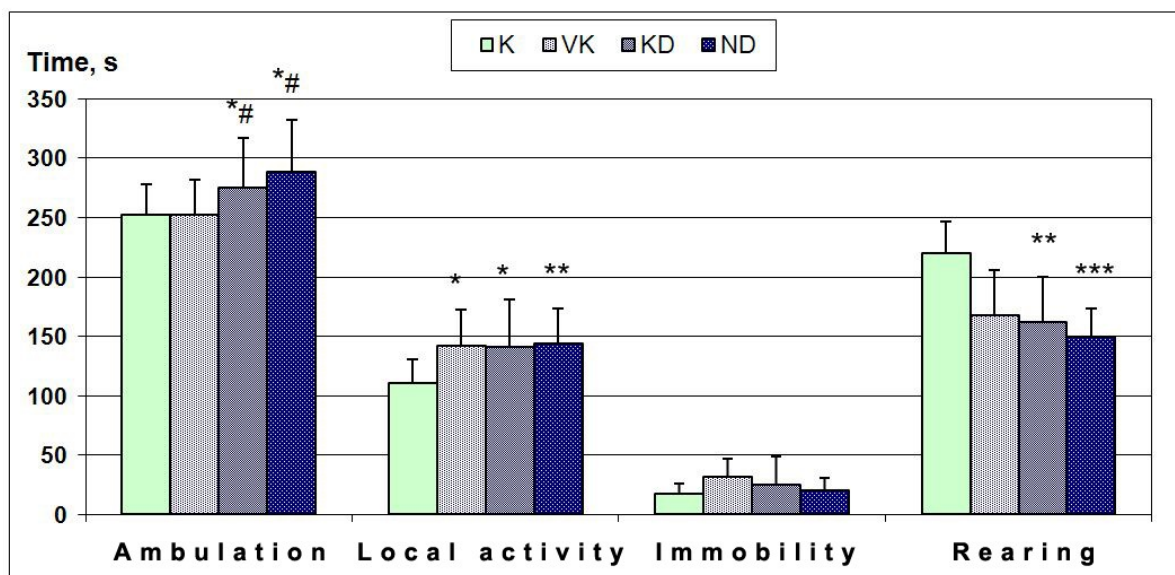
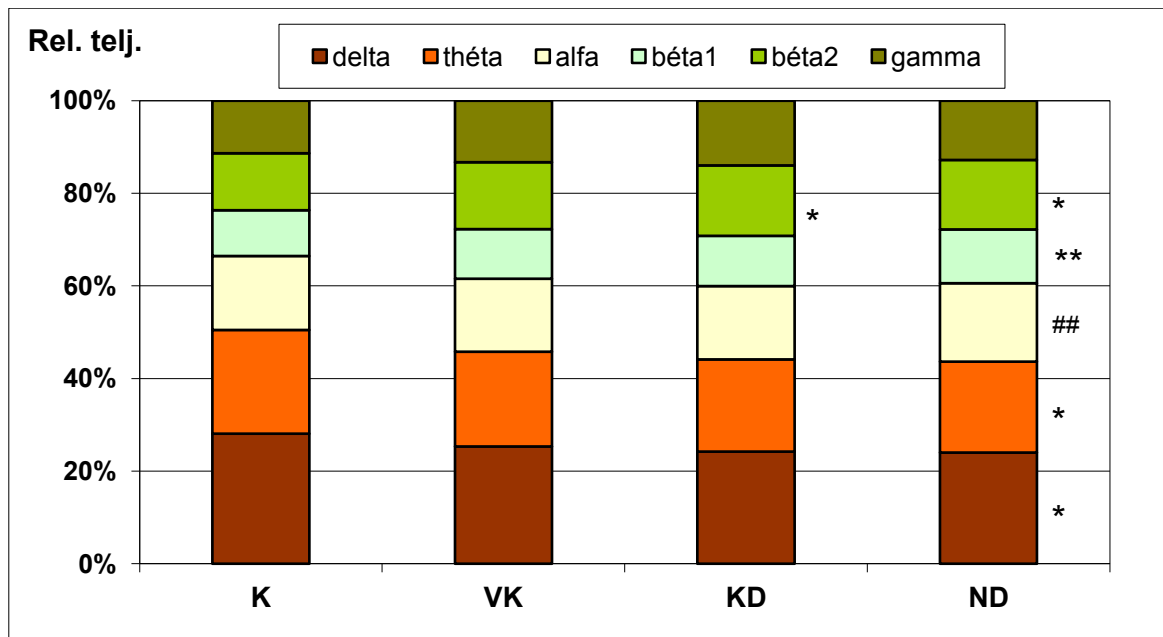


Figure 3: Open field activity of the rats treated with Pb NPs and of the corresponding controls after 6 weeks exposure.

The data (Mean+SD, n=10) represent the time spent in the given form of activity. Insert: group codes. *, **, ***: p<0.05, 0.01, 0.001 vs. K; #: p<0.05 vs. VK.

Elektrofiziológiai paraméterek

A szomatoszenzoros ECoG-on az alacsony frekvenciasávok aktivitásának csökkenése és a magasabb frekvenciák aktivitásának növekedése volt megfigyelhető. A változás a béta-2 sáv kivételével csak a ND-nál volt szignifikáns (4. ábra).



4. ábra: Az Pb NP-k hatása a szomatoszenzoros kérgi spontán aktivitás teljesítmény-spektrum alakulására.

Az oszlopok az egyes ECoG sávokra (ld. inzert) eső relatív teljesítményt mutatják. Átlag, n=10. *, **: p<0,05; 0,01 vs. K. ##: p<0,01 vs. VK.

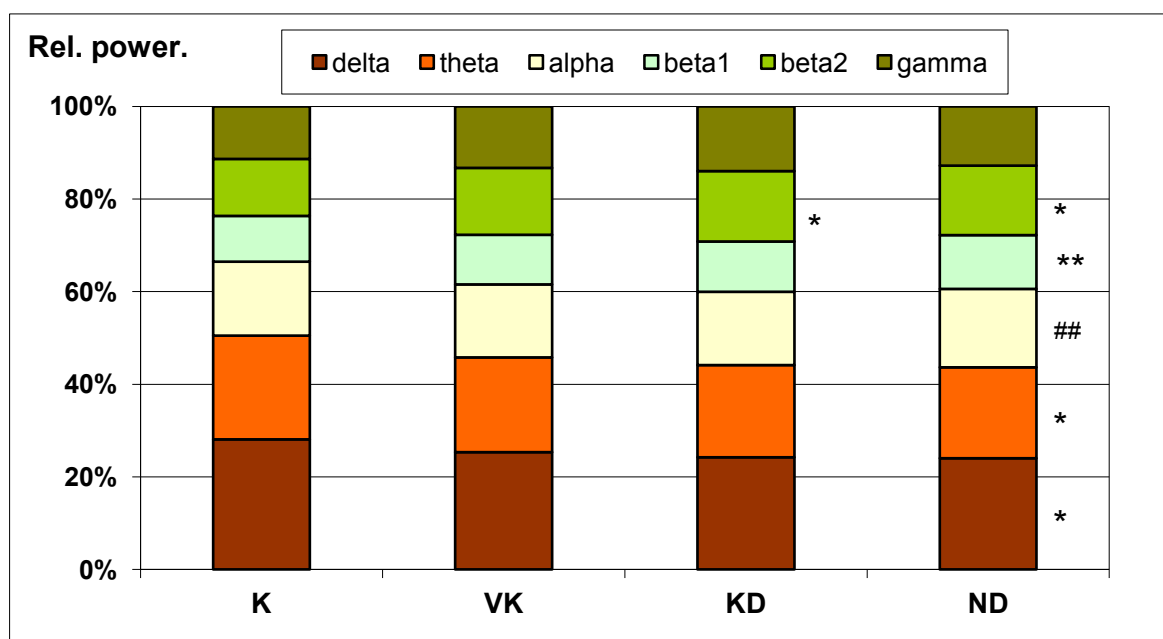
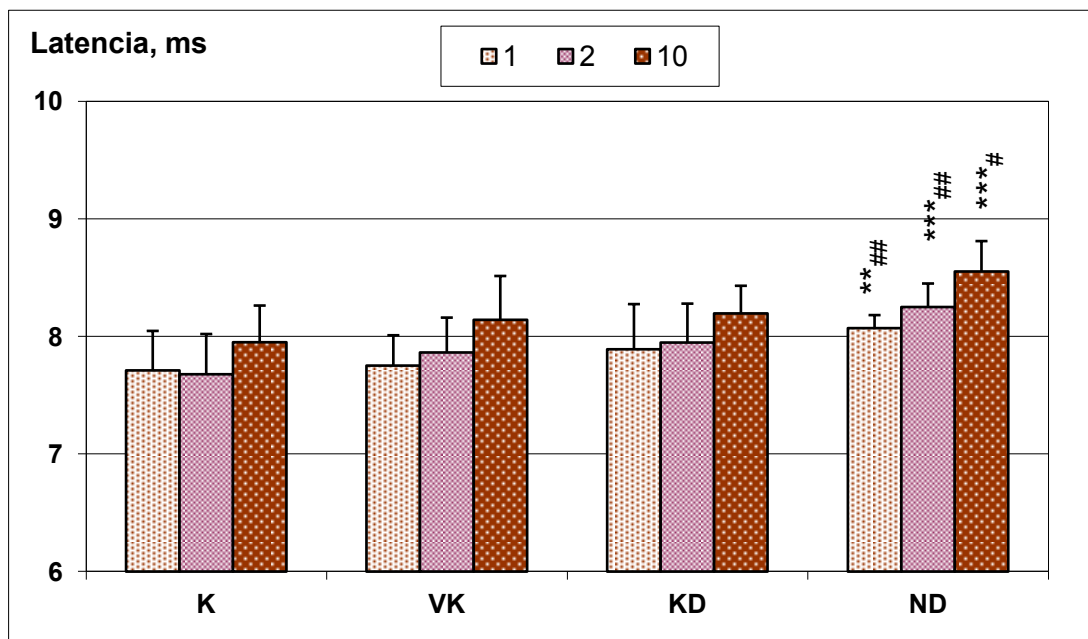


Fig. 4: The effect of Pb NPs on the power spectrum of the electrocorticogram recorded from the rats' somatosensory cortex.

Ordinate: relative power of the ECoG bands (see insert). *, **: p<0.05, 0.01 vs. K; ##: p<0.01 vs. VK, always between identical bands.

A K és a VK csoportokban a szomatoszenzoros kiváltott potenciál (SS EP) latenciája nem tért el jelentősen egymástól. Tényleges frekvenciafüggő növekedés csak a 10Hz-es stimulációnál volt megfigyelhető. A KD-al kezelt csoportnál a latencia csak minimálisan növekedett, de a

frekvenciafüggő növekedés (10Hz az 1Hz-el szemben) szignifikánssá vált. Az ND csoportban; a latencia szignifikánsan megnyúlt, és a frekvenciafüggő növekedés is kifejezettebbé vált (5. ábra).



5. ábra: Az Pb NP-k hatása a SS EP latenciájára; 1, 2, és 10 Hz ingerlési frekvencia mellett (ld. inzert).

Átlag+SD, n=10. **, ***: p<0,01; 0,001 vs. K; #, ##: p<0,05; 0,01 vs. VK (azonos frekvencián, különböző csoportok között); °, °°: p<0,05; 0,001 (vs. 1 Hz-es stimuláció ugyanazon a csoporton belül).

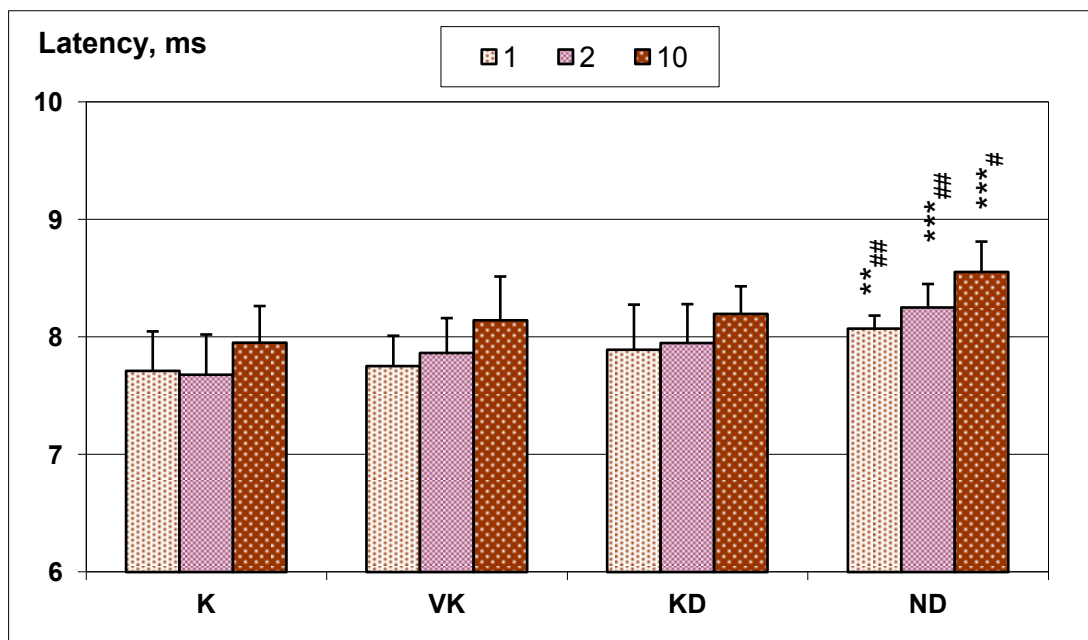
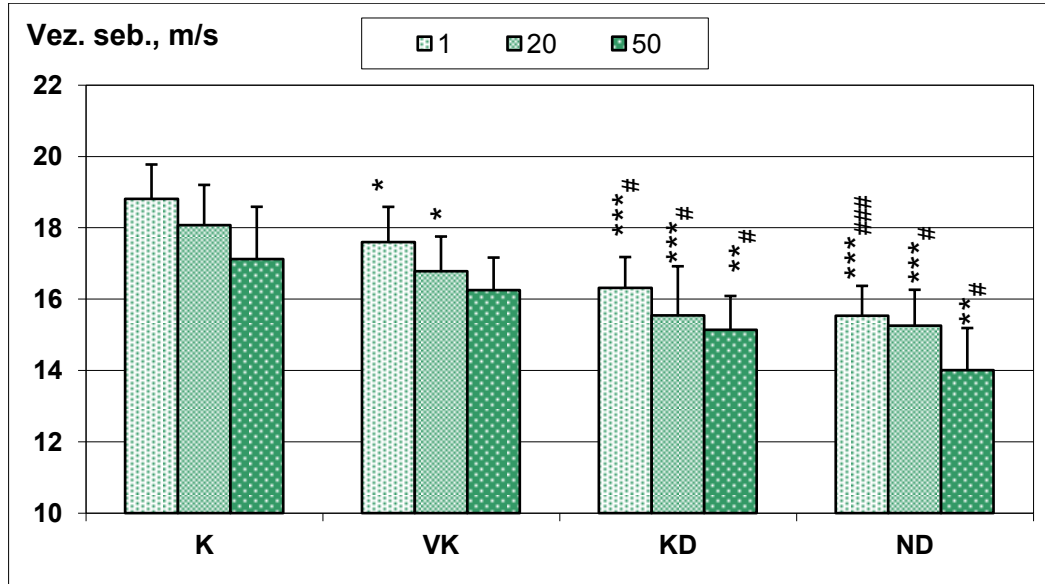


Fig. 5: Onset latency of the somatosensory evoked potential at various stimulation frequencies (see insert for frequency in Hz) after 6 weeks Pb NP exposure.

Mean+SD, n=10. **, ***: p<0,01, 0,001 vs. K; #, ##: p<0,05, 0,01 vs. VK (between identical frequencies among groups at the SS EP); °, °°: p<0,05, 0,001 (vs. 1 Hz stimulation within a group at the SS EP).

A farokideg vezetési sebessége csökkent a PbO NP kezelt csoportokban. A KD és az ND csoportok esetében dóziszfüggő szignifikáns eltérést tapasztaltunk a K és a VK csoportok eredményével szemben. A farokideget nagyobb frekvenciával is ingereltük (20 és 50 Hz az 1 Hz helyett). Az idegi akciós potenciál latenciájának (és az amplitúdójának) változásai mutatták az ideg csökkent frekvencia-követő képességét a kezelt állatokban (6. ábra).



6. ábra: Az Pb NP-k hatása a farokideg vezetési sebességére 6 heti kezelést követően, különböző ingerlési frekvenciákon (ld. inzert).

Átlag+SD, n=10. *, **, ***: p<0,05; 0,01; 0,001 vs. K; #, ##, ###: p<0,05; 0,01; 0,001 vs. VK (azonos frekvenciákon, különböző csoportokra); °, °°: p<0,05; 0,01 (vs. 1 Hz-es ingerlés ugyanazon csoportban).

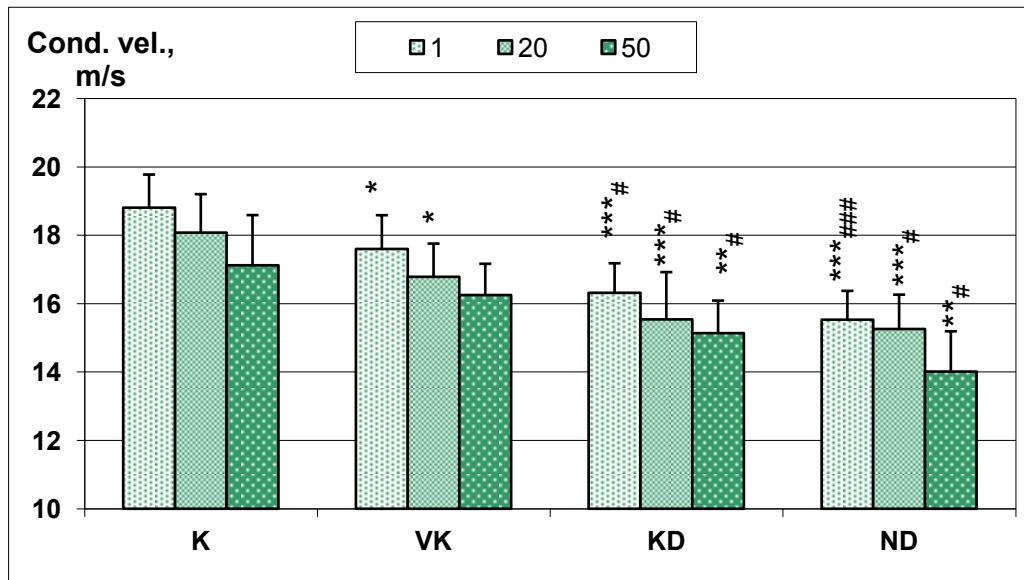


Fig. 6: Conduction velocity of the tail nerve after 6 weeks treatment by Pb NPs, at various stimulation frequencies (see insert).

Mean+SD, n=10. *, **, ***: p<0.05, 0.01, 0.001 vs. K; #, ##, ###: p<0.05, 0.01, 0.001 vs. VK (between identical frequencies among groups); °, °°: p<0.05, 0.01 (vs. 1 Hz stimulation within the same group).

Szerv- és szövet-specifikus toxikus hatások

A boncolás során makroszkóposan vizsgált és lemért szervek közül csak a tüdőnek nőtt meg szignifikánsan az agyra vonatkoztatott relatív tömege (II. táblázat); a nagy dózissal kezelt állatok tüdeje ezen felül láthatóan emphysemás volt. Az abszolút agytömeg, amit vonatkoztatási alapul használtunk, nem volt teljesen stabil (K: $2,164 \pm 0,088$ g; VK: $2,086 \pm 0,068$ g; KD: $2,092 \pm 0,159$ g; ND: $2,058 \pm 0,062$ g, $p < 0,05$ vs. K) de sokkal kevésbé volt érintve, mint a testtömeg.

II TÁBLÁZAT: **Relatív szervtömegek (agytömegekre vonatkoztatva) 6 hét kezelés után.**

Szervek	Agytömegekre vonatkoztatott relatív szervtömegek (átlag \pm SD, n=10)			
	K	VK	KD	ND
Tüdő	0,707 \pm 0,080	0,714 \pm 0,061	0,976 \pm 0,113***###	1,128 \pm 0,125***###
Máj	6,599 \pm 0,740	6,680 \pm 0,798	6,353 \pm 0,719	6,446 \pm 0,667
Vesék	1,281 \pm 0,112	1,288 \pm 0,081	1,366 \pm 0,118	1,328 \pm 0,120
Szív	0,541 \pm 0,054	0,551 \pm 0,043	0,536 \pm 0,055	0,517 \pm 0,049
Lép	0,396 \pm 0,059	0,367 \pm 0,062	0,379 \pm 0,085	0,361 \pm 0,041
Thymus	0,191 \pm 0,023	0,199 \pm 0,054	0,196 \pm 0,043	0,199 \pm 0,040
Mellékvesék	0,020 \pm 0,006	0,026 \pm 0,008	0,025 \pm 0,008	0,024 \pm 0,007

***: $p < 0,001$ vs. K; ###: $p < 0,001$ vs. VK.TABLE II: **Relative organ weights (calculated to brain weight) after 6 weeks intratracheal exposure by PbO NPs.**

Organs	Relative organ weights (calculated to brain weight, Mean \pm SD, n=10)			
	K	VK	KD	ND
Lungs	0,707 \pm 0,080	0,714 \pm 0,061	0,976 \pm 0,113***###	1,128 \pm 0,125***###
Liver	6,599 \pm 0,740	6,680 \pm 0,798	6,353 \pm 0,719	6,446 \pm 0,667
Kidneys	1,281 \pm 0,112	1,288 \pm 0,081	1,366 \pm 0,118	1,328 \pm 0,120
Heart	0,541 \pm 0,054	0,551 \pm 0,043	0,536 \pm 0,055	0,517 \pm 0,049
Lien	0,396 \pm 0,059	0,367 \pm 0,062	0,379 \pm 0,085	0,361 \pm 0,041
Thymus	0,191 \pm 0,023	0,199 \pm 0,054	0,196 \pm 0,043	0,199 \pm 0,040
Adrenals	0,020 \pm 0,006	0,026 \pm 0,008	0,025 \pm 0,008	0,024 \pm 0,007

***: $p < 0,001$ vs. K; ###: $p < 0,001$ vs. VK.

Szöveti fémkoncentráció

Hat heti kezelés után magas szöveti ólomszintet mértünk a Pb NP kezelt állatok vér-, agy-, máj- és tüdő mintáiban (III. táblázat).

III. TÁBLÁZAT: Pb szintek a kezelt állatok egyes szöveteiben.

Szöveti ólomkoncentrációk (ppb, átlag ± SD)			
Szövetek	Kezelt csoportok (n=6 állat)		
	VK	KD	ND
Vér	226±125	1694±290***	4012±1031***##
Agy	175±49	1056±209***	1870±443***##
Máj	80±12	2166±696***	4690±695***##
Tüdő	5418±4482	2778249±1232587**	4369691±2060069**

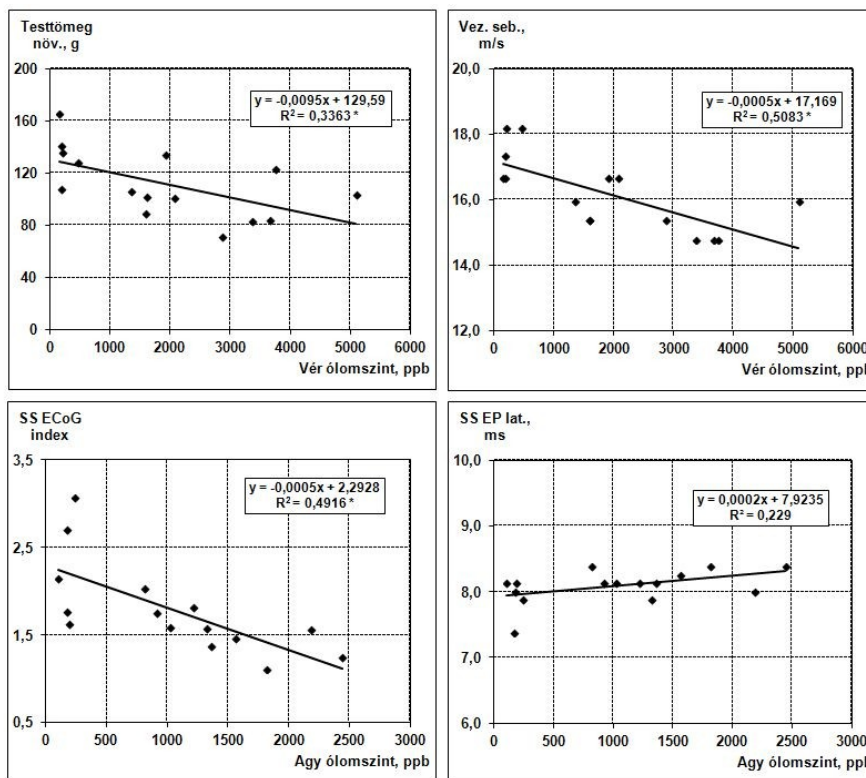
** ,***: p<0,01; 0,001 vs. VK; ##, ###: p<0,01; 0,001 vs. KD.

TABLE III: Pb levels in the different tissues of treated rats

Pb levels in tissues (ppb, Mean± SD)			
Tissues	Treated groups (n=6 animals)		
	VK	KD	ND
Blood	226±125	1694±290***	4012±1031***##
Brain	175±49	1056±209***	1870±443***##
Liver	80±12	2166±696***	4690±695***##
Lung	5418±4482	2778249±1232587**	4369691±2060069**

** ,***: p<0,01; 0,001 vs. VK; ##, ###: p<0,01; 0,001 vs. KD.

Az egyes szövetek fémkoncentrációja a növekvő Pb expozícióval párhuzamos emelkedést mutatott. A PbO NP kezelt csoportok heti átlag testtömeg változása, továbbá a perifériás ideg vezetési sebessége korrelációt mutatott ($R^2 > 0,34$; $p < 0,05$) a vérólm koncentrációval. A KD és ND csoportok szomatoszenzoros ECoG indexe az agyszövet ólomszintjével korrelált ($R^2 > 0,51$; $p < 0,05$), míg a szomatoszenzoros kiváltott potenciál latencia idő és az agyszövet ólomszint értékekhez illesztett lineáris $p < 0,05$ értékűnek bizonyult (7. ábra).



7. ábra: A vérben ill. agyban mért Pb-szintek korrelációja különböző neuro-funkcionális és toxikológiai paraméterekkel.

*: $p < 0,05$ a lineáris illeszkedésre.

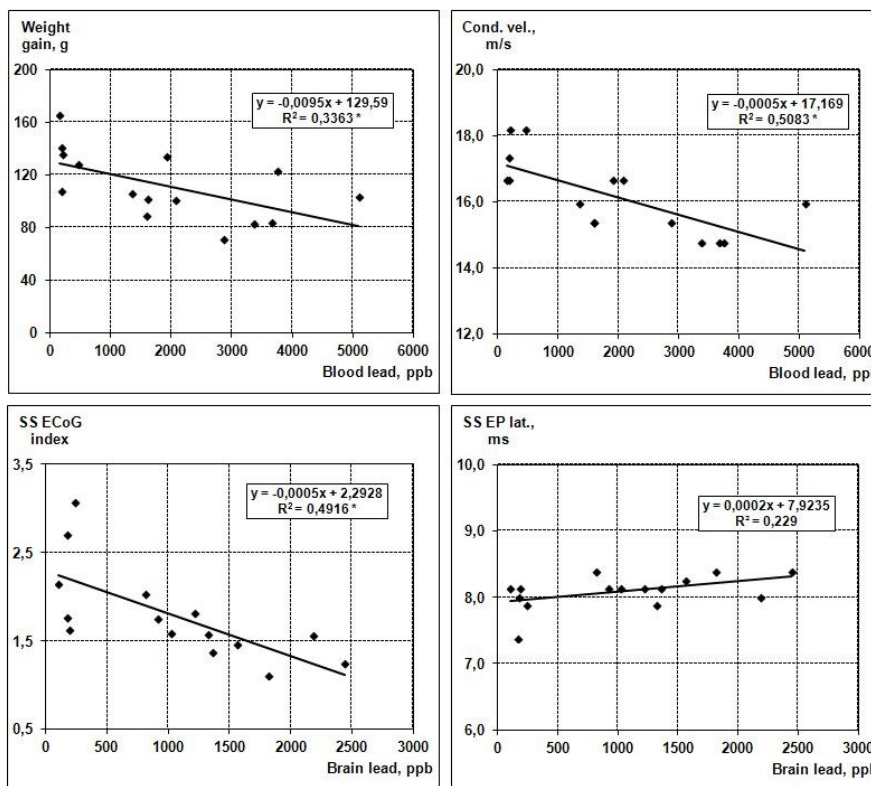


Fig. 7: Correlation of the brain or blood Pb level to certain measured neuro-functional and toxicological parameters.

*: $p < 0,05$ for the linear fit.

Megbeszélés

Jelen kísérletben hasonló elektrofiziológiai változásokat tapasztaltunk, mint korábbi munkáinkban, amikor az állatok per os kapták az ólom-acetát oldatot (8). Ez, valamint az emelkedett ólomszint a kezelt patkányok agyában (mely hasonló volt a korábbi ólom-acetátos kezelés következtében kialakuló szintekhez) azt jelzi, hogy a nanorészecskék nem csupán felszívódtak a légutakból, de fémtartalmuk az agyba is eljutott. A nanorészecskék maguk is képesek átlépni a vér-agy gáton (9); de éppígy lehetséges, hogy fagocitózis után, a fagoszómák belsejében uralkodó savas közegben felületükről fém ionok oldódnak le (10). Az Pb ionok károsítják a vér-agy gátat (11) tovább növelve annak valószínűségét, hogy mind ionos, mind nanorészecske formában átjusson rajta az ólom.

A jelenlegi munka eredményeit összehasonlítva a korábbiakkal elmondhatjuk, hogy a nanorészecskék instillációjával sokkal hatásosabban juttatható el az Pb az agyba, mint oldatban, per os adagolva. (Az PbO nanorészecskéket, 4,0 mg/kg koncentrációban a tracheába adagolva 6 héten keresztül, átlag 1870 ppb Pb szintet hoztak létre az agyban, míg 500 mg/kg Pb acetát per os adagolva 10 héten keresztül kb. 2500 ppb-t). A nem kezelt állatok vér-ólm szintje (VK csoport, *III. táblázat*) hasonló volt a más kísérleteinkben, azonos módon kezelt állatokéhoz, továbbá megfelelt az Pb-nak nem kitett emberek esetében tapasztalt vérszintnek, ami a modell adekvát voltát mutatja.

A külső/belső expozíció tekintetében a modell jósága nehezebben eldönthető. A *Coffigny és mtsai.* (6), valamint *Pinon-Lataillade és mtsai.* (7) által alkalmazott, 5 mg/m³ töménységű PbO sokkal több, mint ami foglalkozási expozícióra az irodalomban található. Egy akkumulátorgyár légtérében 1,06 mg/m³ ólmot mértek, az exponált dolgozók vérében pedig 635 ppb-t. (kontrollok: 87 ppb) (12). Másik, hasonló üzem levegőjében 0,6 mg/m³, míg a munkások vérében 500 ppb volt az ólomszint (13). Ezen adatok a fentebb leírt kalkulációval 0,5 és 0,3 mg/ttkg napi dózisnak felelnek meg. *Coffigny és Pinon-Lataillade* munkacsoportja ráadásul kétszer olyan hosszú inhalációs kezelést alkalmazott, mint a mi kísérletünkben, és 3-8-szor alacsonyabb vér-ólm szinteket kaptak. Az intratracheális instilláció (mely könnyebben és pontosabban hajtható végre) tehát sokkal hatékonyabbnak tűnik az anyag bejuttatásában, bár a részecskeméretnek szintén fontos szerepe lehet. Elképzelhető, hogy későbbi kísérletekben kisebb dózis elég lehet olyan szöveti fémszintek eléréséhez, amit exponált emberekben figyeltek meg.

Az ólom idegrendszerben megfigyelt hatásai sok esetben a Ca²⁺ ionhoz való hasonlatosságával magyarázhatóak. Az expozíció után bekövetkező, enyhe, de szignifikáns eltolódás az ECoG spektrumában (a magasabb frekvenciasávok felé) származhat az acetilkolin (Ach) fokozott spontán felszabadulásából a felszálló retikuláris aktiváló rendszer idegvégződéseinek (az ólom preszinaptikus hatása miatt), vagy abból, hogy a glutamát

csökkent inaktivációja miatt a felszálló specifikus érzőpályák kollaterálisai erősebben ingerlik a formatio reticularist. A preszinaptikus végződéseknél az Pb^{2+} blokkolja a feszültség-függő Ca^{2+} csatornákat, ezáltal a befutó ingerületre kialakuló intracelluláris Ca^{2+} felhalmozódást és depolarizációt, és végeredményben a vezikulumok egyidejű kiürülését.

Ugyanakkor az Pb^{2+} ionok képesek bejutni a sejtbe az ioncsatornákon keresztül. Ott számos Ca függő folyamatot aktiválnak, aminek következtében a transzmitterek random felszabadulása valószínűbb lesz (14). A megváltozott corticalis aktivációnak szerepe lehet a kiváltott potenciálok megnövekedett latenciájában, mivel egy aktiváltabb állapotban lévő kéregre általában kevésbé intenzív kiváltott válaszok jellemzőek (15). Emellett az Pb ionok hatása a feszültségfüggő Ca csatornákra lassíthatja az akciós potenciál tovaterjedését, ami a perifériás idegrendszeren megfigyelt változásokban jelentkezhet, és ugyancsak hozzájárulhat a kérgi válasz megnövekedett latenciájához.

Az astrocita specifikus glutamát transzporter $GLT-1$ expressziója csökken Pb hatására(16) ami a glutamát csökkent clearance-ét eredményezi a szinaptikus részből. Ez egyrészt az afferens pályák mentén receptor deszenzitizációhoz vezet, másrészt excitotoxikus lehet az NMDA receptor (N-metil-D-aspartat, glutamát által aktivált receptor) aktiváció és az excesszív Ca beáramlás miatt. Ezzel egyidejűleg a megnövekedett glutamáterg aktivitás hozzájárulhat a feljebb már említett fokozott corticalis aktivációhoz is (17).

Jelen munkánkban számos olyan, a központi és perifériás idegrendszert érintő változást tapasztaltunk, melyek összefüggést mutattak az Pb expozíció mértékével. Ezen változások közül a szomatoszenzoros kiváltott potenciál latenciájának frekvencia-függése, valamint a farokideg vezetési sebessége szignifikánsan és dózis-függően változott a nano PbO kezelés hatására. A kapott eredmények alapján elmondhatjuk, hogy az alkalmazott metodológia jó modellnek bizonyult az inhalációs Pb expozíció ill. a nanorészecskék idegrendszerre gyakorolt hatásának tanulmányozására.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak Koszta Józsefnek, Pálkás Editnek és Dr. Szőke Attilának (a MOL Magyar Olaj- és Gázipari Nyilvánosan Működő Részvénytársaság munkatársainak) a fémszint meghatározásért.

IRODALOM

REFERENCES

1. *Poór G., Mituszova M.*: Saturnine gout. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1989. 3. 51-61.
2. *Oberdörster G., Oberdörster E., Oberdörster J.*: Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives* 2005. 113. 823-839.
3. *Bradbury M.W., Deane R.*: Permeability of the blood-brain barrier to lead. *Neurotoxicology* 1993. 14. 131-136.
4. *Kreyling W.G., Semmler-Behnke M., Möller W.*: Ultrafine particle - lung interactions: does size matter? *Journal of Aerosol Medicine* 2006. 19. 74-83.
5. *Strohl K.P., Thomas A.J., St Jean P. et al.*: Ventilation and metabolism among rat strains. *Journal of Applied Physiology* 1997. 82. 317-323.
6. *Coffigny H., Thoreux-Manlay A., Pinon-Lataillade G. et al.*: Effects of lead poisoning of rats during pregnancy on the reproductive system and fertility of their offspring. *Human and Experimental Toxicology* 1994. 13. 241-246.
7. *Pinon-Lataillade G., Thoreux-Manlay A., Coffigny H. et al.*: The role of astroglia in Pb-exposed adult rat brain with respect to glutamate toxicity. *Toxicology* 2005. 212. 185-194.
8. *Nagymajtényi L., Schulz H., Papp A., Dési I.*: Behavioural and electrophysiological changes caused by subchronic lead exposure in rats. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1997. 3. 195-209.
9. *Wang J., Liu Y., Jiao F. et al.*: Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles. *Toxicology* 2008. 254. 82-90.
10. *Lundborg M., Eklund A., Lind B. et al.*: Dissolution of metals by human and rabbit alveolar macrophages. *British Journal of Industrial Medicine* 1985. 42. 642-645.
11. *Goldstein G.W., Asbury A.K., Diamond I.*: Pathogenesis of lead encephalopathy. Uptake of lead and reaction of brain capillaries. *Archives of Neurology* 1974. 31. 382-389.
12. *Jiang Y.M., Long L.L., Zhu X.Y. et al.*: Evidence for altered hippocampal volume and brain metabolites in workers occupationally exposed to lead: a study by magnetic resonance imaging and (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Toxicology Letters* 2008. 181. 118-125.
13. *Lormphongs S., Morioka I., Miyai N. et al.*: Occupational health education and collaboration for reducing the risk of lead poisoning of workers in a battery manufacturing plant in Thailand. *Industrial Health* 2004. 42. 440-445.
14. *Suszkiew J.B.*: Presynaptic disruption of transmitter release by lead. *Neurotoxicology* 2004. 25. 599-604.
15. *Herz A., Fralng F., Niedner I., Färber G.*: Pharmacologically induced alterations of cortical and subcortical evoked potentials compared with physiological changes during the awake-sleep cycle in cats. In: *Cobb W, Morocutti C*, eds. *The Evoked Potentials*. Amsterdam: Elsevier, 1967. pp. 165-176.
16. *Struzynska L., Chalimoniuk M., Sulkowski G.*: The role of astroglia in Pb-exposed adult rat brain with respect to glutamate toxicity. *Toxicology* 2005. 212. 185-194.
17. *Fournier G.N., Materi L.M., Semba K., Rasmusson D.D.*: Cortical acetylcholine release and electroencephalogram activation evoked by ionotropic glutamate receptor agonists in the rat basal forebrain. *Neuroscience* 2004. 123. 785-792.

KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK

CONGRESS ABSTRACTS

TOX'2012: A MAGYAR TOXIKOLÓGUSOK TÁRSASÁGÁNAK KONFERENCIÁJA
október 17-19TOX'2012: CONFERENCE OF SOCIETY OF HUNGARIAN TOXICOLOGISTS
October 17-19

Az alábbiakban közöljük Szalay Brigitta (OKI) által rendelkezésünkre bocsájtott összefoglalók alapján azoknak az előadásoknak illetve posztereknek az összefoglalóit, amelyekről úgy véljük, hogy higiénés szempontból, olvasóink részéről leginkább érdeklődésre tarthatnak számon. Valamennyi prezentáció összefoglalóját lapunk megszabott terjedelme miatt sajnos nem tudjuk ismertetni.

IN VITRO MÓDSZEREK ALKALMAZÁSA A TOXIKOLÓGIAI VIZSGÁLATOKBAN

Szalay Brigitta, Tóth Éva, Szabó Zoltán, Dura Gyula,

Országos Környezetegészségügyi Intézet, Budapest

Előadásukban bemutatásra került az *in vitro* módszerek jelentősége, lehetőségeik és korlátaik, valamint a legfontosabb *in vitro* kísérleti rendszerek; a szövet és sejttenyészetek *in vitro* alkalmazása. Az Országos Környezetegészségügyi Intézet Toxikológiai Főosztálya már évek óta a Nemzeti Akkreditáló Testület (NAT) által akkreditált vizsgálóhelyként végez *in vitro* tesztek. Az *in vitro* genotoxikológiai vizsgálatok: **1.** a *Salmonella*/emlős mikroszóma (Ames) teszt, az egyik legfontosabb, amely több évtizede a legáltalánosabban használt eljárás a kémiai anyagok mutagenitásának kimutatására. A módszer azon alapul, hogy a többszörös mutáns *Salmonella typhimurium* törzseket, összekapcsolja a kémiai anyagok metabolikus aktivációját végző emlős máj-enzimek használatával, így a vizsgálati anyag és metabolitjai közvetlenül hatnak az osztódásban lévő baktériumra. Az emlős májenzimek használatával a kapott mutagenitási eredmények felhasználhatóak a vegyi anyagok emlős és humán mutagenitásának megítélésére is. **2.** Az *in vitro* citotoxicitási teszt, alkalmas a folyékony vizsgálati minták, illetve szilárd mintákból készített folyékony kivonatok sejtkárosító hatásának meghatározására permanensen fenntartott Vero sejt kultúrán (zöldmajom vese epithel sejt). A citotoxicitási teszt alapja, hogy az élő sejtek mitokondriumaiban az MTT (dimetiltiazolyl-difeniltetrazolium bromid) formazán származékká redukálódik. Az adott mintával kezelt sejtekben keletkező formazán mennyiségét a kezeletlen kontroll sejtek formazán mennyiségéhez hasonlítjuk, koncentrációfüggő citotoxicitást számolva. **3.** A lehetséges toxikus anyagok tüdőre gyakorolt hatásának vizsgálatára, az állatkísérletek számát jelentősen csökkentő, azokat részben kiváltó *in vitro* sejtizolálást alkalmaznak. A sejtizolálás eredményeként patkány tüdőből primer alveoláris makrofág illetve II-es típusú pneumocita sejttenyészeteket tesztelnek lektin-hisztokémiai módszerrel. A kezelt állati primer sejttenyészetet, a kezelt permanensen fenntartott humán A549 (tüdő epithel) sejthez hasonlítják, így a primer állati sejttenyészetet, és a permanens humán sejt kultúrát használhatják a lehetséges toxikus anyagok szűrésére is.

ALTERNATÍV TESZTRENSZER ALKALMAZÁSA MEZŐGAZDASÁGI VEGYI ANYAGOK IRRITATÍV HATÁSÁNAK MEGHATÁROZÁSÁBAN

¹Tavaszi Judit, ²Pálovics Ágnes, ¹Kormos Éva, ¹Szabó Rita ³Lehel József, ¹Budai Péter

¹Pannon Egyetem, Georgikon Kar, Keszthely, Növényvédelmi Intézet, ²Nemzeti Élelmiszerláncbiztonsági Hivatal, Növény-, Talaj- és Agrárkörnyezet-védelmi Igazgatóság, Budapest, ³Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar, Gyógyszertani és Méregtani Tanszék, Budapest

A mezőgazdasági vegyi anyagok forgalomba hozatalát napjainkban számos toxikológiai vizsgálat előzi meg. Ezek a vizsgálatok a vegyi anyagok olyan tulajdonságait tárják fel, amelyek a humán egészségkockázat jellemzéséhez szükségesek. A szemirritáció mértékének meghatározására jelenleg a Draize-féle, nyúlön elvégzett tesztből származó eredményeket fogadják el, de az erősödő állatvédő mozgalmak hatására több olyan alternatív módszer is kidolgozás alatt áll, amely nem csak csökkentheti az emlős kísérleti állatok számát, hanem esetleg teljes mértékben ki is válthatja ezek felhasználását. A perspektivikus alternatív módszerek közé tartoznak a jelen vizsgálatban alkalmazott organotipikus (HET-CAM teszt) és citotoxicitási (MTT assay) *in vitro* teszt is. A HET-CAM teszt elvégzése során az embrionálódott tyúktojás chorioallantois membránjának (CAM) a kémiai irritációra adott válaszreakciójából következtethetünk a vegyi anyag irritációs potenciáljára. A fejlett kapilláris rendszerrel rendelkező CAM a szem kötőhártyájához hasonlóan reagál a különböző vegyi anyagok károsító hatásaira. A teszt során a vegyi anyagot közvetlenül a membránra helyezik, és az érrendszerben megfigyelt elváltozásokból (vérzés, lízis vagy koaguláció) következtetnek a vizsgálati anyag irritációs tulajdonságaira. A citotoxicitási vizsgálatban (MTT assay) a vegyi anyaggal kezelt sejteket MTT-oldattal inkubálták. A sejtek egy mitokondriális reakció során az MTT-ből színes formazán kristályokat képeznek, amelyek sejten belül kumulálódnak. A keletkezett formazán kristályok oldás utáni fotometráálásával határozták meg az élő sejtek számát. A kezeletlen kontroll sejtekhez viszonyított sejtszám-csökkenés utal a vizsgálati anyag sejtkárosító, illetve irritatív hatására. Kísérletünkben 12, mezőgazdasági vegyi anyag irritatív hatását vizsgálták az alternatív módszerekkel (HET-CAM teszt, MTT assay). Az *in vitro* tesztekkel kapott eredményeket a Draize-féle primer szemirritációs vizsgálatból származó *in vivo* adatokkal vetették össze. Az alternatív módszerekből származó eredmények jó korrelációt mutattak az *in vivo* vizsgálatokból származó eredményekkel. Figyelembe véve az *in vitro* tesztek korlátait, jelen formájukban, mint elővizsgálati módszerek javasolhatók az emlős kísérleti állatfelhasználás csökkentése érdekében.

EGYEDI ÉS INTERAKCIÓS MÉREGHATÁS VIZSGÁLATA MADÁREMBRIÓBAN ELTÉRŐ KEZELÉSI MÓDOK ALKALMAZÁSÁVAL

¹Szabó Rita, ¹Kormos Éva, ²Lehel József, ¹Budai Péter,

¹Pannon Egyetem, Georgikon Kar, Növényvédelmi Intézet, ²Szent István Egyetem, Állatorvostudományi Kar, Gyógyszertani és Méregtani Tanszék Budapest

A mezőgazdasági művelésbe vont területek táplálékforrást, búvó- és költőhelyet jelentenek vadmadarainknak. Ez azonban nagyfokú kockázatot hordoz magában, mert a kijuttatott növényvédő szerek veszélyt jelentenek számukra. A növényvédelmi munkák során kipermetezett szerek, illetve a művelt területeken nagyobb mennyiségben fellelhető egyéb, akár önmagukban is veszélyt jelentő xenobiotikumok, - többek között nehézfémek, valamint kombinációik - nemcsak a kifejlett madarakra, hanem a tojásban fejlődő embrióra is hatással lehetnek. Vizsgálatunkban a 33% pendimetalin hatóanyag-tartalmú STOMP 330 EC herbicid és a környezet fémterhelését modellező kadmium-klorid egyedi és együttes méreghatását vizsgálták fejlődő házi tyúk-embriókon. Kísérleti anyagként 0,01%-os kadmium-klorid-oldatot és a STOMP 330 EC gyomirtó szer 1,25%-os emulzióját alkalmazták. A

vizsgálat során két különböző – injektálásos és bemeztéses – kezelési módot alkalmaztak. A keltetés megkezdésének napján végezték el a tyúktojások kezelését, a tojások feldolgozására a kelés előtt két nappal, a keltetés 19. napján került sor. A feldolgozás során lemérték az embriók testtömegét, lejegyezték az elpusztult embriók számát, valamint megvizsgálták az embriókat fejlődési rendellenességek tekintetében. A kadmium-klorid és a STOMP 330 EC gyomirtó szer egyedi és együttes vizsgálata során az injektálásos és bemeztéses módszer eredményeinek értékeléséből megállapították, hogy a gyakorlati expozíciós viszonyokat jobban modellező bemeztéses kezelés kevésbé volt embriotoxikus, a provokatívabb injektálásos kezelés viszont fokozta az embriotoxicitást, ami különösen az embriomortalitás szignifikáns mértékű növekedésében nyilvánult meg. Ennek oka valószínűleg azzal magyarázható, hogy a tojás meszes héja és az alatta lévő membránrendszer hatásos védelmet nyújt a fejlődő embrió számára, vagyis a bemeztéses kezelésnél a vizsgált vegyületek csupán kis koncentrációt érnek el a tojáson belül, és ez alacsonyabb embriotoxicitást eredményezett. Mindkét kezelési mód esetében, valamennyi kezelt csoportban csökkentek az embriók testtömeg értékei a kontroll csoporthoz viszonyítva. A fejlődési rendellenességek előfordulási gyakorisága sporadikus jellegű volt. A STOMP 330 EC herbicid és a kadmium-klorid együttes madárteratológiai vizsgálatának eredményei alapján megállapítható, hogy a kísérleti anyagok együttes alkalmazása során az önmagában is embriotoxikus kadmium terhelés mellett a növényvédelmi gyakorlatban alkalmazott STOMP 330 EC gyomirtó szeres kezelés additív formában fokozta az embriotoxicitást, amely az embriók testtömeg-csökkenésében és az embriomortalitás növekedésében nyilvánult meg, különösen az injektálásos kezelés során.

NANOANYAGOK KÖRNYEZETI KOCKÁZATBECSLÉSE FELSZINI VIZEKRE SSD MODELLEK FELHASZNÁLÁSÁVAL

Bakonyi Gábor, Haulik Beatrix,

Szent István Egyetem, Állattani és Állatökológiai Tanszék, Gödöllő

A nanoanyagok felhasználása különböző területeken rendkívül gyors ütemben növekszik. A várható nagymértékű kibocsátás miatt elengedhetetlen, hogy felmérjük az ilyenfajta környezetterhelés kockázatait. A vízi környezet vizsgálata különösen fontos, mivel lakossági és ipari szennyvizekkel, valamint a mezőgazdasági alkalmazás során nagymértékű nanoméretű szennyező kibocsátás várható a jövőben. Az elmúlt években ugyan a különböző nano szennyezők biológiai hatásait egyre jobban kutatták, és megkezdődött ezen anyagok ökotoxikológiai tesztelése is, de ezeknek az anyagoknak a környezeti hatásairól rendkívül keveset tudunk. Ebben a vizsgálatban a nano TiO₂, a nano ZnO, a nano Ag és a fullerének hatását elemezték felszíni vízi életközösségekre a fajok érzékenységének eloszlásán alapuló módszer segítségével. A fajok érzékenységének eloszlásán alapuló eljárások a „Species Sensitivity Distribution” (SSD) modellek egyre gyakrabban használatosak a kockázatelemzés során, mivel segítségükkel statisztikailag lehet becsülni egy anyagnak az életközösségekre veszélyesnek tekinthető koncentrációját. Összesen 37 tudományos cikkből, 36 fajra vonatkozó ökotoxikológiai adatot, akut EC₅₀/LC₅₀/IC₅₀, valamint NOEC és LOEC értékeket dolgoztak fel. Mind a négy vizsgált nanoanyag esetén, a rendelkezésre álló fajok és koncentráció adatok mennyiségétől függően, több SSD modellt illesztettek. A modellekből számolt előreláthatólag hatást még nem mutató koncentrációk (PNEC), valamint tudományos publikációkban közölt, becsült környezeti koncentrációk (PEC) felhasználásával kiszámolták ezen anyagok kockázati hányadosait (RQ), és megállapították azok kockázati kategóriáit. A négy vizsgált nanoanyag közül a nano ezüst bizonyult a legtoxikusabbnak, melyet a nano ZnO, és a fullerének követtek a toxicitási sorban. A nano TiO₂ volt a közösségekre a legkevésbé toxikus. A számolt RQ értékek az európai felszíni vizekre vonatkozó nano Ag eredmény kivételével, mind 0,001 alatt vannak, ami alapján a kockázat elhanyagolhatóan minősül. A nano Ag RQ értéke 0,005 ami kis kockázatnak felel meg. A számolt elhanyagolható, valamint nano Ag (Európában) esetén kis kockázat nem jelenti azt, hogy a jövőben várható nagymértékű nanoanyag kibocsátás nem fog környezeti problémát okozni. Sőt, az Ag példája azt mutatja, hogy már a jelen kibocsátás mértéke is figyelemre méltó. Az RQ értékeikhez 2009-ben közölt PEC becsülés eredményeit

használták fel. Az elmúlt években a kibocsátás mértéke nőtt, és ez a növekedés a következő évtizedben biztosan fokozódni fog. A vízi életközösségek veszélyeztetettségének növekedésével a nano anyagok környezetbe kerülésével számolnunk kell.

NANOSZENNYEZŐK VIZSGÁLATA AKUT ÉS KRÓNIKUS ÖKOTOXIKOLÓGIAI TESZTEKEN, A SZEMIKVANTITATÍV MODELLEZÉS LEHETŐSÉGEI

¹Udvardy Orsolya, ¹Balázs Mária, ²Pándics Tamás, ²Demeter Zoltán, ¹Törökné Kozma Andrea

¹Országos Környezetegészségügyi Intézet, Vízbilógiai és ökotoxikológiai osztály,

²Környezetegészségügyi kockázatbecslési osztály, Budapest

A nanotechnológiai eljárások során előállított anyagok technológiai szempontból kedvező tulajdonságai mellett egyes esetekben - környezetre és emberi egészségre gyakorolt - kedvezőtlen hatásai is igazolódtak. Az egyre szélesebb körű alkalmazásuk miatt a kedvezőtlen – elsősorban méretükből, és a nagyszemcsés változatoknál lényegesen nagyobb fajlagos felületükből adódó - tulajdonságuk és a kockázatok meghatározása feltétlenül szükséges. A teljes körű kockázatbecslés elvégzéséhez még számos vizsgálat és kutatási eredmény hiányzik, így szemikvantitatív modellek kialakításával határozható meg azon anyagok köre, amelyek esetében jelentős hatással kell számolni. A modell finomításához, illetve a káros hatások és kockázatok felméréséhez tehát az első lépés a megfelelő adatok összegzése és a hiányzó vizsgálatok elvégzése. Laboratóriumukban akut és krónikus ökotoxikológiai vizsgálatokat végeztek *Daphnia magna*, *Thamnocephalus platyurus* édesvízi kiskrák tesztorganizeteken, valamint különböző alga (kova-, kék-, és zöldalga) tenyészeteken. Vizsgálataik tárgyát különböző nanoszennyezők, mint például a vas (II, III)-oxid, (30 nm-es átlagos szemcseméretű) és titán (IV)-oxid nanorészecskék képezték, amelyekre vonatkozó toxicitási számszerű adatok igen hiányosak. Munkájuk során a vas- és titán-oxidok különböző koncentrációjú vizes nanodiszperziójával kezelték a tesztorganizeteket 0,01 és 100 mg/L közötti tartományban. Bár a *Daphnia magnán* és a *T. platyurus*-on elvégzett eddigi akut vizsgálatok egyelőre nem mutattak toxicitást, a mikroszkópos elemzésekben egyértelműen látszott a bélrendszerekben és a kültakarón lerakódott vas-oxid. A nanoméretű oxidok akut hatását több algafajon is vizsgálták ugyanabban a koncentráció-tartományban. A 10 mg/L-es koncentráció felett eltérő mértékben, de mindegyik tesztelt fajra gátló hatást eredményezett. A legérzékenyebbnek a *Navicula pelliculosa* (kovaalga) bizonyult, de az *Anabaena* (kékalga) valamint a *Pseudokirchneriella subcapitata* (zöldalga) tesztorganizeteken is egyértelműen kimutatható volt a gátlás. Az elvégzett akut tesztek eredményei arra ösztönöztek, hogy a fém-oxidok hatását hosszabb expozíciós idejű és érzékenyebb végpontú krónikus tesztekben is vizsgálják. *Daphnia magna* reprodukciós vizsgálat (OECD Guideline 211) keresték a választ arra, hogy az akut tesztekben tapasztalt, a szervezetek kültakaróján és belső szerveiben lerakódott nanorészecskék befolyásolják-e az állatok életképességét. A nanoszennyezők krónikus hatását 10 és 100 mg/L között több koncentrációban is vizsgálták, és a szaporodásra vonatkozóan jelentős eltéréseket tapasztaltak. Az eredményeik azt mutatják, hogy a nanoméretű fénoxidoknak a szaporodásra nézve szignifikánsan gátló hatása van a kontrollhoz és a normál méretű fénoxid formákhoz képest. Az elvégzett vizsgálataik igazolják azt az álláspontot, miszerint számos nanoanyag a biológiai hatását tekintve eltér a nagyszemcsés formáitól, így azt külön anyagként kell kezelni.

POLIAMIDOAMIN DENDRIMEREK HEPATOTOXICITÁSÁNAK BECSLÉSE A HAGYOMÁNYOS GYÓGYSZERMOLEKULÁKNÁL ALKALMAZOTT *IN VITRO* HEPATOCITA MODELL ALAPJÁN

Szabó Mónika, Veres Zsuzsa, Jemnitz Katalin

MTA Természettudományi Kutatóközpont, Molekuláris Farmakológiai Intézet, Budapest

A nanoméretű részecskék gyógyszerhordozóként való alkalmazása számos előnnyel jár a hagyományos gyógyszerterápiával szemben. A hagyományos gyógyszermolekulák alkalmazásánál gyakran szembesülünk azzal a problémával, hogy a gyógyszerek nem jutnak a célszervbe megfelelő mennyiségben. Az egyik legfontosabb előnye a biokompatibilis nanohordozóknak, hogy segítségével célzott és szabályozott hatóanyag leadást valósíthatunk meg, melynek eredményeként csökkenthető a terápiás dózis, ezáltal csökkenthetőek a káros mellékhatások. Annak ellenére, hogy a nanomedicinák egyre nagyobb szerephez jutnak az orvostudományban, a klinikai alkalmazásuk veszélyeiről, szervezetbeli hatásairól és sorsáról hiányosak az ismereteink. Munkájuk során különböző felszíni csoportokat tartalmazó poliamidoamin (PAMAM) dendrimerek hepatotoxicitását hasonlították össze egy hagyományos gyógyszermolekula hatásával. Patkány primer hepatocita kultúrában vizsgálták a PAMAM 5. generációjú polikationos dendrimer (G5-NH₂), illetve a 4.5. generációjú polianionos (G4.5-COONa) dendrimer és az acetaminofen (APAP) hatását a vizsgált anyagok koncentrációjának, a kezelés időtartamának és a sejt kultúra korának függvényében. A sejtek életképességének vizsgálatához MTT tesztet használtak. Az APAP kezelés okozta hepatotoxicitás a sejt kultúra korának függvényében folyamatosan csökkent, ami az uptake transzporterek aktivitásának csökkenésével magyarázható. A felszínen karboxil csoportokat hordozó G4.5-COONa dendrimer nem bizonyult hepatotoxikusnak még nagyobb koncentrációban (250-500 M) sem. Az amino felszíni csoporttal rendelkező G5-NH₂ dendrimer erősen toxikusnak bizonyult, és a toxikus hatás nem csökkent a kultúra korának függvényében, ellentétben az APAP kezeléssel tapasztaltakkal. A toxicitás mértéke fokozódott a dendrimer kezelés időtartamának növelésével, ez a hatás az idősebb kultúrában fokozottabban jelentkezett. Az eredményeik alapján elmondható, hogy a felszíni csoportok jelentősen befolyásolják a PAMAM dendrimerek hepatotoxicitását, valamint valószínű, hogy az általuk vizsgált dendrimerek nem az uptake transzportereken keresztül jutnak be a hepatocitákba. Ezek az eredmények összhangban állnak azokkal az irodalmi adatokkal, amelyek szerint a PAMAM dendrimerek endocitózissal jutnak át a sejtmembránon, és az átjutás során a polikationos felszínű dendrimerek citolízist idézhetnek elő a sejtekben. Mivel a nanorészecskék transzportja eltér a hagyományos kismolekulájú gyógyszerektől, a hagyományos gyógyszereknél használt toxikológiai vizsgálatok fenntartással alkalmazhatóak. Mindenképpen szükséges validált módszerek kidolgozása a nanorészecskék toxicitásának becslésére.

SZABADON ÉLŐ FONÁLFÉRGEK, MINT BIOINDIKÁTOROK – NANOANYAGOK TOXIKUS HATÁSAI

Hrács Krisztina, Seres Anikó, Nagy Péter

SZIE Állattani és Állatökológiai Tanszék, Gödöllő

A nanotechnológia a 100 nm alatti mérettartományban alkalmazott technológiákat foglalja magába és az utóbbi évtizedben egyik leginkább fejlődő területté nőtte ki magát. Abból adódóan, hogy a nanorészecskéket tartalmazó termékek már a fogyasztók számára is elérhetővé váltak, tömeges kikerülésük az élő környezetbe megátolhatatlan. A méretből származó különleges tulajdonságaik, melyek miatt alkalmazásuk terjedőben van, veszélyt is hordozhat magában. A fotokatalitikusan aktív TiO₂ nanorészecskék a legnagyobb mennyiségben előállított nanoanyagok közé tartoznak mivel naptejek, kozmetikumok meghatározó összetevői, emellett talajfertőtlenítés során is alkalmazhatják. A szabadon élő fonálférgek a talajfauna meghatározó tagjai közé tartoznak, a talaj táplálék hálózatában

kulcsszerepet töltenek be. Biológiai, valamint ökológiai tulajdonságaik miatt mind laboratóriumi ökotoxikológiai tesztek kivitelezésére, mind pedig szabadföldi kísérletek elvégzésre alkalmasak. Különböző táplálkozási csoporthoz tartozó nematodák az esetleg szennyező hatásokra eltérően reagálhatnak. Annak ellenére, hogy a fonálféreg milyen változatos életmóddal és ökológiai funkciókkal jellemezhető, az eddigi idevágó laboratóriumi kutatások egyetlen fajhoz köthetők. Mindössze a *Caenorhabditis elegans* szélsőségesen r-stratégista bakterivor táplálkozású fajjal végzett kísérletekből állnak rendelkezésre adatok nanorészecskék nematodákra gyakorolt hatásairól. Ebben a munkában TiO_2 nanorészecskék ökotoxikológiai hatásait vizsgálták egy talajlakó fonálféreg fajra mortalitási teszteken keresztül, valamint összehasonlították azokat a nagyszemcsés TiO_2 hatásaival. Tesztszervezeteiket, a kifejlett *Xiphinema vuittenezi* (Luc, Lima, Weischer & Flegg, 1964) nőtényeket a talajmintákból Cobb-féle dekantálásos szűrési eljárás módosított változatával nyerték ki. Az akut toxicitási tesztet mikrotitráló lemezekon desztillált vizes közegben végezték el. Az eredmények alapján elmondható, hogy növekvő toxicitás figyelhető meg növekvő nano TiO_2 koncentráció függvényében, mindemellett 3 óra elteltével még nem volt toxikus hatás tapasztalható. Eredményeik megerősítik egyes korábbi *Caenorhabditis*-tesztek arra utaló eredményeit, hogy a nanorészecskék méretéből és ezzel összefüggő tulajdonságaikból adódó hatásai eltérhetnek a nagyszemcsés megfelelőjüktől. Ezen túlmenően figyelmeztetnek a TiO_2 nanorészecskék feltételezhető káros hatásaira és az ezekre irányuló további vizsgálatok elvégzésének szükségességére.

SZABADON ÉLŐ FONÁLFÉRGEK BIOINDIKÁCIÓS ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEI – FELVÉTELI VISZONYOK VIZSGÁLATA

¹Nagy Péter, ²Sávoly Zoltán, ¹Hrács Krisztina, ¹Horváth Boglárka, ²Záray Gyula, ¹Bakonyi Gábor,

¹Szent István Egyetem, Állattani és Állatökológiai Tanszék, Gödöllő, ²Eötvös Loránd Tudományegyetem, Analitikai Kémiai Tanszék, Budapest

A szabadon élő fonálféreg évtizedek óta viszonylag széles körben alkalmazott biológiai indikátorok, amit nem csak jó kezelhetőségük, de változatos ökológiai funkcióik is indokoltá tesznek. Toleranciaviszonyaik és szennyezésekre adott reakcióik felderítésére mind közösségszerkezeti vizsgálatok, mind faji szinten elvégzett tesztek alkalmasak lehetnek. Stresszválaszaik kutatási célú, illetve rutinszerű laboratóriumi vizsgálata akár letális, akár szubletális tesztvégpontokra – például növekedés, reprodukció – irányulhat. Mindazonáltal e téren rendelkezésre álló ismereteink zömmel két faj, a *Caenorhabditis elegans* és a *Panagrellus redivivus* vizsgálatain alapulnak. Ezen fajok alkalmazását számos szempont támasztja alá: biológiai jellemzőik nagyon jól ismertek, tenyésztéik laboratóriumi körülmények között akár évtizedeken keresztül fenntarthatóak és a rájuk vonatkozó standardizált tesztmódszerek is rendelkezésre állnak. Azonban mindkét faj a Rhabditida rendbe tartozó efemer életmódú (r-stratégista) baktériumevő szervezet, tehát a szabadon élő fonálféreg változatos életformabeli és táplálkozási jellemzőinek csak egy szűk szegmensét képviselik. Ennek következtében stresszválaszaikat semmiképp nem tekinthetjük reprezentatívnak a csoport egészére, így kizárólagos alkalmazásuk nem indokolt. E megfontolásból kiindulva kutatásokat folytattak eltérő táplálkozású és életmenetű fajok stresszérzékenységének feltárására. Eddigi legperspektivikusabb tesztstruktúrájuk a *Xiphinema vuittenezi* (Dorylaimida: Longidoridae) növényi táplálkozású faj, amelynek nehézfémterhelések iránti érzékenységét korábbi kutatásaik igazolták. Jelen vizsgálataikkal – mortalitási tesztjeik eredményeinek kiegészítéseként – arra keresték a választ, hogy e faj egyedei milyen módon és milyen időbeli dinamika szerint veszik fel, illetve testük mely részén halmozják fel a számukra toxikus nehézfémeket. Céljaik eléréséhez kifejlett nőtényeket kezeltek réz- illetve króm tartalmú oldatokkal, majd különféle mikroanalitikai módszerekkel vizsgálták a szennyező anyagok mennyiségét és eloszlását testükben. TXRF (Total X-Ray Fluorescence) vizsgálataik kimutatták, hogy mind a koncentráció, mind a kezelés ideje megnöveli a felvett nehézfém mennyiségét az állatokban. Az ionsugárral történt feltárást követő elektronmikroszkópos pontanalízis (FIB SEM) kiemelte a kültakaró szerepét a réz felvételében, azonban a szinkrotron indukciós röntgen fluoreszcencia- és röntgenabszorpció (XANES) vizsgálatok tanúsága szerint a szájszuronyon keresztül

is vesznek fel szennyező anyagokat. A kapott mikroanalitikai adatok tehát jól magyarázzák a mortalitási tesztek eredményeit és megfelelő biológiai interpretációval kiegészítve hozzásegíthetnek egyes hatásmechanizmusok megértéséhez is. Ennek megfelelően az alkalmazott mikroanalitikai mérések hasznos segítséget jelenthetnek a xenobiotikumok hatásainak jobb megismerésében.

SZABADON ÉLŐ FONÁLFÉRGEK, MINT BIOINDIKÁTOROK – NEHÉZFÉMEK TOXIKUS HATÁSAI

Horváth Boglárka, Hrács Krisztina, Répási Viktória, Márton Anita, Nagy Péter

Szent István Egyetem, Gödöllő

A környezetet ért szennyezésekre az élőlények bizonyos csoportjai különösen érzékenyen reagálnak. A talajokon át a toxikus elemek is szabályos biogeokémiai ciklusokat járnak végig, amiben a talajmikrobák anyagcseréjének nagyon fontos szerepe van. A szabadon élő fonálférgeket több mint három évtizede használják fel tesztszervezetként ökotoxikológiai vizsgálatokban laboratóriumi és terepi viszonyok között egyaránt. Egyes fajokra (*Panagrellus redivivus*, *Caenorhabditis elegans*) jól működő teszteket dolgoztak ki, válaszreakcióik a különböző toxikus anyagokra jól feltérképezettek. Ugyanakkor r-stratégista baktériumevőként mindkét faj ugyanabba a táplálkozási- és életformacsoportba és rendbe (Rhabditida) sorolható, ráadásul állományaikat évtizedek óta laboratóriumi körülmények között tenyésztik, így ezen eredmények ökológiai relevanciája megkérdőjelezhető. Célkitűzéseik között szerepelt természetes közegből kivont állatokkal elvégezni ökotoxikológiai teszteket különböző nehézfémekre nézve, ezáltal minél több adatot gyűjteni érzékenységükről. Tesztjeiket két elemre nézve (Cu és Cr) végezték el, természetes közegből kinyert, eltérő rendszertani besorolású növényi kártevő fonálféreg fajokkal. Összehasonlították a vizsgált elemekre az eltérő osztályokba tartozó állatokkal elvégzett tesztek adatait és az egy családon belül elhelyezkedő fajok érzékenységét is. Az alkalmazott akut toxicitási teszt előnye, hogy könnyen elvégezhető, különleges felszerelést nem igényel, jól kiegészíti a jelenleg alkalmazott standardizált ökotoxikológiai teszteket. Kísérleteikhez egy vizsgálat során, 150 azonos fajú, adult nőtény egyedeket használtak fel. Minden kísérletet öt ismétlésben, öt különböző mikroelem-koncentrációval végeztek el. A kezelést követően az adott inkubációs idők elteltével (több leolvasási időpont), a túlélő egyedek számát rögzítették. A kapott adatokat a ToxRat (Light version 2.08) toxikológiai statisztikai programmal elemezték. Eredményeik alapján a vizsgált fonálféreg valóban érzékenyen reagáltak a réz és a króm toxikus hatásaira, eltérő érzékenységet mutatnak azokkal szemben. A kísérletükben alkalmazott rendszer hasznos alkotórésze lehet mind kémiai (pl. nehézfém eredetű) talajszennyezések, mind agrotechnikai beavatkozások (pl. mikroelem pótlások, növényvédelmi kezelések) hatásvizsgálatainak. A toxicitás mértékéről a fonálféreg csoportokra levont következtetések ökológiai relevanciája nő azáltal, hogy természetes közegből származó egyedeket használtak fel tesztjeik során, amelyek a standard tesztszervezetekhez képest más táplálkozási- és életforma csoportokba tartoznak.

AZ ÚJ PSZICHOAKTÍV ANYAGOK BÜNTETŐJOGI VONATKOZÁSAI

Csákó Ibolya

ORFK Bűnügyi Főosztály

2012. március 1-jével lépett hatályba az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény (a továbbiakban Gy.T.) új rendelkezése – amely az új pszichoaktív anyagok szabályozásának kereteit határozza meg – valamint a Büntető Törvénykönyvről szóló 1978. évi IV. törvény (a továbbiakban: Btk.) 283/B. §-a, a visszaélés új pszichoaktív anyaggal. Ezzel egyidejűleg kellett volna hatályba lépnie a kábítószerrel és

pszichotróp anyagokkal, az új pszichoaktív anyagokkal végezhető tevékenységekről, valamint ezen anyagok jegyzékre vételéről és jegyzékeinek módosításáról szóló 66/2012. (IV. 02.) Korm. rendeletnek is (a továbbiakban: K.r.), amely azonban csak később 2012. április 3-án lépett hatályba. A K.r. a 2012. március 1-jén hatályba lépett Btk. 283/B. § keretjogszabályaként működik. E jogszabály „C” Jegyzékén található azok az egyedileg meghatározott anyagok, valamint vegyületsoportok, amelyek forgalmazása, behozatala, kivitele tilalmazott. Ezekkel az anyagokkal legálisan csak igen szűk körben lehet bármiféle tevékenységet végezni. Az ún. „C” Jegyzékben szereplő anyagoknak – egy anyag kivételével – nincs legális felhasználása, ezért ezekre csak rendvédelmi szervek, honvédség, illetve kábítószervizsgáló laboratóriumok kaphatnak eseti kutatási engedélyt. Ez tehát azt jelenti, hogy ezeken az intézményeken kívül, illetve magánszemélynél csak jogellenesen lehet ilyen anyag. A kivételként szereplő anyag a GBL (gamma-butirolakton) erre az anyagra a jogalkotó kialakított egy olyan engedélyezési rendszert, amely lehetővé teszi az anyag ellenőrizhető forgalmazását. E szerint a GBL-t legálisan használni kívánó gazdálkodó szervezetek ún. nem gyógyászati célú tevékenységi engedélyt kérhetnek és kaphatnak. Amennyiben nem rendelkeznek ilyen engedéllyel, akkor a Btk. 283/B. § alapján lehet velük szemben büntetőeljárást kezdeményezni. A Btk. 283/B. § elkövetési magatartásai az anyag országba behozatala, kivitele, ország területén átvitele, előállítása, kínálata forgalomba hozatala, vagy kereskedése. Hangsúlyozni kell, hogy a „megszerez” magatartás nincs a felsoroltak között. Figyelembe kell azonban venni az új pszichoaktív anyagok esetében, hogy a Btk. 282/B. § (5) bekezdése – a tizennyolcadik életévét be nem töltött személynek kábítószernek nem minősülő kábító hatású anyag, illetve szer kóros élvezetéhez történő segítségnyújtás – adott esetben új pszichoaktív anyaggal visszaélés keretében is elkövethető (pl. kínálás, átadás). A járművezetés bódult állapotban való elkövetésének gyanúja esetén szükséges és indokolt a toxikológus szakértő kirendelése, illetve a vizelet- és vérvétel. Ilyen bódult állapotot az új pszichoaktív anyagok is kiválthatnak a járművezetőben. A testnedvekből történő új pszichoaktív anyag lebomlási termékének a kimutatása is nehézségekbe ütközik. Az új szabályozás szerint az új pszichoaktív anyagok főként vegyületsoportonként kerülnek meghatározásra, ami pedig még jobban megnehezíti a vizeletben, illetve vérben való kimutathatóságot.

DESIGNER DROGOK LEFOGLALÁSI STATISZTIKÁJA 2010-2011

Varga Tibor

BSZKI Szerves Kémiai Analitikai Szakértői Osztály, Szegedi Regionális Kábítószervizsgáló Laboratórium, Szeged

A lefoglalási statisztika segítségével követhetőek a trendek a kábítószer-piacon. A kábítószeres ügyek száma évről-évre emelkedik. Pár évvel ezelőtt a „hagyományos” szerek mellett megjelentek az új szerek, az ún. designer drogok. Mint ismeretes, 2012. január 1-től 9 vegyület került a „kábítószer-listára”, valamint 2012. április 3-tól hatályos az új pszichoaktív anyagok jegyzéke. A lefoglalási statisztikát nagymértékben befolyásolta a jogszabályi változás, a kábítószer-piac gyorsan reagált. Az újabb és újabb anyagok gyors ütemben jelennek meg a hazai piacon is. Az új hatóanyagok azonosítása során különböző nehézségek, kihívások adódhatnak. Több esetben az azonosításhoz szükséges referenciaanyagok nem állnak még rendelkezésre. Az ilyen esetekben többféle mérési módszer, szerves kémiai praktikum szükséges a sikeres azonosításhoz. A referenciaanyagok „házi” előállítása is sok értékes információt szolgáltat.

DESIGNER DROGOK ELŐFORDULÁSA INTOXIKÁLT DROGHASZNÁLÓK BIOLÓGIAI MINTÁIBAN

¹Institóris László, ¹Árok Zsófia, ¹Varga Tibor, ²Zacher Gábor, ³Németh István, ¹Kereszty Éva,

¹SZTE AOK Igazságügyi Orvostani Intézet, Szeged, ²Péterfi S. Kórház, Sürgősségi Belgyógyászati és Klinikai Toxikológiai Osztály, Budapest, ³Richter Gyógyszergyár, Budapest

Egy folyamatban lévő vizsgálat első három hete során (2012. márc. 3.- ápr. 3.) 15, vélhetően stimuláns designer droggal intoxikált személyt szállítottak be a Péterfi S. Kórház Klinikai Toxikológiai Osztályára. A betegetől nyál-, vér- és vizeletminták vételére került sor, amelyeket „klasszikus” kábítószerre, stimuláns designer drogokra, orvosi ópiátokra és benzodiazepinekre (GC-MS), illetve alkoholra (GC-FID) vizsgálták. A vizsgált 17 designer drog közül leggyakrabban a pentedron fordult elő (5/15), amfetaminnal vagy designer drogokkal (PVP, 3-FA, 3,4-DMMC), egy esetben heroinnal kombinálva. A 9 politoxikomán esetből 6 tartalmazott designer drogot, 4 esetben „klasszikus” kábítószerrel kombinálva. 5 személy mintája volt pozitív alkoholra, amelyek közül háromban amfetamin és/vagy designer drog is jelen volt. Ahogy az várható volt, a designer drogok a vizeletben magasabb koncentrációban voltak jelen, mint a szérumban (a mintavételek az eliminációs szakban, a szerek alkalmazása után több órával történtek). A szérumban mért értékek 3-FA: 16,5 ng/ml, MDPV: 51,8 ng/ml, pentedron: 25,7 – 343 ng/ml, PVP: 50,0 ng/ml, a vizeletben mért koncentrációk 3-FA: 82,6 ng/ml, MDPV: 16133 ng/ml, pentedron: 49,0 – 2493 ng/ml, PVP: 50,0 ng/ml voltak. Egyes designer drogok csak a vizeletben voltak kimutathatók: 4-MEC: 38,4 ng/ml, 3,4-DMMC 89,8 ng/ml, 4-MA 51,7 és 902 ng/ml, MDPBP 68,4 ng/ml. A nyálban csak 3-FA-t (110 ng/ml) és pentedront (554 ng/ml) találtak, utóbbi koncentrációja az azonos időpontban vett szérumban 343 ng/ml volt. A vizsgálatnak ebben a korai stádiumában az alacsony mintaszám miatt még nem lehet az egyes szerek farmakokinetikájára vonatkozó információkat nyerni, illetve a nyál és a szérum között konverziós faktorokat számítani.

AZ "ÚJ PSZICHOAKTÍV ANYAGOK" FOGYASZTÁSÁNAK VIZSGÁLATA AZ ORSZÁGOS TOXIKOLÓGIAI INTÉZETBEN

¹Hidvégi Előd, ¹Dobos Adrienn, ¹Kovács Anikó, ²Földesi Zsolt, ¹Somogyi Gábor Pál

¹Igazságügyi Szakértői és Kutató Intézetek, Országos Toxikológiai Intézet, Budapest, ²Simkon Kft., Budapest

Az elsősorban tudatmódosító, illetve serkentő hatásuk miatt használt kábítószeres és „új pszichotróp anyagok” néhány napon belül történt fogyasztásának kimutatására a vizelet elemzése a legcélravezetőbb. Az intézetükbe érkező igen nagyszámú minta elemzésére több mint húsz évvel ezelőtt kétlépcsős vizsgálati rendszert alakítottak ki. Először egy műszeres immunkémiai vizsgálattal szűrnek meg a mintákat, melynek során négy fő kábítószercsoportra [amfetamin-származékok, kannabinoidok, kokain-metabolit(ok), ópiátok] vonatkozóan kapnak előzetes, alapszerkezet-specifikus minőségi információt. Ezt követően, pozitív vizsgálati eredmény esetén az adott vegyületcsoportra irányított megerősítő vizsgálatot végeznek (HPLC/DAD, HPLC/MS, GC/MS), amely vegyületspecifikus mennyiségi eredményt ad. A folyamatosan változó fogyasztói szokások, új hatóanyagcsoportok megjelenése (katinonok, indolil-ke-tonok stb.), a kábítószerlisták bővülése és az „új pszichoaktív anyag” fogalmának bevezetése következtében azonban a korábban kialakított vizsgálati rendszer ma már nem elég átfogó. Új, szélesebb spektrumú szűrővizsgálatra volna szükség, amely biztosítja, hogy az újonnan elterjedt szerek fogyasztását is a többihez hasonló érzékenységgel észleljük. Erre a legjobb megoldást a folyadékkromatográfiás–tandem tömegspektrometriás vizsgálat (HPLC/MS/MS) kínálja. Jelenleg azonban ilyen készülék nem áll rendelkezésre, ezért meglévő vizsgálati módszereiket kell továbbfejlesztenniük, hogy azok minél több hatóanyagcsoport fogyasztásának kimutatására legyenek

képesek. A fejlesztések főbb irányai a következők: □□Minél általánosabb extrakciós eljárások kidolgozása, amelyek alkalmasak jelentősen eltérő vegyületcsoportok extrakciójára emberi testnedvekből, vagy akár szervmintákból. □□A mintaelőkészítés egyszerűsítése és az elemzési idő lerövidítése annak érdekében, hogy a jelenleg igen költséges előszűrés mellőzésével kellő kapacitással biztosítható legyen a célvegyületek minél szélesebb körének egyidejű vizsgálata, olyanoké is, amelyek a nyomozati adatok között nem szerepelnek. Célzott HPLC és GC/MS-módszerek kifejlesztése a szintetikus kannabinoidok metabolitjainak kimutatására.

KÁBITÓSZEREK A KLINIKAI TOXIKOLÓGIÁBAN 2012

¹Lakatos Ágnes, ¹Lajtai Anikó, ²Mayer Mátyás, ²Benkő András ²Porpáczy Zoltán

PTE, ¹Laboratóriumi Medicina Intézet, ²Igazságügyi Orvostani Intézet, Pécs

A klinikai laboratóriumi toxikológiában a páciensek biológiai mintáiból, elsősorban vizeletéből mutatunk ki potenciálisan veszélyes idegen anyagokat, mérgeket. Ezen a területen az anamnézis gyakran hiányzik vagy nem teljes, mert a betegek gyakran eszméletlenek, zavartak, nem ismerik az általuk fogyasztott anyagot, vagy nem érdekük elmondani orvosainknak, hogy mi lehet a mérgezés oka. Ez így igaz a gyógyszerekre is, de fokozottan érvényes a kábítószerekre. Intézetünkben 2000 óta foglalkoznak klinikai toxikológiával. 2008 év közepéig a kábítószeres klinikai esetek száma elenyésző volt. Akkor jelent meg városukban és környékén a GHB, (gamma-hidroxibutirát, a köznyelvben *Gina* a hidroxivajsavakhoz tartozó szerves vegyület). Több országban a tiltott kábítószernek közé sorolták. kataplexiában, valamint a túlzott nappali álmoságban (narkolepszia) szenvedő betegek kezelésére használják. Ugyancsak használják bódult eufórikus állapot előidézésére (számos országban illegálisan), vagy randidrogként nemi erőszak elkövetésére (ellenállásképtelenné teszi az áldozatot, A természetben előforduló anyag. Ez hirtelen megváltoztatta a helyzetet. A GHB másfél évig elsődleges szerepet játszott a mérgezést okozó drogok között. 2010-ben ezt a szerepet a Mefedron vette át. Azóta szinte hónapról hónapra újabb és újabb veszélyes mérgezést okozó addikciós hatású vegyülettel találkozunk súlyos állapotban lévő betegek vizeletében. Ezen a tendencián az idén életbe lépő törvények, elsősorban a „C lista” változtattak. Laboratóriumukban Roche Integra készülékkel alkoholt tudnak mérni szérumból, benzodiazepint határoznak meg ABBOTT AXSYM szemikvantitatív módszerével vizeletből, és legfontosabbnak Shimadzu Prominence TOX.I.S. HPLC rendszerrel végeznek minden esetben, szűrő jellegű toxikológiai vizsgálatot vizeletből, akár gyógyszer akár kábítószer gyanúsítható a mérgezés okozójaként. A módszerrel bázikus természetű anyagok széles spektruma mutatható ki. A HPLC-s csúcsokat adó anyagok azonosítása a retenciós idő, és/vagy az UV spektrum alapján történik a készülék könyvtárában tárolt adatok alapján. Nagyobb csúcs jelenléte a kromatogramon mindenképpen mérgezésre utal, akkor is, ha anyag azonosítása nem sikerül, mert a készülék könyvtárában esetleg még nem szerepel. Módszerüket azzal egészítik ki, hogy amennyiben sikerül (drogambulanciáról, Vám és Pénzügyőrségtől) „referenciaanyaghoz” jutni, az anyagot tömegspektrometriával azonosítják, ezután a HPLC rendszer könyvtárába rögzítve a referencia anyag kromatogramjában talált csúcs spektrumát és retenciós idejét, már nem okoz nehézséget az új drog kimutatása. Az elmúlt évben is sok esetben okozott a drogfogyasztás olyan tüneteket, amelyek sürgősségi orvosi ellátást igényeltek. Ezekben a drogok széles spektrumát tudták kimutatni, alkohol, mefedron, fletedron, MDPV (methylenedioxypropyvalerone psichoaktív drog, aminek serkentő serkentő tulajdonságai vannak, 4-MEC (4-Methylethcathinone kémiaailag hasonlít a mephedronra), benzo-fury (5APB), 4- Fluoroamfetamin, pentedrone, methoxetamine, triptamin származékok, amfetamin és GHB is előfordult. Emellett vannak olyan esetek, amelyekben a hatóanyagot sajnos nem sikerül azonosítani. A HPLC rendszer alkalmas arra, hogy a mérgezést okozó kábítószernek többségét a vizeletben azonosítsák.

GYORSTESZT, IMMUNOASSAY ÉS HPLC ALKALMAZHATÓSÁGA A KLINIKAI ÉS IGAZSÁGÜGYI TOXIKOLÓGIÁBAN

¹Lajtai Anikó, ¹Lakatos Ágnes, ²Benkő András, ²Mayer Mátyás, ²Porpáczy Zoltán, ¹Kovács L. Gábor

¹PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet, ²PTE Igazságügyi Orvostani Intézet

A PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetben 2000 óta folytatnak klinikai és igazságügyi toxikológiai vizsgálatokat, különböző módszerekkel. Gyorstesztet általában előszűrésre, FPIA-t szemikvantitativ és kvantitativ gyógyszer- ill. kábítószer meghatározásra, HPLC-t elsősorban minőségi analízisre alkalmaznak. Mindhárom esetben a vizelet az általuk használt minta. A toxikológiában használatos immunkémiai gyorstesztek a hagyományos kábítószeres és addiktív hatású gyógyszerek különböző csoportjait tudják kimutatni. Míg pár évvel ezelőtt még kiválóan alkalmas volt a drogfogyasztás viszonylag megbízható előszűrésére, klinikai célú felhasználása mindenképpen kétséges, hiszen ebben az esetben – ha a páciens rosszul van- mind a negatív, mind a pozitív eseteket tovább kell vizsgálni. Ma a drogfogyasztás spektrumának kiszélesedésével az eredeti célnak sem felel meg, hiszen a designer drogok keresztreakciója a hagyományos drogok kimutatásához alkalmazott antitesthez ezidáig nem teljesen tisztázott, ennek mértéke tehát gyártó függő lehet. Az általuk használt gyorsteszt Innovacon Multi-drog; egylépéses szűrőtesztpanel. A szemikvantitativ tesztek a klinikai gyakorlatban a mennyiségi információ birtokában lehetővé teszik, hogy megmondjuk, hogy az adott vegyületcsoportba tartozó anyag valóban okozhatja-e a páciens jelen állapotát, de az újonnan forgalomba került anyagokkal való potenciális keresztreakció miatt ez már egyértelműen nem megválaszolható. Az ABBOTT AXSYM FPIA rendszerét használják. Az általuk használt *Shimadzu* prominencia TOX.I.S rendszer alkalmas arra, hogy kimutassák gyógyszerek és drogok széles spektrumát, illetve azok metabolitjait, nagy biztonsággal azonosítsák őket, valamint szemikvantitativ információt is kapjanak egyszerre. Problémát okoz viszont az új, ismeretlen anyag analízise, amit csak referencia anyag beszerzésével tudnak megoldani. A gyorstesztek alkalmazása során mindig szükség van megerősítő vizsgálatra, FPIA alkalmazása esetén pedig – elsősorban amfetamin-meghatározásnál – nem szabad figyelmen kívül hagyni a designer drogok feltehető keresztreakciója miatt az álpozitivitás lehetőségét.

CYP3A STÁTUS ALAPJÁN KIALAKÍTHATÓ IMMUNSZUPPRESSZÍV TERÁPIA

¹Monostory Katalin, ¹Tóth Katalin, ¹Temesvári Manna, ¹Szabó Pál, ²Mocsari Diana, ²Sárváry Enikő, ³Ablonczy László, ²Kóbori László

¹MTA Természettudományi Kutatóközpont, ²Semmelweis Egyetem, *Transzplantációs és Sebészeti Klinika*, ³Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Szervátültetésen átesett betegek gyógyszeres kezelésének elengedhetetlen részét képezi az rejekció megelőzését célzó immunszuppresszív kezelés, amely egyes gyógyszerek esetén élethosszig tartó alkalmazást jelent. Az immunszuppresszánsok szűk terápiás indexe, valamint a mellékhatások jelentkezésének magas kockázata teszi szükségessé a beteg gyógyszer-lebontó képességének megfelelő terápia kialakítását. A kismolekula tömegű immunszuppresszánsok (cyclosporin, tacrolimus, everolimus, sirolimus, mycophenolat) metabolizmusát a CYP3A enzimek katalizálják. A transzplantált betegeknél megfigyelhető eltérő immunszuppresszáns metabolizmus két okra vezethető vissza: egyrészt a CYP3A5 genetikai polimorfizmusára, másrészt a CYP3A4/5 környezeti és endogén hatásokra bekövetkező, eltérő expressziójára. Így léteznek olyan betegek, akikben az adott izoenzim nem, vagy gyengébben működik (poor metabolizálók), és vannak, akik az átlagosnál gyorsabban bontják le a hatóanyagot (extenzív metabolizálók). A CYP3A5*3 mutáció (A>G csere a CYP3A5 gén 3. intron szakaszán) splicing rendellenességet okoz, ami CYP3A5 enzim teljes hiányához vezet. A CYP3A5*3/*3 homozigóta mutáns genotípus a fehér populáció 90%-ában fordul elő. A CYP3A5*1/*3 heterozigóta genotípus működőképes CYP3A5 enzimfehérje kifejeződését jelenti, amely az immunszuppresszánsok

fokozott metabolizmusához vezet, hiszen a CYP3A5 enzim aktivitása hozzáadódik a CYP3A4 aktivitásához. Így azon betegeknek, akik aktív CYP3A5 enzimmel rendelkeznek, emelt dózisu immunuszuppresszáns kezelést kell alkalmazni. A CYP3A enzimek aktivitását tovább módosíthatja a párhuzamosan alkalmazott gyógyszerek, vagy a táplálék egyes komponensei miatt bekövetkező enzimindukció és enzimgátlás. Máj-, vese- és szív-transzplantált betegeknek végeztek CYPtestTM vizsgálatokat, meghatározták a CYP3A-státust (CYP3A5 genotípust és CYP3A4 expressziót), valamint az immunuszuppresszánsok vérszintjét. Bemutatják, hogy az egyéni gyógyszer-metabolizáló képesség ismerete nagyban elősegítheti az immunuszuppresszáns terápia finomhangolását és javíthatja a kezelés hatékonyságát.

KLOZAPIN VÉRSZINT ALAKULÁSA A CYP3A STÁTUSZ FÜGGVÉNYÉBEN

¹Tóth Katalin, ¹Temesvári Manna, ¹Szabó Pál, ²Csukly Gábor, ²Bulucz Judit, ²Filipovits Dóra, ²Bitter István, ¹Monostory Katalin

¹MTA Természettudományi Kutatóközpont, Metabolikus Gyógyszer-kölcsönhatások Laboratórium, ²Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

A szkizofrénia előfordulása 1% körüli a teljes lakosság körében. A terápiás protokoll szerint a betegek kezelése kötelezően antipszichotikumok alkalmazásával történik. Az első generációs szerek, mint a klorpromazin bár hatékonyak bizonyultak, súlyos mellékhatásokat (extrapiramidális mozgászavarokat, EP) is okoztak. A ma már elterjedten használt második generációs készítmények legnagyobb előnye, hogy nem, vagy kevéssé okoznak EP tüneteket. A szkizofréniával kezelt betegek kb. 1/3-a terápia rezisztens, kezelésükben kimutatottan a klozapin a leghatékonyabb. Viszont a klozapin alkalmazása is olyan súlyos mellékhatásokkal járhat, mint az agranulocitózis (leukociták számának csökkenése, illetve teljes eltűnése), ezért lényeges lenne a szérumszint folyamatos monitorozása. Irodalmi adatok alapján a klozapin metabolizmusában két CYP enzim, a CYP3A4 és a CYP1A2 vesz részt. Az *in vitro* gátlásvizsgálat során, amelyet humán máj mikroszómával, különböző CYP szelektív gátlószerek jelenlétében végeztek, az említett enzimeken kívül a CYP2D6 enzim is hozzájárult a klozapin lebontásához. A metabolitok képződését HPLCMS/ MS technikával követték. Két metabolitot azonosítottak, a klozapin N-oxidot, és a norklozapint, melyek közül az utóbbi farmakológiailag aktív vegyület. A klozapin metabolizmusát katalizáló CYP enzimek genetikai polimorfizmusa nagyban befolyásolhatja a betegeknek kialakuló vérszintet. A CYP genotípusok és a mellékhatások (illetve a klinikai válasz elmaradása) közötti korreláció azonban a legjobb esetben is csak mérsékelt. Ennek egy lehetséges magyarázata, hogy a CYP fenotípus (gén expressziója) nagy mértékben meghatározza a páciensek aktuális gyógyszer metabolizáló képességet. Így a CYP expresszió (CYP-fenotipizálás) és a hibás CYP gének (CYP-genotipizálás) együttes meghatározása pontosabb képet adhat a betegek gyógyszer-lebontó képességéről és elősegítheti a személyre szabott terápia kialakítását. A CYP3A4 a klozapin metabolizmusában szerepet játszó enzimek egyike, a norklozapinná való lebomlás egyetlen útja. Jelen klinikai vizsgálatban a klozapinnal kezelt szkizofréniás betegeknek PCR technikával meghatározták a CYP3A5, CYP2D6 genotípusokat, valamint a CYP3A4 és a CYP1A2 enzimek expresszióját a fehérvérsejtekben, a klozapin szérumszinteket HPLC-MS/MS módszerrel detektálták. A CYP3A4 kifejeződése és a klozapin egységnyi dózisra és testsúly kilogrammra vetített szérumszintje között összefüggést találtak. Az eredmények még további megerősítést igényelnek, mivel egy kisebb mintaszámú csoport (n=21) vizsgálatán alapulnak (átlagos testtömeg= 82.2 kg (SD=18.2), átlagos klozapin dózis = 263 mg (SD=206)

ENDOTOXIN ÉS BAKTERIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK GABONATÁRHÁZ LEVEGŐJÉBEN

¹Magyar Donát, ¹Reményné Nagy Zsuzsa, ¹Scheirichné Szax Anita, ¹Beregszászi Tímea, ²Bognár Csaba

¹Országos Környezetegészségügyi Intézet, Budapest, ²Magyar Honvédség, Dr. Radó György Honvéd Egészségügyi Központ, Budapest

Az endotoxinok a gram negatív (G-) baktériumok külső membránjában mérgező hatású lipopoliszacharidok. A magas légköri koncentrációjuk egészségi kockázatot jelent, mely gyakran érinti a mezőgazdasági feldolgozóiparban dolgozókat. Ismert, hogy a gabonaiipari dolgozók a nagy mennyiségben képződő por miatt légzőszervi megbetegedések magas kockázatának vannak kitéve. Céljuk az volt, hogy egy gabonatárház levegőjében részecskeméret szerint osztályozva megmérjék az endotoxin és baktérium koncentrációt és felmérjék az egészségi kockázat mértékét. A gabonatárház 13 emeletes épület; ahol a termények be- és kitárolását, szellőztetését és szükség esetén gázosítását végzik. A szállítmányokat (esetükben őszi búzát) félig zárt cellákban halmozzák fel. A levegőmintákat ismétlésben, a 3. és az 5. emeleten, valamint a kültérben gyűjtötték. A légköri baktérium csíraszámot Andersen-típusú készülékkel (Lanzoni Co Ltd) három részecsketartományban (>7 ; $7-3,3$; $3,3 < \mu\text{m}$) határozták meg. A mintavételhez véres agar táptalajra 100-100 liter levegőt ütköztettek (légbeszívás 28,3 l/perc). Az endotoxin koncentrációt HAZ-DUST® EPAM 5000 (Environmental Devices Co.) készülékkel gyűjtötték kvarcfilterre. A levegőmintát két részecsketartományban (PM 10, TSP), 15 percig gyűjtötték (légbeszívás 3,6 l/perc). Az extrahálást 5 ml pyrogén mentes vízzel végezték, és a mintákat $10 \times$ és $100 \times$ hígításokban vizsgálták negatív kontroll és belső pozitív kontroll meghatározásával párhuzamosan. A gabonatárház levegőjében igen magas volt a baktérium csíraszám, a 3. és az 5. emeleten a kültéri koncentráció 2,1 ill. 4,4-szeresét mérték. A $3,3 \mu\text{m}$ -nél kisebb részecsketartományban volt a 3. és 5. emeleti, valamint a kültéri baktériumok 75, 58 és 49 %-a. A 3. emeleten vett mintákban a nagyobb részecsketartományban a *Pseudomonas*(G-), *Klebsiella*(G-) ill. *Bacillus*(G+)-fajok domináltak, míg a kisebb részecsketartományban főként a *Bacillusok* fordultak elő, de *Nocardioform*(G+)-fajok is megjelentek. Az 5. emelet mintáiban a *Nocardioform*-fajok domináltak. A kültérben mindhárom mérettartományban zömmel *Micrococcus*(G+)-fajok voltak jellemzőek (az első szinten csekély számban *Bacillus*-fajok is előfordultak.) Az endotoxin koncentráció szintén jelentősen eltért a mintákban. Magas volt a koncentráció a 3. emeleten (PM 10: 465,7; TSP: 366,6 EU/m³), azonban az 5. emeleti értékek még ezt is meghaladták (PM 10: 1330,5; TSP: 2118,5 EU/m³), viszont a kültérben nagyságrendileg alacsonyabb szintet mértek (PM 10: 18,9; TSP: 4,72 EU/m³). Az endotoxin szint nem követte a baktérium koncentrációt. Ennek oka az, hogy a baktériumok elvesztik csíráképességüket, de az igen hőstabil endotoxin nem bomlik le, hanem nagy mennyiségben akkumulálódik a porban. A szakirodalom 50 EU/m³ munkahelyi expozíciós határértéket ajánl, melynek sokszorosát mérték a gabonatárházban. Külföldi kutatók gabona betárolásánál a határérték kétszázszorosát is mérték már. Megállapítható, hogy mind az endotoxin, mind pedig a baktérium koncentráció magas egészségi kockázatot jelent az ott tartózkodókra, mely figyelmeztet a megfelelő védőfelszerelés viselésének fontosságára.

ISKOLÁS GYEREKEK ENDOTOXIN-TERHELÉSÉNEK VIZSGÁLATA PASSZÍV PORMINTAVÉTELI MÓDSZERREL

Reményné Nagy Zsuzsa, Magyar Donát, Varró Mihály, Nagy Livia, Mácsik Annamária, Szentmihályi Renáta, Rudnai Péter, Beregszászi Tímea

Országos Környezetegészségügyi Intézet, Budapest

A nem megfelelő beltéri levegőminőség egészségügyi problémákhoz vezethet. A gyermekek egyre több időt töltenek az iskolában, így e környezet szerepe is egyre fontosabb az egészségi állapotuk

szempontjából. Intézetük nagyszabású, 26 országban és ezen belül 38 intézetben folyó kutatási projektben vesz részt (SINPHONIE – „Iskolák beltéri levegőszennyezettsége és az egészség: mérőhálózat Európában”). Magyarországon 6 iskola összesen 18 osztálytermében, mintegy négyszáz 3. és 4. osztályos diák részvételével folyt a vizsgálat a téli időszakban. Ennek során az osztálytermekben pormintákat gyűjtöttek 2×205 cm²-es elektrosztatikus felületű mintavevő lapokra, ülepítéssel módszerrel (EDC, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University). Az EDC lapokat 150-220 cm-es magasságban, nyílászáróktól és sugárzó hőtől távol, vízszintes felületekre, szekrények, polcok tetejére helyezték el, min. 50 cm-es légoszlopot biztosítva. A mintákat 4 hét (±1 nap) után begyűjtötték, és 2-8 °C-n tárolták a feldolgozásig (max. 1 hétig) 1 db kezeltlen kontroll EDCvel együtt. A mintákból vizes kivonatot készítettek 20 ml pirogénmentes vízzel, amely 0,05 v/v%-os Tween 20-t tartalmazott és 1 óráig szobahőmérsékleten rázatták. Az extraktumokból 2-2 ml-t 1.000 × g -vel 15 percig centrifugáltak, a felülúszóból aliquot mennyiségeket fagyasztottak le, ezeket mérésig –20 °C-on tartották, majd 50× és 100× hígításban dolgozták fel. A vizsgálat kinetikus kromogén módszerrel történt, melynek során a LAL (*Limulus Amebocyta Lysate*) reagens lizátumból a mintában levő endotoxin reakciójának hatására kromogén peptid-komplex keletkezett. A szabaddá váló színes molekulák optikai denzitását, ill. a színreakciók időbeli változását mérték. Kontroll standard endotoxinsorozatot, negatív kontrollt és pozitív mintakontrollt is vizsgáltak párhuzamosan. LAL Reagens: Lyophilized Endosafe® Endochrome-K™, *E. coli* Control Standard Endotoxin (CSE): *E. coli* strain 055:B5., RSE/CSE Ratio: 14 EU/ng, és EX 01022 RSE/CSE Ratio: 15 EU/ng., pirogénmentes víz: LRW (LAL Reagent Water). Standard görbe méréstartomány: 10 EU/mL-től 0,005 EU/mL-ig. A reagens a Charles River Endosafe Laboratories készítményei voltak. Az osztálytermek endotoxinszennyezettsége átlagosan 14261,7 EU/m² (geometriai átlag; 95%-os megbízhatósági tartomány: 8486,7–23966,5). A maximális, kiugróan magas szintű szennyezettséget (59069,2 EU/m²) egy óbudai iskola egyik tantermében mérték, de ugyanebben az iskolában, a másik két osztályteremben a koncentráció alacsony volt (<10000 EU/m²). A legalacsonyabb endotoxinszintet (2028,9 EU/m²) egy veszprémi iskolában mérték. A további elemzések során a hazai és a nemzetközi adatokat hasonlítják össze. Az elemzésekbe bevonják a projekt során gyűjtött adatokat: a légzésfunkciós vizsgálatok és allergénkoncentráció-mérések eredményeit, továbbá a gyermekek egészségi állapotára és az iskolaépületek, osztálytermek használatára vonatkozó kérdőíves felmérések adatait. A kiértékelés alapján azonosíthatók a nem megfelelő épülethasználati szokások, és ajánlás adható az iskolák számára a környezet egészségügyi helyzetük javítására.

ESZFENVALERÁT HATÁSA PATKÁNY IDEGRENDSZERI MŰKÖDÉSÉRE

Varró Petra, Világi Ildikó

ELTE Élettani és Neurobiológiai Tanszék, Budapest

Az eszfenvalerát a piretroidok közé tartozik, amely jelenleg az egyik leginkább használatos rovarirtószer-csoport. A szer molekuláris célpontja a minden ingerlékeny szövetben előforduló feszültségfüggő nátrium-csatorna, amelyen agonista hatást fejt ki, a csatorna nyitvatartási idejét meghosszabbítja. Ez az ideg- és izomsejteken először túlserkentődést okoz, majd depolarizációs blokkhoz vezet. A rovaroknál a csatornák nagyobb érzékenysége miatt az utóbbi, gátló hatás dominál, a kártevők megbénulnak. Az emlősállatoknál mérgezéskor elsősorban túlserkentődési tünetek, epileptikus görcsök lépnek fel. A Sumi-Alfa® nevű, eszfenvalerát-tartalmú készítmény hatását patkány agyból készült túlélő agyseleteken vizsgálták. Két kérdésre keresték a választ: egyrészt, hogy enyhe mérgezés után detektálhatóak-e változások az agyi szinapszisok működésében, másrészt pedig, hogy a szernek többféle koncentrációban közvetlenül az agyseleltre történő adagolása esetén milyen változások történnek. *In vivo* kezelés esetén a szert 20 mg/testsúlykg-os dózisban (az LD₅₀ érték negyede) gyomorszondával adták be hím patkányoknak, majd a kezelés után egy, két, illetve hét nappal elektrofiziológiai méréseket végeztek a belőlük készült agyseleteken. Az *in vitro* kísérletsorozatban az agyseletek perfúziós folyadékában oldották a Sumi-Alfa®-t, 10, 20 és 40 μM-os koncentrációban. Kiváltott mezőpotenciálok regisztrálásával a szomatoszenzoros kéregben és a hippocampusban

vizsgálták az alap ingerlékenységet és plasztikus folyamatokat. *In vivo* eszfenvalerát-beadás esetén az általános ingerlékenység csökkenésére utaló jeleket láttak (ingerlési küszöb feszültség növekedése, a hippocampusban a populációs spike amplitúdójának csökkenése), másrészt pedig, epileptiform, több komponensű kiváltott potenciálokat is megfigyelhettek. A szinapszisok hosszútávú hatékonyságnövekedése, az LTP, a kontrollhoz képest csökkent mértékű volt a kezelés után egy héttel is. A háromféle koncentrációban *in vitro* adagolt eszfenvalerát a szeletek működésére bifázikus hatással volt, a két kisebb alkalmazott koncentráció esetében a kiváltott válaszok amplitúdója nem szignifikáns mértékben nőtt, míg a legnagyobb koncentrációnál egyértelműen csökkent. Az LTP kiválthatósága szintén csökkent a kezelt szeletek esetében. A piretroidok neuronhálózatokra való hatásával kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre, elsősorban molekuláris szintű, az egyedi ioncsatornát leíró, illetve teljes szervezet-szintű, a mérgezések tüneteivel, viselkedésre gyakorolt hatással foglalkozó kutatások folytak korábban. Eredményeik bizonyítják, hogy enyhe tünetekkel járó mérgezés után is jellegzetes működésbeli változások figyelhetők meg az állatok agyában. Az *in vitro* kísérletsorozatban pedig, az aktivitás dózisfüggő növekedését, majd csökkenését figyelhették meg, ez összevethető a piretroidokéhoz hasonló hatásmódú alkaloidok, pl. az akonitin és a veratridin agyszeleteken leírt hatásához.

BALATONBÓL ISOLÁLT ALGATÖRZSEK NEUROTOXIKUS HATÁSAI – HATÓANYAGOK VAGY RECEPTOROK HETEROGENITÁSA?

Vehovszky Ágnes, Győri János, Kovács W. Attila, Szabó Henriette, Farkas Anna

MTA, Ökológiai Kutatóközpont, Balatoni Limnológiai Intézet, Tihany

Puhatestűek (*Lymnaea stagnalis*, *Helix pomatia*) izolált központi idegrendszerén és *Helix pomatia* izolált szív preparátumán elektrofiziológiai módszerek alkalmazásával az MTA ÖK Balatoni Limnológiai Intézete algagyűjteményében fenntartott, előzetesen toxikusnak bizonyult *Cylindrospermopsis raciborskii* ACT törzsek (Wolosz.) illetve *Oscillatoria formosa* PCC 6506 algatörzseinek kivonatait hasonlították össze. A hatások kolinerg (acetilkolin agonista és acetilkolin választ blokkoló antagonist) jellege mellett mind az idegsejtek, mind a szív működés modulálásában megfigyeltek olyan változásokat is, melyek a fentiekől eltérő, nem-kolinerg támadáspontokat is feltételeznek. A megfigyelt válaszok heterogenitásáért egyrészt az algakivonatokban jelen levő többféle komponens lehet felelős, de nem zárhatjuk ki a bioaktív komponensekre “válaszoló” receptorok sokféleségét sem. Az algakivonatok fizikai/kémiai tulajdonságaik (oldékonyság, polaritás) szerinti frakcionálásával várhatóan elkülöníthetők egyes komponensek, melyek további elektrofiziológiai jellemzése az érintett farmakológiai receptorok esetleges heterogenitására is rámutathat. Azonosított *Helix pomatia* központi idegrendszeri neuronokon azonos (serkentő vagy gátló) acetilkolin-hatásokat (ligand-aktiválta membránáramokat) további, farmakológiai és kinetikai tulajdonságaik szerint jellemezve heterogén receptorpopulációkat feltételezhetünk. A vizes algaszuszpenziók és metanolos kivonatok hatékonyságának összehasonlításával megállapítható volt, hogy a kolinerg válaszokért elsősorban vízdékony komponensek lehetnek felelősek.

ÁLTALÁNOS ANESZTETIKUMOK SZÍVFREKVENCIA-VARIANCIÁRA KIFEJTETT HATÁSAI

¹Kövágó Csaba, Veres Mercédesz, Szabó Zsuzsanna, Váczy Borbála, ¹Lehel József, ²Szász András

Szent István Egyetem, ¹Állatorvostudományi Kar, Gyógyszertani és Méregtani Tanszék, Budapest,

²Gépészmérnöki Kar, Biotechnológiai kihelyezett Tanszék, Gödöllő

A szív neurovegetatív aktivitásának és autonóm működésének leképezésére használatos módszer a szívfrekvencia-variancia (HRV) mérése, mely az RR-intervallumok időbeli változását vizsgálja. Ez a

változás különböző ingerek hatására következik be, ezáltal a szív alkalmazkodó képességéről nyújt információt. Fiziológiás körülmények között „rendezett rendezetlenség” figyelhető meg az értékek elemzésekor, amely ha túlzottan periodikussá vagy kiszámíthatatlanná válik, az mindig gyanút kelt, hogy a szervezetben valamilyen fiziológiástól eltérő állapot áll fenn. Bár biológiai jelentésük még nem teljesen tisztázott, számos idő- és frekvencia alapú módszer létezik, amelyeket a szívfrekvencia-variancia vizsgálatára használnak. Kísérleteik során az izoflurán anesztetikum hatását vizsgálták egerek szervezetére a szívfrekvencia-variancia segítségével, és a kapott eredményeket összehasonlították a ketamin-xylazin, ketamin-midazolam kombinációs injektábilis anesztetikumok értékeivel, emellett tekintettel voltak az esetleges különbségek életkortól való függésére is. Vizsgálataikhoz BALB-C törzsbe tartozó egereket használtak. Két csoportot alakítottak ki: az első csoport nyolc hónapos egerekből, míg a második csoport négy hetes egerekből állt. Kísérletükben mérték az állatok EKG-ját, és az alapján meghatározták a szívfrekvenciavariáciát (HRV). Ezután kiszámították a HRV idő- és frekvencia alapú paramétereit, illetve elvégezték a HRV jel fraktális viszonyait jellemző Detrended Fluctuation Analysis (DFA) elemzést. Az eredményeik értékelésekor azt tapasztalták, hogy az izoflurán altatás során szinte minden vizsgált HRV paraméter alacsonyabb átlagértéket idézett elő, mint az injektábilis narkotikumok, vagy közel azonos értéket eredményezett, mint a ketamin-midazolam kombináció hatása. Megállapítható, hogy a HRV elemzési módszer alkalmas a különböző altatási módok hatásainak meghatározására és összevetésére. Fontos eredményük még az, hogy az izoflurán hatása nem függ az életkortól, és a legegyszerűsebb hatással bír a többi vizsgált szerrel összehasonlítva. Az eredmények során megfigyelhető kis szórásérték valószínűleg azzal áll összefüggésben, hogy az izoflurán adagolása folyamatos, és metabolizációja igen kis mértékű, így állandó szintet tart fenn a szervezetben. Ezzel ellentétben a ketamin-xylazin kombinációs narkózis esetén több paraméter vizsgálatkor is korfüggőséget állapítottak meg, az eredmények szerint a fiatal egyedek érzékenyebbek a xylazin fő- és mellékhatásaira a felnőtt állatoknál. Vizsgálataik alapján elmondható, hogy a HRV mérés és elemzés értékes biológiai információkat szolgáltat *in vivo*, nem-invazív módon, de a módszer megfelelő alkalmazhatóságának érdekében további kutatások szükségesek.

A DIMETILARZENÁT REDUKCIÓJA SZUPERTOXIKUS HÁROM VEGYÉRTÉKŰ SZÁRMAZÉKKÁ – A GLUTATION ÉS A GLUTATION-S-TRANSFERÁZ-OMEGA SZEREPE

Németi Balázs, Gregus Zoltán

*Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet,
Toxicológiai Tanszék, Pécs*

A dimetilarzenát (DMAsV; kakodilsav) öt vegyértékű, szerves arzénvegyület, a szervetlen arzenát és arzenit fő metabolitja. Bár akut toxicitása alacsony, hosszú expozíció során daganatot okozhat. Toxikus hatásáért nem maga a DMAsV, hanem a belőle redukció során képződő három vegyértékű dimetilarzenit (DMAsIII) felelős, amelynek citotoxikus hatása többezerszer erősebb. A redukciót katalizáló egyik lehetséges enzim a glutation-Sztransferáz- omega (GSTO). A DMAsV a legtöbb fajban gyorsan ürül. Patkányban azonban a DMAsV eliminációja igen lassú, mert a patkány hemoglobin reaktív cisztein SH-csoportja a képződő DMAsIII-et erősen köti. Ez az egyedülálló jelenség kihasználható a patkányban zajló DMAsV redukció követésére a VVT-kötött DMAs mennyiségének mérésével. Az *in vivo* és *in vitro* kísérleteik célja az volt, hogy tisztázzák a glutation (GSH) és a GSTO szerepét a DMAsV redukciójában. Ezért DMAsV-ot injektáltak vesegyök lekötött kontroll és GSH-depletált patkányoknak, majd 90 percen át mérték a vérben a szabad és a VVT-kötött DMAs koncentrációját. Azt találták, hogy a patkány a DMAsV-ot gyorsan redukálja. A képzett DMAsIII az eltelt idő arányában halmozódott a VVT-hez kötve, a szabad DMAs koncentráció pedig fokozatosan csökkent. A GSH depletor foron vagy BSO előkezelés jelentősen lassította mind a VVT-kötött DMAs koncentráció emelkedését, mind pedig a szabad DMAs koncentráció csökkenését. A kísérlet végén vett májmintában a GSH és a DMAsIII koncentráció szignifikánsan csökkent az előkezelések hatására.

Ezek alapján a DMAsV redukció patkányban GSH-függő folyamat. A DMAsV redukcióját *in vitro* is tanulmányozták: DMAsV-ot inkubáltak patkánymáj citoszóllal, és mérték a képződő DMAsIII-et. A citoszól inkubációkban GSH hiányában nem képződött DMAsIII. A GSH koncentrációfüggő módon támogatta a DMAsV redukciót, amelynek sebessége az inkubátumban levő citoszól mennyiségével arányosan változott. SH reagensek a redukciót erősen gátolták. Mindez arra utalt, hogy a redukciót egy GSH-t igénylő, kritikus SH-csoporttal bíró enzim katalizálja, mint pl. a GSTO. A citoszól ultrafiltrációjával nyert szűrlet és retentát GSTO és DMAsV redukáló aktivitásait mérték összefüggést keresve közöttük. A citoszólban ugyan nem tudtak GSTO aktivitást kimutatni, azonban a retentátban magas aktivitást mérték. Ugyanakkor a retentát DMAsIII-et alig képzett. A filtrátum sem GSTO sem DMAsV redukáló aktivitást nem mutatott, a retentáthoz adva azonban annak DMAsV redukciója helyreállt, GSTO aktivitása pedig csökkent. Továbbá, az ismert GSTO-gátló - tokoferol nem gátolta a citoszól DMAsV redukáló aktivitását. Ezek alapján arra következtetnek, hogy a citoszólban nem a GSTO katalizálja a DMAsV redukciót. Összefoglalva: a DMAsV redukciója patkányban jól követhető a VVT-ben kumulálódó DMAsIII mérésével. Patkányok gyorsan és GSH-függően redukálják DMAsV-ot. A DMAsV redukcióját patkánymáj citoszól is GSH-függő módon katalizálja. A katalizáló enzim feltehetően nem a GSTO.

VALPROÁT ÉS METABOLITJAI VÉRSZINTJÉNEK MEGHATÁROZÁSA LC-MS/MS TECHNIKÁVAL

Magda Balázs, Tóth Katalin, Temesvári Manna, Monostory Katalin, Szabó Pál,

MTA Természettudományi Kutatóközpont, Molekuláris Farmakológiai Intézet, Budapest

Az epilepszia az egyik leggyakoribb neurológiai betegség, ma már jól kezelhető, a betegek 70-75%-a előbb vagy utóbb rohammentessé válik a megfelelő antiepileptikumok hatására. Az epilepszia kezelése során általában elsőként választott szer a valproát, egy egyszerű karbonsav, metabolizmusa során több ponton hidroxileződik (3-, 4-, 5-hidroxi-valproát képződik), valamint kettős kötés alakulhat ki 2-én, illetve 4-én-valproát képződése közben. A folyadékkromatográffal összekapcsolt tandem tömegspektrométer alkalmas az anyavegyület mellett a metabolitok mennyiségének párhuzamos meghatározására. A módszer optimálás általában az anyavegyület optimálásával kezdődik. Ilyenkor a rendszer automatikusan kiválasztja az optimális feszültségeket, hogy a legintenzívebb anyaiont kapjuk. Ezt követően az anyaiion fragmentálásával meghatározásra kerülnek a mennyiségi meghatározáshoz szükséges legintenzívebb fragmentumok is. Hasonló procedúrát kell alkalmazni a metabolitok esetében is, hogy teljes legyen a módszer. Az esetek jelentős részében a fent leírt protokoll működik. A valproát esetében azonban nem sikerült fragmentációt elérni sem automata, sem manuális optimálással. A mennyiségi meghatározáshoz így kénytelenek voltak az ún. pszeudo-MRM módszert alkalmazni. Ilyenkor mindkét kvadrupol az anyaiion tömegére van beállítva, és fragmentáció nélkül jutnak az ionok a detektorba. Pszeudo-MRM módszert alkalmazva a metabolitok és az anyavegyület egyszerre mérhető. A kapott módszert sikeresen alkalmazták betegek vérszintjének meghatározása során.