

GONDOLATOK A BIOLÓGIAI ÉLET, VALAMINT AZ EMBERISÉG
FÖLDÜNKRE GYAKOROLT HATÁSÁRÓL

THOUGHTS ABOUT THE EFFECT OF BIOLOGICAL LIFE AND
MANKIND ON OUR EARTH

RALOVICH BÉLA

Egészségügyi Minisztérium (nyugdíjas), Budapest
Ministry of Welfare (retired), Budapest

DOI: 10.29179/EgTud.2018.3-4/101-115

Összefoglalás:

A vég nélküli örök mindenségből következik, hogy annak autonóm rendszere, mely a folyamatos és állandó energia- és anyagáramlás, valamint az égitestek és rendszerek mozgása, az emberek számára teljes mértékben megismerhetetlen. A mindenség minden komponense éli az energia- és anyagáramlás, valamint a folyamatos mozgás által meghatározott fizikai és az esetleg meglévő biológiai életét. A biológiai élet a környezetétől lehatárolt anyagi egység, mátrix jellegzetes anyag- és energiamozgásának, anyagcseréjének a megszakítás nélküli folyamata (keletkezés, alakulás és átörökítéssel járó szaporodás). Az élő egységnek az a létezési feltétele (életfeltétel), hogy a zárt környezetével dinamikus, kiegyensúlyozott kapcsolatot tudjon fenntartani. Az elmondottakból az is következik, hogy az élő egység állandóan hatással van a környezete anyag- és energiafolyamataira. A szerző az írásában röviden áttekinti a megjelent biológiai élet és az emberek létezése következményeit.

Kulcsszavak: mindenség, végtelen, idő, mozgás, anyag- és energia-áramlás, fizikai élet, steril állapot, biológiai élet, élő egység, mikroorganizmus, anyagcsere, evolúció, kölcsönhatás, zárt rendszer, emberiség, klíma-változás

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY
HEALTH SCIENCE

2018;62(3-4): 101-115

Levelezési cím/Correspondence:

Közlésre érkezett:

2018. május 26.

Dr. Ralovich Béla

Submitted:

26 May 2018

ralovich.bela@freemail.hu

Elfogadva:

2018. november 30.

Accepted:

30 November 2018

Summary:

The author thinks that the endless and timeless universe is a permanent substance and energy flow as well as motion of celestial bodies and systems. Celestial bodies may have physical life and biological life. Our Earth has both lives. Its physical life was sterile. Essence of the biological life is the presence of the living unite, which is a substantial matrix with a permeable membrane/wall separating it from its environment. The matrix gives the possibility for the metabolism. Inside the living unite and through its membrane/wall during its life a directed on and back movement of substance and energy exists. Our Earth is a closed system for the biological life. Effects of the living organisms determine the physical and chemical condition of our planet and in consequence of this the base of their own existence, too. One part of the changes of substance and energy is analysed in this paper.

Keywords: universe, endless, time, movement, substance, energy, physical life, steril condition, biological life, living unit, microorganism, metabolism, interaction, evolution, closed system, mankind, climate change

Jelen írásunkban megpróbáljuk a tények és a tudományosnak tűnő feltételezések alapján bemutatni azt az utat, amit a Földünk bejárt a kialakulása pillanatától napjainkig. Tesszük ezt annak tudatában, hogy a térben és időben végtelen mindenség – melynek lényege a folyamatos és végtelen anyag- és energiaáramlás és az alakos alkotóelemek, égi rendszerek (pl. Tejútrendszer, galaxis, Naprendszer) vagy égitestek (pl. csillag, üstökös, meteor stb.) mozgása – az emberek számára a maga teljességében nem képzelhető el. Bár a végtelenség kezelhetetlenségét áthidalták a relatív tér (a távolságegység) és a relatív idő (időegység) fogalmának a megalkotásával, a végtelen univerzum történései soha sem lesznek teljesen megismerhetők. Ha a tér, azaz a mindenség és az idő viszonyát vizsgáljuk, akkor az is kijelenthető, hogy a megfoghatatlan idő tulajdonképpen nem más, mint a mindenség mindenkor megjelenési formájának a megszakítás nélküli folyamata.

Jelenleg úgy becsülik, hogy a galaxisunk több mint 10 milliárd évvel ezelőtt jött létre, és benne alakult ki az 5-4,75 milliárd évesnek becsült Naprendszer, amelynek része a 4,55 milliárd évesnek tartott, porszemnyi Földünk is. A Föld a végtelen anyag- és energiaáramlás azon pillanatában született meg, amelyet a mindenség autonóm törvénye (a hívők szerint a teremtő isten akarata) írt elő. Tehát a kialakult Földünk is elkezdte élni a saját életét, amely eddig két fő periódusra bontható. Az első periódus a fizikai élete, míg a második a fizikai élet talaján kialakult biológiai élete.

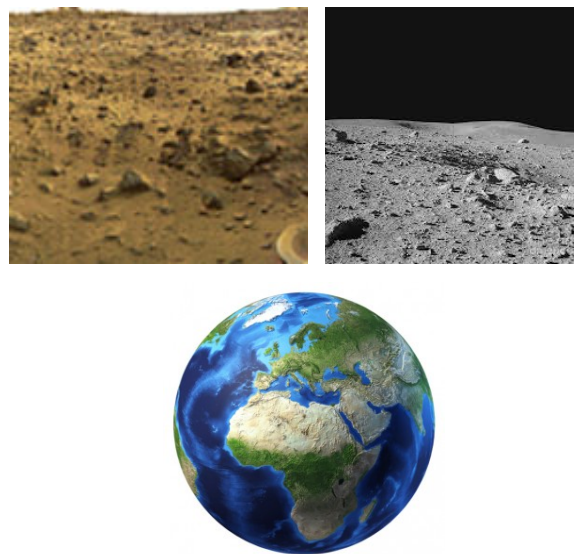
A fizikai élete az alábbiakkal jellemezhető: keletkezés, mozgás, atomi szintű változások, kihülés folyamata, geomorfológiai történések, rendszeres hőingadozás – a Nap hatása –, a víz megjelenése, abiotikus kémiai folyamatok és steril állapot stb. Ezen jelenségek között feltehetően vannak olyanok, amelyek az összes biológiai élettől mentes égitest

esetében többé vagy kevésbé azonosak. A felsorolt jelenségek figyelembevételével glóbuszunk fizikai élete három időszakra bontható. Az első időszakban a különböző atomok alakultak ki. A második során a Föld szilárd felszíne jött létre, mely időszak a víz megjelenéséig tartott. A harmadik időszak pedig a biológiai élet megjelenésével zárult.

Az *első időszakban* alapvető atomi folyamatok történtek, azaz az atomi evolúció folyt. Hogy ez az evolúció miként történt, azt nem tudjuk, de erre nézve is találhatók elképzelések. Ez volt az az időszak, amikor az izzó Föld hidrogénből (H_2) és héliumból (He) állt, és atomfúzió zajlott, mely folyamat a felszín megszilárdulásával fejeződhetett be. Az atomi evolúció során alakult ki a nitrogén (N_2), a szén (C), a foszfor (P), a kén (S) és a többi stabil, valamint természetesen radioaktív atom és egyszerű molekula, azaz a glóbuszunk mindenkori anyagi összetevői, melyeknek mennyisége a radioaktív atomok kivételével állandó, ugyanis a Földre csak különböző égitestek hozhatnak anyagot az űrből, továbbá innen természetes úton anyag nem távozik. Ezért Földünk az anyag szempontjából zárt rendszer. Ami az energiaformákat illeti, azok szabadon érkehetnek ide és innen pedig hő távozik. Amíg az atomok – a radioaktívakat leszámítva – stabilak, addig a közöttük lévő kötések, az energiaviszonyoktól és az esetleges kémiai reakció lehetőségétől függően változhatnak. Ez a változékonyság az alapja nemcsak az abiotikus kémiai reakcióknak, hanem a későbbi biokémiai reakcióknak, a biológiai evolúciónak és a mutációnak is. Ami a Földünk kezdeti légkörét illeti, feltételezik, hogy az ún. szoláris (H_2 - és He-tartalmú) légkör volt, amely lehet, hogy a Nap mai légköréhez volt hasonló.

A *második időszakban* alakult ki a szilárd földfelszín az atomfúzió megszűnése és a hőkisugárzás eredményeképpen, melynek pontos összetételét nem ismerjük. Feltételezhető, hogy a Föld korai életéből származó lávák és az űrkutatás során vizsgált abiotikus égitestek felszínének anyagai esetleg hasonló összetételűek. Ennek az időszaknak a fő eseménye néhány oxigéntartalmú alapvegyület – a szén-monoxid (CO), a szén-dioxid (CO_2) és a víz (H_2O) – kialakulása lehetett. Ezen vegyületeknek sem a kialakulási módját, sem pedig a megjelenésük sorrendjét nem ismerjük. Egyébként az oxigén (O_2) megjelenése és az oxidáció előfordulása – amely azt jelenti, hogy egy atom elektront veszít, azaz nő a pozitív valenciája – egy nyitott kérdés. Úgy tartják, hogy ebben az időszakban ún. redukzív légkör volt, melyet N_2 és/vagy CO, CO_2 stb. alkotott. A redukció azzal jár, hogy egy atom elektronnal gazdagodik, vagyis nő a negatív valenciája. Ez az állapot megkérdőjelezi a szabad O_2 jelenlétét, és ha így volt, akkor fizikai égés még nem lehetett.

A *harmadik időszak* a víz megjelenésével kezdődött. Az bizonyos, hogy folyékony víz csak akkor jelenhetett meg, amikor a Föld felszíne már szilárd volt, és a hőmérséklete, valamint a légnyomás azt lehetővé tették. Hogy a folyékony víz megjelenését megelőzően volt e már vízgőz vagy esetleg molekulához tartozó víz, kristályvíz, azt nem tudjuk. Az viszont igaz, hogy a folyékony víz megjelenése a kémiai és a későbbi biológiai folyamatok, valamint a vízkörforgás elindulása szempontjából döntő jelentőségű volt. Hogy a körforgás mikor, miért és hogyan indult el, azt szintén nem ismerjük. A Föld fizikai életének harmadik szakasza az első élő egység megjelenésével zárult és ezzel indult el a glóbuszunk biológiai élete (1. ábra).



1. ábra: Az élettelen Mars és Hold, valamint az élő Föld látképe

Figure 1: The photo of the inert Mars and Moon as well as that of the living Earth

Ma úgy becsülik, ha az adatok és számítások pontosak, hogy a biológiai élet a Földünkön 0,85-0,75 milliárd évvel ezelőtt jelent meg az akkor zajlott anyag- és energiaváltozások eredményeképpen. De mi is a biológiai élet, és mi annak értelme, célja? A kérdés első felére a legegyszerűbb válasz az, hogy a biológiai élet az élettelen ellentéte, a fizikai élet talaján kialakult új, addig nem létezett jelenség, egy struktúrához kötött, speciális anyag- és energiamozgás. Mivel az előbbi mondat túl tömör, megpróbáljuk kifejteni. A biológiai élet egy élő egység, egyed anyag- és energiaáramlási jelensége. Az élő egyed egy, a környezetétől lehatárolt rendszer, mátrix. Jelen esetben ez egy élő egység teljes anyagi szerkezete, amely lehetővé teszi, hogy a permeábilis határán (sejthártya, sejtfa stb.) belül, valamint azon keresztül is, az adott környezeti körülményekhez (bizonyos feltételek között életfeltételek)

alkalmazkodva, rendezett formában, önmagára nézve jellemző módon, pozitív végeredményű, energia- és anyagáramlás – anyagcsere – létezzon egészen az elmúlásáig, azaz az élete végéig. E folyamat során a mindenség általános törvényének megfelelő dinamikus egyensúly áll fenn az egyed és a környezete között, melynek a fenntartásához energia szükséges. A dinamikus egyensúly azt jelenti, hogy az élő egyed külső hatásokra reagál, azokhoz alkalmazkodik, képes alakulni, tulajdonságait átörökítve sokasodni, miközben az örökletes állománya módosulhat (mutáció), és ugyanakkor az egész élete során ő maga is hatással van a környezetére (környezetterhelés). Ami az élet értelmét, célját illeti, az pedig nem egyéb, mint egy újabb élet. Az elmondottak alapján egyértelmű, hogy az étellel kapcsolatos minden belső és külső anyag- és energiaváltozást csak a biológia törvényszerűségei alapján lehet és szükséges vizsgálni, mert egyedül a fizika, a kémia, a közgazdaságtan vagy a politika szabályai erre nem elegendők.

Sokan foglalkoznak azzal a kérdéssel is, hogy az élet megjelenése előtti időszakban létezett ősi szervetlen vegyületekből milyen környezeti körülmények között és hogyan keletkeztek az első élő egységhez szükséges szervetlen és szerves molekulák, miként rendeződtek össze anyagcsere-re képes struktúrává, milyen energiaakceptora volt annak a mátrixnak, milyen energiaforrás állt a rendelkezésére, és mi módon indult el az anyagcséréje. Állítjuk, hogy az élet előtti abiotikus természeti kémiának szinte már majdnem mindent tudnia kellett ahhoz, hogy az első élő egység építőkövei kialakulhassanak. Nem vitatható, hogy folyékony víz és a benne oldott vegyületek hiányában nem alakulhatott volna ki és nem maradhatott volna fenn az élet. (Ma már azt is tudjuk, hogy léteznek olyan mikroorganizmusok is, amelyek elviselnek 100 C°-nál magasabb vagy 0 C°-nál alacsonyabb hőmérsékletet, 1 bar-nál nagyobb nyomást és magas sókoncentrációt.)

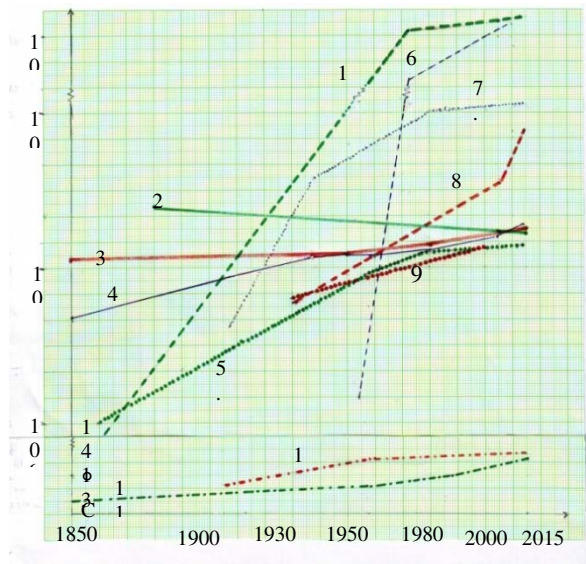
Az élet anyagi és energetikai feltételeit *Schrödinger*, majd később *Katsuki* is tanulmányozta. Szerintük az élő egyed fennmaradásához alacsony entrópiájú környezet szükséges azért, hogy az egyed kis entrópiájú anyagokat tudjon felvenni. Földünk megfelelő entrópiáját az egyedinek tűnő (a biológiai élet szempontjából véges kapacitású?) hőszabályozó rendszere, a víz körforgása biztosítja.

Feltételezik, hogy az első élő egyed egy pluripotens, ősi típusú sejt lehetett membránnal határolt mag és más elkülönült organellumok nélkül, azaz egy prokarióta, archea volt. Mivel akkor még reduktív körülmények – anaerob vagy semianaerob viszonyok – uralkodhattak, annak megfelelően e sejt anyagcséréje kemotróf, autotróf – esetleg heterotróf – lehetett. Akkor még a fotoszintézishez szükséges feltételek nem voltak adottak. E lény

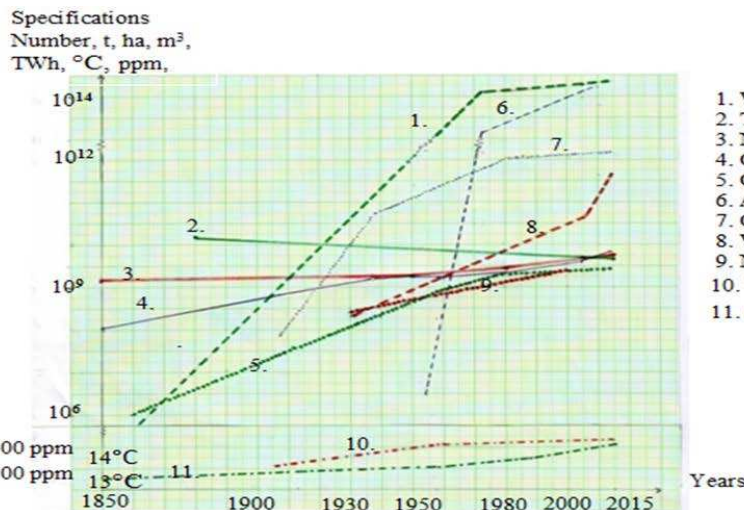
E folyamat során jelentek meg a fototróf mikroorganizmusok, azaz a mai növények elődei, továbbá az egysejtű gombák, növények és állatok is. A fototróf élőlények, ha a körülmények lehetővé teszik (pl. nappal) a Nap energiáját hasznosítva és a levegő szén-dioxidját felhasználva szerves anyagokat szintetizálnak és szabad oxigént is kibocsátanak, amely alapját képezi az aerob lélegzésnek. Azt nem tudjuk, hogy a fototrófok megjelenése előtt volt e már szabad O_2 . A fotoszintetizáló élőlényekben keletkező szerves vegyületek a biológiai lebomlásukig vagy a fizikai elégsükig hosszabb vagy rövidebb ideig napenergiát és CO_2 -t tárolnak (lásd pl. olaj, gáz, szén, tőzeg, fa, fű stb.). Ennek révén fontos részesei a földi anyag- és energiaáramlási folyamatoknak. Ez a tény adja meg a fizikai tűznek és a biológiai oxidációnak a jelentőségét. Míg a tűz csak hő és égéstermékek felszabadulásával jár, addig a biológiai oxidáció során az adott élőlény a saját anyag- és energiaszükségletét is fedezi, és CO_2 -t, hőt, valamint különböző egyéb anyagcseretermékeket is kibocsát. Az egysejtű eukariótákból később a flóra és a fauna többsejtű élőlényei alakultak ki. A többsejtű állatok kezdetben “hidegvérűek” voltak, majd megjelentek a “melegvérűek” is, és az evolúciós sor végén, mintegy 30 millió éve a “tudatos” ember áll. Az élőlények – egyes mikroorganizmusokat és a húsevőket kivéve – a növények által előállított szerves vegyületeket és a bennük kötött energiát hasznosítják.

Közismert, hogy izzó glóbuszunk átlaghőmérséklete a kezdeti csökkenés után a mindenségben és az azon belüli Naprendszerünkben uralkodó, valamint a Földben és annak légkörében zajló folyamatoknak megfelelően alakult. Ez azt jelenti, hogy az átlaghőmérséklet a Föld naprendszeri helyzetéből fakadóan mindig naponkénti és évszakonkénti ingadozást is mutat. Ebbe a folyamatba lépett be a glóbuszunkon megjelent biológiai élet az összes következményével, azaz a mikroorganizmusok, a növények, az állatok és az emberek az anyagcseréjükkel és az utóbbiak a tudatos cselekedeteikkel, azon belül is a tűz használatával. Míg a fototróf élőlények a napenergiát és a CO_2 -ot megkötik, addig a többi élőlény ezeket szabadítja fel. Emellett az ember a fizikai égetésen kívül a természetes (szél-, vízi, nap-, geológiai) energiák és jelenleg már az atomenergia hasznosításával is módosítja a korábbi, természetes anyagi és energetikai folyamatokat. Vagyis az aktuális biológiai élet folyamatosan befolyásolja a légkör összetételét, a Föld felszínét és annak természetes biológiai rendszerét, valamint ezeken keresztül a napenergia hasznosulását, továbbá a hő távozását is. A biológiai hatások summájának és a váratlan, kiterjedt hatású természeti katasztrófáknak (pl. nagy méretű égést becsapódása, a Föld geológiai folyamatai – tektonikai események, földrengés, vulkánkitörés stb.) is köszönhetően már korábban is

jelentkeztek hosszabb vagy rövidebb ideig tartó felmelegedések és lehűlések (jégkorszakok). A hatás-ellenhatás törvényének megfelelően ezek a változások mindig biológiai következményekkel is jártak, azaz a Föld biológiai rendszere többször is átrendeződött annak minden további anyagi és energetikai velejárójával (3. ábra).



1. Vízi energia - TWh
2. Az erdők területe - ha
3. Az emberek száma
4. A szén mennyisége - t
5. Az olaj mennyisége - t
6. Atomenergia - TWh
7. A gáz mennyisége - m³
8. Szélerenergia - TWh
9. A szarvasmarhák száma
10. A Föld átlaghőmérséklete - °C
11. A légkör CO₂ tartalma - ppm



1. Water energy TWh
2. Territory of Forests ha
3. Number of Man Kind
4. Quantity of Coal t
5. Quantity of Oil t
6. Atomic energy TWh
7. Quantity of Gas m³
8. Wind energy TWh
9. Number of Oxen
10. Temperature °C
11. CO₂ Concentration ppm

3. ábra: Az emberek és a szarvasmarhák számának és hatásának; az energetikai nyersanyagok és az energiák mennyiségének; az erdők területének; a Föld átlaghőmérsékletének és az atmoszféra CO₂-tartalmának az alakulása 1850 és 2015 között

Figure 3. Number of human beings and oxen; quantity of energetic raw materials and other kinds of energy; dimension of territory of forests; average temperature of the Earth and CO₂ content of its atmosphere between the years of 1850-2015

A rendszeresen gyűjtött adatok értékelése során megállapítható, hogy a földi légkör állapota és a glóbuszunk felszíne erőteljesen változik, és ezeknek köszönhetően a felszínközeli átlaghőmérséklet emelkedik (a jég és a hó fogy, a felszíni vizek hőmérséklete lassan növekszik, pedig ezek hőkapacitása mérséklő hatású), a klíma, az évszakok jellege és az időjárási viszonyok is változnak.

A rendelkezésünkre álló adatokat összegyűjtöttük és az értékeket az idő függvényében ábrázoltuk (3. ábra). Tizenegy paraméter (a vízenergia nagysága, az erdők területe, az emberek száma, a szén mennyisége, az olaj mennyisége, az atomenergia nagysága, a gáz mennyisége, a szélenergia nagysága, a szarvasmarhák száma, a Föld átlaghőmérséklete és az atmoszféra CO₂-koncentrációja) értékeit tüntettük fel. A vizsgált időszakban az erdők területére vonatkozó adatok zsugorodása mellett az össze többi érték mind folyamatosan növekszik.

Mivel a mérések alapján kijelenthető, hogy a Naptól és a mindenségből most sem érkezik több energia, mint korábban, és a Földünkben sem zajlanak olyan mérhető geológiai változások, amelyekkel értelmezni lehetne a hőmérséklet emelkedését, egyértelmű, hogy a zárt bioszféránkban bekövetkező változásokban kell keresnünk az okokat. Az említett átlaghőmérséklet-emelkedés számunkra nem meglepő, mert a napjaink eseményei erre magyarázatot adnak. Ezeknek a változásoknak a megértését segítik az I. táblázatban feltüntetett számításaink, amelyek előzményei korábbi munkáinkban olvashatók.

I. TÁBLÁZAT. Adatok a Földön folyó energia- és CO ₂ -cirkulációhoz						
Megnevezés	Természetes fűtőanyagok mennyisége, átlagos hőértéke és a belőlük felszabadított CO ₂ mennyisége; másfajta energia mennyisége; az emberek és a szarvasmarhák száma, valamint anyagcsereértékeik az adott években					
	1860	1935 + 37* ²	1958	1980	2000 + 05* ²	2009 + 14* ²
Olaj × 10 ⁶ t	1	279,5	809,8	3059	3590	4117
40,5 MJ/kg	4,05×10 ¹⁰	1,13×10 ¹³	3,27×10 ¹³	1,23×10 ¹⁴	1,45×10 ¹⁴	1,66×10 ¹⁴
CO ₂ m ³	3,17×10 ⁹	8,86×10 ¹¹	2,56×10 ¹²	9,69×10 ¹²	1,13×10 ¹³	1,3×10 ¹³
Szén × 10 ⁶ t	136	1280	1762	2805	5878	7823
20,35 MJ/kg	2,76×10 ¹²	2,6×10 ¹³	3,58×10 ¹³	5,7×10 ¹³	1,18×10 ¹⁴	1,59×10 ¹⁴
CO ₂ m ³	3,12×10 ¹¹	2,92×10 ¹²	4,05×10 ¹²	6,45×10 ¹²	1,37×10 ¹³	1,72×10 ¹³
Földgáz × 10 ⁹ m ³	un.	71	400	1531	2778	3479
37 MJ/kg	un.	2,62×10 ¹²	1,48×10 ¹³	5,66×10 ¹³	1,02×10 ¹⁴	1,28×10 ¹⁴
CO ₂ m ³	un.	1,37×10 ¹¹	7,72×10 ¹¹	2,95×10 ¹²	5,36×10 ¹²	6,72×10 ¹²

Megnevezés	Természetes fűtőanyagok mennyisége , átlagos hőértéke és a belőlük felszabadított CO ₂ mennyisége; másfajta energia mennyisége; az emberek és a szarvasmarhák száma, valamint anyagcsereértékeik az adott években					
	1860	1935 + 37* ²	1958	1980	2000 + 05* ²	2009 + 14* ²
Összes fűtőanyag együtt						
MJ/kg	2,8×10 ¹²	3,99×10 ¹³	8,33×10 ¹³ 3	1,8×10 ¹⁴	3,66×10 ¹⁴	4,53×10 ¹⁴
CO ₂ m ³	3,15×10 ¹¹	3,94×10 ¹²	7,38×10 ¹²	1,9×10 ¹³	3,01×10 ¹³	3,69×10 ¹³
Másfajta energia						
Víz TWh	0	un.	un.	1296	3000	3756
Szél GW		0,3*****	un.	un.	59	318
Atom TWh			5*****	203	2461	un.
Emberek						
milliárd	1,17	2,1	2,5	4.4	un.	7,5
CO ₂ m ³ /év	3,2×10 ⁸ *	5,75×10 ⁸	6,85×10 ⁸	1,2×10 ⁹	un.	2,05×10 ⁹
Ha az anyagcsere 25%-a hő W/év	9,39×10 ¹² **	1,68×10 ¹³	2,0×10 ¹³	3,53×10 ¹³	un.	6,02×10 ¹³
Szarvasmarhák						
millió		1930-as évek			1999-2000* ²	
CO ₂ m ³ /év		438,9			1351,4	
Ha az anyagcsere 50%-a hő W/év		4,98×10 ¹⁰ ***			1,53×10 ¹¹ ***	
anyagcsere		3,29×10 ¹³ ****			1,01×10 ¹⁴ ****	
Metán liter/év						
		4,38×10 ¹⁰ -			4,93×10 ¹¹ -	
		8,0×10 ¹³ *****			2,46×10 ¹⁴ *****	

un. = nem ismert

* = CO₂-kibocsátás abban az esetben, amikor a személy O₂-igénye 270 liter/nap (alpanyagcsere)

** = alpanyagcsere esetén: 88 W/nap

*** = 75 kg-os borjúval végzett kísérlet esetén: 311 liter/nap

****= 75 kg-os borjúval végzett kísérlet esetén: 89,16 W/nap

*****= egy szarvasmarha esetén: 100-500 liter/nap

*****= MW

*² több év adata együtt

TABLE I. Data to the circulation of energy and CO₂ on the Earth

Specifications	Mass of fuels and their average thermal values as well as quantity of CO ₂ liberated from them; quantity of other kinds of energy; number of human beings and oxen as well as their metabolic values in different years					
	1860	1935 + 37 * ²	1958	1980	2000 + 05* ²	2009 + 14* ²
Oil × 10 ⁶ t	1	279,5	809,8	3059	3590	4117
40,5 MJ/kg	4,05×10 ¹⁰	1,13×10 ¹³	3,27×10 ¹³	1,23×10 ¹⁴	1,45×10 ¹⁴	1,66×10 ¹⁴
CO ₂ m ³	3,17×10 ⁹	8,86×10 ¹¹	2,56×10 ¹²	9,69×10 ¹²	1,13×10 ¹³	1,3×10 ¹³
Coal × 10 ⁶ t	136	1280	1762	2805	5878	7823
20,35 MJ/kg	2,76×10 ¹²	2,6×10 ¹³	3,58×10 ¹³	5,7×10 ¹³	1,18×10 ¹⁴	1,59×10 ¹⁴
CO ₂ m ³	3,12×10 ¹¹	2,92×10 ¹²	4,05×10 ¹²	6,45×10 ¹²	1,37×10 ¹³	1,72×10 ¹³
Gas × 10 ⁹ m ³	un.	71	400	1531	2778	3479
37 MJ/kg	un.	2,62×10 ¹²	1,48×10 ¹³	5,66×10 ¹³	1,02×10 ¹⁴	1,28×10 ¹⁴
CO ₂ m ³	un.	1,37×10 ¹¹	7,72×10 ¹¹	2,95×10 ¹²	5,36×10 ¹²	6,72×10 ¹²
Total mass of fuels						
MJ/kg	2,8×10 ¹²	3,99×10 ¹³	8,33×10 ¹³	1,8×10 ¹⁴	3,66×10 ¹⁴	4,53×10 ¹⁴
CO ₂ m ³	3,15×10 ¹¹	3,94×10 ¹²	7,38×10 ¹²	1,9×10 ¹³	3,01×10 ¹³	3,69×10 ¹³
Other kinds of energy	1866	1931	1954	1973	2005-2010* ²	2012-2014* ²
Water TWh	0	un.	un.	1296	3000	3756
Wind GW		0,3*****	un.	un.	59	318
Atomic TWh			5*****	203	2461	un.
Human beings	1850	1937	1950	1980	un.	2014
In milliard	1,17	2,1	2,5	4.4	un.	7,5
CO ₂ m ³ /year	3,2×10 ⁸ *	5,75×10 ⁸	6,85×10 ⁸	1,2×10 ⁹	un.	2,05×10 ⁹
When quantity of heat is 25% of metabolism W/year	9,39×10 ¹² **	1,68×10 ¹³	2,0×10 ¹³	3,53×10 ¹³	un.	6,02×10 ¹³

Specifications	Mass of fuels and their average thermal values as well as quantity of CO ₂ liberated from them; quantity of other kinds of energy; number of human beings and oxen as well as their metabolic values in different years					
	1860	1935 + 37 * ²	1958	1980	2000 + 05* ²	2009 + 14* ²
Oxen		Years of 1930-th				1999-2000* ²
In million		438,9				1351,4
CO ₂ m ³ /year		4,98×10 ^{10****}				1,53×10 ^{11****}
When quantity of heat is 50% of metabolism W/year		3,29×10 ^{13*****}				1,01×10 ^{14*****}
Methane liter/year		4,38×10 ¹⁰⁻				4,93×10 ¹¹⁻
		8,0×10 ^{13*****}				2,46×10 ^{14*****}

un. = unknown

* = in case of basic metabolism of a person: 270 liter/day;

** = in case of basic metabolism of a person: 88 W/day;

*** = on the basis of an experimental datum of one calf of 75 kg: 311 liter/day;

**** = on the basis of an experimental datum of one calf of 75 kg: 89,16 W/day;

***** = data of oxen: 100-500 liter/day/animal;

***** = MW;

*2 = more years together

Az elmúlt több mint 200 év alatt az emberi tevékenység következtében olyan, a Föld felszínét, légkörét és ökológiai rendszereit érintő anyag- és energiafolyamatok indultak el, melyek egy új energia- és anyagegyensúlyi állapot kialakulása irányába hatnak, annak minden következményével.

Összegezve az elmondottakat megállapíthatjuk, hogy Földünk eddigi élete két nagy periódusra osztható:

Az első periódus a Föld "tisztá" fizikai élete, melyet a steril állapottal, az atomi és a geológiai jelenségekkel, valamint a folyékony víz jelenlététől függő kémiai folyamatokkal jellemezhetünk, és amely a biológiai élet megjelenéséig tartott. Ez a periódus három időszakra bontható: az első a Földet alkotó atomok kialakulásával, a felszín

megszilárdulásával ért véget, a második a víz megjelenésével zárult, és a harmadik a biológiai élet jelentkezésekor szűnt meg.

A *második periódus* az élet megjelenésével indult és két időszakból áll:

- Az első időszak az, amely az ember megjelenésével zárult. Addig csak “természetes” biológiai folyamatok és azok következményei voltak jelen a már a korábbi fizikai életet is meghatározó, a mindenség állandó és általános törvényéből következő anyag- és energiaáramlási hatásokkal együtt. Ezen időszak alatt indult el a biológiai evolúció.
- A második időszak az ember megjelenése utáni szakasz. Ezt az emberek tudatos cselekedeteinek és a tűz használatának a következményei jellemzik, a már korábban is permanensen létezett hatásokkal együtt. Mindegyik periódus és időszak történései az akkori energia- és anyagmozgás következményei.

A felsorolt periódusok és időszakok közül érdemes kiemelni azt a rövid szakaszt, amelyik 1778-ban kezdődött és még napjainkban is tart. Több mint 200 éve olyan új és növekvő mértékű földfelszíni, légköri, biológiai, valamint energia- és anyagmozgások indultak el, amelyek nemcsak az élet kialakulásakor, hanem az első ember megjelenésekor és az “ipari forradalom” indulásáig terjedő időszakra jellemző folyamatoktól is lényegesen eltérnek (3. ábra, I. táblázat). A változások okai és következményei három csoportba sorolhatók:

- Az első csoportba tartoznak azok, amelyek a zárt rendszerben élő, növekvő számú emberekkel és háziállatokkal kapcsolatosak, melyek között a fő tényezők: az ipari termelés, főleg a nem természetes anyagok előállításával és kibocsátásával; a mezőgazdasági tevékenység, különösen az intenzív földművelés és a nagyüzemi állattartás; a katonai, a közlekedési és a kommunális hatások, a tudományos kutatás, főleg a műanyag-szintetizálás, az atomenergetika, az űrkísérletek és a génmódosítás; a profitorientált gazdaság politika és az emberek vég nélküli igénye.
- A második csoportba a Föld természetes felszínének változásai: a városok, az építmények, épületek, utak, az erdőirtás, a mezőgazdasági területek kialakítása, a bányák és a víztározók létesítése, a felszíni vizek szennyeződése tartoznak egyebek mellett. Ezek a változások nemcsak a beérkező energia abszorpcióját, adszorpcióját, hasznosulását, visszaverődését és a Föld hőkisugárzását befolyásolják, hanem a korábbi természetes ökoszisztemekre is jelentős befolyást gyakorolnak, annak minden további következményeivel.

- A harmadik csoportba a Föld atmoszférájának a terhelése (CO₂, egyéb gázok, gőzök és szilárd részecskék, repülőjáratok, rakéták stb.) sorolható, melynek következtében a légkör összetétele, állapota és mozgása módosul, és ennek következtében a külső energiák korábbi érkezési módja, valamint a földi hő távozása, a vízkörforgás folyamata és így a klimatikus viszonyok is változnak.

Napjaink problémája az, hogy a korábbi természetes viszonyokat megváltoztató folyamatok kedvezőtlen hatása megállás nélkül növekszik. Az eddigi óvó beavatkozásoknak alig van mérhető hatása, és ennek következtében bioszféraánk állapota, azaz a biológiai élet alapja állandóan romlik. Ez a jelenség azért sem közömbös, mert a terhelés növekedése az ún. spontán mutációk gyakoriságát is érimtheti. Talán még rendelkezésünkre áll annyi idő, hogy az emberek életét megmentjük, de ehhez elengedhetetlen drasztikus korlátozások azonnali bevezetése.

Megjegyzés:

Ez a cikk a Budapesti Állatorvostudományi Egyetemen (ATE BK CT ülés) 2017. március 2-án; a “1st International Conference on Community Ecology” Budapest, 2017. szeptember 28-29-én; az “International Congress on Microbial & Biochemical Research and Technologies” and “Global Applied Microbiology Conference” (videoelőadás) Toronto, 2017. október 18-19-én és az “5th Central European Forum for Microbiology” Keszthely, 2017. október 18-20-án megtartott előadás alapján készült.

AJÁNLOTT IRODALOM

RECOMMENDED LITERATURE

1. *Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, et al* (eds.). *The Prokaryotes*. III. ed., Springer Science + Business Media, LLC, New York, 2006.
2. *Katsuki A*. A Föld, az élőlények és az entrópia. *Fizikai Szemle*. 1988;VIII:102-110.
3. *Ralovich B*. *Az öreg ember és a gondolatok*. Püski Kiadó Kft. Budapest, 2004.
4. *Ralovich B*. *Adatok a mikrobiológiával kapcsolatos ismeretek oktatás- és kutatástörténetéhez*. I-III. kötet, TSR Kft., Keszthely, 2011, 2014, 2018.
5. *Ralovich B*. The Place of our Earth in the Universe and Turning-Points in its Life (Thoughts induced by the Climate Change). *American Association for Science and Technology*. 2014;1(4):116-119.
<http://www.aascit.org/communications/paperInfo?journalId=940&paperId=787> Elérve: 2018. 05. 15.
6. *Ralovich B*. Data on the Changes Occurring in the Biosphere since 1778. *Open Journal of Ecology*. 2016;6(7):387-403. <https://doi.org/10.4236/oje.2016.67037> 1,558 Elérve: 2019. 02. 24.
7. *Ralovich B*. The Effect of the Biological Life and Man Kind on the Earth (Mainly between 1778 and 2015). *J Ecology Toxicology*. 2017;1(3):1-4.
8. *Ralovich B*. The Place of our Earth in the Universe and Turning-Points in its Life. In: *Narro A, Folloni A, Pitasi A, et al*. *Inventing the Future in an Age of Contingency*. Cambridge Scholars Publishing, Newcastle upon Tyne, UK, 2017. p. 203-209.
9. *Ralovich B*. Thoughts of a Medical Doctor about the Life Periods of Our Earth and the Evolution. *Open Journal of Applied Sciences*. 2018;8(9): 411-421. DOI: 10.4236/ojapps.2018.89031 Elérve: 2019. 02. 24.

A XXIV. PRIMER PREVENCIÓS FÓRUM ELŐADÁSAINAK KIVONATAI
ABSTRACTS OF THE 24TH PRIMARY PREVENTION FORUM

Budapest, 2018. május 17.

DOI: 10.29179/EgTud.2018.3-4/116-131

A magyarországi daganatos morbiditás és mortalitás területi
egyenlőtlenségei

Ádány Róza

Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet

A daganatos betegségek által okozott megbetegedési és halálozási teher súlya évtizedekre visszamenően igen jelentős a magyar társadalom esetében. Napjainkban a nők korai halálozásának közel felét, míg férfiak korai halálozásának több mint egyharmadát a daganatos betegségek okozzák; a korai halálozás az EU15 országok átlagához viszonyított relatív kockázata 2,2 a férfiak, és 1,7 a nők körében. Míg a daganatos betegségek okozta korai halálozás a nők körében mintegy négy évtizede stagnál, a férfiak esetében 1994 óta csökkenést mutat. A csökkenés meredeksége azonban jelentősen elmarad az EU15 tagországaiban tapasztalttól, így a magyar halálozási kockázat mindkét nemre vonatkoztatva az elmúlt évtizedekben egyre kedvezőtlenebbé vált.

A daganatos betegségek okozta halálozás 2016. évi világrangsora alarmírozó: a daganatos betegségek okozta összhálaózás tekintetében Magyarország a harmadik helyen áll, a tüdőrák és a vastagbél-végbélrák halálozás esetében első, a hasnyálmirigyrák okozta halálozás sorrendjében a második, míg a szájüregi daganatok okozta halálozás vonatkozásában a harmadik helyen állunk.

A népegészségügyi intézkedések szintjén feltétlenül válaszra szorul a magyar daganatepidemiológiai helyzet két sajátossága: egyrészt a célzott cselekvés lehetőségének megteremtéséhez tisztázandó a daganatos betegségek incidenciája és az általuk okozott halálozás mértéke közötti súlyos diszkrepancia, miszerint az incidencia tekintetében az OECD országok között a középmezőnyben helyezkedünk el, de a halálozási statisztikában tradicionálisan vezető helyen állunk. Másrészt feltétlenül elemzést igényel az országon belüli nagyon jelentős, a társadalmi gazdasági viszonyokkal esetenként jelentős összefüggést mutató, megbetegedési és halálozási egyenlőtlenségek alakulása és ezek viszonya. A standardizált megbetegedési és a standardizált halálozási hányadosok egyaránt a 0,74–1,35 közötti tartományban variálnak, s különös hangsúly érdemel, hogy a megbetegedés és a halálozás területi eloszlása csak részleges átfedést mutat. Szűrési és/vagy ellátási anomáliákra enged következtetni az a tény is, hogy a daganatos betegségek halálozási aránya rendkívül tág tartományban (18–76% között) variálódik, az ország egyes területein (egyes dél-dunántúli, dél-alföldi és északkelet-magyarországi szubrégiókban) súlyos halálozási többletet jelző klasztereket képezve.

A korai halálozás relatív kockázatát daganattípusonként elemezve – a valamennyi daganattípus esetében évtizedek óta egyértelműen növekvő trend mellett – a populációs szinten szűrhető vastagbél-végbél daganatok az EU15 átlaghoz viszonyított kb. két és félszeres, míg a méhnyakrák korai halálozásának több mint háromszoros kockázata sok évtizedes súlyos mulasztásra figyelmeztet.

A magyar népegészségügyi helyzet érdemi javítása elképzelhetetlen a daganatos betegségek megelőzését, korai felismerését, szervezett intézményi ellátását méltányosan kezelő komplex programok kidolgozása, implementálása és azok eredményességének folyamatos monitorozása, a célzott programok karbantartása nélkül.

Precíziós orvoslás a gyakorlatban

Peták István

Oncompass Medicine

A precíziós orvoslás lényege, hogy az adott betegben azonosítjuk a betegség molekuláris szintű okát molekuláris diagnosztikai vizsgálatokkal és olyan célzott terápiát választunk, amely arra a molekuláris okra hat. Ez a módszer elsőként az onkológiát forradalmasítja, hiszen a daganatos megbetegedések öröklődő és szerzett genetikai hibák miatt jönnek létre. Ezeknek az azonosítására rendelkezünk megfelelő technológiával, az újgenerációs szekvenálással, ami egy „molekuláris röntgenképet” készít a daganatról. A célzott gyógyszerek számában is ugrásszerű a növekedés, hiszen a korábbi, évtizedenkénti 10–20 gyógyszerrel szemben ebben az évtizedben 100 új daganatellenes készítmény került forgalomba. A problémát az jelenti, hogy nagyon nehéz randomizált vizsgálatokkal minden készítményt minden molekuláris altípusban vizsgálni. Ezért a szokásos protokollal ellentétben személyre szabott protokollokat kell alkotnunk, és ebben szerepet fog kapni a mesterséges intelligencia mint eszköz az orvosi gyakorlatban. A precíziós onkológiai megközelítéssel sikerült egy rendkívül terápia rezisztens daganattípusban, az epeúti daganatokban, több esetben sikeres kezelést választanunk. Ezek közül három esetet (BRAF-mutáns, KRAS-mutáns és EGFR-dependens) mutatunk be, ahol a célzott kezeléssel jelentős klinikai eredményt sikerült elérnünk.

A Magyar Rákellenes Liga szerepe a hazai rákbetegek életminőségének javításában

Gundy Sarolta

Országos Onkológiai Intézet, Magyar Rákellenes Liga

Amikor már nem küzdenek együtt és egymásért egy egészséges és egy beteg, egy család, egy orvos, a lelkitársak vagy a betegtársak, akkor a társadalom kisebb és nagyobb egységeiből elvész a remény és eluralkodik a közömbösség. Ezt az érzést különösen a rosszindulatú daganatos betegek élik át, akik lelkileg is és testileg is sokkal sérülékenyebbek, mint a más betegségekkel küzdő embertársaik. Sokkal inkább igénylik a spirituális törődést, a társas

kötődést, a tanácsokat, a lelkielő állandó edzésben tartását, hiszen a köztudatban még mindig tragédiának és gyógyíthatatlan kórnak képzelik a rákot.

A Magyar Rákellenes Liga (MRL) több mint negyed évszázaddal ezelőtt alakult meg. Én az „Együtt, egymásért” jelszót ragadom ki a leginkább kifejező és motiváló tényezőnek, amikor és amiért az MRL születésének körülményeit és fő célját bemutatom. Ez a közhasznú egyesület ma már több mint 3500 tagot számlál 37 alapszervezetében szerte az országban. Célja a segítségnyújtás a megelőzésben és a már daganatos betegségben szenvedők életminőségének javításában. Nehéz pár mondatban összefoglalni, hogy miben és miként jeleskedett a Liga az eddigi története során. Csak néhányat emelek ki: ismeretterjesztő előadások a betegséget előidéző káros tényezők (pl. a környezet, a táplálkozás, a dohányzás vagy a mozgáshiány) hatásának csökkentésére, a genetikai adottságok szerepére és annak megfelelő helyén való kezelésére, így mindezeket alapul véve tájékoztatás a világhálón, az orvos-beteg találkozókon. Igyekszünk sokrétű kapcsolatokat kiépíteni, közzé tesszük a rehabilitációs lehetőségeket, a médiumokon keresztül próbáljuk a társadalmi ráhatást is aktívan ébren tartani, és ahol szükséges, a lelki segílyt is megszervezni.

A betegeket segítő egyik önkéntes társunk gondolatát idézem: „Önkéntesként élem meg, hogy olyan egyedülálló embereket sikerült magányukból kimozdítani, és tartalmas tevékenységbe bevonni, akik eddig bezárkózva éltek. Büszke vagyok tagtársaimra, segítőimre, mert velük együtt, úgy érzem, képesek vagyunk megoldani a lehetetlent is”.

Végezetül egy fontos kitekintő és egy biztató adat a jövőre vonatkozóan: 2000 és 2012 között a munkaképes 40–59 éves férfiak százezer főre jutó standardizált daganatos halálozási aránya több mint ötödével mérséklődött. A nők esetében pedig (bár a tumoros halandóság ebben a korosztályban átlagosan kétszer magasabb, mint a keringési rendszer okozta halálozások), 9,2 százalékkal csökkent. Az egészségtudatosabb életvitelről való tájékoztatással, a megelőzés elősegítésével, a különböző szűrőprogramokban való részvételekre buzdítással – a kedvezőbb halálozási statisztikát felmutató országokhoz hasonlóan – mind a megbetegedés, mind pedig a halálozás tovább csökkenthető, amiben az MRL szerepe Magyarországon is felértékelődik.

Gyorsuló világ és globalizált népegészségügy

Tompa Anna

Semmelweis Egyetem Népegészségtani Intézet

A globalizáció üteme az utóbbi 30–40 évben extrém mértékben felgyorsult. A digitális forradalom és az információ gyors terjedése számos hasznos következménnyel jár, de veszélyeket is hordoz magában. A betegségek leküzdésében nagy segítség lehet a gyors és adekvát reagálás, ugyanakkor olyan téves információáramlásra is kell számítani, ami hátráltatja a beavatkozást: ilyen az oltásellenesség, egyes növények és élelmiszerek iránti kereslet megnövekedése az alternatív gyógymódok kapcsán. A népegészségtannak fel kell készülnie arra, hogy a jövő generáció elsősorban a média kapcsán és internetes forrásokból tájékozódik, és kisebb jelentősége lesz a személyes orvos-beteg kapcsolatnak. Ezért az egészség megőrzésével és a betegségek gyógyításával kapcsolatos portálok népegészségügyi szempontok szerinti rangsorolását is el kell végeznie.

A fertőző betegségek leküzdésében elért nagy sikerek ellenére a kórokozók újabb lendületet vettek, az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia kialakításával, így fel kell készülni a szuper kórokozók támadásaira. Egyben tudomásul kell venni, hogy a biológiai fegyverek is illetéktelenek kezébe kerülhetnek, ami adott esetben halálos világjárványok kialakulásához vezethet, amire fel kellene készülni. A terrorizmus és az agresszív cselekmények terjedésével párhuzamosan az emberek mentális egészségének fontossága is előtérbe kerül, itt különösen a gyermekek mentális fejlődésének védelme képez prioritást. A globalizáció, a fokozódó urbanizáció és a túlnépesedés okozta népvándorlás és a migráció kérdése is számos népegészségügyi problémát vet fel. Ezek közül a fertőző betegségek továbbterjedése, a HIV/AIDS, tbc, malária és egyéb zoonózisok átléphetik a megszokott endémiás határokat, így a mediterrán és mérsékelt égövi lakosságot is veszélyeztethetik. A WHO segítségével éppen ezért a jövőben határokon átnyúló nemzetközi programokra van szükség a betegségek terjedésének megakadályozására és az egészség megőrzésére. Nagy szükség lenne jól képzett népegészségügyi szakemberekre, így az oktatási profilt is át kell alakítani a jövőben, ami átrendezheti az orvosképzés hagyományos rendjét is.

A lipidanyagcsere szerepe az elhízásban és a krónikus nem fertőző betegségek kialakulásában

Karádi István

Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika

Az elmúlt harminc év orvostudományi kutatásaiban előkelő helyet foglalt el a lipoproteinek összetételének, anyagcseréjének részletes megismerése. Ezzel párhuzamosan lehetőség nyílt azoknak a biokémiai mechanizmusoknak a feltárására, amelyek a lipidek krónikus betegségekben, elsősorban az atherosclerosisban játszott szerepét érthetővé tették.

Az obesitas részben a szubkután, részben a visceralis zsírszövet túltengése miatt alakul ki. Számos genetikai, életmódbeli tényező befolyásolja, de a civilizált társadalmakban a finomított cukrok, elsősorban a fruktóz nagymennyiségű bevitele alapvető szerepet játszik a népegészségügyi jelentőségű kövérség kialakulásában. A fruktóz metabolikus sorsa jelentősen különbözik a glükózétól. A fruktóz foszforilációja irreverzibilis folyamat, mely kiváltja a „de novo” trigliceridszintézist, hozzájárulva a visceralis zsírszövet gyors növekedéséhez. A nagy fruktóztartalmú üdítők korlátlan fogyasztása népességszinten hozzájárult az elhízásjárvány kialakulásához.

Az atherosclerosis kialakulásában és progressziójában számos rizikófaktor játszik szerepet, amelyek közül a szérumban a koleszterinszint, pontosabban a szérumban a LDL-koleszterin-tartalma domináns helyet foglal el. Az atheroscleroticus plakk kialakulásában az LDL-nek, pontosabban az oxidált LDL-nek központi szerepe van. Az LDL-koleszterin jelentős és tartós csökkentésével – napjainkban elsősorban a statinok alkalmazásával – az atheroscleroticus folyamat megállítható, kedvező helyzetben akár vissza is fordítható. A statinok alkalmazásának bizonyos mellékhatások gátat szabnak, ezek következményeit összefoglalóan statinintoleranciának nevezzük. Megjelentek a legújabb, biológiai mechanizmusokon keresztül ható koleszterinszint-csökkentők, melyek közül a PCSK-9 gátló monoklonális antitestek, illetve a géneket „lecsendesítő” (gene silencing) RNS-szekvenciák említendők meg.

Tudás, tévhit, trend: mi alakítja a vegetáriánus életmódot?

Antal Emese, Pilling Róbert

TÉT Platform Egyesület

A fogyasztói igények folyamatos nyomon követése, az azokhoz történő alkalmazkodás elengedhetetlen azok esetében, akik a táplálkozással, gasztronómiával foglalkoznak, vagy élelmiszereket gyártanak.

Jelen előadás a vegetáriánus életmóddal kapcsolatos legfrissebb trendeket, valamint a TÉT Platform által végzett kutatások releváns adatait mutatja be. A MINTEL 12 ország több mint 60 szakértőjének véleménye alapján összesítette a 2018-as étel- és italfogyasztási trendeket.

A legfontosabbak:

- Teljes átláthatóság: felértékelődik a termékismeret, a fogyasztók átfogó tájékoztatást szeretnének a teljes élelmiszerláncról. Az átláthatóság a fogyasztókat segítheti annak igazolásában, hogy a megvásárolt élelmiszer teljesen biztonságos.
- Öngondoskodás: a modern élet hektikus és stresszes jellegére reagálva sok fogyasztó az öngondoskodás szerves részévé teszi a kiegyensúlyozott táplálkozást. Ez növeli a koncepciójukba illeszkedő, így a vegetáriánus áruk iránti igényt, megjelenhetnek az egyedi formára, méretre szabott élelmiszerek. A fogyasztók keresni fogják a táplálkozási, fizikai és érzelmi előnyöket nyújtó összetevőket, termékeket.
- Új érzések: a rutin és stressz ellen védekező fogyasztóknak fontos, hogy az élelmiszer egyfajta „érdemes élni” közösségimédia-élményt nyújtson. 2018-ban a hang, az érzet és a textúra nyújtotta élmény szerepe fog felértékelődni.
- Megkülönböztetett bánásmód: a technológia az élelmiszervásárlás terhét is levette a fogyasztók válláról, ezzel együtt megjelent a perszonalizált ajánlatok és termékek iránti igény. Van olyan online oldal, ahol a kiválasztott recept (pl. glutén-, laktózmentes, csökkentett szénhidrát tartalom, vegán) alapján házhoz szállítják az alapanyagokat.
- Tudományos ellátás: a környezettudatos fogyasztók a kevesebb természeti erőforrást felhasználó élelmiszereket preferálják, számukra így felértékelődnek a farmokat, üzemeket felváltó laboratóriumok és a különböző új technológiai megoldások.

A gasztronómiai trendekre a National Restaurant Association felmérése mutat rá. Több mint 700 séfet kértek fel arra, hogy 200 különböző szempontot rangsorolva nevezzék meg

2018 legfontosabb trendjeit. A vegetáriánus életmóddal kapcsolatban számos pontot emelhetünk ki: pl. házi készítésű fűszerek, ételízesítők; fenntartható tengeri élelmiszerek; szénhidrát-helyettesítő zöldségek; ritkábban használt növények térhódítása; házi készítésű savanyúságok; ősi gabonafélék népszerűvé válása.

A kulináris trendek esetében is érzékelhető a növényi alapú étrend előtörése, hiszen a lokális beszerzési források kerültek az első helyre, amit a zöldség-centrikus konyha, a környezet fenntarthatósága, az egyszerűség és a háztáji, őstermelői termékek követtek.

A TÉT Platform kutatásaiból kiderül, hogy az egészséges ételkészítés összetevői között a mesterséges összetevőktől mentes került az első helyre, ezt követte a frissesség, 13% a természetes hozzávalókat tekinti alapnak.

A vegetáriánus táplálkozás túl a vallási, filozófiai és ökológiai szempontokon egészségügyi megfontolásból is egyre több követőre talál. Nagyon fontos azonban kiemelni, hogy minél szigorúbb az étrend, annál nagyobb hiányosságokat jelenthet.

Környezeti tényezők hatása a fizikai sportteljesítményre

Pucskó József

Országos Sportegészségügyi Intézet

A fizikai és sportteljesítmény és a környezet kapcsolata a legújabb kutatások tükrében sokkal tágabb fogalomrendszerre változott. A hagyományos szemlélet szerint a táplálkozás, mint fő környezeti tényező, alapvetően befolyásolja a teljesítményt. Jelenlegi nemzetközi és hazai eredmények szerint a sportteljesítmény szempontjából az egyénre szabott táplálkozási rend elsődleges, de emellett sok egyéb faktort kell számításba vennünk. Vegyünk erre néhány jellemző példát.

A divatossá vált étrend-kiegészítők fogyasztása a pozitív hatások mellett számos, a sportoló szervezetét veszélyeztető káros hatást okozhat. Különösen veszélyesek a prohormonokkal vagy szteroidokkal szennyezett fehérjekészítmények. A laboratóriumi ellenőrzések során számos anabolikus hatású hormonszármazékot mutattak ki a hazai és nemzetközi tesztek során.

A genetikai doppingmódszerek alkalmazását is a környezeti ártalmak közé soroljuk. A sportolót érő epigenetikai hatások is módosíthatják azokat az alapvető genetikai folyamatokat, azon gének funkcióit, melyek felelősek a teljesítményért. A dolog kétirányú: a teljesítmény

extrém módon fokozódhat, de romolhat is az epigenetikai módosító hatások eredményeképpen.

Az izom hormontermelő funkciója ismét egy olyan terület, amely környezeti hatásokkal lényegesen befolyásolható, ezáltal az izom funkciója és a teljesítmény is változik.

Látható tehát, hogy a környezeti ártalom messze túlmutat a hagyományos, elsősorban a léghő és a víz szennyezettségét stb. magában foglaló fogalomrendszeren.

A környezet-egészségtan a mindennapokban

Felszeghi Sára

Miskolci Egyetem

A környezeti ártalmak (fizikai és társadalmi) csökkentésére, megszüntetésére a szervezett munkavégzés keretében szigorú törvényi szabályozás van Magyarországon, és a legtöbb EU-országban. De mi történik a nem szervezett munkavégzés, a családi vállalkozás vagy a mindennapi életünk során? Milyen hatása van ennek a fiatalok lakosságra? Milyen mértékben figyelünk oda, és milyen intézkedéseket hozunk ezzel kapcsolatban (pl. a kémiai biztonság, zaj, stressz stb.)? Alapvető feladat lenne tudatosítani az elemi iskolától kezdve a környezeti ártalmak esetleges jelenlétét, felismerését és a tudatos magatartásnak a kialakítását ebben a kérdésben. Fontos tehát a környezet-egészségtan (pl. a kémiai biztonsági ismeretek) széles körű bevezetése az oktatás minden szintjén, valamint az iskoláskort meghaladó felnőtt lakosság ilyen irányú képzése, mert ez jelentősen befolyásolja a jövő generációjának egészségét, mint ahogy ez a Miskolci Egyetem Egészségügyi Szakmai és Módszertani Központjában végzett felmérésekből is kitűnik.

A nagyüzemi húsfogyasztás súlyos környezeti és egészségügyi következményei: a kevesebb több

Rodics Katalin

Greenpeace Magyarország Egyesület

Globálisan a felére kell csökkenteni a hús- és tejtermékek előállítását, valamint fogyasztását 2050-re, hogy elkerülhetőek legyenek a földi életet veszélyeztető klímaválság katasztrofális hatásai, és tartani tudjuk a párizsi klímaegyezményben kijelölt célokat – állítja a Greenpeace új nemzetközi jelentésében. Ha nem fékezzük meg a jelenleg uralkodó fogyasztási és termelési tendenciákat, akkor a globális üvegházhatásúgáz-kibocsátás 52%-át a mezőgazdaság fogja adni a következő évtizedekben, melynek 70%-a a hús- és tejjáparból származik. A friss jelentés a rohamosan növekvő nagyüzemi állattenyésztés környezeti – és ezen belül a klímaváltozást súlyosbító –, valamint közegészségügyi hatásaira világít rá. 1970 óta elvesztettük a vadon élő állatok felét, miközben megháromszorozódott a Földön a haszonállatok száma. A Föld tüdejeként számon tartott amazonasi őserdők drámai sebességű eltűnéséért főként a nagyüzemi szarvasmarha-tenyésztés felelős. A mezőgazdasági területek 75%-án takarmányt termelünk az állatoknak, nem pedig élelmiszernövényeket az embereknek, miközben egymilliárd ember éhezik. Az állattenyésztés emellett ma az összes szárazföld 26%-át foglalja el, és felelős a világ üvegházhatásúgáz-kibocsátásának 14 százalékáért.

A földi életet veszélyeztető klímaválság elkerülése érdekében óriási ütemben csökkentenünk kell az üvegházhatású gázok globális kibocsátását. Pete Smith, az Éghajlatváltozási Kormányközi Testület (IPCC) korábbi vezető szerzője szerint: „Az állati eredetű termékek csökkentésének szükségessége ma már egy tudományos körökben teljesen elfogadott álláspont. A jövő élelmezési rendszere, ami az emberiség és a bolygónk egészségének javára válik, csakis a hús- és tejtermékfogyasztás jelentős visszafogásával képzelhető el.”

Mára már az is ismert, hogy nagyon jelentős mértékben a növekvő hústermelés és húsfogyasztás áll a lappangó globális egészségügyi válság mögött is. A nagy mennyiségű vöröshús-fogyasztás összefüggésben van a rákos megbetegedésekkel, a szív- és érrendszeri betegségekkel, az elhízással és a cukorbetegséggel; miközben milliók életét lehetne megmenteni azzal, ha lehetőségük lenne főleg növényi eredetű alapanyagokból álló, egészséges étrendet tartani. A nagyüzemi állattartás kapcsolatba hozható az

antibiotikumoknak ellenálló kórokozók kialakulásával is – amit a WHO globális egészségügyi vészhelyzetnek nyilvánított –, ráadásul az élelmiszerek előállításából származó kórokozóknak is jelentős forrása. Ezért gyorsan végrehajtott és jelentős változásokra lenne szükség a mezőgazdaságban és az étkezési szokásainkban. Ennek érdekében vissza kell szorítanunk a nagyüzemi állattenyésztést, meg kell állítani, hogy az őserdőket a takarmánynövények termesztése céljából kipszttítsák, és globálisan a felére kell csökkenteni a hús- és tejtermékek mennyiségét 2050-re. Ezzel párhuzamosan az ökomódszerekkel termelt növényi alapú élelmiszerek termelését és fogyasztását jelentős mértékben növelni kell. Ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy le kell mondani az állati termékek fogyasztásáról, de előnyben kell részesíteni a fenntartható módon nevelt, legeltetett állatokból származó termékeket. Lényegesen kevesebb húst és tejterméket kell fogyasztani, de jobb minőségűt.

A kormányoknak kiemelkedően fontos feladata lenne, hogy ne az ipari hús- és tejtermékek előállítását támogassák, hanem az ökogazdálkodásra átállni kívánó gazdákat, akik ökológiai módszerekkel termesztnek növényeket és legeltetett állatokat tartanak. Fontos lenne annak előmozdítása is, hogy elérhetőbbé váljanak a lakosság számára itthon is az egészséges, növényi alapú ökoélelmiszerek, és mindenütt a világon ösztönözzék az embereket arra, hogy csatlakozzanak a hús- és tejtermékfogyasztás csökkentéséért indított mozgalomhoz, az egészségesebb bolygóért és társadalmakért.

Az a döntésünk, hogy mit eszünk, az egyik legerősebb eszköz, hogy megmentjük az élővilágot, óvjuk saját egészségünket, és hatékonyan részt vegyünk a klímaválság elleni küzdelemben – magánemberként és társadalmi szinten egyaránt.

Környezeti kockázatok szerepe a rövid távú többlethalálozásokban

Páldy Anna¹, Málnási Tibor¹, Szalkai Márta¹, Bobvos János², Rudnai Tamás²

¹Országos Közegészségügyi Intézet

²EMMI, Környezet- és Táplálkozás-egészségügyi Főosztály

A XXI. század környezetegészségügyi kihívásai közül kiemelkedő a légszennyezés és az extrém hőmérsékletek hatása. A levegő minőségét elsősorban a kisméretű aeroszolok okozta szennyezés határozza meg, emellett meg kell említeni még a nitrogén-oxidok és az ózon egészségkárosító hatásait is. A klímaváltozás hatásai közül hazánkban a legnagyobb kihívást a hőhullámok jelentik.

A hazai szállópor-szennyezés az utóbbi években csökkenő tendenciát mutat, azonban minden évben előfordulhatnak olyan időszakok, amikor a légszennyezés miatt elrendelik a lakosság tájékoztatását vagy a szmogriadót. A légszennyezés – PM_{2,5}, NO₂ és O₃ esetében – rövid távú egészségkárosító hatását a WHO AirQ+ programja segítségével becsülték 13 városban, a helyi on-line mérőállomások adatainak felhasználásával, a 2005–2013 közötti időszakra, az összes halálokra. A számítás log-lineáris módszerrel történt adott küszöbkoncentrációkhoz viszonyítva. A hőhullámok rovására írható többlethalálozást az adott június-augusztusi időszakban a hőhullámos napok halálozása és a 25°C átlaghőmérsékletnél hűvösebb napok halálozásának különbségeként határozták meg a teljes nyári időszakra, illetve a nyári hónapokra külön-külön. A halálozás heti alakulását az Euromomo közel valós idejű surveillance-rendszer alapján mutatják be.

Eredményeik alapján rövid távon a PM_{2,5} napi átlagkoncentráció 25 µg/m³-re csökkentésével az összes természetes halálozás mintegy 0,5–2%-a megelőzhető lett volna a vizsgált időszakban. A NO₂ rövid távú hatásbecslése során nem találtak egészségkockázatot az alacsony napi átlagkoncentrációk miatt. Az ózonszennyezés a legtöbb városban az összhálaozás 0,5%-áért tehető felelőssé, és még a szennyezettebb években sem érte el a 2%-ot.

Az elmúlt 10 évben a hőhullámos napok alatt a napi halálozás országos átlagban kb. 15%-kal emelkedett meg, 2013–2017 során évente egy-öt alkalommal került sor hőségriasztásra, a többlethalálozás 20–1740 eset között változott. A legmagasabb éves többlethalálozás 2015-ben történt, 1740 esetet regisztráltak, ami az összhálaozás 1,3%-a. Megállapították, hogy általában az első, júniusi hőhullám hatása a legjelentősebb, de pl. 2015-ben, a súlyos influenza járvány után a júniusi hőhullám hatása csekély volt (6%), míg az augusztusi időszak alatt 18%-ot tett ki. 2017-ben is jelentős volt a téli influenzajárvány idején észlelt halálozás. A nyári időszakban 2015-höz hasonlóan alakult a többlethalálozás: átlagosan 14%, a júniusi hőhullám idején 6%-os, viszont az augusztus eleji hőhullám során 25%-os.

Az eredmények alapján elmondható, hogy a jellegzetes szezonális értékekhez képest rövid távon megnövekvő halálozás háttérében a légszennyezettség és a hőhullámok hatása jól kimutatható.

Az endokrin diszruptorok szerepe a betegségek patogenezisében

Varga Csaba

Magánkiadó

Több mint 1000, hormonhatású vegyi anyag tekinthető endokrin diszruptornak, amelyekből legalább 100 valószínűleg mindenkinek a szervezetében megtalálható.

Különlegességüket az adja, hogy szinte lehetetlen elkerülni őket. Mindenhol és mindenben jelen vannak: a vízben, levegőben, állatokban, növényekben, élelmiszerekben, épületekben, járművekben. Az egészségügyben, az orvosi eszközökben ugyanígy, például PVC infúziós és egyéb szerelékek, fogtömések, implantátumok, vakcinák, gyermektápszerek, étrend-kiegészítők anyagaként. A gyógyszerek egy része pedig szintén ilyen hatásmóddal vagy éppen mellékhatással rendelkezik. Ma még csak kiragadott példák jelennek meg a médiában, melyekből aztán a bulvármédia szenzációhajhász híreket alkot. Vizsgálatukat és a betegségek kialakulásában játszott szerepük bizonyítását nehezíti, hogy az egyének egész életükben, már a magzati kortól kezdve ki vannak téve hatásuknak, amely sohasem egységes, folyamatosan változó, sokszor részben ellentétes, mindezt pedig az egyéni érzékenységek, a genetika, az epigenetikai folyamatok, a lakó- és munkahely, étkezési és egyéb szokások befolyásolják. Többségük nem pusztán a tápcsatornán keresztül, de belélegezve és bőrön, nyálkahártyákon keresztül is bejut a szervezetbe. Számos közülük tartós környezetszennyező anyag is egyben (pl. DDT, DDE, sok egyéb peszticid, PCB-k, PBB-k, PBDE-k, PFC-k, műanyagok alkotórészei stb.). Egy részük a szervezetben az életkorral felhalmozódik. Többségük zsírolédékony, így átjut a vér-agy gáton, az anyatejjel kiválasztódik. Ezeket endokrin diszruptor (endocrine disruptor chemical/EDC), vagy hormonmoduláns vagy endokrin romboló névvel illetik, és rendkívül heterogén csoportot képviselnek. Közös jellemzőjük, hogy már igen kis mennyiségben képesek hormonhatásokat kiváltani. Általában jellemző rájuk a nem monoton hatás, vagyis a dózis növelésével nem arányos az általuk kiváltott hatás. Egy részük közvetlenül a receptorokhoz, ezen belül kiemelten a sejtmagreceptorokhoz is tud kötődni, mások csupán a hormonok képzésében, átalakításában, lebontásában, szállításában szerepet játszó fehérjékhez kapcsolódva befolyásolják azok működését. Képesek akár epigenetikai változásokat létrehozni, melyek egy része öröklődhet is.

Mai világunkban előforduló betegségek háttérben számtalan helyen felbukkannak, mint lehetséges okok. Ráadásul ugyanazt a betegséget sok száz különböző EDC okozhatja, és ugyanaz akár többféle betegséget idézhet elő esetleg eltérő mechanizmusokon keresztül. Valószínűleg számos modernizációs betegségért és növekvő számú daganattípusért felelősek, csakúgy, mint a meddőségért, a férfiak spermiumszámának csökkenéséért, nőgyógyászati betegségekért, vagy éppen a legújabb népbetegségért, a nem alkoholos zsírmájért (NAFLD, NASH). Különösen érdekes a hatásuk a nemi hormonok szintjén, mivel többségük inkább ösztrogén, illetve antiandrogén, és lényegesen kisebb az ellenkező hatásuk, vagyis a nőiesség irányába tolják el az egyensúlyt.

Az endokrin diszruptorok esteleges szerepe feltételezhető az alábbi betegségekben:

- nők, női nemi szervek betegségei: endometriosis, policisztás ovárium szindróma (PCOS), mell-, petefészek- és endometriumcarcinoma, myoma, gyermekkori ritka hüvelyrák, serdülőkori zavarok (főként korai, de akár késő pubertás), női meddőség, koraszülés, vetélés és korai terhességmegszakadás (magzatkárosító hatás);
- férfiak, férfi nemi szervek betegségei: a nemi differenciálódás zavarai: a herék fejlődési és leszállási rendellenessége, hypospadiasis, férfi meddőség (infertilitás, szubfertilitás), here- és prostatacarcinoma, BPH (jóindulatú prosztatamegnagyobbodás), a serdülőkor zavarai (korai és késői pubertás) és erektilis diszfunkció;
 - idegrendszeri betegségek és zavarok: autizmus, ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), beszédzavar, tanulási zavarok, intelligenciaszint csökkenése (IQ) és memóriazavar, Parkinson-kór, Alzheimer-kór, hypophysis adenoma, depresszió, szorongás;
 - a pajzsmirigy működési zavarai és rosszindulatú daganata;
 - fiatalkori daganatok;
 - tüdő-, vastagbél-, máj-, hasnyálmirigy-carcinoma;
 - vérképzőszervi daganatok (leukaemia, lymphoma);
 - anyagcserezavarok: a diabetes mellitus egyes formái (fiatalkori diabetes mellitus, inzulinrezisztencia, felnőttkori 2-es típusú diabetes mellitus), a zsíryanycsere zavara;
- obezitás (kiemelten a has környékén);
- nem alkoholos zsírmáj;

- hipertónia, aritmia;
- csonttrikulás (osteoporosis);
- allergia, asthma;
- autoimmun betegségek (pl. Crohn-betegség, colitis ulcerosa).

A közegészségügy legújabb kihívásai

Pándics Tamás

Országos Közegészségügyi Intézet

A közegészségügy a kihívások keresztútjében áll, gyorsan változó társadalmi – termelési, fogyasztási, kommunikációs – elvárásoknak kell megfelelnie és teljesítenie kell helyzetéből eredő feladatait. Ismeretes, hogy a magyar lakosság egészségi állapota nemzetközi összehasonlításban rendkívül kedvezőtlen és jelentős mértékben elmarad attól, amit társadalmi-gazdasági fejlettségünk szintje lehetővé tene.

A környezeti eredetű vagy a környezeti elemek által közvetített, az ember egészségét vagy jólétét fenyegető veszélyek egyre nagyobb aggodalommal töltik el a szakembereket, a lakosságot. Mind több, egészségünket fenyegető új veszélyforrást fedezünk fel vagy fedezünk fel újra. A WHO adatai szerint a teljes betegségteher közel 10–15%-a környezeti eredetű.

Magyarországon az Alaptörvény rögzíti minden ember jogát az egészséges környezethez. Az Egyesült Nemzetek Szövetsége által a 2015–2030 közötti időszakra meghatározott 17 fenntartható fejlődési célja közül három célzottan, és áttételesen szinte valamennyi összefüggésben áll az egészséges környezettel. Emellett az Egészségügyi Világszervezet Környezet és Egészség folyamata kapcsán született deklarációk – legutóbbi tavaly Ostravában került aláírásra – is kiemelik a legfontosabb újonnan azonosított vagy régóta ismert, de továbbra is kockázatot jelentő tényezőket.

Kiemelt jelentőséggel bír a levegőszennyezettség kapcsán keletkező betegségteher, amely új kihívásokat is tartogat, különös tekintettel a beltéri levegőminőségre és soha nem látott mértékű urbanizációra, amely egyúttal a klímaváltozás egészséghatását is tovább fokozza. Bár a vízhigiéne területen számos jelentős előrelépés történt az elmúlt évtizedekben, a gyakoribbá váló extrém időjárási események a vízkészleteket mennyiségi és minőségi szempontból is veszélyeztetik. Az extrém időjárási események, a klímaváltozás

egészségátalása és az árvizek növekvő kockázata mellett a szándékos vízszennyezések veszélyére is fel kell készülni.

Ugyancsak kiemelten fontos a lakosságot, illetve a munkavállalókat érő ionizáló és nem ionizáló sugárzás hatásainak csökkentési lehetőségeinek vizsgálata, különös tekintettel a betegellátásra.

A modern technológiai folyamatok során gyártott új vegyi anyagok egészségkockázatának felmérése és ennek megfelelő kockázatkezelési intézkedések kialakítása elengedhetetlen, ami egyúttal a kémiai biztonság közegészségügyi aspektusainak újragondolását is jelenti. A felmerülő új kockázatok hatékony cselekvést kívánnak a társadalom szereplőitől, amelyhez a közegészségügy jelentősen hozzájárulhat.

A LEGIONELLA BAKTÉRIUM ELŐFORDULÁSA ÉS A LEGIONELLOSIS
KOCKÁZATA A MAGYAR KÓRHÁZAKBAN
THE OCCURRENCE OF LEGIONELLA BACTERIUM AND RISK OF
LEGIONELLOSIS IN HUNGARIAN HOSPITALS

BARNA ZSÓFIA, KÁDÁR MIHÁLY, KÁLMÁN EMESE, RÓKA ESZTER, SCHEIRICHNÉ
SZAX ANITA, VARGHA MÁRTA

Országos Közegészségügyi Intézet (jelenleg Nemzeti Népegészségügyi Központ), Budapest

Anyanyelvi másodközlés (aktualizált fordítás) az Elsevier Kiadó és a European Society for Clinical
Nutrition and Metabolism engedélyével.

Angolul megjelent: Barna Z, Kádár M, Kálmán E, Scheirich Szax A, Róka E, Vargha M. Legionella
prevalence and risk of legionellosis in Hungarian hospitals. Acta Microbiol Immunol Hung,
2015;62(4):477-499. doi: 10.1556/030.62.2015.4.11.

DOI: 10.29179/EgTud.2018.3-4/25-57

Összefoglalás:

Bevezetés: A nosocomialis legionellosis jelentősége világszerte folyamatosan nő. Magyarországon az összes jelentett legionellosis eset kb. 20%-a összefügg a kórházi ellátással, a jogi szabályozás hiánya miatt azonban a kórházak korábban nem végeztek rutinszerűen környezeti monitoringot Legionella baktériumok irányába.

Anyagok és módszerek: A jelen vizsgálat során 23 kórház összesen 799 ivó- (n=163) és használati meleg víz (n=636) mintájának tenyésztés alapú Legionella vizsgálatát végeztük el. A vízrendszerek műszaki tényezőit kérdőívben rögzítettük. A legionellák csíraszámának összehasonlítására – egyes műszaki és egyéb tényezők függvényében – Mann–Whitney- és Kruskal–Wallis-próbákat alkalmaztunk és kiszámoltuk egy- és többváltozós regressziós modellben az esélyhányadosokat is.

Eredmények: A használatimelegvíz-rendszerek kolonizáltsága 90% felett volt; a legionellák csíraszama jellemzően meghaladta a közegészségügyi határértéket. A használati meleg víz hőmérséklete valamennyi rendszer

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY
HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett:

Submitted:

Elfogadva:

Accepted:

2018;62(3-4): 25-57

2018. május 14.

14 May 2018

2018. május 23.

23 May 2018

Levelezési cím/Correspondence:

Vargha Márta

Nemzeti Népegészségügyi Központ

H-1097 Budapest, Albert Flórián út 2–6.

vargha.marta@oki.antsz.hu

esetén kritikusan alacsony volt (<45 °C) és az épületeken belül is nagyok voltak a különbségek (3–38 °C hőmérsékletesés), ami a nem megfelelő cirkulációra utal. A legtöbb létesítmény 30 évnél idősebb volt (77%); mindazonáltal eredményeink azt igazolták, hogy a használati meleg víz alacsony hőmérséklete mellett az új rendszerek (n=3) is gyorsan szennyeződtek Legionella baktériumokkal.

A Legionella baktériumok előfordulásának esélyét növelte a sérülékeny ivóvízadó, az összetett vízhálózat és a tárolt használati meleg víz nagy térfogata (EH=28,0; 27,3; 27,7 a megfelelő sorrendben). Az alkalmazott kockázatkezelő beavatkozások – beleértve a hővel végzett és a vegyszeres fertőtlenítést is – csak azokban az esetekben voltak hatékonyak, ha a rendszer működését is beszabályozták.

Annak ellenére, hogy a kockázati tényezők hasonlóak voltak valamennyi kórházban, mind a legionellák csíraszám, mind a *L. pneumophila* 1-es szerotípusának aránya szignifikánsan magasabb volt azokban a kórházakban, ahonnan jelentettek nosocomialis legionellosist, mint ahonnan nem.

Következtetések: A kórházi vízhálózatok jelentős legionellaszennyezettségre utaló eredményei arra engednek következtetni, hogy a nosocomialis legionellosis aluljelentett. A vízvizsgálati eredmények felhívták a figyelmet arra, hogy szükség van a kötelező környezeti monitoringrendszer bevezetésére.

Kulcsszavak: kórházi ellátással összefüggő légionáriusbetegség, Magyarország, Legionella spp., kockázatbecslés

Abstract:

Introduction: Nosocomial legionellosis is growing concern worldwide. In Hungary, about 20% of the reported cases are health-care associated, but in the absence of legal regulation, environmental monitoring of Legionella was not routinely performed in hospitals.

Materials and methods: In the present study, 799 drinking water (n = 163) and hot water (n = 636) samples from 23 hospitals were tested by culture-based method for Legionella. The technical parameters of the water systems were recorded in a questionnaire. To compare Legionella numbers – depending on some technical and other factors – Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used and odds ratios were calculated in single- and multivariate regression models.

Results: The hot water distribution systems were colonized by Legionella in over 90%; counts generally exceeded the public health limit value. Hot water temperature was critically low in all systems (<45 °C), and large differences (3-38 °C temperature drop) were observed within buildings, indicating insufficient circulation. Most facilities were older than 30 years (77%); however, new systems (n=3) were also shown to be rapidly colonized at low hot water temperature. Vulnerable source of drinking water, complex distribution system, and large volume hot water storage increased the risk of Legionella prevalence (OR=28.0, 27.3, 27.7, respectively). Risk management interventions (including thermal or chemical disinfection) were only efficient if the system operation was optimized.

Though the risk factors were similar, in those hospitals where nosocomial legionellosis was reported, Legionella counts and the proportion of *L. pneumophila* sg 1 isolates were significantly higher.

Conclusions: The results of environmental prevalence of legionellae in hospitals suggest that the incidence of nosocomial legionellosis is likely to be underreported. The observed colonization rates called for the introduction of a mandatory environmental monitoring scheme.

Keywords: nosocomial Legionnaires' disease, Hungary, Legionella spp., risk assessment

Bevezetés

A nosocomialis legionellosis világszerte egyre növekvő aggodalmat jelent, és a jelentések szerint akár az egészségügyi ellátással összefüggő tüdőgyulladások 14%-áért is felelőssé tehető (1).

Azokban az országokban, ahol a legionellafertőzésekre nagyobb figyelmet fordítanak, a megelőzés érdekében a kórházak kockázatkezelési tervvel rendelkeznek, és ellenőrző méréseket is végeznek. Egyes szabályozások kizárólag klinikai surveillance alapúak, míg mások környezeti monitoringot is előírnak. Így a legionellákra vonatkozó figyelmeztetési szint vagy a nosocomialis legionellosis előfordulási gyakoriságán vagy a kolonizáció mértékén alapul (2). Az utóbbi általában a pozitív minták arányát és az egyes vízminták csíraszám-határértékeinek kombinációját jelenti. A beavatkozási határérték a különböző országokban változó, de a használati melegvíz-rendszerek esetében a legáltalánosabban elfogadott érték az 1000 telepkepző egység (TKE)/l (3-6). Valamennyi egészségügyi intézmény fokozott kockázatú létesítménynek számít az exponált személyek nagyobb érzékenysége és a nosocomialis legionellosis nagy halálozási aránya miatt (30%) (7, 8). Egyes osztályok (pl. intenzív terápiás osztályok, onkológia, hematológia, transzplantációs osztályok és műveseállomások) fokozottan érzékenyek, ami miatt ezek esetében szigorúbb határértékek alkalmazandók (0–250 TKE/l az adott ország nemzeti szabályozásától függően) (5).

Magyarországon a mintavételek időpontjában nem volt hatályos jogszabály a kórházakban a *Legionella* baktériumok környezeti monitoringjára. A kórházi surveillance-rendszer mindenhol aktív, és a legionellosis kötelezően jelentendő betegség, ennek ellenére, a kockázatérzekeles alacsony általános szintje miatt ritkán végeznek diagnosztikus vizsgálatokat legionellák irányába. Ebből fakadóan a legionellosis Magyarországon valószínűleg jelentősen aluldiagnosztizált és aluljelentett. A jelentett esetszám 2009 és 2013 között átlagosan évente 4,5/1 millió lakos volt, amelynek 18%-a volt nosocomialis (megerősített vagy valószínűsíthető) (9). Ez az érték lényegesen alacsonyabb, mint az Európai Unió átlaga (11,4 eset/ 1 millió lakos, 5% nosocomialis megbetegedés) (9). A legnagyobb azonosított, egészségügyi ellátással összefüggő legionellajárványokat hűtőtornyokkal és a kórházi vízhálózzal hozták kapcsolatba (10). Bár a hűtőtornyok még mindig komoly kockázatot jelentenek, az ivó- és a használati meleg víz szintén a megbetegedés egyik jelentős forrása (11-18). Látszólag azonban nincs közvetlen összefüggés a *Legionella* spp. csíraszama és az azonosított legionellosisok esetszáma között (18). Egyéb tényezők, mint pl. a vízhálózzatban vagy más lehetséges kockázati közegben jelen lévő törzsek faji és a szerotípusbeli megoszlása – tulajdonképpen a virulenciája – szintén hatással van a fertőzés előfordulási gyakoriságára.

Bár számos paraméter, mint a víz hőmérséklete, a csőhálózat anyaga, az áramlási körülmények, a víz pangása, a csőhálózat korróziója, az egyes nyomelemek, illetve egyéb mikroorganizmusok jelenléte vagy hiánya mind olyan jól ismert tényezők, amelyek hatással lehetnek a *Legionellaceae* család tagjainak növekedésére, ennek ellenére nem tisztázott, hogy mi határozza meg bizonyos taxonok előfordulását (19-23). Kockázatos expozíciós utak, pl. ivóvízzel működő levegőztetők, párasítók vagy aeroszolképző vízcsapok és zuhanyfejek mind növelik a fertőzés kockázatát éppúgy, mint a betegek legyengült immunállapota (8, 24). Rendszeres monitoring hiányában a jelen vizsgálatot megelőzően nem állt rendelkezésre adat a magyarországi kórházak kolonizáltsági arányáról.

Jelen kutatás 23, különböző földrajzi elhelyezkedésű magyarországi kórház vizsgálatára terjedt ki. Közülük 14 kórház jelentett legalább egy nosocomialis legionellosis esetet. A kórházak összehasonlítása a legionellaszennyezettség mértéke, a valószínűsíthetően virulens szerotípusok jelenléte, valamint az építészeti és műszaki jellemzőik alapján történt. Jelen vizsgálat célja az volt, hogy felmérje a különböző tényezők hatását a legionellák kolonizációjára és az azonosított legionellosisok előfordulására a kórházakban.

Anyagok és módszerek

Vizsgálati helyszínek

Összesen 23 kórházban került sor helyszíni szemlére és vízmintavételre (1. táblázat). A lehetséges kockázati források azonosítására standardizált kérdőívet¹ használtunk. A kérdőív vizes környezetek széles körére tért ki, beleértve a nedves hűtőtornyokat, hidroterápiás medencéket, párasítókat, légkondicionáló berendezéseket, kül- és beltéri szökőkutakat, tűzivíz-tározókat, sprinklerrendszereket. A válaszok szerint egyik létesítményben sem volt egyéb kockázati közeg, így a későbbiekben az ivóvíz- és a használatimelegvíz-rendszerekre koncentráltunk. Mivel egy kórház esetében két különálló rendszer biztosította a használati meleg vízzel való ellátást, összesen 24 hálózatban vizsgáltuk a legionellák kolonizációját. A helyszíni szemle során rögzítettük az épület jellemzőit (kor, méret, összetettség), az ivóvízellátás körülményeit (eredet, tárolás, kezelés) és a használatimelegvíz-ellátást (primer hőforrás, tárolási körülmények, beállított hőmérséklet, cirkuláció) jellemző információkat.

¹ A kérdőívet a szerzők közös munkájuk során készítették és fogadták el. Ezen kérdőív szolgált a 49/2015. (XI. 6.) EMMI rendelet által hivatkozott módszertani levél mellékleteiben megjelent minta kérdőívek alapjául.

I. TÁBLÁZAT. A vizsgált kórházak kiindulási Legionella kolonizációja és a használati melegvíz hőmérséklet-tartománya. A kolonizáció jellemzésére az első mintavételezés alkalmával kimutatott csíraszám kategóriánkénti mintaszámát és a maximum csíraszámot használtuk.

Kód	Régió	Nosocomialis legionellosis jelentett esetszám	A használati meleg víz mintáinak csíraszámeloszlása (TKE/l)*			Maximum csíraszám (TKE/l)	Izolált szerotípusok**	A használati meleg víz hőmérséklete [°C]
			<10	10-1000	>1000			
			01	Budapest	1 (igazolt)			
04	Közép-Dunántúl		1	4	2	4,0.10 ³	1, 2, 3	25-53
08	Észak-Magyarország	1 (igazolt)	3	4	3	6,8.10 ³	1	42-47
14	Budapest	1 (igazolt)	0	2	8	3,4.10 ⁴	1, 2, 3	38-50
16	A Közép-Dunántúl	1 (igazolt)	2	3	1	1,2.10 ³	2, 3	31-50
	B Közép-Dunántúl		0	0	5	3,6.10 ⁴	2	30-54
17	Közép-Dunántúl		3	2	3	1,8.10 ³	2	32-61
18	Közép-Dunántúl	1 (igazolt)	7	1	0	5,0.10 ¹	2	29-55
19	Észak-Alföld	13 (feltételezhető)	0	0	18	5,5.10 ⁴	1, 2, 3	32-54
22	Budapest	2 (feltételezhető)	0	5	7	1,8.10 ⁶	1, 2, 3	33-52
27	Budapest	1 (igazolt)	0	1	13	1,2.10 ⁴	1, 2	29-43
28	Budapest	4 (feltételezhető)	1	1	12	4,0.10 ⁴	1, 2, 3	25-45

30	Budapest	1 (igazolt)	0	6	2	5,0.10 ³	2, 3	39-47
31	Budapest	1 (feltételezhető)	1	1	5	2,0.10 ⁵	1	26-54
33	Nyugat-Dunántúl	1 (feltételezhető)	0	1	6	6,8.10 ⁴	1, 2	44-47
02	Budapest		0	0	7	6,2.10 ³	2, 3	45-49
03	Budapest		2	1	30	4,0.10 ⁵	1, 2, 3	23-47
05	Észak-Alföld		3	1	0	5,0.10 ¹	2	-
06	Budapest		8	0	0	-	-	42-61
09	Budapest		13	1	0	3,0.10 ²	2	25-63
10	Budapest		5	1	1	2,7.10 ³	1, 2, 3	40-46
11	Budapest		4	9	1	1,2.10 ³	1, 2, 3	44-49
13	Dél-Alföld		16	0	0	-	-	26-57
26	Budapest		0	2	0	6,0.10 ¹	1, 2, 3	54

*Az első mintavételezés alkalmával

**1-*Legionella pneumophila* 1; 2-*Legionella pneumophila* 2-14; 3-*Legionella* species

TABLE I: Initial *Legionella* colonization and hot water temperature range of the investigated hospitals. Colonization is characterized as the number of samples in a CFU count category and the maximum CFU count value during the first sampling

Code	Region	Reported cases of nosocomial legionellosis	Colony count distribution in the hot water samples (CFU/L)*			Maximum count (CFU/L)	Isolated serotypes**	Hot water temperature [°C]
			<10	10-1000	>1000			
01	Budapest	1 (confirmed)	0	0	9	1.6.10 ⁴	1, 2, 3	36-49
04	Central Transdanubia		1	4	2	4.0.10 ³	1, 2, 3	25-53
08	Northern Hungary	1 (confirmed)	3	4	3	6.8.10 ³	1	42-47
14	Budapest	1 (confirmed)	0	2	8	3.4.10 ⁴	1, 2, 3	38-50
16	A Central Transdanubia	1 (confirmed)	2	3	1	1.2.10 ³	2, 3	31-50
		B	0	0	5	3.6.10 ⁴	2	30-54
17	Central Transdanubia		3	2	3	1.8.10 ³	2	32-61
18	Central Transdanubia	1 (confirmed)	7	1	0	5.0.10 ¹	2	29-55
19	Northern Great Plain	13 (presumptive)	0	0	18	5.5.10 ⁴	1, 2, 3	32-54
22	Budapest	2 (presumptive)	0	5	7	1.8.10 ⁶	1, 2, 3	33-52
27	Budapest	1 (confirmed)	0	1	13	1.2.10 ⁴	1, 2	29-43
28	Budapest	4 (presumptive)	1	1	12	4.0.10 ⁴	1, 2, 3	25-45
30	Budapest	1 (confirmed)	0	6	2	5.0.10 ³	2, 3	39-47

31	Budapest	1 (presumptive)	1	1	5	2.0.10 ⁵	1	26-54
33	Western Transdanubia	1 (presumptive)	0	1	6	6.8.10 ⁴	1, 2	44-47
02	Budapest	0	0	0	7	6.2.10 ³	2, 3	45-49
03	Budapest	0	2	1	30	4.0.10 ⁵	1, 2, 3	23-47
05	Northern Great Plain	0	3	1	0	5.0.10 ¹	2	-
06	Budapest	0	8	0	0	-	-	42-61
09	Budapest	0	13	1	0	3.0.10 ²	2	25-63
10	Budapest	0	5	1	1	2.7.10 ³	1, 2, 3	40-46
11	Budapest	0	4	9	1	1.2.10 ³	1, 2, 3	44-49
13	Southern Great Plain	0	16	0	0	-	-	26-57
26	Budapest	0	0	2	0	6.0.10 ¹	1, 2, 3	54

*On the 1st sampling occasion

**1-*Legionella pneumophila* sg. 1; 2-*Legionella pneumophila* sg. 2-14; 3-*Legionella* species

Mintavétel

A vizsgálat ideje alatt 799 vízmintát vettünk a 23 kórház ivóvízhálózatából (n=163) és használatimelegvíz-hálózatából (n=636). Az épületen belüli mintavételi pontok kiválasztásánál, követve az EWGLI (European Working Group for Legionella Infections) ajánlását (25) törekedtünk a teljes hálózat jellemzésére (használatimelegvíz-tárolók, visszatérő ágak, hálózati végpontok mintázása, beleértve a zuhanyzókat és a vízcsapokat is). Amennyiben a mintavételre az után került sor, hogy a kórházból nosocomialis legionellosis esetet jelentettek, a mintavétel kiterjedt a betegek által használt hálózati végkifolyókra is (2). A vízmintavétel az ISO 5667-5:2006 (26) és az ISO 19458:2006 (27) szabvány előírásai szerint, égetés nélkül, egyperces kifolyatás után történt. A mintát a maradék szabad klór közömbösítése érdekében 0,1% Na₂S₂O₃-tartalmú steril üvegbe vettük, és azonnal a laboratóriumba szállítottuk. A vízhőmérséklet mérésére kalibrált elektromos hőmérőt (testo-735, Testo, Lenzkirch, Németország) használtunk.

Mikrobiológiai vizsgálat

A vízminták vizsgálata a *Legionella* spp. kimutatására az ISO 11731-2:2004 szabvány szerint tenyésztéses technikával történt (28): a vízmintákból 100 ml-t koncentráltunk vákuumszűréssel 0,45 µm pórusátmérőjű fekete cellulóz-nitrát membránszűrőn (Sartorius Stedim Biotech Ltd., Göttingen, Germany). A vízben található háttér-mikrobióta visszaszorítása érdekében a szűrést követően a membránszűrőt öt percig kezeltük 20 ml savas pufferrel (pH 2,2). A membránszűrőt GVPC táptalajra helyeztük (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Egyesült Királyság), majd a lemezeket 36±2 °C-on 10 napig inkubáltuk (leolvasás a 3., az 5. és a 10. napon történt sztereomikroszkóppal).

A feltételezett *Legionella* spp. telepeket cisztein-auxotrófiájuk megállapítására továbboltottunk párhuzamosan ciszteintartalmú és -mentes BCYE táptalajra (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Egyesült Királyság). A tenyészetek 36±1 °C-on 2 napig inkubáltuk. A feltételezett legionellákat szeroagglutinációval azonosítottuk (*Legionella* latexteszt, Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Egyesült Királyság). A teszttel a *Legionella pneumophila* 1 szerotípusa és 2-14 szerocsoportja, valamint 7 egyéb, nem pneumophila *Legionella*-faj különíthető el. A víz legionellakonzentrációjának megadása literenkénti telepképző egységben történt (TKE/l), így a módszer kimutatási határa 10 TKE/l volt.

Adatkezelés és statisztikai elemzés

Csak olyan jól jellemzett használatimelegvíz-rendszerek kerültek a vizsgálatba, amelyek esetében a vízmintavétel a hálózatok reprezentatív pontjairól történt. Egyes rendszereket több alkalommal mintáztunk, ilyen esetekben csak az első vizsgálat eredményei kerültek az elemzésbe (289 meleg- és 79 hidegvíz-minta). A végponti baktériumszűrőkkel ellátott vízcsapokból származó mintákat kizártuk (n=2).

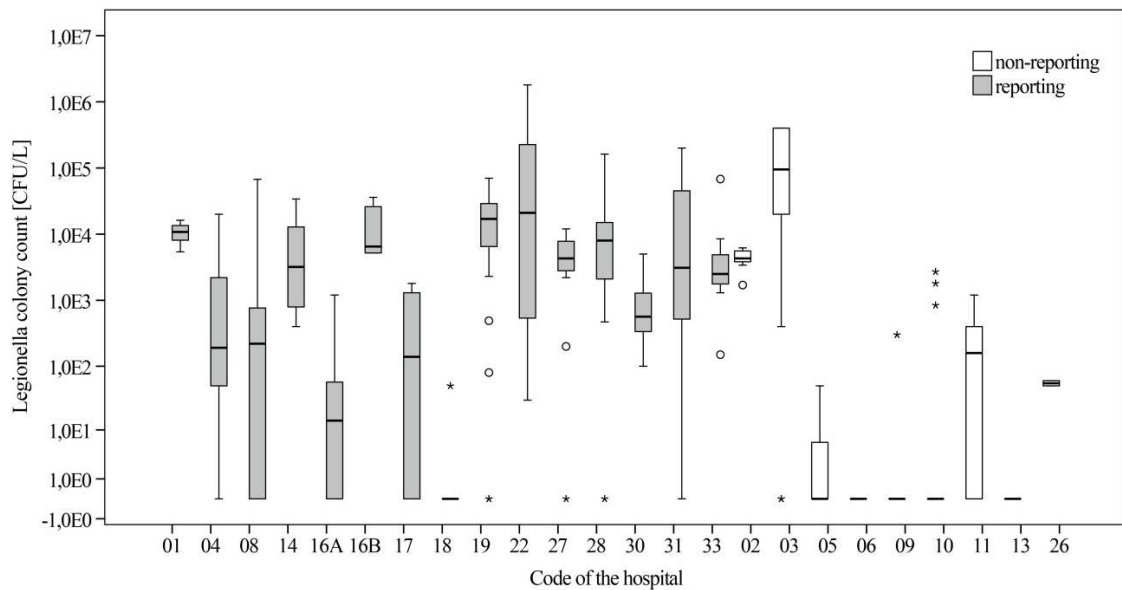
Első alkalommal a mintavétel normális üzemmenet mellett történt; a legionellakolonizáció csökkentése érdekében végrehajtott intézkedések – amennyiben azokra szükség volt – csak az első pozitív eredmény után történtek. A további mintavételezések alkalmával vett minták beavatkozás utáni mintáknak számítottak (n=347).

A statisztikai elemzéseket SPSS programmal végeztük (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Ahol lehetséges volt, a változókat dichotomizáltuk. Mann–Whitney- (MW) és Kruskal–Wallis- (KW) próbákat alkalmaztunk a legionellák csíraszámának összehasonlítására, kettő (MW) vagy több (KW) egymástól független csoport esetén. Különböző csoportok *Legionella* faji összetételének vizsgálatára Chi²-próbát alkalmaztunk. A szennyezettség arányának összehasonlítására a mért változókra kiszámoltuk az esélyhányadost (EH) 95%-os konfidencia-intervallummal (KI). Az egyváltozós elemzés szignifikáns és kváziszignifikáns, valamint az MW-próba erősen szignifikáns eredményt adó tényezőit többváltozós logisztikus regressziós elemzésbe vontuk.

Eredmények

Legionellakolonizáció

A vizsgált kórházak használatimelegvíz-rendszerének 92%-ából izoláltunk *Legionella* spp.-t, mindössze két rendszer nem volt kolonizált (2. és 13. sz. kórház) (1. táblázat). 18 kórház esetében a minták több mint fele pozitív volt; a minták csíraszám a rendszerek 75%-ában haladta meg a közegészségügyi határértéket jelentő 1000 TKE/l-t, ami kiterjedt kolonizációra utal (1. ábra). A kórházak 29%-ában a minták csíraszám meghaladta az azonnali beavatkozási határértéket (10⁴ TKE/l).



1. ábra. Az első mintavétel alkalmával vett kórházi használatimelegvíz-minták legionellacsíraszám-értékei. A téglalap az alsó és a felső kvartiliseket jelzi, a medián fekete vonallal ábrázolt. A hibavonal a minimum és maximum értékeket mutatja (a kiugró értékeken kívül). A mintaszámok létesítményenként: $n_{01}=9$, $n_{02}=7$, $n_{03}=33$, $n_{04}=10$, $n_{05}=4$, $n_{06}=8$, $n_{08}=15$, $n_{09}=14$, $n_{10}=14$, $n_{11}=14$, $n_{13}=16$, $n_{14}=12$, $n_{16A}=8$, $n_{16B}=5$, $n_{17}=10$, $n_{18}=12$, $n_{19}=26$, $n_{22}=11$, $n_{26}=2$, $n_{27}=17$, $n_{28}=17$, $n_{30}=8$, $n_{31}=7$, $n_{33}=7$, összesen=286.

Figure 1. Legionella CFU counts detected in the hot water samples of the hospitals on the first sampling occasion. The box indicates the upper and lower quartiles, with median shown as a black line. Error bars show the minimum and maximum value (excluding outliers). Sample numbers by facility: $n_{01}=9$, $n_{02}=7$, $n_{03}=33$, $n_{04}=10$, $n_{05}=4$, $n_{06}=8$, $n_{08}=15$, $n_{09}=14$, $n_{10}=14$, $n_{11}=14$, $n_{13}=16$, $n_{14}=12$, $n_{16A}=8$, $n_{16B}=5$, $n_{17}=10$, $n_{18}=12$, $n_{19}=26$, $n_{22}=11$, $n_{26}=2$, $n_{27}=17$, $n_{28}=17$, $n_{30}=8$, $n_{31}=7$, $n_{33}=7$, $n_{total}=286$,

Az első mintavételek alkalmával a használatimelegvíz-minták 70%-a ($n=286$), az ivóvízminták 38%-a ($n=78$) volt pozitív legionellákra nézve (a medián $1,2 \times 10^3$ TKE/l és 0 (<10) TKE/l volt). Az ivóvíz legionella-csíraszámja szignifikánsan alacsonyabb volt; a használatimelegvíz-minták 51%-ának, az ivóvízminták 6%-ának csíraszámja haladta meg a közegészségügyi határértéket. A legnagyobb mért csíraszámok mind az ivóvíz- mind a használatimelegvíz-rendszerekben meghaladták a 10^6 TKE/l értéket. Az épületbe bejövő ivóvíz esetén, ahol mintavételezésre lehetőség volt, legionellák nem voltak jelen kimutatható koncentrációban. A használatimelegvíz-tározók ($n=15$) 60%-a volt kolonizált legionellákkal, a csíraszám 30%-uk esetében meghaladta az 1000 TKE/l-t.

A kritikus kockázatú pontokon ($n=103$), például az intenzív terápiás, a hematológiai vagy a transzplantációs osztályokon vett használatimelegvíz-minták csíraszámértékei nem különböztek a többi kórházi mintáéitól ($n=183$): a minták 66%-a volt pozitív legionellákra

nézve; a medián csíraszámuk sem különbözött (1300 és 1070 TKE/l a magas kockázatú és az egyéb pontokon, MW $p=0,797$).

A melegvíz-mintákból a *L. pneumophila* faj tenyésztett ki leggyakrabban. A legvirulensebb szerotípus, a *L. pneumophila* 1-es szerotípusa a pozitív minták egyharmadában volt jelen (87/201). Egyéb szerotípusok (*L. pneumophila* 2-14) a minták 69%-ából voltak kimutathatók. A nem *L. pneumophila* fajok (további azonosítás nem történt) a minták 23%-ában voltak jelen. Tapasztalataink szerint általában több típus kolonizált egy hálózatot. A hidegvíz-minták esetén a *L. pneumophila* 1, 2-14 és az egyéb *Legionella* speciemek megoszlása a használati meleg vízével megegyezett.

Befolyásoló tényezők

Víz hőmérséklet

Az első mintavételkor szinte valamennyi vizsgált intézményben a kifolytatott használatimelegvíz-minták hőmérséklete ($n=210$) kritikusan alacsony volt, a medián hőmérséklet $44\text{ }^{\circ}\text{C}$ -nak bizonyult, és a felső kvartilis is $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt maradt ($49\text{ }^{\circ}\text{C}$). Mindössze a minták 4%-ának hőmérséklete érte el a nemzetközi ajánlások szerinti $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ot. A kilenc minta közül mindössze egy $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ feletti hőmérsékletű vízminta volt pozitív legionellákra nézve (20 TKE/l), miközben az $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatti minták 75%-a pozitív volt, és 59%-ának a csíraszám meghaladta a közegészségügyi, 1000 TKE/l-es határértéket. A különbség szignifikáns volt ($EH=23,5$, $p=0,003$). Mivel a legtöbb kórház esetében a használatimelegvíz-termelő hőmérséklete $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ alá volt állítva, és a vízminták igen kis hányadának hőmérséklete haladta meg ezt az értéket, az $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ feletti hőmérséklet lehetséges védő hatását is megvizsgáltuk. Eredményeink alátámasztották, hogy az $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ feletti hőmérséklet is csökkenti a kolonizáció arányát ($EH=6,9$, $p=0,0001$).

A fogyasztói végpontokon a használati meleg víz hőmérsékletét az épületre menő (beállított) víz hőmérséklet és a rendszeren belüli hőmérsékletesés határozza meg. A vizsgált kórházak többségében, az épületre menő víz hőmérséklete $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -nál alacsonyabb volt; mindössze 3 kórház esetében haladta meg ezt az határt. A használatimelegvíz-rendszeren belüli hőmérsékletesés (az épületre menő és a legtávolabbi ponton mért használati meleg víz hőmérsékletének különbsége) a rendszerek 75%-ában meghaladta a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ot, ami a cirkuláció alacsony hatásfokára és pangó szakaszok jelenlétére utal. Két kórházban a mért hőmérsékletkülönbség kiugróan magas volt ($30\text{ }^{\circ}\text{C}$ felett).

Az ivóvíz hőmérséklete öt kórház esetében meghaladta a 20 , kettőben a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ot. Egy kórház (1. sz. kórház) egyik szárnyában az ivó- és a használati meleg víz hőmérséklete

megegyezett (30-32 °C). A vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy a rekonstrukciós munkálatok során az ivóvíz- és a használatimelegvíz-hálózatot véletlenül összekötötték egymással.

Műszaki tényezők

Általában feltételezhető, hogy az épület jellemzői befolyásolják a vízhálózat kolonizációját. Megvizsgáltuk az épület és a vízhálózat korának, az épület méretének (emeletek száma), a használatimelegvíz-rendszer összetettségének (egy épület/több épület) és a hőközpont helyének (az adott épületen kívül vagy belül) hatását.

A vizsgált kórházak többsége (17/22) 30 évnél idősebb volt, 40%-át 1950 előtt építették (2. táblázat). A várt és az előzetes eredményekkel ellentétben, mind a legionellákra pozitív minták aránya, mind a legionella-csíraszámok mediánja magasabb volt az újabb (2000 után épült) épületekben (EH=2,4, p=0,032). Ezeket az eredményeket azonban torzíthatja az új épületek alacsony száma.

A pozitív minták hányada arányosan nőtt az épület emeleteinek számával (KW, p=0,001), de egyes alacsony épületekben is komoly legionellaszennyezettséget állapítottunk meg. A földszintes és az egyemeletes épületek gyakran hagyományos pavilonrendszerűek voltak, amelyek nagy területen fekvő kórházstruktúra részei. A hosszabb és összetettebb vízhálózat lehet felelős a kolonizáltság különbségéért: ha több épület osztozik egy használatimelegvíz-hálózaton, mind a pozitív minták aránya, mind a csíraszám magasabb (EH=2,9, p=0,0001).

Az ivóvíz eredete is befolyással lehet a kolonizáció mértékére, mivel az ivóvíz mikrobiótája jelentősen különbözik az egyes vízforrások esetében. Rétegvíz eredetű ivóvízellátás esetén a kórházi ivóvízhálózatból vett vízminta kisebb eséllyel tartalmazott legionellákat a kimutatási határ felett. Mind a pozitív minták aránya, mind a legionellák csíraszámja szignifikánsan magasabb volt a parti szűrésű és a karsztvíz eredetű vízminták esetén a rétegvízhez képest (EH=9,2, p=0,004 és MV, p=0,01, sorrendben).

A használatimelegvíz-minták esetében az eredmény hasonló volt: a legmagasabb legionella-csíraszámokat a parti szűrésű vízből vett mintákból mértük, de a karsztvíz eredetű minták csíraszámja sem különbözött szignifikánsan. A rétegvíz eredetű melegvíz-minták (n=63) csíraszámja szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a másik két csoporté (EH=3,2, p=0,0001). A rétegvíz eredetű mintákat további két csoportra osztottuk annak alapján, hogy közműves ivóvízhálózatból vagy saját kútból származott a vízminta; a legionella-csíraszám szignifikánsan alacsonyabb volt az előbbi csoportban (MW p<0,001).

A víz eredetének megfigyelt hatása független volt a vízkezeléstől, beleértve a vízfertőtlenítő szer alkalmazását vagy annak hiányát. Egyéni vízkezelést egyetlen kórház esetén sem alkalmaztak. Míg 19 kórház ivóvízellátását fertőtlenített (klórozott) ivóvízzel biztosították, addig 4 kórházét nem fertőtlenített ivóvízzel; a legionella-csíraszám szignifikánsan magasabb volt az első esetben (MW, $p=0,0001$).

Az ivóvíztárolás ténye (három kórházban) nem emelte sem a pozitív minták arányát, sem a legionellák csíraszámát; sem független tényezőként vizsgálva, sem az ivóvíz eredetével együtt elemezve.

Valamennyi vizsgált kórházban központilag állították elő a használati meleg vizet; vagy az épületen belül vagy azon kívül, de minden esetben a létesítmény területén (2. táblázat). Az utóbbit magasabb kockázatként azonosítottunk (EH=2,0, $p=0,012$). A primer hő előállítására 17 létesítmény területén gázkazánt használtak, hat kórház esetében pedig távhő biztosította a primer hőt. Annak ellenére, hogy mindkét típus esetében a használati meleg vizet hőcserélővel állították elő (azaz nem volt közvetlen kapcsolat a primer hő és az előállított használati meleg víz között) és az előállított víz hőmérséklete sem különbözött a két csoportban, a távhő esetében a legionella-csíraszám szignifikánsan magasabb volt (EH=6,1, $p=0,0001$). A legtöbb rendszerben a használati meleg vizet tárolták (92%), ami szintén növeli a legionellák kolonizációjának kockázatát, különösen akkor, ha több mint egy tárolót használnak, vagy a tárolt víz térfogata nagy (2. táblázat). A használatimelegvíz-tárolók fekvése és a tárolók kapcsolása szintén számottevő befolyásoló tényezőt jelentett (a vízszintes, párhuzamos tárolók képviselik a legnagyobb kockázatot). Mivel azonban az egyes csoportokban az esetek száma alacsony, ezeknek az eredményeknek csekély a gyakorlati jelentősége (2. táblázat).

II. TÁBLÁZAT. A vizsgált kórházak épület, vízellátás és vízhalózat jellemzői. Az adatokat kérdőíves felmérés és helyszíni szemle során gyűjtöttük. Az épületeket csoportosítottuk, hogy jelentettek, vagy nem jelentettek nosocomialis legionellosis esetet/eseteket a vizsgálati időszakban. A pozitív minták arányát az első mintavételezés eredményei alapján határoztuk meg.

Jellemző	Épületek gyakorisága (%)			Minták (<i>Legionella</i> pozitív/összes)
	Esetet jelentett	Esetet nem jelentett	Összesen	
Víz eredete				
Rétegvíz				31/63
Közműves ivóvízellátás	0	2	2	30/43
Saját kút	3	0	3	1/20
Karsztvíz	3	0	3	21/33
Parti szűrésű víz	9	7	16	148/190
Épületek száma				
1 épület	7	4	11	70/121
Több épület	8	5	13	130/165
Kórház építésének ideje				
1949 előtt	6	3	9	71/105
1950 és 1979 között	4	4	8	47/75
1980 és 1999 között	2	2	4	41/54
2000 után	3	0	3	40/48
Épületszerkezet				
Egyszerű (egyszárnyú)	4	2	6	44/66
Összetett (többszárnyú)	11	7	18	154/220
Emeletek száma				
0 - 1	1	0	1	11/11
2 - 3	2	0	2	9/23
4 - 6	8	8	16	122/188
≥ 7	4	1	5	58/64
Használati meleg víz előállítása				
Központi – épületen belül	7	7	14	106/163
Központi – épületen kívül	8	1	9	93/119
A használatimelegvíz-termelés primer hőforrása				
Gázkazán a helyszínen	11	7	18	137/217
Távhő (víz vagy gőz)	4	2	6	63/69
A használati meleg víz hőmérsékletének csökkenése a rendszeren belül (1. mintavétel)				
≤ 5 °C	2	3	5	16/16

6-10 °C	1	1	2	30/51
> 10 °C	12	4	16	153/215
Használatimelegvíz-tározók száma				
0	1	1	2	7/7
1	4	3	7	55/60
>1	10	3	13	94/115
Tárolt használati meleg víz térfogata				
< 2,5 m ³	4	4	8	40/49
≥ 2,5 m ³	10	2	12	109/126
Használatimelegvíz-tározók helyzete				
Függőleges	10	5	15	99/123
Vízszintes	4	1	5	37/38
Használatimelegvíz-tározók kapcsolása				
Soros	3	1	4	22/39
Párhuzamos	6	2	8	56/60
Használati meleg víz hőmérséklete (mintaszám, 1. mintavétel)				
≤ 55 °C	119	82	201	150/201
> 55 °C	4	5	9	1/9
Használati meleg víz hőmérséklete (mintaszám, 1. mintavétel)				
≤ 50 °C	102	74	176	139/176
> 50 °C	21	13	34	12/34
Ivóvíz tárolása				
Igen	3	0	3	34/48
Nem	12	9	21	166/238

TABLE II: Characteristics of the building, water supply and distribution systems of the investigated hospitals. Data was collected by questionnaire survey and on-site investigation. Facilities that reported or not reported nosocomial legionellosis case(s) during the study period were confirmed. Rate of positive samples was calculated for the first sampling

Characteristic	Frequency (%) of buildings			Samples (positive for <i>Legionella</i> /all)
	Reported nosocomial legionellosis	Not reported nosocomial legionellosis	Total	
Source water				
Deep groundwater				31/63
Public network	0	2	2	30/43
Private well	3	0	3	1/20
Karstic water	3	0	3	21/33
Bank filtration	9	7	16	148/190
Number of buildings				
1 building	7	4	11	70/121
More buildings	8	5	13	130/165
Age of the hospital building				
Before 1949	6	3	9	71/105
Between 1950 és 1979	4	4	8	47/75
Between 1980 és 1999	2	2	4	41/54
After 2000	3	0	3	40/48
Bulding structure				
Simple (one-wing)	4	2	6	44/66
Complex (multiple wings)	11	7	18	154/220
Number of floors				
0 - 1	1	0	1	11/11
2 - 3	2	0	2	9/23
4 - 6	8	8	16	122/188
≥ 7	4	1	5	58/64
Production of domestic hot water				
Centrally within the building	7	7	14	106/163
Centrally outside the building	8	1	9	93/119
Primer heat source for hot water production				
Gas furnace on premises	11	7	18	137/217
Transported hot water or steam	4	2	6	63/69

Temperature-drop within the in-building water distribution system (1 st sampling)				
≤ 5 °C	2	3	5	16/16
6-10 °C	1	1	2	30/51
> 10 °C	12	4	16	153/215
Number of hot water storage tanks				
0	1	1	2	7/7
1	4	3	7	55/60
>1	10	3	13	94/115
Volume of stored hot water				
< 2.5 m ³	4	4	8	40/49
≥ 2.5 m ³	10	2	12	109/126
Position of hot water storage tanks				
Vertical	10	5	15	99/123
Horizontal	4	1	5	37/38
Connection of the hot water storage tanks				
Linear	3	1	4	22/39
Parallel	6	2	8	56/60
Hot water temperature (number of samples, 1 st sampling)				
≤ 55 °C	119	82	201	150/201
> 55 °C	4	5	9	1/9
Hot water temperature (number of samples, 1 st sampling)				
≤ 50 °C	102	74	176	139/176
> 50 °C	21	13	34	12/34
Drinking water storage				
Yes	3	0	3	34/48
No	12	9	21	166/238

A kockázati tényezők többváltozós elemzése

A fenti vizsgálatok szignifikáns eredményt adó tényezőit (vagy a pozitivitás aránya vagy a legionellák csíraszama) többváltozós logisztikus regressziós elemzésbe vontuk (3. táblázat). A víz hőmérséklete volt a használati meleg víz esetében a legionella-csíraszám legfőbb meghatározója: 58,3-szeres az esélye, hogy egy vízminta pozitív, ha a hőmérséklete 50 °C alatt van (p=0,004). Annak ellenére, hogy az 55 °C védő hatása még jelentősebb, ezt az eredményt nem használtuk a többváltozós elemzésben az 55 °C feletti vízminták alacsony száma miatt. A több épületre kiterjedő használatimelegvíz-rendszer szintén növeli a

kockázatot (EH=27,3, p=0,042). A tárolt víz térfogata és az ivóvíz eredete (ha nem rétegvíz eredetű) szintén növelték a kolonizáció veszélyét, annak ellenére, hogy 95%-os konfidencia-intervallumon belül az eredmények nem voltak szignifikánsak (EH=26,7, p=0,055 és EH=28,0, p=0,067). Az egyváltozós vizsgálat eredménye szerint az újabb épületek (2000 után épültek) nagyobb valószínűséggel kolonizáltak, ez a – nyilvánvalóan torzító – összefüggés már nem volt megfigyelhető a többváltozós elemzésben.

III. TÁBLÁZAT. A *Legionella* spp. jelenlétével összefüggő prediktív változók hatásának meghatározása egy- és többváltozós logisztikus regresszióval. Azon változók kerültek a többváltozós logisztikus regressziós elemzésbe, amelyek szignifikáns összefüggésben voltak vagy a pozitív minták arányával egyváltozós logisztikus regresszióval, vagy a legionella-csíraszámmal Mann–Whitney-próbával vizsgálva.

Jellemző	Egyváltozós logisztikus regresszió EH (95% KI)	Többváltozós logisztikus regresszió EH (95% KI)
Víz eredete nem rétegvíz (karsztvíz és parti szűrésű víz)	3,2 (1,8-5,8) ¹	28,0 (0,7-990,5)
Épület építése ≥ 2000	2,4 (1,1-5,4) ³	0,6 (0,1-3,2)
Több mint egy épület közös használatimelegvíz-ellátással	2,9 (1,7-4,9) ¹	27,3 (1,1-659,5) ³
Összetett épületszerkezet (pl. több szárny)	1,0 (0,6-1,9)	-
Használati meleg víz hőmérséklete: < 50 °C	6,9 (3,1-15,2) ¹	58,3 (3,7-927,3) ²
Használati melegvíz hőmérséklete: < 55 °C*	23,5 (2,9-192,7) ²	-
Használati meleg víz előállítás az adott épületen kívül	2,0 (1,2-3,5) ³	0,4 (0,0-9,4)
Primer hő típusa: távhő	6,1 (2,5-14,8) ¹	5,7 (0,5-62,6)
Használatimelegvíz-tározók száma: > 1	0,4 (0,1-1,1)	-
Tárolt használati meleg víz térfogata ≥ 2,5 m ³ **	1,4 (0,6-3,5)	26,7 (0,9-764,0)

¹ p < 0,001, ²p < 0,005, ³p < 0,05

* Az 55 °C feletti minták alacsony száma miatt nem került bevonásra a többváltozós elemzése

**A Mann–Whitney-próbával elért erősen szignifikáns eredmény miatt került a többváltozós elemzésbe

TABLE III: Predictive variables associated with *Legionella* spp. presence as determined by univariate and multiple logistic regressions. Variables from that were found significantly associated with the rate of positive samples or *Legionella* CFU counts in Mann–Whitney univariate logistic regression tests were included in the multivariate analysis

Characteristics	Univariate regression OR (95% CI)	Multiple logistic regression (95% CI)
Source water other than groundwater (karstic and bank filtered water)	3.2 (1.8-5.8) ¹	28.0 (0.7-990.5)
Year of construction of the building \geq 2000	2.4 (1.1-5.4) ³	0.6 (0.1-3.2)
More buildings sharing the hot water network	2.9 (1.7-4.9) ¹	27.3 (1.1-659.5) ³
Complex building structure (multiple wings e.g.)	1.0 (0.6-1.9)	-
Temperature of the hot water samples: < 50 °C	6.9 (3.1-15.2) ¹	58.3 (3.7-927.3) ²
Temperature of the hot water samples: < 55 °C*	23.5 (2.9-192.7) ²	-
Hot water production outside of the building sampled	2.0 (1.2-3.5) ³	0.4 (0.0-9.4)
Production the primer heat energy: with district heating	6.1 (2.5-14.8) ¹	5.7 (0.5-62.6)
Number of hot water storage tanks: > 1	0.4 (0.1-1.1)	-
Volume of the stored hot water \geq 2.5 m ³ **	1.4 (0.6-3.5)	26.7 (0.9-764.0)

¹ p < 0.001, ² p < 0.005, ³ p < 0.05

* Not included in the multivariate analysis because of the low sample number of samples over 55 °C

** Included in the multivariate analysis because of the strong significant result by Mann-Whitney test.

A használati meleg víz előállítására szolgáló primer hő típusa – ami szintén egy nem várt befolyásoló tényező, mivel az közvetlenül nincs kapcsolatban az előállított használati meleg vízzel – a többi tényezővel együtt vizsgálva elvesztette szignifikáns hatását.

A kockázatkezelő beavatkozások hatása

A legtöbb kórház az első nem megfelelő eredmények után kockázatesökkentési beavatkozásokat indított. Az intézkedések a következő lehetőségek egyikére, vagy kombinációjára terjedtek ki: a használati meleg víz hőmérsékletének megemlése (egy alkalommal vagy folyamatosan), hőfertőtlenítés, a vízhálózat átalakítása vagy más, a rendszert érintő mérnöki beavatkozás, sokk- vagy folyamatos vegyszeres fertőtlenítés vagy végponti baktériumszűrők alkalmazása a magas kockázatú pontokon (4. táblázat).

IV. TÁBLÁZAT. A kockázatkezelő beavatkozások hatékonysága. Kockázatkezelő beavatkozásra általában az első pozitív minta után került sor (adott esetben). A hatékonyságra a közegészségügyi határértéket meghaladó minták arányából következtettünk.

Kód	Kockázatkezelő beavatkozás	Beavatkozás utáni minták (>1000 TKE/l/ összes minta)
01	Rendszer besabályozása	29/58
04	na	na
08	Rendszeres hőszokk, rendszer besabályozása	3/19
14	na	na
16	A Hőszokk	3/7
	B Hőszokk	4/6
17	Hőszokk	3/3
18	-	0/2
19	Hőszokk	5/5
22	Hőszokk	0/13
27	Hőszokk	18/61
28	Hőszokk	5/9
30	folyamatban	
31	Végponti szűrők, megemelt használatimelegvíz-hőmérséklet	6/6
33	na	na
02	Folyamatos vegyszeres fertőtlenítés (ClO ₂), rendszer besabályozása	0/27
03	Klór-dioxid, rendszer besabályozása	0/10
05	Hőszokk	0/4
06	na	6/7
09	na	na
10	na	4/34
11	na	na
13	na	na
26	na	na

na: nincs adat

TABLE IV: Efficiency of the risk management interventions. Risk management measures were usually performed after the first positive results (where applicable). Efficiency was characterized as the rate of samples over the public health limit value

Code	Risk management intervention	Post-intervention samples (above 1000 CFU/L/all)
01	System regulation	29/58
04	nd	nd
08	Regular heat-shock, system regulation	3/19
14	nd	nd
16	A Heat-shock	3/7
	B Heat-shock	4/6
17	Heat-shock	3/3
18	-	0/2
19	Heat-shock	5/5
22	Heat-shock	0/13
27	Heat-shock	18/61
28	Heat-shock	5/9
30	In progress	
31	POU filters, elevated hot water temp.	6/6
33	nd	nd
02	Continuous disinfection (ClO ₂), system regulation	0/27
03	Chlorine-dioxid, system regulation	0/10
05	Heat-shock	0/4
06	nd	6/7
09	nd	nd
10	nd	4/34
11	nd	nd
13	nd	nd
26	nd	nd

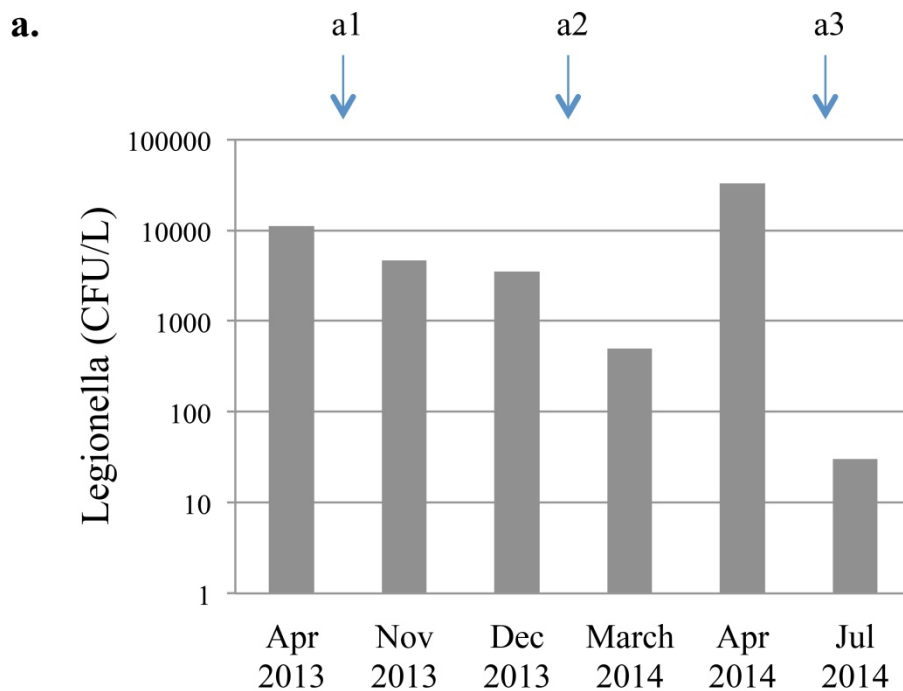
nd: no data

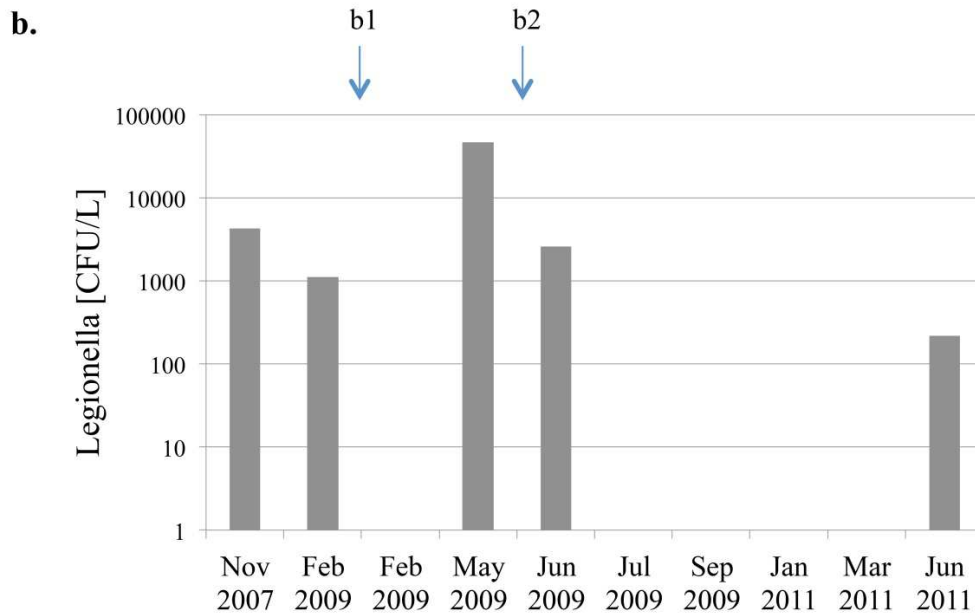
Összességében a beavatkozások hatékonysága egyértelműen pozitív volt: az első mintavételezés alkalmával vett vízminták (n=184) nagyobb valószínűséggel voltak legionellára nézve pozitívak, mint a többi minta (n=294) (70% és 56%; EH=1,8, p=0,001) és a legionella-csíraszámok is magasabbak voltak (MW, p<0,001). Bár a beavatkozások után a

közegészségügyi határértéket meghaladó minták aránya közel 40%-kal csökkent, még mindig a minták egyharmadának csíraszámát volt 1000 TKE/l felett. Az első (n=78) és a további (n=57) mintavételek során vett ivóvízminták legionella-csíraszámát nem különbözött (MW, p=0,299).

A meleg víz hőmérsékletének mediánja az első mintavétel után 7 kórházban volt magasabb, azonban mindössze egy kórházban érte el az 50 °C-ot (az adatot nem mutatjuk). Az 50 és az 55 °C feletti minták aránya megduplázódott (16%-ról 33%-ra és 4%-ról 9%-ra, sorrendben). A hőmérséklet mediánja nem változott (44 °C).

Nyolc kórházban végeztek hőszokk-fertőtlenítést (4. táblázat). Az eredményekből arra következtettünk, hogy a beavatkozás hatékonyan csökkentette a rendszeren belül a legionellák csíraszámát, azonban abban az esetben, ha nem ismételték meg rendszeresen, a hatása csak ideiglenes volt (2a. ábra). Egy létesítményben sikerrel alkalmaztak először sokk, majd folyamatos klór-dioxidos vegyszeres fertőtlenítést (2b. ábra). Mindkét intézkedés azonban csak akkor volt hatékony, ha azt a rendszer beállításával együtt alkalmazták.





2. ábra A kockázatkezelő beavatkozások hatása a 28. (a) és a 2. sz. kórházak (b) esetében. A nyilak a beavatkozások idejét jelzik. A 28. sz. kórházban hőfertőtlenítést végeztek 2013 októberében (a1) és 2014. februárban (a2). Később a használatimelegvíz-rendszert beszabályozták, és a használati melegvíz hőmérsékletét felemelték (a3). A 2. kórházban klór-dioxid alapú vegyszeres fertőtlenítést alkalmaztak, először sokkfertőtlenítésként (b1), majd folyamatosan adagolva (b2).

Figure 2. Efficiency of risk intervention measures in Hospital 28 (a) and Hospital 02 (b). Arrows indicate the time of interventions. In Hospital 28, heat shock disinfection was applied in October, 2013 (a1) and February, 2014 (a2). Hot water system was optimized and hot water temperature elevated subsequently (a3). In Hospital 02, chemical disinfection by ClO₂ was used, first as a shock treatment (b1), then continuously (b2).

Az egyetlen egyértelműen hatékony módszernek a legionellák eltávolítására a meleg vízből a végponti baktériumszűrők alkalmazása bizonyult. Három kórházban vezették be a baktériumszűrők alkalmazását (egy az első pozitív minta előtt, kettő utána). Mindössze egy szűrőn át vett minta (n=55) tartalmazott legionellákat ($3,0 \times 10^4$ TKE/l). Ez a kórház újrahaznosítható szűrőket használt, és a cserénél, valamint a fertőtlenítésnél nem tartották be a gyártó utasításait. A megfelelő alkalmazási gyakorlat bevezetése után valamennyi további minta negatív volt.

A nosocomialis legionellosis jelentő és nem jelentő kórházak összehasonlítása

A vizsgálat időtartama alatt 14 kórházból jelentettek feltételezett vagy bizonyosan nosocomialis legionellosis esetet vagy az első mintavétel előtt vagy utána. A megbetegedést

jelentő és nem jelentő kórházakat összehasonlítottuk annak érdekében, hogy azonosítsuk a fertőzés kialakulásához vezető lehetséges tényezőket. Néhány esetben a betegek a lappangási időben (a tünetek megjelenése előtti 2-14 napban) több kórházban is feküdtek; a vizsgálat során minden így szóba kerülő kórházat megbetegedést jelentőnek vettük a további elemzéseknél, függetlenül a járványügyi kivizsgálás eredményétől. Mind a pozitív melegvíz-minták (83% és 49%), mind az 1000 TKE/l feletti minták aránya (60% és 36%) és a legionella-csírászám mediánja is szignifikánsan magasabb volt az esetet jelentő kórházaknál ($2,7 \times 10^3$ és $0 (<10)$ TKE/l, MW, $p < 0,001$).

A legionellakolonizáció mértéke az esetet jelentő valamennyi kórházban hasonló volt, míg az esetet nem jelentő kórházak kolonizáltsága változatos volt: a nem kolonizálttól az erősen kolonizáltig terjedt. A legmagasabb mediánt egy olyan létesítményből mértük ($>10^5$ TKE/l), amely nem volt összefüggésbe hozható jelentett esettel.

A hidegvíz-minták legionella-csírászama nem különbözött a két csoport esetében (medián $0 (<10)$ TKE/l mindkét csoport esetében, MW $p=0,435$).

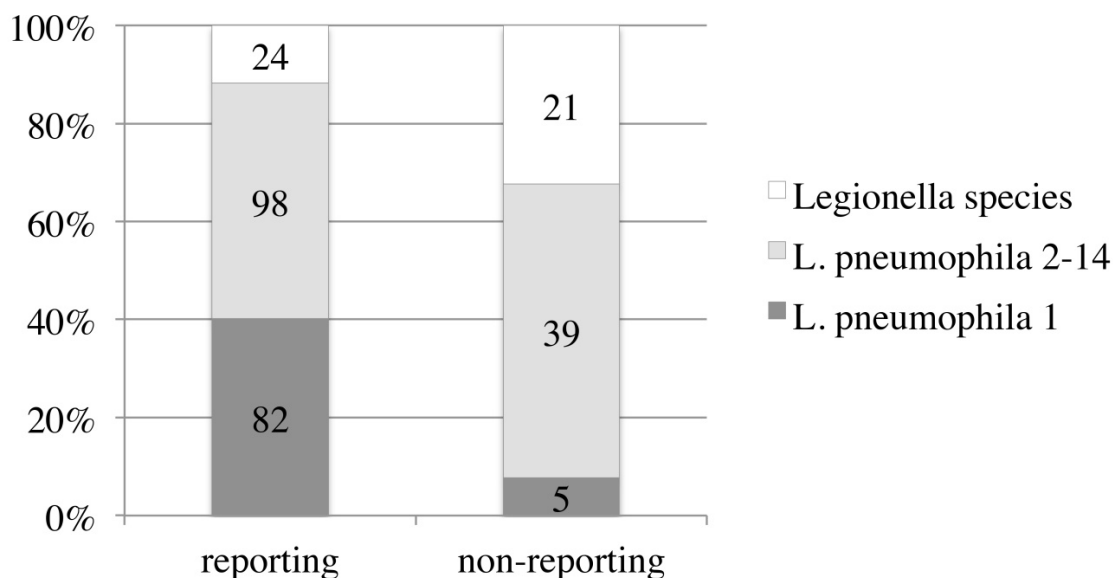
Annak érdekében, hogy feltárjuk a két csoport esetében a kolonizáció különbségének az okát, összehasonlítottuk – az előző vizsgálatok eredményei alapján – azokat a környezeti tényezőket, amelyek feltételezhetően befolyásolták a legionella-csírászámot.

Az esetet jelentő és nem jelentő kórházak épületjellemzőikben nem különböztek egymástól. Mindkét csoportban a legtöbb létesítmény 30 évnél idősebb volt. Érdekes, hogy mindhárom új, 2000 után épült kórház összefüggésbe volt hozható nosocomialis legionellosissal. Az épületek mérete és összetettsége, a használati meleg víz előállításának módja és a használati meleg víz tárolása megegyezett a két csoportban.

A többváltozós elemzésben szignifikáns vagy kváziszignifikáns paraméterek közül a használati meleg víz hőmérséklete hasonló volt az esetet jelentő ($42,9$ °C) és nem jelentő ($41,6$ °C) kórházak esetében (MW $p=0,442$). A víz eredete nem különbözött szignifikánsan (a minták 25% és 18% volt rétegvíz eredetű). Nem különbözött az olyan épületek aránya sem a két csoport között, amelyek használatimelegvíz-rendszere másik épületével közös volt (55% és 62%). Az egyetlen paraméter, amely különbözött a két csoport esetében, az a nagy térfogatú használatimelegvíz-tárolóval rendelkező rendszerek aránya ($>2,5$ m³), ami nagyobb volt az esetet jelentő kórházak között (71% és 33%).

Az izolált *Legionella* törzsek szerotípusának megoszlása azonban alapvetően különbözött a két csoport esetében (Chi²-próba, $p < 0,001$) (3. ábra). A nosocomialis fertőzést jelentő kórházak izolátumainak 40%-a *L. pneumophila* 1-es szerotípus volt, míg az esetet nem jelentő kórházakban ez az arány csak 8%-nak bizonyult. Ez az emberi megbetegedéssel leggyakrabban összefüggésbe hozható szerotípus, az esetet jelentő kórházak 86%-ából, a nem

jelentő kórházak 56%-ából volt kimutatható. Ez az arány 57% és 35% volt a *L. pneumophila* 2-14 szerocsoportra és 14% és 19% a nem pneumophila fajokra.



3. ábra A kórházi *Legionella*-izolátumok szerotípusmegoszlása a nosocomialis legionellosis esetet jelentő és nem jelentő kórházak esetében. A törzseket a kórházak ivóvíz- és használatimelegvíz-rendszeréből izoláltuk. A tipizálást latexagglutinációval végeztük.

Figure 3. Serotype distribution of *Legionella* isolates from hospitals reporting and not reporting nosocomial legionellosis incidents. Strains were isolated from hot and cold water samples from the hospitals' distribution system. Typing was performed by latex agglutination.

Megbeszélés

A felmérést megelőzően a magyarországi használatimelegvíz-rendszerek – beleértve az egészségügyi létesítményekét is – működtetése során nem irányult figyelem a legionellafertőzés kockázatára, és célzott kockázatkezelési beavatkozásokra sem került sor. A pozitív minták magas aránya egyértelműen ennek a helyzetnek a következménye. A tapasztalt prevalenciaarányok a korábbi vizsgálatok eredményeinek (12-90%) felső szegmensébe esnek (18, 29–35). A legtöbb hasonló mintaszámú, különböző földrajzi helyekről származó (Kanada, Tajvan, USA), publikált surveillance-vizsgálat, 60-70%-os kolonizáltsági arányt írt le (18, 31, 34). Annak a kutatásnak az esetében, amelyben a fertőzöttségi arány összehasonlítható a jelen vizsgálatával, a kórházak kiválasztása nem volt véletlenszerű (35).

Az egészségügyi ellátással összefüggő legionellosis jelentési aránya az utóbbi években kevesebb volt mint 1/1 millió lakos/év (9). A megfigyelt kolonizációs arány alátámasztja azt a feltételezést, miszerint a valós incidencia erősen alulbecsült. A vizsgálat időpontjában a

kockázatértékelés alacsony szintje és a környezeti monitoring hiánya miatt diagnosztikus vizsgálatokat rutinszerűen nem folytattak legionellák irányába. ²

Sok kórházban megfelelőek a körülmények a legionellák elszaporodásához: a létesítmények nagy része vagy nagy, összetett épület, vagy gyakran hagyományos „pavilon rendszerű”, amelyekben több, különböző időben épült, de gyakran száz évnél régebbi épület nagy területen elosztva helyezkedik el.

A használatimelegvíz-rendszer emiatt általában nagy kiterjedésű, elavult és a használatimelegvíz-tárolók is nagyméretűek. A rendszeren belüli nagy hőmérséklet-különbség vagy nem megfelelő cirkulációra (vagy egyes esetekben a cirkuláció hiányára) vagy alacsony áramlású és pangó részek jelenlétére utal. A használati melegvíz hőmérséklete általában szándékosan – energia- és költséghatékonysági okból és a vízkőképződés megakadályozása érdekében – alacsony (<45 °C). A vizsgált kórházak egyike sem felelt meg az európai ajánlásoknak, miszerint a tárolt használati meleg víz hőmérséklete legyen 60 °C-nál magasabb, a hőmérsékletesítés 5 °C-nál alacsonyabb, amiből az következik, hogy a használati meleg víz hőmérséklete a teljes rendszerben 55 °C felett van (36). Az alacsony kiindulási hőmérséklet miatt még az új és megfelelően szabályozott rendszerek sem kielégítően biztonságosak. A vizsgált kórházak közül a három legújabb (10 évnél fiatalabb a mintavétel időpontjában) is erősen szennyezett volt *L. pneumophila* 1-es szerotípussal, és mindháromból jelentettek is nosocomialis legionellosis esetet.

Valamennyi vizsgált kórházban a jelen felmérés alkalmával történt az első vizsgálat legionellák jelenlétére, mivel a rutin környezeti surveillance nem terjed ki erre a paraméterre. A vizsgálatot követő beavatkozások – amelyeket nosocomialis fertőzés jelentése után a járványügyi kivizsgálás részeként a népegészségügyi hatóságok követeltek meg, vagy felismert eset hiányában önkéntes alapon történtek – általában nem tudták eltávolítani a legionellákat a rendszerből, és csak akkor történt jelentős csíraszámcsökkenés, ha a különböző beavatkozási intézkedéseket együttesen alkalmazták. Leggyakrabban hőfertőtlenítést végeztek, amelynek azonban a hatékonysága általában alacsony (1-2 nagyságrend csíraszámcsökkenést ért el), és hatása átmeneti volt, ha más beavatkozás nélkül, önmagában alkalmazták. A hőfertőtlenítés költségigénye és a nehéz kivitelezhetősége mellett további akadályt jelent, hogy alkalmazása esetén a régebbi vezetékek gyenge műszaki

² A vizsgálati periódus után, 2015. novemberében megjelent az EMMI 49/2015 (XI./6.) rendelete a legionellák által okozott fertőzési kockázatot jelentő közegekre, illetve létesítményekre vonatkozó közegészségügyi előírásokról, amely az egészségügyi létesítményeket fokozott legionellafertőzési kockázatot jelentő létesítményeknek minősíti, és mint ilyenekre kockázatértékelési és a használati meleg víz tekintetében kötelező legionellavizsgálati kötelezettséget ró. Azon egyéb közegek – pl. ivóvíz – esetében is kötelező a vízvizsgálat, amelyek esetében a rendelet szerinti kockázatértékelés magas kockázatot állapít meg.

állapota miatt gyakoriak lehetnek a csőtörések. Egy létesítmény sikeresen alkalmazott folyamatos klór-dioxidos fertőtlenítést, annak ellenére, hogy az első vegyszeres sokkfertőtlenítés hatására nagymértékben megemelkedett a legionellák csíraszama a biofilm szerkezetében bekövetkezett változás miatt. A használati meleg víz hőmérsékletének emelése (legalább 50 °C a teljes rendszerben) szintén alacsonyabb csíraszámhoz vezetett.

A fenti beavatkozások csak azokban az esetekben voltak sikeresek, amikor a rendszer felülvizsgálatával, beállításával, szükség esetén a pangó szakaszok megszüntetésével és a cirkuláció optimalizálásával, szükség esetén a vízvezeték átépítésével is együtt jártak. A vízvezeték cseréje önmagában nem hatékony, mivel általában az az alapvezeték nem terjed ki, és ahogy a jelen eredmények is mutatják, kolonizáció viszonylag rövid idő alatt is kialakulhat.

Valamennyi egészségügyi intézmény fokozott fertőzési kockázatot jelentő létesítménynek számít a nem megfelelő immunállapotú betegek magas aránya miatt, azonban egyes osztályok még érzékenyebbek (pl. intenzív terápiás osztály, hematológia, transzplantációs osztályok). Jelen vizsgálat eredményei szerint nincs különbség a kritikus és az egyéb kórházi pontokon vett minták között. A végponti baktériumszűrőket általában a legkritikusabb pontokon kezdték alkalmazni. Ez bizonyult a leghatékonyabb és azonnal hatásos megelőző intézkedésnek abban az esetben, ha használatuk és cseréjük megfelelően történt.

A nosocomialis megbetegedésekkel összefüggésbe hozott kórházakban általában a használati meleg víz volt valószínűsíthető a fertőzés forrásaként. Ezekben a kórházakban mind a legionella-csíraszám, mind a *L. pneumophila* 1-es szerotípus előfordulási gyakorisága magasabb volt, mint a vizsgálat számára véletlenszerűen kiválasztott kórházak esetében. A *L. pneumophila* 1-es szerotípusát tartják általában a legvirulensebbnek, mivel ez felelős a felismert esetek többségéért. Azonban ezt az összefüggést torzíthatja az a tény, hogy a rutinszerűen alkalmazott klinikai vizeletvizsgálatok csak a *L. pneumophila* 1-es szerotípusának antigénjeit azonosítják.

Jelen vizsgálat nem talált olyan környezeti tényezőt, amely magyarázatot jelenthet erre az eltérésre. Számos paraméter befolyásolja ugyan a *Legionella* baktériumra pozitív minták arányát vagy a magas csíraszámot (mint pl. a sérülékeny ivóvízbázis; a használatimelegvíz-rendszer hossza és összetettsége), egyik sem különbözött az esetet jelentő és nem jelentő kórházakban. Még a használati meleg víz hőmérséklete is, amelyet a legionellakolonizáció legfőbb befolyásoló tényezőjeként azonosítottunk, hasonló volt a két csoport esetén. Feltételezésünk szerint valamennyi vizsgált kórház kockázatot jelent a megfelelő üzemelési

gyakorlat hiánya miatt, és sokszor véletlenszerű tényezők, mint pl. a kolonizáló törzs virulenciája, határozza meg a valós kockázatot.

Jelen vizsgálat a korábbi kutatások eredményeivel összhangban arra mutat rá, hogy az egészségügyi létesítmények használatimelegvíz-rendszerei a nosocomialis legionellosis komoly fertőzési forrásai lehetnek (32, 37). Ennek ellenére a tapasztalatok azt mutatják, hogy az üzemeltetés során még mindig nem számolnak a kockázattal, és a pozitív minták kézhezvétele utáni ad hoc intézkedések általában nem hatékonyak eléggé. Jelen vizsgálat eredményei alapján egy jogszabályi ajánlás készült egészségügyi létesítmények számára a megfelelő kockázatbecslési és kockázatkezelési intézkedések végrehajtására a legionellákra vonatkozóan, amelyeknek része a rendszeres környezeti monitoring is.³

Következtetések

A magyarországi egészségügyi létesítmények a mintavételek időpontjában a legionellákra vonatkozó kockázat figyelembevétele nélkül működtek, ami együtt jár azzal, hogy a használatimelegvíz-rendszerek üzemeltetése nem volt megfelelő. A használati meleg víz hőmérséklete részben a vízkövesedés megakadályozása és energiahatékonysági okok miatt, részben a hálózaton belüli nem megfelelő áramlás miatt alacsony. Ez az alacsony hőmérséklet szélsőségesen magas kolonizáltsági arányokkal jár. A kolonizáltság foka gyakran magasabb is, mint a nemzetközileg elfogadott közegészségügyi beavatkozási határérték. Egyéb tényezők, mint a sérülékeny forrásból származó ivóvíz és a használatimelegvíz-rendszer összetettsége súlyosbítják a veszélyt. Bár a vízhálózat korát is kockázati tényezőként azonosítottuk, megfelelő kockázatkezelési intézkedések nélkül az új hálózatok is gyorsan szennyeződhetnek.

Azon kórházak esetében, ahonnan jelentettek nosocomialis legionellosist, mind a legionella-csíraszám, mind a virulens típusok aránya magasabb volt. Mindazonáltal jelen vizsgálatban nem tudtunk egyetlen olyan környezeti tényezőt sem azonosítani, ami magyarázná ezt az eltérést. A célzott eseti kockázatcsökkentő intézkedések általában nem voltak kellően hatékonyak a kolonizáció megszüntetése érdekében; szignifikáns csíraszámcsökkentés csak akkor volt elérhető, ha következetes és hosszú távú intézkedéseket alkalmaztak.

³ Ez az ajánlás képezte alapját az EMMI 49/2015 (XI./6.) rendeletének a *Legionella* baktériumok által okozott fertőzési kockázatot jelentő közegekre, illetve létesítményekre vonatkozó közegészségügyi előírásokról.

Jelen eredmények hívták fel a figyelmet a nemzeti szabályozás bevezetésének szükségességére; a rendszeres legionellamonitoring a kockázatbecslés és a kockázatkezelés bevezetése céljából elengedhetetlen Magyarország valamennyi egészségügyi létesítményében annak érdekében, hogy egy ez idáig alábecsült nosocomialis megbetegedés kockázatérzékelése növekedjen, és ezzel együtt csökkenjen a fertőzések valós száma.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők ezúton mondanak köszönetet az Országos Közegészségügyi Intézet (jelenleg Nemzeti Népegészségügyi Központ) Vízhigiénés Osztályának és a vizsgálatban részt vevő kórházak munkatársainak.

Nyilatkozat:

A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta, valamint hozzájárult a megjelenéshez.

Anyagi támogatás:

A vizsgálatok lefolytatásához szükséges anyagi támogatást részben az Európai Unió biztosította (GVOP-3.1.1-2004-05- 0517/3.0).

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek a tartalmat érintő érdekeltiségeik.

Szerzői munkamegosztás:

BZs, KM, VM: a hipotézisek kidolgozása

BZs, KM, KE, RE, SchSzA, VM: a vizsgálat lefolytatása

BZs, VM: statisztikai elemzések

BZs, VM: a kézirat megszövegezése

IRODALOM

REFERENCES

1. *Murder RR, Yu VL, McClure JK, et al.* Nosocomial legionnaires' disease uncovered in a prospective pneumonia study: Implications for underdiagnosis. *JAMA*. 1983;249:3184-3188. doi:10.1001/jama.1983.03330470024025
2. National Center for Epidemiology (OEK): Hungarian Guideline on Legionnaires' Disease and its Prevention. *Epinfo*. 2007;14.
3. VROM. The Netherlands Ministry of Housing. Modelbeheersplan Legionellapreentie in Lidingwater Distribution No. 16827, 2002
4. Legionnaires' Disease – A Guide for Employers. London. United Kingdom: Health and Safety Executive, 2004. <http://www.hse.gov.uk/pubns/iacl27.pdf> Elérve: 2018. 05. 12.
5. Ministère de la Santé et des Solidarités: L'eau dans les Établissements de Santé - guide technique, France, 2005 http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/eau_etabs/accueil.htm Elérve: 2018. 05. 12.
6. Deutscher Verein des Gas- und Wasserfaches: Arbeitsblatt W 551. Trinkwassererwärmungs- und Leitungsanlagen; Technische Maßnahmen zur Verminderung des Legionellenwachstums; Planung, Errichtung, Betrieb und Sanierung von Trinkwasser-Installationen. Deutscher Verein des Gas- und Wasserfaches, Germany, 2004
7. *Exner M, Kramer A, Lajoie L, et al.* Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities. *Am J Infect Control*. 2005;33:26-40. doi: 10.1016/j.ajic.2005.04.002
8. *Exner M, Hartemann P, Lajoie L.* Health-care facilities. In: Bartram J, Chartier Y, Lee JV, et al (eds.). *Legionella and the prevention of legionellosis*. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2007. p. 89-102. doi: 10.3201/eid1406.080345
9. ECDC: Legionnaires' disease in Europe, 2013, 1st Edition. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden, 2015. doi: 10.2900/203078
10. *García-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D, et al.* Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:915-921. doi:10.3201/eid0908.030337
11. *Fisher-Hoch SP, Bartlett CL, Tobin JO, et al.* Investigation and control of an outbreaks of legionnaires' disease in a district general hospital. *Lancet*. 1981;1:932-936.
12. *Meenhorst PL, Reingold AL, Groothuis DG, et al.* Water-related nosocomial pneumonia caused by *Legionella pneumophila* serogroups 1 and 10. *J Infect Dis*. 1985;152:356-364.
13. *Colville A, Crowley J, Dearden D, et al.* Outbreak of Legionnaires' disease at University Hospital, Nottingham. *Epidemiology, microbiology and control*. *Epidemiol Infect*. 1993;110:105-116.

14. *Knirsch CA, Jakob K, Schoonmaker D, et al.* An outbreak of *Legionella micdadei* pneumonia in transplant patients: evaluation, molecular epidemiology, and control. *Am J Med.* 2000;108:290-295. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00459-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00459-3)
15. *Berthelot P, Grattard F, Ros A, et al.* Nosocomial legionellosis outbreak over a three-year period: investigation and control. *Clin Microbiol Infect.* 1998;4:385-391. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.1998.tb00082.x>
16. *Visca P, Goldoni P, Luck PC, et al.* Multiple types of *Legionella pneumophila* serogroup 6 in a hospital heated-water system associated with sporadic infections. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2189-2196.
17. *Campins M, Ferrer A, Callis L, et al.* Nosocomial Legionnaire's disease in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:228-234.
18. *Stout JE, Muder RR, Mietzner S, et al.* Role of environmental surveillance in determining the risk of hospital-acquired legionellosis: A national surveillance study with clinical correlations. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:818-824. doi: 10.1086/518754
19. *Serrano-Suarez, A., Dellunde, J., Salvado, H. et al.* Microbial and physicochemical parameters associated with *Legionella* contamination in hot water recirculation systems. *Environ Sci Pollut Res Int.*, 2013, 20 (8) 5534-44. doi: 10.1007/s11356-013-1557-5
20. *Stout JE, Yu VL, Best MG.* Ecology of *Legionella pneumophila* within water distribution systems. *Appl Environ Microbiol.* 1985;49:221-228.
21. *Rogers J, Dowsett AB, Dennis PJ, et al.* Influence of temperature and plumbing material selection on biofilm formation and growth of *Legionella pneumophila* in a model potable water system containing complex microbial flora. *Appl Environ Microbiol.* 1994;60:1585-1592 .
22. *Zacheus OM, Martikainen PJ.* Occurrence of legionellae in hot water distribution systems of Finnish apartment buildings. *Can J Microbiol.* 1994;40:993-999.
23. *Straus WL, Plouffe JF, File TM Jr, et al.* Risk factors for domestic acquisition of legionnaires disease. Ohio Legionnaires Disease Group. *Arch Intern Med.* 1996;156:1685-1692. doi:10.1001/archinte.1996.00440140115011
24. *Arnow PM, Chou T, Weil D, et al.* Nosocomial Legionnaires' disease caused by aerosolized tap water from respiratory devices. *J Infect Dis.* 1982;146:460-467.
25. European Surveillance Scheme for Travel Associated Legionnaires' Disease and the European Working Group for *Legionella* Infections (EWGLI). European guidelines for control and prevention of travel associated Legionnaires' disease, http://www.ewgli.org/public_info/publicinfo_european_guidelines.asp Elérve: 2005. 07. 13.
26. ISO 5667-5:2006. Water quality - Sampling - Part 5: Guidance on sampling of drinking water from treatment works and piped distribution systems. Geneva, Switzerland: International Standard Organization.
27. ISO 19458:2006. Water quality - Sampling for microbiological analysis. Geneva, Switzerland: International Standard Organization.

28. ISO 11731-2:2004. Water quality - Detection and enumeration of Legionella - Part 2: Direct membrane filtration method for waters with low bacterial counts. Geneva, Switzerland: International Standard Organization.
29. Liu WK, Healing DE, Yeomans JT, et al. Monitoring of hospital water supplies for Legionella. *J Hosp Infect.* 1993;24:1-9. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(93\)90084-D](https://doi.org/10.1016/0195-6701(93)90084-D)
30. Patterson WJ, Hay J, Seal DV, et al. Colonization of transplant unit water supplies with Legionella and protozoa: precautions required to reduce the risk of legionellosis. *J Hosp Infect.* 1997;37:7-17. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(97\)90068-2](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(97)90068-2)
31. Yu PY, Lin YE, Lin WR, et al. The high prevalence of Legionella pneumophila contamination in hospital potable water systems in Taiwan: implications for hospital infection control in Asia. *Int J Infect Dis.* 2008;12:416-420. doi: 10.1016/j.ijid.2007.11.008
32. Sabria M, Modol JM, Garcia-Nunez M, et al. Environmental cultures and hospital-acquired Legionnaires' disease: a 5-year prospective study in 20 hospitals in Catalonia, Spain. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:1072-1076. doi: 10.1086/502346
33. Marrie T, Green P, Burbridge S, et al. Legionellaceae in the potable water of Nova Scotia hospitals and Halifax residences. *Epidemiol Infect.* 1994;112:143-150. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268800057502>
34. Alary M, Joly JR. Factors contributing to the contamination of hospital water distribution systems by legionellae. *J Infect Dis.* 1992;165:565-569.
35. Kool JL, Bergmire-Sweat D, Butler JC, et al. Hospital characteristic associated with colonization of water system by Legionella and risk of nosocomial Legionnaires' disease: a cohort study of 15 hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:798-805. doi: 10.1086/501587
36. Members of the European Surveillance Scheme for Travel Associated Legionnaires' Disease (EWGLINET) and the European Working Group for Legionella Infections (EWGLI): European Guidelines for Control and Prevention of Travel Associated Legionnaires' Disease. 2005.
37. Joly J, Alary M. Occurrence of nosocomial Legionnaires' disease in hospitals with contaminated potable water supply. In: Barbaree JM, Breiman RF, Dufour AP (eds.). *Legionella: current status and emerging perspectives.* American Society for Microbiology, Washington DC, USA, 1993. p. 39-40.

A HERPESZVÍRUS-FERTŐZÉSEK ÚJABB VONATKOZÁSAI NOVEL ASPECTS OF HERPESVIRUS INFECTIONS

TARCSAI KATALIN RÉKA, NAGY KÁROLY, ONGRÁDI JÓZSEF

Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Budapest

Semmelweis University, Institute of Medical Microbiology, Budapest

DOI: 10.29179/EgTud.2018.3-4/3-24

Összefoglalás:

A kilenc emberi herpeszvírus faj új rendszertani elnevezése magában foglalja az alcsalád megnevezését is. Genomjuk az alcsaládra jellemző konzervált régiókon kívül legalább egy gazdasejt-eredetű gént is tartalmaz, ami a koevolúció során került a vírusokba, és a lappangással, immunelkerüléssel kapcsolatos funkciókat kódol. Minden ember legalább egy herpeszvírus fajt hordoz életfogytiglan. A fertőzés forrását a gyakori tünetmentes vírusürítés miatt nehéz feltárni. Minden herpeszvírus sejtről sejtre is terjed, emiatt az antitesteket indukáló vakcinák hatástalanok. Az alfa-herpeszvírusok által termelt nem fertőző könnyű partikulák, valamint a sejtekből leváló exosomákba bekerülő reguláló hatású vírusfehérjék, nukleinsavak távoli sejtek működését is megváltoztathatják. A herpeszvírusok számos virális mikro-RNS képződését indukálják, valamint a sejtek mikro-RNS-termelésére hatva senyvesztő, daganatos, autoimmun folyamatokban vesznek részt, ugyanakkor antivirális kezelés támadáspontjai lehetnek. Részben biológiai, részben társadalmi hatások miatt ezeknek a vírusoknak a klinikai és járványtani jelentősége megváltozott. A herpes simplex vírus 2 (HSV-2) mellett egyre gyakoribb a HSV-1 által okozott súlyos genitális herpes, amely a sérült hámfelszínen a HIV-1-fertőzést segíti elő. A varicella-zoster vírusa (VZV) által okozott bárányhimlő 5 évesnél fiatalabbakban, az övsömör HIV-fertőzöttek körében súlyos lefolyásúvá vált. A cytomegalovírus (CMV) magzati idegrendszeri károsodásokat okozhat, immunszupprimált egyénekben (AIDS, szervátültetés) reaktiválódva CMV-betegséget vált ki. A HIV-1 és a CMV egymás szaporodását serkentik. A humán herpeszvírus (HHV)-6A és HHV-6B egymástól függetlenül az emberek közel egy százalékában integrálódva átöröklődik, ennek jelentősége nem ismert. A HHV-6A a HIV-fertőzést serkenti, a HHV-6B sejt- és szervátültetés során reaktiválódva önállóan vagy CMV- és HHV-7-reaktiválódással együtt halálos szisztémás fertőzést, encephalitis okozhat. A primer Epstein-Barr-vírus-fertőzés egyre inkább a szexuális élet kezdetére tolódik, heveny mononucleosis infectiosa kiváltásával. A B-lymphocytákban lappangva lymphomákat indukálhat, a HIV szaporodását serkenti. A HHV-8 elsősorban az AIDS-hez társuló Kaposi-

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY

HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett:

Submitted:

Elfogadva:

Accepted:

2018;62(3-4): 3-24.

2018. július 9.

9 July 2018

2018. július 23.

23 July 2018

Levelezési cím/Correspondence:

Dr. Ongrádi József

Semmelweis Egyetem,

Orvosi Mikrobiológiai Intézet

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

ongradi.jozsef@med.semmelweis-univ.hu

sarcomában lett gyakori, de más lymphomákban, gyulladós megbetegedésekben is társítványozó. Az Afrikában gyakori HHV-6A és HHV-8 behurcolása nagyszámú bevándorló által más kontinensekre megváltoztatja e vírusok járványtanát, az általuk okozott betegségek gyakoribbá válását eredményezve. A herpeszvírusok speciesszintű diagnosztikája szerológiai, antigén-, ill. nukleinsav-kimutatói módszerekkel megoldott. Elterjedőben van a multiplex polimeráz-lánreakcióval (mPCR) végzett kimutatásuk, illetve a kezelés sikerességének monitorozására a valós idejű PCR. A mellékhatásokat alig okozó acyclovir az alfa-herpeszvírusok és az EBV-fertőzés kezelésére, ill. megelőzésre kiváló, viszont a béta-herpeszvírusok ellen a ganciclovir, foscarnet, cidofovir használata korlátozott rendkívül toxikus mellékhatásaik miatt. Vakcina csupán a VZV-fertőzés megelőzésére létezik.

Kulcsszavak: koevolúció, integráció, immunelkerülés, reaktiválódás, transzaktiválás

Abstract:

Taxonomical designation of 9 human herpesvirus species refers to the subfamilies. Beside subfamily specific conserved regions, at least one gene hijacked from human through co-evolution is incorporated in all species, that play roles in latency and immune evasion. All human individuals carry at least one latent herpesvirus species lifelong. Frequent asymptomatic shedding makes tracing source of infection difficult. All herpesviruses spread from cell-to-cell, consequently vaccines inducing antibodies are insufficient. Non infectious light virus particles produced by alphaherpesviruses, as well as cellular exosomes containing regulatory viral proteins and nucleic acids might modulate distant cells. Interaction of viral and cellular mikroRNAs take part in debilitating, cancerous and autoimmune disorders, although they could serve as antiviral target molecules. Due to changing biological and societal effects, epidemiology and clinical importance of herpesviruses have been significantly altered lately. Herpes simplex virus 2 (HSV-2) is replaced in many genital infections by HSV-1; the damaged epithelial surface predisposes for HIV-1 infection. Varicella-zoster virus (VZV) induced chickenpox in children below 5 years of age, zoster in AIDS patients have become very severe lately. Cytomegalovirus (CMV) induces severe fetal neurological sequelae, its reactivation in immunocompromised individuals (e.g. AIDS, transplant recipients) elicits CMV disease. HIV-1 and CMV transactivate each other. Human herpesvirus (HHV)-6A and HHV-6B independently are carried as chromosomally integrated in nearly 1% of the population, its importance has not been understood. HHV-6A promotes HIV-1. Reactivation of HHV-6B along with CMV and HHV-7 induces systemic, fatal infection or encephalitis in transplant recipients. Primary Epstein-Barr virus (EBV) infection is delayed to the age of early sexual activity frequently eliciting mononucleosis infectiosa. Its latency in B lymphocytes contributes to lymphomagenesis and augments HIV replication. HHV-8 infection has become frequent in AIDS-associated Kaposi's sarcoma, and it seems to be a cofactor in other lymphomas and inflammatory diseases. Importation of both HHV-6A and HHV-8 into other continents by a large number of African immigrants will change their epidemiology and more frequent onset of specific diseases. Diagnosis of herpesvirus infections at species level is well established detecting antibodies, antigens and nucleic acids. Multiple polymerase chain reaction (mPCR) is economic. Real-time PCR is used to monitor efficacy of treatment. Acyclovir without significant side effects is applied in alphaherpesvirus and EBV infections, but usage of ganciclovir, foscarnet, cidofovir in betaherpesvirus infections is limited to their toxicity. Vaccine is available to prevent VZV infection, only.

Keywords: co-evolution, integration, immune evasion, reactivation, transactivation

Az emberi herpeszvírusok általános tulajdonságai

A herpeszvírusok családjába (*Herpesviridae*) sorolt kórokozók fajspecifikusak, és a gazda tulajdonságaival párhuzamosan változnak az ún. koevolúció során. Legősibbek a béta-herpeszvírusok (*Betaherpesvirinae*), legújabbak az alfa-herpeszvírusok (*Alphaherpesvirinae*). A felgyorsult környezeti és társadalmi változások, egyes orvosi beavatkozások gyökeresen megváltoztatták az ide tartozó emberi vírusok járványtanát és számos betegség lefolyását. Az okozott heveny kórképek jól ismertek. Kutatásuk arra irányul, hogy feltárják a herpeszvírusok szerepét akár szaporodás nélkül, részleges génkifejeződéssel okozott idült, senyvesztő megbetegedésekben. Más vírusokkal együttes fertőzésben kölcsönhatásaik jelentősen módosíthatják egymás biológiai hatásait, új tünetegyütteseket hozva létre.

I. TÁBLÁZAT: Emberi fertőzést okozó herpeszvírusok nevezéktana és csoportosítása

TABLE I: Taxonomy and classification of human herpesviruses

Herpesviridae			
Alcsalád és ICTV kód Subfamily and ICTV code	Jelenlegi hivatalos elnevezés Present official name	Korábbi hivatalos elnevezés és rövidítés Former official name and abbreviation	Köznapi elnevezés és rövidítés Common name and abbreviation
Alphaherpesvirinae			
X14112=NC_001806	Human alphaherpesvirus 1	Human herpesvirus 1 (HHV-1)	Herpes simplex vírus 1 (HSV-1)
Z86099=NC_001798	Human alphaherpesvirus 2	Human herpesvirus 2 (HHV-2)	Herpes simplex vírus 2 (HSV-2)
X04370=NC_001348	Human alphaherpesvirus 3	Human herpesvirus 3 (HHV-3)	Varicella-zoster vírus (VZV)
AF533768=NC_004812	Macacine alphaherpesvirus 1	Macacine herpesvirus 1 (McHV-1)	B-vírus; Herpesvirus simiae (McHV-1)
Betaherpesvirinae			
AY446894=NC_006273	Human betaherpesvirus 5	Human herpesvirus 5 (HHV-5)	Human cytomegalovirus (CMV)
X83413=NC_001664	Human betaherpesvirus 6A	Human herpesvirus 6, variant A (HHV-6A)	Human herpesvirus 6A (HHV-6A)
AF157706=NC_000898	Human	Human herpesvirus 6,	Human herpesvirus 6B (HHV-6B)

	betaherpesvirus 6B	variant B (HHV-6B)	
AF037218=NC_001716	Human betaherpesvirus 7	Human herpesvirus 7 (HHV-7)	Human herpesvirus 7 (HHV-7)
Gammaherpesvirinae			
AJ507799=NC_007605	Human gammaherpesvirus 4	Human herpesvirus 4 (HHV-4)	Epstein-Barr-vírus, type 1 (EBV-1)
DQ279927=NC_009334	Human gammaherpesvirus 4	Human herpesvirus 4 (HHV-4)	Epstein-Barr-vírus, type 2 (EBV-2)
AF148805=NC_009333	Human gammaherpesvirus 8	Human herpesvirus 8 (HHV-8)	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)

A herpeszvírus fajok legújabb hivatalos elnevezése tükrözi alcsaládba tartozásukat (I. táblázat) (1).

Valamennyi herpeszvírus azonos szerkezetű. Az ikozahedrális kapszidot körülvevő boríték felszínén lévő, vírusfajonként eltérő glikoproteinek legfontosabb feladata a célsejtek receptoraihoz való kötődés. A boríték nagyon sérülékeny, a külvilágban hamar tönkremegy, és ennek következtében a virion elveszti fertőzőképességét. A nukleokapszidban kettős szálú, lineáris DNS, strukturális fehérjék, enzimek találhatóak, további enzimek kódoltak. A nukleokapszid és a boríték közötti teret a tegument („paplan”) fehérjéi töltik ki, amelyek az újabb adatok szerint a vírusszaporodás és a gazdára nézve káros biológiai hatásaik szempontjából fontos funkciókat hordoznak. A genom 70-200 gént tartalmaz, amelyek jelentős része a herpeszvírus alcsoportokra jellemzően konzervált. Béta-herpeszvírusokban 14 génből álló külön blokk fordul elő. Minden herpeszvírus species genomjában legalább egy gazda eredetű gén található. Ezen vírusok szaporodása a sejtek pusztulásával jár (nekrózis). Egyes esetekben (pl. Roseolovírusok) programozott sejthalál (apoptózis) is lefolyhat (2). A sejtek közötti térbe kerülő partikulák mellett valamennyi herpeszvírusra jellemző, hogy sejtről sejtre terjednek, rejtve maradnak az immunrendszer vagy egyéb külső károsító tényezők hatása elől, pl. vérkészítményekben, váladékokban. Ez megnehezíti a fertőzés megelőzését vagy elpusztításukat (2).

Herpes simplex vírusok körében ismert, hogy a fertőzőképes virionok mellett ún. könnyű (light, L) partikulák is keletkeznek, amelyek módosult boríték- és tegumentfehérjékből állnak, nem fertőzőek (3). Szerepük hasonló lehet az eukaryota sejtek által termelt microvesiculák vagy exosomák funkcióihoz, amelyek sejteredetű molekulákat, többek között mRNS-, ill. mikro-RNS- (miRNS-) molekulákat tartalmaznak. Sok célsejthez kötődhetnek, a vér-agy gáton áthatolnak, a bennük lévő szabályozó hatású molekulákkal ezek

működését befolyásolják. A herpeszvírusok emellett fokozzák az exosomák termelődését. Akár a könnyű partikulák, akár a vírusok reguláló hatású molekuláit tartalmazó exosomák közvetítésével fertőzés nélkül is a herpeszvírusok számos sejt működését befolyásolhatják, amely egy újfajta regulációs mechanizmust jelent. Exosomákban továbbított herpes simplex vírus (HSV)-1-fehérjék latencia és encephalitis kialakulását segítik elő. Az Epstein–Barr-vírus (EBV) által indukált exosomák a daganatok mikro környezetében a citotoxikus T-sejtek pusztulását okozzák. A Kaposi-sarcomához társuló herpeszvírus (KSHV) miRNS-ét tartalmazó exosomák a daganatsejtek metasztázisát segítik. Cytomegalovírus (CMV) fertőzte hámsejtek exosomái átültetett szervek kilökődését mozdítják elő. Microvesiculákban teljes humán herpeszvírus (HHV)-6-partikulákat is kimutattak. Valamennyi herpeszvírus species exosomákon keresztül is elősegíti immunrendszert elkerülő képességüket (4). A könnyű partikulák és az exosomák valamennyi testfolyadékban és váladékban megtalálhatók, ezek közvetítésével kikerülhetnek a környezetbe, bejuthatnak más emberek szervezetébe. Egyelőre nem ismert, hogy ilyen recipiensekben milyen káros hatásokat hozhatnak létre. Arra vonatkozóan sincs tapasztalat, hogy milyen esetekben és milyen módon kell és lehet ezeket a képleteket ártalmatlanítani. A gyakorlati kutatások nagyon fontosak lennének annak érdekében, hogy többek között a nosocomialis fertőzések elősegítésében feltételezhető kofaktor szerepüket ki lehessen küszöbölni.

A sejtműködés szabályozásában rendkívül fontosak a miRNS-molekulák, amelyek a mRNS-molekulákhoz kötődve gátolják a fehérjeszintézist. Vírusfertőzés esetén termelődésük és funkcióik megváltozhatnak, sőt a víruseredetű miRNS-molekulákkal együttműködésben segíthetik elő a vírusok hatásait. A herpeszvírusok nagyszámú miRNS-molekulái elsősorban a latencia szabályozásában, az immunvédekezés gátlásában, a daganatok kialakulásában és a metasztázis-szóródásban, a HIV-1 aktiválásában, valamint magzati fertőzés esetén az idegrendszeri károsodásokban játszanak szerepet. Monitorozásuk prognosztikus értékű, sőt kezelési célpontok is lehetnek, illetve mesterséges miRNS-molekulákkal, mint lehetséges gyógyszerekkel, egyes vírusfunkciók gátolhatók (5).

Patogenezis

A herpeszvírusok friss, vírustartalmú testváladékkal terjednek. Behatolási kapu lehet a száj, a szem, a genitális, légúti vagy anális nyálkahártya. Congenitalis (pl. CMV) és újszülöttkori fertőződés (HSV), valamint vérátömlesztés vagy szövetátültetés (CMV, EBV) révén való terjedés is előfordul. Valamennyi herpeszvírusra jellemző, hogy egyes sejtek magjában extrakromoszomálisan a vírusgenom zárt, cirkuláris formában néhány vírusfehérjével együtt

episomát alkotva akár az élet végéig tünetmentesen megmarad. Minden ember legalább egy, de inkább több herpeszvírus species hordozója, vírusrezervoárnak tekinthető. Belső vagy külső hatásokra egyik vagy másik vírus aktiválódik. Az aktiválódás az egyes specierekre jellemző klinikai tünetekkel jár: rekurrens fertőzés jön létre. Esetenként a primer és rekurrens fertőzés eltérő tünetekkel járhat. A legtöbb primer fertőzés kisgyermekkorban történik és tünetmentes (kivéve a varicella-zoster vírusét, VZV) vagy enyhe. A késői (pl. serdülőkori) primer fertőzés vagy rekurrens fertőzés súlyosabb. Immunkárosodott egyénekben a lappangó herpeszvírusok könnyen aktiválódnak, opportunista fertőzéseket okoznak. Perzisztencia során az aktiválódott vírusok tünetmentesen ürülnek vérrel, nyállal, genitális váladékokkal, és fogékony embereket megfertőzhetnek. Ilyen esetekben a fertőzőforrás felderítése nehéz. A kismértékű vírustermelés a természetes immunitást ugyanúgy stimulálja, mint a normális baktériumflóra (6). Virionok képződése nélkül részleges génexpresszió is történhet, a géntermékek, akár RNS- vagy fehérjemolekulák, kóros biológiai hatásokat eredményezhetnek. A herpeszvírusok az emberi viroma részeinek tekinthetők, ami felveti a kérdést, hogy létezik-e a szervezetben normális vírusflóra (7).

A herpeszvírus fajok sajátosságai

Az emberi fertőzést okozó fajoknak (I. táblázat) nagyon eltérő az epidemiológiája, a kórokozó képessége, és ezek következtében a velük kapcsolatos orvosi és közegészségügyi, járványtani gyakorlat.

Alphaherpesvirinae alcsalád

Jellemző rájuk a gyors szaporodás sokféle sejttípusban, a fertőzött sejtek elpusztítása, élőben pedig lappangás, elsősorban az érzőidegdúcokban.

Simplexvirus nemzetség

Herpes simplex vírus 1 és 2

Mindkét vírus közvetlen érintkezéssel, nyállal, genitális váladékokkal terjed, sokszor tünetmentes vírusürítés eredményeként, amely tipikus perzisztens fertőzés. A HSV-1-fertőzés következménye ajakherpesz, ritkán gingivostomatitis, pharyngitis, conjunctivitis, hepatitis, encephalitis. A HSV-2 genitális herpeszt okoz, szövődményként urethritis, cervicitis, vizeletürítési képtelenség, anális fertőzés fordult elő. A trigeminalis, illetve a sacralis ganglionban lappangó vírusok neuralgiát váltanak ki. Főleg az orogenitális kapcsolat miatt az utóbbi évtizedekben a HSV-1 az urogenitális herpesz eseteinek 10-30%-áért, a HSV-2 pedig a nem genitális herpeszek 10-20%-áért felelős. A gyermekkori HSV-1-fertőzések során kialakuló antitestek mérséklék a HSV-2 szaporodását, hiányukban a primer HSV-2-fertőzés súlyos. Világszerte egyre gyakoribb a genitális herpesz, amely az újszülöttekre nézve is veszélyes, esetükben halálos encephalitist okozhat. Mikrosérülésekben mindkét HSV a bőrbe juthat. Egészségügyi dolgozók, köztük mentőápolók, fogorvosok nosocomialis fertőzését a HSV-1, a közösségben szerzett bőrherpeszt a HSV-2 okozza. Rekurrens fertőzést stresszállapotok váltanak ki, melyek következtében a primer fertőzés helyéhez közel hólyagsák keletkeznek, keratitis – főleg helyi szteroidkezelés során – alakulhat ki. HIV-fertőzöttekben tracheobronchitis, oesophagitis, pneumonia léphet fel opportunistá fertőzésként, csontvelő- vagy őssejtátültetést követően encephalitis jelentkezik. A HSV-1 és 2 korai géntermékei a HIV-1 szaporodását serkentik. A hólyagsák alatt sérült hámfelszín a HIV-1 számára behatolási kapu. A HSV-1 kofaktor lehet férfiak terméketlensége esetén, erythema multiforme, fogágygyulladás, idült, senyvesztő, idiopathiás neurológiai szindrómák, Alzheimer-kór, schizophrenia, dementia, epilepszia, sclerosis multiplex kialakulásában. A HSV-2 szerepét a méhnyakrák etiológiájában nem sikerült bizonyítani (8).

A hólyagsákból a vírusok kitenyészthetők, de a diagnosztikában már kevésbé alkalmazzák. A nukleinsavak kimutatására a PCR vált általánossá (9). Az antitestek kimutatása fajspecifikus. A szerokonverzió bizonyítása és encephalitis esetében az intrathecalis antitestek vizsgálata fontos. Az acyclovir alkalmas a kezelésre, a kiújulások megelőzésére, a magzati fertőzés kivédésére (10, 11). Vakcinát nem sikerült előállítani, mert a kiváltott magas antitestszint ellenére a vírusok sejtről sejtre terjedését nem akadályozzák meg.

A jövőben a citotoxikus, HSV-specifikus T-sejtek aktiválását kiváltó vakcina lesz talán alkalmazható.

Majomherpesz B vírus (Cercopithecine herpesvirus 1, korábban Herpesvirus simiae, majom B vírus)

A vírus rhesus és makákó majmok között testvadászaikkal tünetmentesen terjed. Kísérleti állatokból harapás, karmolás révén jut emberbe (zoonosis). Influenzaszerű tüneteket követően a központi idegrendszer károsodik, légzésbénulás a halálok. A vírus tenyésztése a legbiztonságosabb „biosafety level” (BSL) 4 laboratóriumban történhet. A szerológia a HSV-1/2 keresztreakáló antitestek miatt csak retrospektív. Gyorsdiagnosztika PCR segítségével lehetséges. Posztexpozíciós profilaxis nagy mennyiségű acyclovir, valaciclovir adásával lehetséges, de a letalitás így is 20% körüli. Megelőzés szempontjából specifikus kórokozótól mentes kísérleti állatállomány fenntartása, egyéni védőeszközök használata szükséges. Inaktivált vírus, gB vagy gD DNS-vakcinák által indukált magas antitestszint nem véd a fertőzés ellen (12).

Varicellovirus nemzetség

Varicella-zoster vírus (VZV, bárányhimlő-övsömör vírusa)

Ez a vírus a kórokozója a gyermekkori bárányhimlőnek (varicella) és a dorsalis ganglionból aktiválódva az övsömörnek (herpes zoster). Cseppfertőzéssel és a bőrhólyagsák bennékeivel terjed. A bárányhimlő szövődményeként *Staphylococcus aureus* vagy hemolizáló streptococcus okozta bőrfertőzés, cerebellaris ataxia, encephalitis, sepsis, pneumonitis, Reye-szindróma alakulhat ki. Transplacentaris fertőzés központi idegrendszeri, érzékszervi károsodásokkal járó congenitalis varicella szindrómát okoz. A latencia idején nincs tünetmentes vírusürítés. Az utóbbi évtizedben immunkompetens, 5 évnél fiatalabb gyermekekben a bárányhimlő incidenciája megemelkedett, esetenként súlyosabb lefolyással, és a halálozási arány is nőtt. Immunszupprimált egyéneknél a VZV reaktiválódása során új, életveszélyes klinikai képek jelentek meg. Szervtranszplantációkat követően pneumonia, akut májelégtelenséget, coagulopathia, HIV-fertőzöttekben disszeminált VZV-fertőzés alakulhat ki, akár bőrtünetek nélkül is. Óssejtátültetésben részesült gyermekek bárányhimlője súlyos cellularis immunszuppresszióval, kiütésekkel, tüdőgyulladással, DIC (disszeminált intravasculáris koaguláció) kialakulásával járhat, különösen szteroidkezelés idején. Ismeretlen háttér esetében malignitást kell keresni. A diagnosztika alapja a minden mintából végezhető PCR; a valós idejű PCR a legérzékenyebb. A szerológiai vizsgálatok, főleg immunkompromittált

betegek esetében, bizonytalanok. Kezelésre, illetve megelőzésre acyclovir, valaciclovir, famciclovir, súlyos esetekben IVIG (iv. immunglobulin) vagy VZV-immunglobulin (VZIG) alkalmazható. Közel két évtizede elérhető a vakcinálás. Az élő, gyengített, Oka törzsből származó oltóanyag gyermekeknek, fertőzés iránt fogékony, transzplantációra váró egyéneknek adható. Az oltás bevezetése óta jelentősen csökkent a megbetegedések száma, de az oltás ellenére kialakulhat ún. áttöréses, enyhe lefolyású betegség. Oltást követően három hónapig terhesség ne következzen be, illetve várandós személy ne kerüljön kapcsolatba oltott egyénnel! Bányahimlő és övsömör esetében a pörkösödés kialakulásáig a betegeket izolálni kell (13).

Betaherpesvirinae alcsalád

Jellemzőjük a szűk gazdaspecifitás, lassú szaporodás kevés sejtféleségben, perzisztencia az immusejtekben, nyálmirigyekben.

Cytomegalovirus nemzetség

Humán cytomegalovirus

Az emberi cytomegalovirus (HCMV) primer fertőzését követően perzisztencia alakul ki a CD34+ myeloid prekursor sejtekben, monocytákban, a nyálmirigyek és a vese epithelialis sejtjeiben, ahonnan a vírus aktiválódhat. TNF-alfa, adrenalin, prosztaglandinok, daganatellenes gyógyszerek, T-lymphocytá-ellenes antitestek elősegítik a vírus reaktivációját. A CMV a p53 tumorsuppresszor gén gátlásával a tumornövekedést serkentheti. A betegek életkilátásainak szempontjából fontos az elsődleges fertőzés és a reaktiválódás, illetve immunkompetens vagy más okból immunszuppresszált egyénben játszott szerepének elkülönítése. Az elsődleges transplacentaris fertőzés congenitalis cytomegalovirus-zárványtestes betegséget okoz. Perinatalis (cervixváladék), anyatej közvetítésével vagy az első életévben történt fertőzést követően hónapokig tartó tünetmentes vírusürítés zajlik. Serdülőkortól a CMV szexuális átvitele válik gyakorivá. Átvitel ritkán vérátömlesztéssel is lehetséges. Egészséges felnőtt primer CMV-fertőzése legtöbbször ismeretlen forrásból származik és tünetmentes. Esetenként mononucleosis infectiosa, hepatitis, Guillain–Barré-szindróma, immunológiai zavarok, meningoencephalitis, myocarditis, haemolyticus anaemia, kiütések is előfordulhatnak. A CMV jelentősége megnőtt az immunszuppresszált betegekben kialakuló életveszélyes klinikai képek miatt. A humorális immunitás nem véd a reaktiválódással szemben. Átültetett csontvelő, őssejt vagy szerv közvetíthet tünetmentes vagy mononucleosis infectiosa-szerű primer fertőzést, fiatalabb betegekben. A későbbi

életkorokban gyakoribb a látens vírus aktiválódása, a fertőzés szisztémássá válása, amely „CMV-betegség” néven ismert. Szövődményként bakteriális vagy gombás fertőzések, a legtöbb szerv gyulladása, elégtelensége alakulhat ki, akárcsak HIV-fertőzöttekben a hatékony antiretrovirális kezelés bevezetése előtt (főleg gastrointestinalis tünetek, vasculitis, hormonzavarok domináltak). Ezek magas halálozási arányhoz vezetnek. A CMV és HIV kölcsönösen aktiválja egymást, gyorsítva az AIDS előrehaladását (14).

A diagnosztika során a szerokonverzió gyermekkorban, immunszuppresszáltak körében, tervezett terhesség, illetve sejt- vagy szervátültetés előtt vizsgálandó. Szeronegatív recipiens számára szeronegatív donorból származó graft szükséges. Szeronegatív várandós személy rendszeresen ellenőrizendő. Mononucleosis infectiosa gyanújakor a heterofil antitestek hiánya észlelhető. Az IgM perzisztenciája, ill. reaktiváláskor újratermelődése miatt az alacsony aviditású IgG vizsgálata szükséges. A vírus congenitalis, perinatalis fertőzést követően, rekonvaleszcencia során, valamint immunszuppresszáltak váladékaiból kitenyészhető, azonosíthatók antigénjeik, illetve nukleinsavuk. Az antivirális kezelés hatásosságát vérben és liquorban a vírusok kópiaszámának mérésével monitorozzák, amely prognosztikus értékű.

Kezelésre, kemoprofilaxisra, ill. preemptív kezelésre ganciclovir, valganciclovir alkalmazható (10, 11). Foscarnet vagy cidofovir AIDS-betegek retinitisében alkalmazott, de az előbbi szerekre rezisztens vírusok ellen is használhatók. Vesetoxicitásuk, illetve a cidofovir esetleges teratogén hatása miatt előírásuk korlátozott. A fomivirsin AIDS okozta retinitisben lokálisan használható. Korábban immunszupprimáltak esetében passzív immunizálás történt hiperimmunsavóval vagy gamma-globulinnal. Magzati fertőzés kivédésére hiperimmunsavó jön szóba. A CMV okozta betegségek megelőzésére vakcina lenne ideális. Elölt vírust tartalmazó oltóanyag nem eredményezett hatékony védelmet. Rekombináns fehérjéket vagy DNS-t tartalmazó alegységvakcinák *in vitro* a citotoxikus immunválaszt serkentik, de klinikai kipróbálásuk várat magára (15).

Roseolovirus nemzetség

Humán herpeszvírus 6A és humán herpeszvírus 6B

Az emberi 6-os herpeszvírus izolátumait először két típusba, utóbb a Nemzetközi Vírusrendszertanban két önálló speciesbe sorolták: HHV-6A és HHV-6B, emiatt 9 emberi herpeszvírus speciest ismerünk. Sem a korábbi izolátumokkal kapcsolatos leírások, sem a jelen közlések egy része nem különíti el a két fajt: ez tudományos és orvosi műhibának számít! Ha nem szerepel az A vagy B megjelölés, a leírást mindkét fajra lehet vagy kell vonatkoztatni. Számos közös génjük és különleges génjeik is vannak. Genomjuk mindkét vége hasonló az emberi telomérékéhez. Az adenoasszociált vírus 2-es típusának (AAV-2) *rep* génjével homológ U94 a lappangó állapot fenntartásában játszik szerepet. A HHV-6A a CD46, a HHV-6B a CD134 receptorhoz kötődik, de mindkét species a CD4+ immunsejteket fertőzi elsősorban, amelyekben élethosszig tartó latenciát alapoz meg, anergiájukat is okozva. A HHV-6A által indukált celluláris transzkripciós faktorok ugyanazon sejteken belül, míg a HHV-6A-fertőzött sejtekből felszabaduló interleukinek más sejtekben serkentik a HIV szaporodását (16). A HHV-6B által indukált interleukin-mintázat gátolja a természetes humorális és celluláris immunitás működését. Az immunrendszer hatásainak elkerülése céljából az U83, U12 és U51 gének termékei emberi gének homológjaiként téves információt közvetítenek. A HHV-6A Afrikában a gyermekek jó részét fertőzi tünetmentesen, viszont a fejlett országokban feltehetően nemi úton terjed. A HHV-6A a nagyszámú afrikai bevándorló révén előreláthatólag jobban elterjed, és az európai népességben több betegség prevalenciáját növelni fogja. A felnőttkori primer fertőzést és a reaktiválódást súlyos központi idegrendszeri tünetek követhetik, elsősorban csontvelő- vagy őssejtátültetéssel járó immunszuppresszió talaján. A HHV-6A jellemzője más vírusok transzaktiválása. A papillomavírusok aktiválásával a méhnyakrákot súlyosbítja, az EBV aktiválása a lymphomaképződést segíti elő, különösen HIV-fertőzöttek agyi lymphomáit, de közvetlenül is hozzájárulhat az AIDS-szel járó demenciához. HHV-6A a sclerosis multiplex kialakulásában is szerepet játszik (17).

A HHV-6B rendszeresen tünetmentesen ürül a nyállal, és fél-egy éves korban fertőzi a gyermekek legnagyobb részét. Az esetek kis százalékában exanthema subitum (roseola infantum, 6. betegség) vagy lázas-görcsös állapot alakulhat ki. A HHV-6B teljes vagy részleges reaktiválódása pleiotrop hatású. Szervek átültetésével járó immunszuppresszió talaján a CMV és a HHV-7 reaktiválódásával együtt súlyosbítja a CMV-betegséget, többnyire felnőttkorban. Gyermekkorban csontvelő-, illetve őssejtátültetést alkalmilag halálos végű encephalitis indukciója követheti (17). A HHV-6B részleges génkifejeződése bizonyított Hodgkin- és nem-Hodgkin lymphomák, halántéklebenyi epilepszia, sclerosis multiplex, idült

fáradtság tünetegyüttes lefolyásában. A terhesség során bekövetkezett fertőzés is komplikációkkal jár (18). Rendkívül különleges módon, a humán endogén retrovírusokhoz (HERV) hasonlóan, mind a HHV-6A, mind a HHV-6B egymástól függetlenül, az emberi kromoszómák telomér régióiba integrálódva is előfordulhat a népesség közel egy százalékában, és a Mendel-szabályok szerint átöröklődik (19). Reaktiválódásuk súlyos immuntoleranciát, valamint neuropszichiátriai tüneteket hozhat létre serdülőkben és fiatal felnőttekben, amelyek néhány év elteltével megszűnnek, más vonatkozásban jelentőségük még feltárássra vár (20).

A diagnosztika során alapvető a két species elkülönítése. A szerológia elsősorban a szerokonverzió bizonyítására szolgál. Immunszupprimált betegekben, a rekurrens fertőzésben ismét megjelenő IgM miatt az IgG aviditásának vizsgálata szükséges. Az intrathecalis antitest meghatározása az idegrendszeri fertőzés kóroki szerepének megállapításban fontos. A vírusok kitenyésztése csak néhány lymphoid eredetű sejtvonalban lehetséges, ezért rutinszerűen nem használatos. A két species legbiztosabb elkülönítése PCR-alapú módszerekkel lehetséges vér-, liquor- és nyálmintákból, továbbá a genitális váladék mintáiból. A kvantitatív PCR a vírusok kópiaszámának, a kezelés sikerességének monitorozására szolgál. A fajspecifikus vírusantigének kimutatása agyszöveti és más post mortem mintákból kutatási célú.

A kisgyermekkorai vagy szexuálisan átvitt, tünetmentes fertőzések nem igényelnek antivirális kezelést. A HHV-6A és HHV-6B szaporodása nem gátható acyclovir adásával. Immunkárosodott egyének esetében gyakori hiba az acyclovir kezelés indítása HSV-1-reaktiválódás feltételezése alapján, mialatt az akár szisztémássá váló HHV-6 irreverzibilis károsodásokat okoz. Ganciclovir és származékai, foscarnet és cidofovir alkalmazhatók súlyos primer vagy reaktiválódott fertőzésben. Számos láz- és hányáscsillapító, görcsoldó, daganatellenes és antibakteriális gyógyszer, valamint immunstimuláns kémiai anyag képes reaktiválni a HHV-6 fajokat (19). A vírusellenes szerek jelentős toxicitással rendelkeznek, mindegyikük esetében leírtak rezisztens HHV-6 törzseket. A sejt- és szervátültetések kapcsán a recipiensek saját hordozott vírusa reaktiválódik, szeronegatív egyénekben pedig az átvitt vírus. Utóbbiak számára szeronegatív donorból származó biológiai anyag átültetése lenne kívánatos, de a széles körű átfertőzöttség miatt ez nehezen oldható meg, inkább a fent említett gyógyszerek profilaktikus vagy preemtív adása szokásos. Ezek a CMV és HHV-7 társfertőzések ellen is hatékonyak. Roseolovirus-fertőzés esetében a betegek elkülönítése nem szükséges, de a felülfertőződés elkerülésére szigorú higiénés rendszabályokat kell alkalmazni (17).

Humán herpesvírus 7

Az emberi 7-es herpesvírus a HHV-6B genomjához hasonlít, de nem tartalmaz HHV-6 U94 (*rep*) gén homológot. CD4+ immunsejteket fertőz elsősorban, és ez a receptormolekula is, amelyért a HIV-1 is verseng. Látens fertőzés alakul ki e sejtekben és a nyálmirigyekben. Több génterméke gátolja a CD8+ citotoxikus T-lymphocyták aktivitását. A CD46 receptor kifejeződésének fokozásával elősegíti egyéb mikrobák (pl. HHV-6A, egyes adenovírusok, kanyaróvírus, *Neisseria gonorrhoeae*) megtapadását. Az U12 és U51 gének kemokinreceptor-homológokat kódolnak, amelyek aktiválódása elősegíti a fertőzött lymphocyták szétterjedését a szervezetben. A HHV-7 hatására megváltozott citokinmintázat mérsékelten immunszuppresszív hatású. A HHV-7 emberi kromoszómákba történt integrációja talán lehetséges (21).

A HHV-7 világszerte előfordul, 3-4 éves korú gyermekek többnyire tünetmentesen, esetleg múltó lázas-görcsös állapot megjelenésével fertőződnek a környezetükben lévő nyálával tünetmentesen ürített partikulákkal. Immunkompetens gyermekekben encephalitis nagyon ritkán alakul ki. Felnőttkorra a szeroprevalencia kb. 70%, primer fertőzés bármely életkorban előfordulhat. Fiatal felnőttekben az elsődleges fertőzést kiütésekkel járó, elhúzódó, de magától gyógyuló pityriasis rosea (rózsahámlás) követheti. Primer fertőzés immunkompetens felnőttben rendkívül ritkán maradványtünetekkel járó bénulásokat, sokszervi elégtelenséget, encephalitist okozhat. CMV- és HHV-6B-reaktiválódással párhuzamosan a HHV-7 is reaktiválódik szervátültetéseket kísérő immunszuppresszió talaján, súlyosbítva a CMV-betegséget. Újabb adatok szerint a HHV-7 egymaga, vagy CMV, HSV-1 és más vírusokkal együtt, esetleg lezajlott HHV-6B okozta encephalitist követően ismételten nagyon súlyos, akár halálhoz vezető encephalitist okozhat leukaemiák, lymphomák miatt végzett csontvelő- vagy őssejtátültetés kapcsán. A HHV-7 a HHV-6B transzaktiválására képes, a HHV-8 pedig a HHV-7 aktiválódását válthatja ki (17).

A HHV-7 diagnosztikájában a szerokonverzió bizonyítása fontos. Liquorban a magas titerű antitestek jelenléte az encephalitis bizonyításában játszik szerepet. Immunkárosodott betegek esetében az elsődleges, illetve reaktiválódott fertőzés eldöntésére az IgG aviditásának vizsgálata szükséges. Encephalitis esetében a liquor általános laboratóriumi eredményei igen nagy szórást mutatnak, különösen CMV-társfertőzés esetén. A liquorban és a szérumban a citokinek, kemokinek monitorozása az encephalitis prognosztizálásához járul hozzá. A HHV-7-ellenes antitestek szerológiai keresztreakciót adnak a HHV-6- (A, B) ellenes antitestekkel, de elérhetők HHV-7-re specifikus eljárások is (pl. ELISA). A HHV-7 kitenyésztése csak speciális sejtenyésztésen lehetséges, rutindiagnosztikában nem alkalmazható. Az érzékeny fészkes PCR alkalmazását a vér, a vérsejtek, a liquor és sejtszövetek HHV-7-tartalmának

meghatározására a valós-idejű PCR váltotta fel, amely a kezelés sikerességének nyomon követésére alkalmas. Gyors, elkülönítő diagnosztika céljára az összes herpeszvírust vagy encephalitist okozó egyéb vírusokat kimutatni képes multiplex PCR alkalmazható. Vírusantigének kimutatása immunhisztokémiai vagy immunfluoreszcenciás módszerrel gyakorlatilag kórszövettani jellegű, kutatási célokra alkalmazzák.

A primer fertőzések nagy része tünetmentes, az esetleges lázas-görcsös állapotok hátterét nem szokták vizsgálni, a pityriasis rosea pedig magától is elmúlik, vírusra ható gyógyszerelés nem szükséges. Az antivirális kezelés nagyon fontos a felnőttkori, súlyos, bizonyítottan HHV-7 eredetű primer fertőzések, illetve sejt- vagy szervátültetések alkalmával reaktiválódott fertőzések ellen. A HHV-7 esetében sincs tudományosan megalapozott, nemzetközileg ajánlott és elfogadott kezelési stratégia, csupán tapasztalatok szerint többféle protokoll. A HHV-7 kevésbé érzékeny ganciclovir és származékai iránt, mint a HHV-6 fajok, de sok sikeres alkalmazásról számoltak be szervátültetés vagy encephalitis eseteiben. A foscarnet is alkalmazható, a ganciclovirhez hasonlóan képes átjutni a vér-agy gáton. A cidofovir használatos még, de a központi idegrendszerbe jutása nem ismert jól. Ezek a szerek mindegyik béta-herpeszvírus ellen használatosak, valamennyi szert hetekig-hónapokig kell alkalmazni, toxikus hatásuk ronthatja az alapbetegséget. Rezisztens vírusmutánsokat is leírtak már. A vírusaktiválódás megelőzésére nem ajánlják használatukat, csak a már bizonyított reaktiválódás esetén. Klinikailag vagy laboratóriumi eljárásokkal bizonyított HHV-7-fertőzésben szenvedő beteget nem kell izolálni, de az általános betegápolási és higiénés rendszabályok betartása előnyös (17).

Gammaherpesvirinae alcsalád

Jellemző tulajdonságuk a vírusfajonként meghatározott immunsejtek fertőzése, ezekben lappangó fertőzés kialakítása.

Lymphocryptovirus

Epstein-Barr-vírus

Az EBV a CD21 receptorokhoz kapcsolódik, amelyek B- és T-lymphocytákon, cervicalis hámsejteken, oropharyngealis laphámsejteken és a nyálmirigy laphámsejtjein található. A fertőzött hámsejtek kis részében folyik vírusszaporodás. A naív B-sejtekben lappangó EBV egyes géntermékei, pl. az EBV nukleáris antigén (EBNA 1,2), a „late membrane protein” (LMP1, 2A, 2B), a mikro-RNS (EBER1,2, miR-BART) apoptózisgátló, metasztázist serkentő, ill. immunmoduláns hatásúak, a sejteket transzformálják és immortalizálják. A vírus reaktiválódása során a ZEBRA gén, majd az igen korai (BZLF), korai (enzimek) és késői (viral capsid antigen, VCA;gp350) gének kódolják a virionok termelődését. Látens állapotból a litikus szakaszba történő átmenetet endogén tényezők vagy extracelluláris vesiculák közvetítésével a sejtekbe jutott mRNS-molekulák is befolyásolják. Kémiai anyagok, pl. hiszton-deacetiláz-gátlók, forbol-észterek, demetiláló ágensek, egyes daganatellenes gyógyszerek is aktiválhatják a lappangó vírust.

Az EBV világszerte előfordul. Az EBV-1 Nyugat-Európában, az EBV-2 típus Afrikában endémiás, az amerikai kontinensen mindkettő megtalálható. Homoszexuális férfiak körében gyakorivá vált az EBV-2 hordozása. Felülfertőzés mononucleosis infectiosa ismételt kialakulásával járhat. Az EBV epidemiológiájában a további jelentős változás összefügg a szociális és higiénés viszonyok átalakulásával. A vírus közeli kontaktus révén terjed. Korábban a gyermekek legnagyobb része többnyire tünetmentes primer fertőzésen esett át. Az EBV anyatejben is kimutatható, transzplacentárisan is átjuthat. Rossz higiénés környezet jelentős kockázati tényezőnek minősült. A fejlett országokban egyre inkább felnőttkorra, a szexuális élet kezdetére tolódik el a primer fertőzés. Ilyenkor az EBV csókolózás révén terjedve mononucleosis infectiosa kialakulását eredményezi, amely magas lázzal, lepedékkel fedett mandulagyulladás, a nyirocsomók, máj, lép megnagyobbodásával jár. A citotoxikus T-sejtek elpusztítják a fertőzött sejteket, és a betegség nyom nélkül gyógyul. Szövődmények felléphetnek, mint léruptura, központi idegrendszeri elváltozások, myocarditis, pericarditis, bevérzések az agyban és más szervekben, sárgaság, *Mycoplasma pneumoniae* felülfertőzés okozta tüdőgyulladás, idült fáradtság tünetegyüttes. Ritkán halálozás előfordulhat, pl. X-kromoszómához kötött recesszív immunhiányos egyéneknél. A torokból akár másfél évig is ürülhet a vírus. A fertőzés élethossziglan történő hordozást eredményez. Az afrikai Burkitt-lymphomákban, illetve a délkelet-ázsiai nasopharyngealis carcinomákban az integrálódott EBV kimutatható. Hodgkin- és non-Hodgkin lymphomák, sclerosis multiplex kiváltásában szerepet játszhat az EBV. Az EBV immunzupprimált betegekben általános súlyos és malignus elváltozásokat vált ki. Elsősorban

allogén őssejt-átültetést 1-3 hónappal követve a T-sejtes immunitás elnyomása során akár a donor EBV-hordozó B-sejtjeiből kiinduló primer fertőzés, de leggyakrabban a recipiens látens fertőzésének aktiválódása következményeként ún. poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség (PTLD) jelentkezhet. Mononucleosis infectiosa tüneteire és szövődményeire emlékeztető állapot, majd poliklonális B-sejt-szaporulat alakul ki, később egy-két klón malignus transzformációja és elszaporodása a nyirokszervekben, gastrointestinalis traktusban, parenchymás szervekben, központi idegrendszerben lymphomák kialakulásához vezethet. Vese, máj, csontvelő átültetését követően is kialakulhat PTLD, de sokkal később, akár évek múlva is, sőt lymphoproliferatív kórképek is jelentkezhetnek. AIDS-betegek B-sejtes lymphomáinak egyharmadából, ill. valamennyi agyi lymphomájukból kimutatható az EBV. Az EBV a HIV transzaktiválásával az AIDS lefolyását gyorsítja. Szájüregi hajás leukoplakia transzplantáltakban, AIDS-betegekben jelenhet meg mint jóindulatú daganat a nyelv széli részén, belőle az EBV mindig kimutatható (22).

Az EBV géntermékeinek, valamint az antitesteknek a kimutatása és az eredmények értelmezése bonyolult. Mononucleosis infectiosa esetében a monocyták és lymphocyták dominálják a fehérvérsejtszám 60-70%-át; VCA és EBNA antigéneket és IgM jellegű heterofil antitesteket lehet kimutatni. Immunkompromittált egyéneknél a humorális immunitás gyengült. Legbiztosabb a vírus-DNS kimutatása a szérumból. Sejt- vagy szervátültetést követően 3 hónapig a reaktiválódott vírus monitorozása a kezelés ellenőrzésére is szolgál. Átültetett sejtekben, szervekben az EBER génre specifikus in situ hibridizációval lehet a vírust kimutatni. Lymphoproliferatív kórképekben a transzformáló hatású géntermékek (EBNA-2, LMP) bizonyítják az EBV szerepét.

Az EBV proteinkináz enzime foszforilálja az acyclovir és ganciclovir molekulákat, akut fertőzésben ezért alkalmazhatók (7). EBV-reaktiválódás során az alapbetegség kezelése, az immunszuppresszió enyhítése elsőrendű. Preemptív beavatkozás a CD20+ B-sejteket pusztító rituximab monoklonális antitest, prednizolon, daganatellenes szerek (pl. cyclophosphamid, vincristin, doxorubicin) kombinált adásával lehetséges. Újszerű javaslat, hogy a rosszindulatú elváltozásokban a latencia módján ható EBV reaktiválódását kell elérni kémiai anyagokkal, majd a daganatsejtekben szaporodó vírusok a sejteket elpusztítják (23). A fertőzés megelőzésére vakcina nincs. EBV-negatív recipiensekbe EBV-negatív donortól származó biológiai minta átültetése szükséges. Mononucleosis infectiosa megelőzésére a promiszkuitás kerülése ajánlható.

Rhadinovírus

Humán herpeszvírus 8 (Kaposi-sarcomához társult herpeszvírus, KSHV)

A HHV-8 1994 óta ismert. Jelentősége igen nagy az emberi herpeszvírusok között, mert az AIDS gyakorivá válásával a vírus epidemiológiája gyökeresen megváltozott. A Kaposi-sarcoma (KS), a multicentrikus Castleman-betegség (MCD), a primer effúziós lymphoma (PEL), ill. a KSHV-hoz társult gyulladásos citokin szindróma (KICS) létrejöttében szükséges kórokozó, de az újabb vizsgálatok szerint egymagában nem elégséges tényező (24).

A vírusban található daganatkeltő, immunkárosító gének nagyrészt a koevolúció során kerültek be az ősemberi sejtekből a vírus genomjába. A HHV-8 célsejtjei az endothelsejtek, B-sejtek, monocyták, receptora a CD45 molekula. A lappangás, immunelkerülés és a daganatkeltés folyamatában látens géntermékek (pl. LANA, kaposin, vFLIP), több víruseredetű miRNS, és a G-proteinhez kapcsolt receptor (GPCR) homológ is szerepet játszik. Ezek serkentik a rapamycin mechanikus célmolekulák (mTOR) aktivitását, a virális és humán IL-6 termelést, amelyek a B-sejtek szaporodását, a vascularis endothelsejt-növekedési faktor (VEGF) expresszióját fokozzák. Az utóbbi a sarcoma kialakulásának középpontjában az új erek képződését, az orsósejtek szaporodását fokozza. Stresszhatások, kémiai anyagok indíthatják meg a HHV-8 szaporodását. A HHV-8 változatai öt csoportba sorolhatók: az A és C Közép- és Kelet-Európában, valamint Észak-Amerikában, a B Fekete-Afrikában, a D és E amerikai indiánokban és a csendes-óceáni szigetlakókban fordul elő. Szerológiai módszerekkel nem különíthetők el, molekuláris epidemiológiai jelentőségük van (25).

A HHV-8 elsősorban a nyállal terjed. Valószínűleg nemi úton is terjed, elsősorban homoszexuális férfiak körében. A primer fertőzés legtöbbször tünetmentes. Fekete-Afrikában gyakori a gyermekkori fertőzés, itt az endémiás területeken a vírus elterjedtsége 50%, a mediterrán térségben 10-20%, Magyarországon 2-3%, az északi országokban ritkább, homoszexuális populációkban 20-30%. A nagyszámú fekete-afrikai bevándorló miatt az európai epidemiológia gyökeresen megváltozhat. Az AIDS-járványt megelőzően a sporadikus formája volt ismeretes idős, európai emberek körében. Szervátültetések (elsősorban vesetranszplantáció) során a nagyfokú, szteroidok és cyclosporin alkalmazásával kiváltott immunszuppresszió kockázati tényező az ún. iatrogén Kaposi-sarcoma létrejöttében, amikor is a donor vagy a recipiens által hordozott vírus aktiválódik. Afrikában az endémiás forma helyett az AIDS-hez társult daganat került előtérbe. A HHV-8 és HIV-1 kölcsönösen aktiválják egymást (25).

A Kaposi-sarcoma a bőrön, a száj nyálkahártyáján, a szemén megjelenő, többes, livid, fájdalommentes maculák vagy csomók formájában jelentkezik. Fájdalom, kifehélyesedés, vérzés, másodlagos fertőzések lépnek fel. A belső szervekben, csontokban kialakul a visceralis forma.

A multicentrikus Castleman-betegség gyulladás, láz, izzadás, nem specifikus légúti és gastrointestinalis tünetek képében, a nyirokcsomók, a máj és a lép megnagyobbodásával jelentkezik. A primer effúziós lymphoma vagy testüregi lymphoma (BCBL) agresszív B-sejtes lymphoma, elsősorban HIV-fertőzöttekben, gyakran EBV-társfertőzéssel. A KSHV-hoz társult gyulladáscitokin szindróma tünetei hasonlítanak a multicentrikus Castleman-betegség tüneteire, IL-6- és IL-10-túltermeléssel. Mindegyik betegség gyorsan halálhoz vezet (24).

A HHV-8 elleni antitestek ELISA, indirekt immunfluoreszcencia, Western blot alkalmazásával kimutathatók. A HHV-8 DNS kópiaszámának monitorozása a kezelés során prognosztikus. A mikrobiológiai vizsgálatokon túlmenően a kóros sejtek morfológiai, biokémiai, B-sejt-specifikus és más felületi markerek vizsgálata, a vérben a citokinek mennyiségi meghatározása szokásos. Képzővizsgálatok (MRI, CT) a daganatok kiterjedését mutatva prognosztikai tényezők (25).

A HHV-8 antivirális kezelésére csak a gyenge hatású ganciclovir jönne szóba. Alfa-interferon a HHV-8 szaporodását, az érést serkentő faktorok termelődését csökkenti. AIDS-hez társult Kaposi-sarcoma ritkábban lép fel a HIV-ellenes, nagyon aktív kombinált kezelés (HAART) bevezetése óta, de teljesen nem tudja megelőzni a daganat kialakulását. HHV-8 specifikus antivirális kezelés helyett daganatellenes kezelés folyik a gyakorlatban (24). A sirolimus az mTOR gátlószereként, transzplantációt követő Kaposi-sarcoma kezelésére használatos. Az anthracyclin kezelés évekig tarthat, bár kardiotoxicitás jelentkezhet. Paclitaxel is használatos, a jövőben pedig a pomalidomid várható. A multicentrikus Castleman-betegség kezelésére a rituximab és a doxorubicin kombinációja évekig tartó remissziót is eredményezhet. A primer effúziós lymphoma kezelése nagyon nehéz, egyes daganatellenes szerek (pl. cyclophosphamid, vincristin, prednisolon, doxorubicin) is csak 1-2 éves túlélést biztosítanak az esetek egyharmadában. A terjedés megelőzésében fontos lenne a nyállal való bármilyen kontaktus elkerülése. A korai HAART kezelés is daganatmegelőző hatású. Szervátültetés előtt a HHV-8-pozitív donorok kizárása szükséges. Az esetleges perinatális átvitel jelenleg nem ismert jól, nem is előzhető meg (25).

Új irányzatok

A diagnosztikában egyre inkább teret nyer a multiplex PCR, amely az összes herpeszvírus faj egyidejű kimutatására alkalmas (9). A fertőzés lefolyásának, a kezelés hatékonyságának nyomon követésére (monitorozás) szolgál a kvantitatív PCR, a testváladékokban lévő víruskópiaszám mérése. Egyes vírusgének aktiválódását, mRNS- vagy mikro-RNS-termelését specifikus primerekkel végzett kvantitatív reverz transzkriptáz PCR segítségével lehet mérni. Gyermek, immunszupprimált egyének esetében fontosak a szerológiai vizsgálatok. A kutatási irányzatok közül a legfontosabbak a herpeszvírusok immunrendszert gátló mechanizmusainak megismerésére irányulnak. Ezzel összefüggésben lehet új típusú vakcinák előállítása is, amelyek a humorális immunitás serkentése helyett más módon védenék a szervezetet akár megelőzés, akár kezelés céljából. (2). Évtizedek óta folynak laboratóriumi, újabban klinikai vizsgálatok az emberi herpeszvírusok alkalmazására génterápiás vektorként. Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyezési Hivatal (Food and Drug Administration, FDA) 2015 októberében engedélyezte a „talimogene laherparepvec” (más neveken T-Vec, OncoVex^{GM-CSF}, kereskedelmi nevén Imlygic (Amgen, Inc. Thousand Oaks, CA, USA) használatát sebészileg eltávolíthatatlan melanómás bőrlaesiókba történő beadásra. Ez a klinikai HSV-1-izolátumból módosított vírus nem tartalmazza a latenciáért és neurovirulenciáért felelős géneket, továbbra is érzékeny az acyclovir iránt, viszont a beépített granulocita-monocita növekedési faktor (GM-CSF) kifejeződve stimulálja a környéki immunrendszert (26). A Roseolovirusok is alkalmasak lehetnek onkolitikus vagy különösen lymphotrop génterápia céljára vektorként (27). Génterápia alkalmazására mind a klinikumban, mind a replikációképes vírusvektorok monitorozására a laboratóriumokban fel kell készülni.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők köszönetet mondanak Vad Gabriella laboratóriumi asszisztensnek a kézirat gondozásáért.

Nyilatkozat:

A szerzők kijelentik, hogy a közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshová beküldésre nem került. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta, valamint hozzájárult a megjelenéshez.

Szerzői érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek a tartalmat érintő érdekeltségeik.

Anyagi támogatás: Nem volt.

Szerzői munkamegosztás:

OJ állította fel a kézirat koncepcióját, készítette el a vírusok általános leírását, a klinikai vonatkozásokat.

TKR készítette a diagnosztikai és kezelési, megelőzési eljárásokról szóló bekezdéseket, valamint a táblázatot és az irodalomjegyzék jelentős részét.

NK készítette a HHV-8 fejezet nagy részét.

IRODALOM

REFERENCES

1. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna_viruses/91/herpesviridae
2. *Ongrádi J* (szerk.). Herpesviridae. InTech, Rijeka, Croatia, 2016. doi: 10.5772/61923
3. *Szilágyi JF, Berneman J*. Herpes simplex virus L particles contain spherical membrane-enclosed inclusion vehicles. *J Gen Virol*. 1994;75:1749-1953. doi: 10.1099/0022-1317-75-7-1749
4. *Anderson MR, Kashanchi F, Jacobson S*. Exosomes in viral disease. *Neurotherapeutics*. 2016;13:535-546. doi: 10.1007/s13311-016-0450-6
5. *Piedade D, Azevedo-Pereira JM*. The role of microRNAs in the pathogenesis of herpesvirus infection. *Viruses*. 2016;8:156. doi: 10.3390/v8060156
6. *Reese TA*. Coinfections: Another variable in the herpesvirus latency-reactivation dynamic. *J Virol*. 2016;90:5534-5537. doi: 10.1128/JVI.01865-15
7. *Dreyfus DH*. Herpesviruses and the microbiome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132;6:1278-1286. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.039
8. *Deák J, Jakó M, Bártfai G*. Herpes simplex virus 1 és 2 által okozott fertőzések és diagnosztikájuk. *Focus Medicinæ*. 2015;17:3-9.
9. *Calvario A, Bozzi A, Scarasciulli M*. et al. Herpes Consensus PCR test: a useful diagnostic approach to the screening of viral diseases of the central nervous system. *J Clin Virol*. 2002;1:S71-78. doi: 10.1016/S1386-6532(02)00036-7
10. *Coen N, Duraffour S, Topalis D*, et al. Spectrum of activity and mechanisms of resistance of various nucleoside derivatives against gammaherpesviruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58;12:7312-7323. doi: 10.1128/AAC.03957-14
11. *De Clercq E, Li G*. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:695-747. doi: 10.1128/CMR.00102-15.
12. *Huff JL, Barry PA*. B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:246-250. doi: 10.3201/eid0902.020272
13. *Sauerbrei A*. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35;5:723-734. doi: 10.1007/s10096-016-2605-0
14. *Ho WZ, Ayyavoo V, Srinivasan A, Stinski MF, Plotkin SA, Gönczöl É*. Human immunodeficiency virus type 1 tat gene enhances human cytomegalovirus gene expression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1991;7:689-695. doi: 10.1089/aid.1991.7.689
15. *Quinn M, Erkes DA, Snyder CM*. Cytomegalovirus and immunotherapy: opportunistic pathogen, novel target for cancer and a promising vaccine vector. *Immunotherapy*. 2016;8 2:211-221. doi: 10.2217/imt.15.110

16. *Ongrádi J, Kövesdi V, Nagy K, et al.* In vitro and in vivo transactivation of HIV by HHV-6. In: Chang TL (ed): HIV-host interactions. InTech, Vienna, Austria 2011. p. 257-298. doi: 10.5772/19778
17. *Ongrádi J, Ablashi DV, Yoshikawa T, et al.* Roseolovirus associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals. *J Neurovirol.* 2017;23:1-19. doi: 10.1007/s13365-016-0473-0
18. *Younes AS, Csire M, Kapusinsky B, et al.* Heterogenous pathways of maternal-fetal transmission of human viruses (review). *Pathol Oncol Res.* 2009;15:451-465. doi: 10.1007/s12253-009-9166-9
19. *Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, et al.* Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol.* 2012;22:144-156. doi: 10.1002/rmv.715
20. *Pantry SN, Medveczky MM, Arbuckle JH, et al.* Persistent human herpesvirus-6 infection in patients with an inherited form of the disease. *J Med Virol.* 2013;85:1940-1946. doi: 10.1002/jmv.23685
21. *Prusty BK, Gulve N, Rasa S, et al.* Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7. *J Gen Virol.* 2017;98;2:266-274. doi: 10.1099/jgv.0.000692
22. *Bayer-Dandár E, Kassa Cs.* EBV fertőzések őssejt-transzplantáltakban: klinikum, diagnosztika és terápiás lehetőségek. *Focus Medicinae.* 2015;17;3:16-21.
23. *Oker N, Kapetanakis NI, Busson P.* Review: Biological and pharmacological basis of cytolytic viral activation in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma. In: Ongrádi J. (ed): *Herpesviridae.* InTech, Rijeka, Croatia, 2016, p. 149-176. doi: 10.5772/64738
24. *Goncalves PH, Ziegelbauer J, Uldrick TS, et al.* Kaposi sarcoma herpesvirus-associated cancers and related diseases. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(1):47-56. doi: 10.1097/COH.0000000000000330
25. *Nagy K.* Az emberi 8-as herpesvirus (HHV-8) szerepe Kaposi sarcomában, HIV fertőzöttekben és transzplantált egyéneknél. *Focus Medicinae.* 2015;17. 32-36.
26. *Pol J, Kroemer G, Galluzzi L.* First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2016;5:e1115641 doi: 10.1080/2162402X.2015.1115641
27. *Frenkel N, Borenstein R.* Characterization of the lymphotropic amlicons-6 and tamplicon-7 vectors derived from HHV-6 and HHV-7. *Curr Gene Ther.* 2006;6:399-420. doi: 10.2174/156652306777592036

AZ ALZHEIMER-KÓR MINT VILÁGMÉRETŰ NÉPBETEGSÉG ALZHEIMER'S DISEASE AS A WORLDWIDE PUBLIC HEALTH PROBLEM

MAGDA ANTAL¹, SZABOLCS PÉTER², MANFRED EGGERSDORFER^{2,3}

¹ Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet / National Institute of Nutrition (nyugalmozott főosztályvezető)

² DSM Nutritional Products Ltd., Wurmisweg, Svájc

³ University Medical Center Groningen, University of Groningen, Hollandia

Anyanyelvi másodközlés Angolul megjelent: Antal M, Péter S, Eggersdorfer M. Alzheimer's Disease: An Epidemiologic Disaster From Nutritional Perspective. J Nutrition Health Food Sci 2017;5(1):1-14.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/jnhfs.2016.00184>

DOI: 10.29179/EgTud.2018.3-4/58-81

Összefoglalás:

Az Alzheimer-kór (AK) progresszív, multifaktoriális eredetű, jelenleg gyógyíthatatlan neurodegeneratív betegség, melynek incidenciája és prevalenciája világszerte nő a korosodó népességben. A gyógyszerkészítmények fejlődése mellett alternatív megoldásokra is szükség van, mind a prevenció, mind a kezelés érdekében. Ezen irodalmi összefoglaló fő célja a módosítható és nem módosítható kockázati tényezők ismertetése, beleértve a táplálkozást is. Számos randomizált, standardizált vizsgálat szerint egyes tápanyagok csökkentik az AK kifejlődését és segítik a kognitív funkciók fenntartását. Az AK kórtünetei közül, mint a neuronok gyulladásra és elhalására, a glükózanyagcsere zavara és a homocisztein akkumulációja többé-kevésbé kivédhető a táplálkozással. A kezdeti lépéseket a szakemberek már megtették, ugyanakkor még várta magára az egymással ellentmondó eredmények feloldása és az újabb eredmények birtokában egy optimális táplálkozási irányelv kidolgozása.

Kulcsszavak: Alzheimer-kór, kockázati tényezők, táplálkozás, diabétesz, elhízás, ajánlások

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY
HEALTH SCIENCE

2018;62(3-4): 58-81

Levelezési cím/Correspondence:

Közlésre érkezett:

2018. június 6.

Dr. Antal Magdolna

Submitted:

6 June 2018

1133 Budapest, Pannónia u. 66.

Elfogadva:

2018. június 25.

antalmagda@gmail.com

Accepted:

25 June 2018

Abstract:

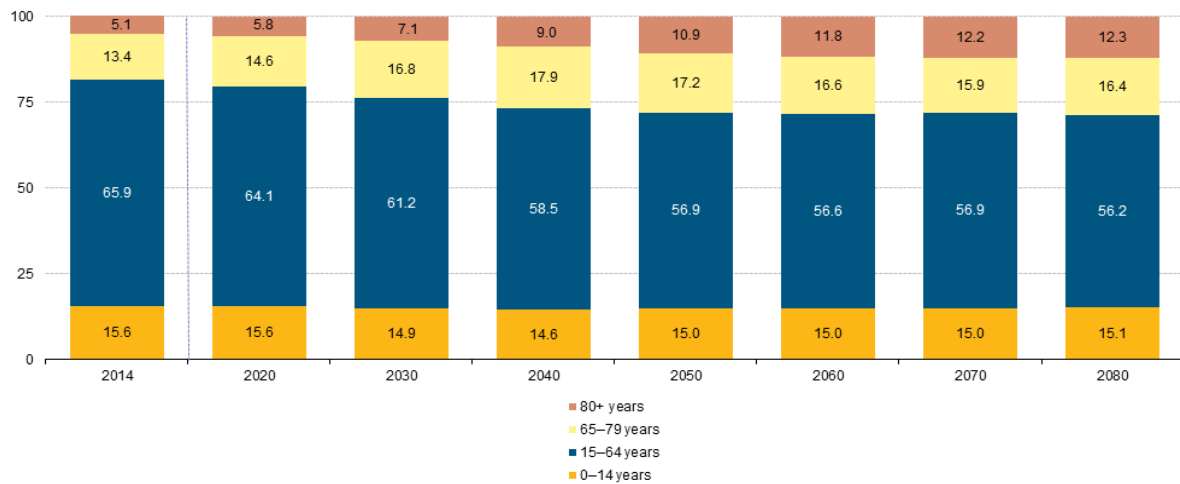
Alzheimer's disease (AD) is a progressive, multifactorial untreatable neurodegenerative disease with increasing incidence and prevalence worldwide in the aging societies. Besides the pharmaceutical drug development, there is also a need for alternative solutions both in prevention and in treatment. The aim of this review is to describe the modifiable and non-modifiable risk factors of AD, including nutrition and diet. Several randomized trials have already demonstrated promising results for certain nutrients to decrease the risk of developing AD and maintaining cognitive performance. Moreover, symptoms of AD such as neuroinflammation, glucose dysregulation, homocystein accumulation and neuronal loss can be considerably influenced by nutrition.

Keywords: Alzheimer's disease, risk factors, nutrition, diabetes, obesity, recommendations

Bevezetés

Az ENSZ számításai alapján a Föld lakóinak száma 2016-ban meghaladta a 7,4 milliárdot, míg ez a szám 1986-ban mindössze 5 milliárd volt. A népesség növekedésével párhuzamosan az elöregedés is nő. A 65 évnél idősebbek aránya 1950-ben 5%, 2015-ben 8% volt és 2050-re 16%-ra becsülik (1).

Az EU 28 országában a helyzet még rosszabb, mint ahogy azt az ábra is szemlélteti (1. ábra) (2).



(* 2020–80: projections (EUROPOP2013).
Source: Eurostat (online data codes: demo_gind and proj_13npms)

1. ábra Lakosságstruktúra fő korcsoportonként; EU28, 2014–80 (a teljes lakosság %-ában)

Figure 1: Population structure by major age groups, EU-28, 2014–80 (% of total population)

A WHO adatai szerint a születéskor várható átlagos élettartam 71,4 év. Az egyes országok és nemek között azonban jelentős különbségek vannak. Míg a nők/férfiak várható átlagos élettartama Japánban 86,8/80,5 év, Ausztriában 83,9/79,0, az USA-ban 81,6/76,9, Magyarországon 79,1/72,3 év. Az egészségben eltöltött évek pedig 8-10 évvel rövidebbek (3). Az egészséges idősokban a test és az agy működése lelassul, de az értelmi képesség nem változik. Mindemellett a kor előrehaladtával számos esetben nő a szellemi hanyatlás, az értelmi leépülés, melynek több formája van, összességében demenciának nevezik. A progresszív kognitív deficit és a napi tevékenységek érintettsége az Alzheimer-kórban (AK) nyilvánul meg leggyakrabban. A demenciás esetek 60-70%-át az AK képviseli (4). Napjainkban mintegy 35 millió ember szenved AK-ban, de számuk megnégyszereződhet 2050-re. Míg a jelenleg domináns betegségek mortalitása számottevően csökkent 2000-2013 között, így a HIV, a stroke, a szívbetegségek, a prosztataadenoma, a mellrák mortalitása 52, 23, 14, 11 és 2%-kal csökkent, addig az AK mortalitása 71%-kal nőtt (5). Az AK prevalenciája a korral együtt nő, az USA-ban például 2016-ban a következő módon alakult: <65 év: 4%; 65-74 év: 15%; 75-84 év: 43%; 85+év 38% (5).

Az Alzheimer-kór definíciója

A betegség neve Alois Alzheimer-től származik, aki mintegy száz évvel ezelőtt írta le a kór jellemző tüneteit (6). Az AK progresszív neurodegeneratív kórkép, a gondolkodás és a megismerés (kognitív funkció) beszűkülésével, magatartás-változással, elbutulással (demencia), majd gyors biológiai leépüléssel jár. Kórszövettanilag jellemző a neuronok degenerációja, elhalása az agyban. A neuronokban neurofibrilláris kötegek (kötegekbe rendeződött hiperfoszforilált fehérjék) a sejteken kívül béta-amyloid plakkok mutathatók ki. Az idegsejtek és a szinapszisok csökkenése miatt egyes agyterületek elsorvadnak (atrófia). A sejtpusztulás jellemzően a halántéklebenyben (lobus temporalis), a fali lebenyben (lobus parietalis) és a homloklebenyben (lobus frontalis) következik be. A sorvadás miatt makroszkopikusan az agytekervények elkeskenyednek, a köztük lévő barázdák (sulcus) kiszélesednek. A képalkotó vizsgálatok (PET, MRI) in vivo is igazolják a változásokat (5–10). A betegség eredetét illetően számos teória ismert, a pontos ok azonban mindmáig ismeretlen.

Kórtünetek

A kór lefolyása általában hosszú, melynek során a kognitív funkciók (emlékezet, végrehajtó műveletek, beszédzavar, hely- és térfelismerés) progresszív károsodása mellett egyéb, nem kognitív tünetek (szorongás, depresszió, téveszmék, nyugtalanság, fokozott mozgáskényszer, agresszivitás, személyiségváltozás) és más neurológiai tünetek (járászavar, vegetatív zavarok) is egyre súlyosabb formában jelentkeznek. A kórfolyamatban három fokozatot szokás elkülöníteni, jóllehet ezek nem választhatók szét élesen (*1. táblázat*) (11).

I. TÁBLÁZAT. Az Alzheimer-kór stádiumai

Enyhe Alzheimer-kór (2-4 évig tartó korai szakasz)

Ebben az állapotban a beteg képes az önálló életvitelre. Tud dolgozni, vezetni és aktív társadalmi életet élni. Ugyanakkor számos jel utalhat a betegségre:

szavak keresgélése

nehezen jegyez meg neveket

a megszokott feladatok elvégzése nehezebbé válik

a frissen olvasottak gyors elfelejtése

tárgyak elvesztése, elszórása

növekvő gondok a tervezéssel és a szervezéssel kapcsolatban

Kifejlődő Alzheimer-kór (2-10 évig tartó középső szakasz)

A beteg egyre inkább rászorul a szakszerű segítségre. Tünetek lehetnek:

élettörténeti események elfelejtése

erős emocionális ingadozások, különösen szellemileg vagy társadalmilag kihívást jelentő helyzetekben

lakcím, telefonszám elfelejtése

zavarodottság a tartózkodási hellyel és az ottlét okával kapcsolatban

nehézségek az időjárásnak megfelelő öltözék kiválasztásában

ürítési problémák

alvási szokások megváltozása

elkóborlás és elveszés

személyiség- és magatartás-változások

Súlyos Alzheimer-kór (1-3 évig tartó végső szakasz)

A memória és a kognitív készségek tovább romlanak, a személyiség megváltozik és a mindennapi tevékenységek ellátásához nélkülözhetetlen a külső segítség.

friss tapasztalatok, élethelyzetek reflektálatlanok maradnak

a fizikális tevékenységek (séta, ülés, nyelés stb.) egyre komolyabb gondot okoznak
folyamatosan növekvő kommunikációs nehézségek
fokozott fertőzésveszély (tüdőgyulladás)

Forrás: https://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp

TABLE 1: Stages of Alzheimer's disease

Mild Alzheimer's disease (early-stage) lasts for 2-4 years

In the early stages of AD the patient may function independently

Difficulty by performing tasks in social or work settings

Forgetting text that one has just read

Losing or misplacing objects

Increasing problems with planning or organizing

Moderate Alzheimer's disease (middle-stage) lasts for 2-10 years

As the disease progresses, the patient will require a greater level of care

- Forgetting events or own personal history

- Feeling unpredictable or withdrawn in socially or mentally challenging situations

- Unable to recall own address or phone number

- Confusion about present time and location

- Need for help choosing proper clothing for the season or occasion

- Trouble controlling bladder and bowels

- Changes in sleep patterns (e.g. sleeping during the day and becoming restless at night)

- Increased risk of wandering and becoming lost

- Personality and behavioral changes (incl. suspiciousness and delusions, compulsive, repetitive behaviour etc.)

Severe Alzheimer's disease (late stage) lasts for 1-3+ years

As memory and cognitive skills continue to worsen, personality changes may occur and patients need extensive help with daily activities

Full-time assistance needed with daily personal care

Lose awareness of recent experiences and surroundings

High levels of assistance required with daily activities and personal care

Experience changes in physical abilities (incl. the ability to walk, sit, swallow)

Increasing difficulty communicating

Vulnerable to infections, esp. pneumonia

Rizikótényezők és védőfaktorok

A rizikótényezők két csoportba oszthatók: egy részük nem befolyásolható, más részük valószínűleg módosítható (12).

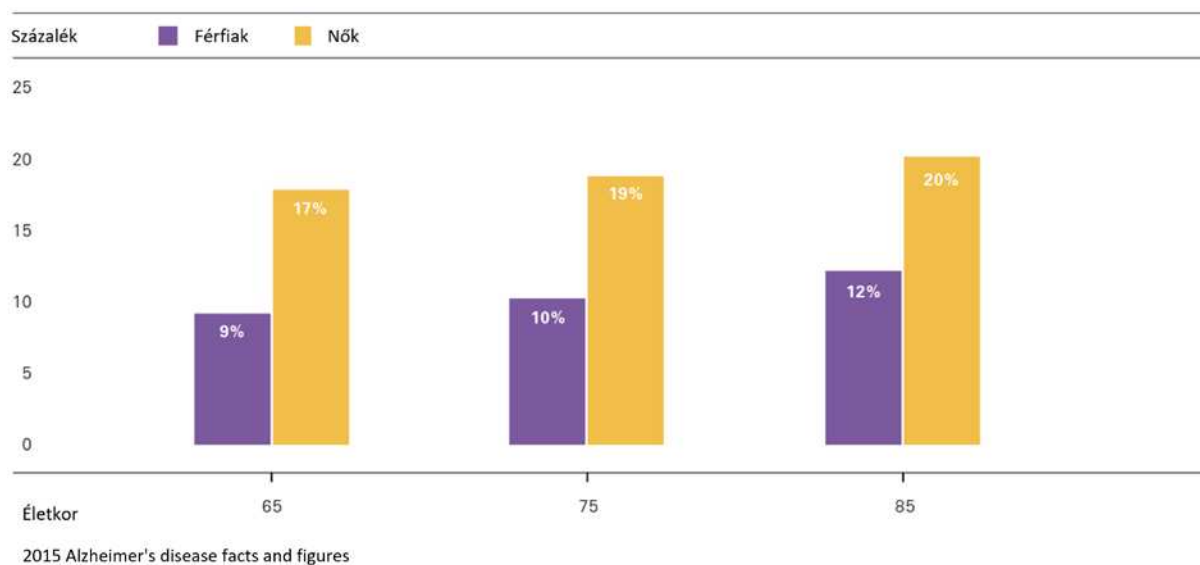
Nem befolyásolható kockázati tényezők

Életkor

A korral nem szükségszerűen jár együtt az AK, de ez a legerősebb független kockázati tényező, jóllehet már a negyvenes, ötvenes éveiket élőkben is előfordulhat, de 65 év felett az AK kialakulásának veszélye folyamatosan nő (5).

Nemek

A nemi szteroid hormonok csökkenése mind a férfiakban, mind a nőkben az AK kockázati tényezője. A Framingham-tanulmány alapján a változást a 2. ábra szemlélteti (5).



2. ábra Az Alzheimer-kór kialakulásának kockázata életkor és nem szerint (a Framingham-vizsgálat alapján).

Figure 1: Risk of Alzheimer's disease according to age and sex (based on Framingham study)

Az ösztrogének és az androgének neuroprotektív hatásúak, s mi több, az AK patogenezisében is kulcsszerepet töltenek be. Bizonyítékok igazolják, hogy az ösztrogének és a progeszteron nőkben, az androgének a férfiakban játszanak szerepet (13, 14).

Menopauza

Az a tény, hogy a nőkben az AK prevalenciája nagyobb, mint a férfiakban, részben a nők hosszabb élettartamával magyarázható, de tanulmányok igazolják, hogy a betegség incidenciája is nagyobb. Mi több a kognitív funkciók csökkenése is sokkal kifejezettebb nőkben, mint férfiakban. Ezek a tények összhangban vannak azzal, hogy az ösztrogén és progeszteron meredek esésével ellentétben a tesztoszteronszint fokozatosan csökken.

A nemi hormonok kedvező hatása azzal a ténnyel függ össze, hogy csökkentik a béta-amyloid-koncentrációt, amely az AK fő iniciátora. Kimutatták, hogy az apolipoprotein E-4 (APOE4) allél hatására nő a béta-amyloid-koncentráció. Ezen túlmenően az APOE4 allél és az AK között szorosabb kapcsolat áll fenn nőkben, mint férfiakban. Ez az összefüggés jól korrelál a nőkben észlelt nagyobb mérvű hippocampuszatrófiával.

A nemi szteroidokat kezdetben ígéretesnek tartották az AK kezelésében, azonban prospektív tanulmányok alapján az eredmények ellentmondásosak. A jelenlegi álláspont szerint a kezelés akkor hatásos, ha a menopauza korai szakaszában kezdik el, de a későbbiekben inkább súlyosbítja a tüneteket (13, 14).

A kezelés megkezdése és nyomon követése ugyanakkor nagy körültekintést igényel az esetleges mellékhatások miatt.

Genetika

Az AK két kategóriába osztható: korai életkorban kialakuló, más néven familiáris AK (FAK) és késői AK (KAK).

Familiáris AK

A Mendel szabály szerint dominánsan öröklődő betegség. Az AK esetek kb. 2,5%-a esik ebbe a kategóriába. Egy AK-s személy gyermekeinek kb. 50%-os esélye van a betegségre, ha mindkét szülő beteg, felnőtt korában az utód is beteg lesz. A betegség tünetei a 30–60 éves kor között jelentkeznek. Az agyban a neuronokon kívül béta-amyloidokból álló szenilis plakkok, a neuronokban hiperfoszforilált tau-proteinek (neurofibrilláris kötegek) mutathatók ki. A betegség velejárója a krónikus gyulladás és az oxidatív stressz. Mindezek a neuronok károsodásához, kortikális atrófiához, végül demenciához vezetnek (15, 16).

A betegség okát két elmélet is próbálja igazolni:

Az amyloidkaskád hipotézis szerint az agyban lévő amyloidprekursor protein bontását végző enzimek mutációja következtében a 42 aminosavat tartalmazó amyloid nem képes tovább hasadni, és felhalmozódva a fent említett folyamatokat indítja be (17–19). Az elméletet, mint az AK fő okát számosan kétségbe vonták és a béta-amyloidot az AK következményének és nem okozójának tartják (20–22).

A béta-amyloid-clearance-rendszer hipotézise szerint a béta-amyloid-képzés és -kiválasztás egyensúlya felborul, és ez okozza a béta-amyloid akkumulációját. Azonban e kérdést illetően sincs egyetértés (23).

Kései, időskori AK

A KAK kialakulásában genetikai, környezeti és életviteli tényezők egyaránt szerepet játszhatnak. A KAK kórfüggő prevalenciája a következő: 65-74 év: 3%; 75-84 év: 18,7%; 85+ év: 47,2% (24).

A KAK genetikai hátterében az APOE gén E4 izoformája játszik döntő szerepet, jóllehet nem minden KAK-ban mutatható ki az APOE4, de jelenléte 8-10-szeresen növeli a betegség kockázatát, és a KAK páciensek 40%-ában kimutatható. Az APOE4 felgyorsítja a kórfüggő kognitív funkciók romlását, rontja a memóriát, a funkcionális aktivitást, valamint gyorsítja a hippokampusz atrófiáját (18, 25–28).

Az APOE4 hozzájárul az oxidatív védekező rendszer károsodásához, megzavarja a neuronális jelátviteli út szabályozását, növeli a tau-fehérje foszforilációját és a neurofibrilláris kötegek képződését (26, 27, 29).

Valószínűleg módosítható tényezők

Életút-hipotézis

Az elmélet arra próbál választ adni, hogy a terhesség, a gyermek- és serdülőkor, valamint a felnőtt élet során kialakuló kockázati tényezők, illetve védőfaktorok interakciója miként befolyásolja a későbbiekben kialakuló betegséget (30).

Az intrauterin életben az agy fejlődése befolyásolhatja a kognitív károsodások kockázatát és az időskori demenciát.

A patológiás védekezésnek két formáját különböztetik meg:

- Az agyrezerv (AR) nagyságát az agy mérete, a neuronok és szinapszisok száma határozza meg; végső soron passzív védelmet jelent az agykárosodással szemben. Epidemiológiai és klinikai vizsgálatok igazolják, hogy a nagyobb AR, nagyobb fejkörfogat és intrakraniális volumen esetén a kognitív funkciók sokkal kevésbé károsodnak. A nagyobb agy több neuront és szinapszist tartalmaz (31). Epidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy az AR védelmet nyújt az AK korai stádiumában, de a neurodegeneratív károsodások súlyosbodásakor nem tölt be védő szerepet (32).
- A kognitív rezerv (KR) fogalma aktív folyamatot jelent, amelynek során alternatív neurális utak segítenek kivédeni az agyi károsodás klinikai megjelenését. A KR magába foglalja a különböző kompenzációs stratégiákat, mint a nevelés, az oktatás, az IQ, az ismeretek és a szociális hálózat integritása. Epidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy a magasabb képzettség és a szabadidőben végzett aktív tevékenység csökkenti az AK kialakulásának kockázatát (33). A kérdés az, hogyan lehet maximalizálni az egyének kognitív rezervjét. Ennek elérésére Stern ad javaslatot, amely szerint az intellektuális, fizikai és szociális elemek együttes, összehangolt fejlesztésére van szükség a védelmi hálózat maximális felépítéséhez, ami korai életkortól nevelést, oktatást és a későbbiekben intenzív kognitív aktivitást jelent. Az ilyen jellegű intervenció jelentősen csökkenti az AK kifejlődésének kockázatát (34).

Vitaminok, táplálkozás

Napjainkban egyre nagyobb figyelem fordul a táplálkozás és az AK közötti összefüggés tanulmányozására. Ez a fejezet azt vizsgálja, hogy néhány tápanyag, illetve vitamin milyen kapcsolatban lehet az AK-val. Ezen belül felveti a preventív lehetőségeket, illetve bemutatja, hogy ezek a tényezők milyen szerepet játszhatnak az AK progressziójában.

E-vitamin

Az E-vitamin csökkenti az AK kifejlődésének kockázatát, egy metaanalízis szerint az összefüggés szignifikáns, I-es szintű evidenciát jelent (35).

Az E-vitamin zsírban oldódik, 8 izoformája ismert (α -, β -, γ -, δ -tokoferol, illetve -tokotrienol). Mindkét csoportban közös a kromán-6-ol gyűrű, s ehhez egy 16 szénatomos telített (tokoferol), illetve három, kettős kötést tartalmazó (tokotrienol) oldallánc csatlakozik. A gyűrűn lévő hidroxilcsoport lehetővé teszi a szabad gyökök redukcióját. A vérben és a szövetekben elsődlegesen a tokoferol forma található (36).

Az E-vitamin élettani szerepei:

- Antioxidáns aktivitás. Az α -tokoferol hatékony peroxilgyökfógó tulajdonsága révén megakadályozza membránokban és a plazmalipoproteinekben a szabad gyökök propagációját. Az α -tokoferol hidroxilcsoportja az erősen reaktív többszörösen telítetlen zsírsavakból (PUFA) származó peroxilgyököt redukálja, a keletkező PUFA hidroperoxid kevésbé reaktív és így megszakad a lipidperoxidáció láncreakciója. A peroxilgyöknél stabilabb oxidált tokoferolt, a tokoferolgyököt az aszkorbinsav, vagy egyéb hidrogéndonorok redukálják, ami lehetővé teszi az α -tokoferol újrahasznosítását (36). Az α -tokoferol nagy valószínűséggel megakadályozza a hiperfoszforilált tau működését, és csökkenti a neuronok béta-amyloid által közvetített pusztulását (37).
- Gyulladáscsökkentő hatás. A γ - és δ -tokoferol, valamint a γ -tokotrienol jelentős gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik. Ezek a vitaminformák a reaktív nitrogénygyökök gyökfóói oly módon, hogy gátolják a ciklooxygenáz és 5-lipoxigenáz által katalizált eikozanoidok képzését és a proinflammatorikus szignálrendszert (38).
- Az enzimaktivitás szabályozása. A proteinkináz (PKC) a simaizomban a sejtproliferációt és -differenciálódást segíti elő. Az α -tokoferol az enzim foszfátcsoportját lehasító protein foszfatáz 2A enzimet aktiválja, s így a defoszforilált PKC elveszti a simaizom működését serkentő hatását, aminek következtében a simaizom növekedése megáll (39, 40).
- Védelem az oxidatív stressz ellen. Meggyőző bizonyítékok szólnak amellett, hogy az oxidatív stressz az AK egyik kockázati tényezője. Az E-vitamin neuroprotektív hatása az oxidatív stressz kivédésével és a béta-amyloidhoz kötött szabad gyökök gyökfóó képességével függ össze (41).

Az E-vitamin-szupplementáció hatásának vizsgálata:

Enyhe mentális hanyatlásban (MCI, mild cognitive impairment) és AK-ban a vér E-vitamin-szintje alacsonyabb, mint normális esetekben (41). A Cochrane-adatbázis szerint csupán három tanulmányt lehet értékelni az E-vitamin hatását illetően az MCI-vel illetve az AK-val kapcsolatban (42). Sano és munkatársai selegilint (MAO inhibitor, 10 mg/nap) és α -tokoferolt (2000 NE/nap) adtak kettős vak vizsgálatban. A kezelés hatására a betegség lassabban progrediált (43). Lloret és munkatársai az E-vitamin (800 NE/nap) hatását vizsgálták az oxidált glutation (oxG) vérszintjére, valamint a kognitív funkciókra. Megállapították, hogy az

oxidatív stressz kivédése az oxG-szint alapján nem minden esetben következett be. Következtetésük szerint a szupplementációt csak személyre szabottan, az antioxidáns hatás meghatározásával együtt ajánlott végezni (44). Peterson és munkatársai nagydózisú E-vitamint (2000 NE/nap) adtak MCI-ben szenvedő betegeknek három éven keresztül. A szupplementációt hatástalannak találták (45).

Mindezek alapján a Cochrane-csoport megállapította, hogy az E-vitamin-szupplementáció jótékony hatása nem bizonyított, és a jövőben az MCI és az AK kezelésekor az E-vitamin mellett egyéb terápiás beavatkozásokat is be kell iktatni (42).

Dysken nemzetközi részvétellel az egyik legnagyobb és leghosszabb ideig (5 év) tartó vizsgálatot végezte el. Az α -tokoferol (2000 NE/nap) enyhe és mérsékelt AK-ban szenvedő betegek esetében lassította a funkcionális leépülést és csökkentette a gondozási időt. A nagydózisú E-vitamin-bevitel nem okozott toxikus tüneteket (46).

Az E-vitamin-szupplementációval kapcsolatos ellentmondó eredményeket számos szerző igyekszik megfejteni. Brewer szerint a kezelés azért hatástalan, mert az oxidált E-vitamin nem tud áthatolni a membránokon és így a C-vitamin vagy egyéb redukáló ágensek nem tudják kifejteni hatásukat (47). Egy másik hipotézis szerint a kezelés nem a megfelelő izomerrel történik. A γ -tokoferol ugyanis sokkal hatékonyabb gyökfogó, mind a szabad gyökök, mind a nitrogén oxigén gyökök vonatkozásában, ugyanakkor a legtöbb esetben az α -tokoferolt alkalmazzák szupplementumként. Ezt még tovább rontja az a tény, hogy az α -tokoferol szupplementációja esetén csökken a γ -tokoferol szintje a szérumban, azaz az α -tokoferol hatástalanítja az izoforma kedvező hatását mind MCI-ben, mind AK-ban (48, 49, 50).

Táplálkozás-epidemiológiai vizsgálatok arra engedtek következtetni, hogy az ételmiszerekben lévő E-vitaminok hatékonyabbak lehetnek a korfüggő neurodegeneratív rendellenességek prevenciójában, mint a gyári készítmények. Az előbbieken alapján ez érthető is, hisz a táplálékban különböző tulajdonságú E-vitamin-izomerek együttesen vannak jelen, s így hatásuk összeadódhat (48, 49).

C-vitamin

A C-vitamin (aszkorbinsav) jótékony hatását az AK-ra és az MCI-re egyes fokozatú bizonyíték igazolja (35).

A C-vitamin a hexonsav laktonja, vízben jól oldódik. Az oxidoredukciós folyamatokban mint H-donor vesz részt. Kiváló redukáló ágens, és mint gyökfogó, jól védi a sejteket az oxidációs folyamatoktól. Az oxidált aszkorbinsav, a dehidroaszkorbát regenerálódása

különböző intracelluláris enzimek hatására következnek be. Potens antioxidáns szerepe mellett, számos enzimreakcióban kofaktorként működik, így részt vesz a kollagén, a karnitin és a katekolaminok bioszintézisében és a koleszterin anyagcseréjében, továbbá növeli a nem hem vas felszívódását a bélből.

Az aszkorbinsav szerepet játszik a lipidek peroxidációjának kivédésében és a membránok között oxidált E-vitamin regenerálásában.

A nátriumfüggő aszkorbinsav felszívódása dóziszfüggő, 200 mg bevitelével éri el az abszorpciós maximumot, a többlet a vizelettel ürül.

Egereken végzett vizsgálatok szerint a C-vitamin csökkentette a béta-amyloid oligomerizációját, és ezzel együtt az agy oxidatív károsodásait. Ugyancsak csökkentette a tau-fehérje foszforilációját, viszont az agyi plakkokra nem volt hatással. AK-ban szenvedő betegek plazma-C-vitamin-szintje alacsonyabb, mint a kontrolloké, és ez negatív kapcsolatban áll a kognitív károsodás mértékével. Ugyancsak kimutatták, hogy AK-ban megnövekedett a lipidperoxidáció, ami valószínűsíti a neuronok károsodását (51–53).

Számos vizsgálat szerint az aszkorbinsav védelmet nyújt az AK-val szemben, ugyanakkor más vizsgálatok nem tudták igazolni a jótékony hatást (54–58).

Az AK Gyógyszerkutató Alapítvány munkacsoportja szerint a C- és E-vitamin egyedi vagy együttes szupplementációja a kognitív funkciók prevenciójában, illetve demenciában a mai napig nem igazolt, ezzel szemben a C- és E-vitaminban gazdag étrend jótékony hatású (59).

Folát

Folát gyűjtőnéven a természetes eredetű élelmiszerekben jelen lévő folátokat (pteroil-l glutamát) illetve a szintetikus előállított, szupplementumként vagy élelmiszerdúsításra alkalmazott folsavat (pteroil-l glutaminsav) értjük. A folát vízben oldódó vitamin. Mint koenzim az egy szénatomos (-CH₃) metilcsoport átvitelében játszik szerepet. A folyamathoz riboflavinra (B2-vitamin), piridoxinra (B6-vitamin) és kobalaminra (B12-vitamin) van szükség (60, 61).

A folátmetabolizmus kulcsenzime az 5,10-metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR), amely az 5,10-MTHF-ot 5-MTHF-tá redukálja, és a keletkező metilcsoport a homociszteint (Hct) metioninná alakítja (60).

Az MTHFR gén pontmutációja következtében a rendszer részben vagy egészben nem tölti be metildonor szerepét, így hiperhomociszteinémia keletkezik. A Hct egyes fokozatú negatív korrelációt mutat az AK-val (35, 62).

Populációtól függően a homozigóta génmutáns 3-32%-ban, a heterozigóta 20-53%-ban fordul elő (62, 63).

Számos szerző foglalkozik az MTHFR genotípusa, a folát-, B6- és B12-vitamin-bevitel, a Hct szérum szintje és az AK közötti összefüggéssel. Religia és munkatársai szerint a plazma össz-Hct-szintje AK-ban magas, és ez összefüggésben lehet a homozigóta génmutáns jelenlétével (64). Újabban egy nagy átfogó tanulmány megerősítette az előbbi vizsgálatot, továbbmenve megállapította, hogy a folát- és a B12-koncentráció kisebb AK-ban, mint a kontrollpopulációban. Összességében a magas Hct- és az alacsony folátszint az AK fokozott kockázati tényezője (65).

Több kutató foglalkozott a folátanyagcserében részt vevő vitaminok szupplementációjának hatásával az AK-ra, illetve az MCI-re. A szupplementáció egyetlen esetben sem bizonyult eredményesnek (66, 67).

D-vitamin

A D-vitamin zsírban oldódó szteroid hormon. Két izoformája közül a D3-vitamin (kolekalciferol) a bőrben szintetizálódik, a D2-vitamin (ergokalciferol) fotoszintézis útján keletkezik a növényekben. Az inaktív prekursorok a májban 25-hidroxi-D3, illetve -D2 (25(OH)D) vitaminná alakulnak, melyek a vesében veszik fel aktív formájukat: 1,25-dihidroxi-D3, illetve -D2 (1,25(OH)₂D). Az aktív vitaminok a D-vitamin-receptorhoz (DvR) kötődve direkt vagy indirekt módon több száz gént szabályoznak.

A D-vitamin 25(OH)D3, illetve 25(OH)D2 formájában keringenek a vérben, összességüket a D-vitamin-ellátottság markerének tekintik (68).

A DvR a kognitív funkciókhoz kötött valamennyi agyi régióban megtalálható. DvR által szabályozott D-vitamin potenciális szerepet játszik a béta-amyloid peptid clearance-ének szabályozásában, az intraneurális Ca-regulációban, a gyulladásgátlásban, az antioxidatív funkciókban, a neutrofikus ágensek szabályozásában, a kolin-acetil-transzferáz működésében (69). Epidemiológiai vizsgálatok igazolják, hogy AK-ban a 25(OH)D szintje alacsonyabb, mint a kontrollokban. Ugyancsak kisebb a D-vitamin-koncentráció kognitív károsodás és demencia esetén (69–71). Egy nemrég elvégzett metaanalízis szerint a hiányos

D-vitamin-ellátottság összefüggésben lehet a demencia és az AK kialakulásának megnövekedett kockázatával (72).

Vizsgálatok folytak azzal kapcsolatban, hogy a D-vitamin-szupplementáció kivédi-e az AK-t, illetve javítja-e a betegek állapotát. A rendelkezésre álló adatok szerint a D-vitamin önmagában nem hatásos, és az egyéb kezelési módok nem helyettesíthetők D-vitaminnal (69, 73, 74).

Gezen-Aket és munkatársai bevezették a D-vitamin elégtelen hasznosulásának fogalmát. Hipotézisük szerint a D-vitamin-hiány a béta-amyloid akkumulációjának következménye, ugyanis a béta-amyloid felfüggeszti a D-vitamin hasznosulását még akkor is, ha az ellátottság kielégítő. A béta-amyloid akkumuláció következtében a DvR-ek száma csökken, a 24-hidroxiáz (biológiailag inaktív D-vitamin-képzés) koncentrációja nő, ami a D-vitaminnal összefüggő gének módosulásához vezet, és ennek következtében elégtelenné válik a D-vitamin hasznosulása (75).

Arginin

Kan és munkatársai meglepő hipotézissel álltak elő az AK kifejlődését illetően: szerintük az AK immunszuppresszió következménye. Feltételezésüket a humán AK-t modellező egértörzs immunrendszerének vizsgálatával kívánták igazolni. Véleményük szerint bizonyos immunsejtek, amelyek normális körülmények között védik az agyat, AK-ban abnormális mennyiségű arginint fogyasztanak, így az immunszuppresszív mikroglia és az extracelluláris argináz fokozott argininkatabolizmushoz vezet, és az argininszint csökkenése sejthalált eredményez (76).

Általános vélemény, hogy a hipotézist más modellek bevonásával is meg kell erősíteni, továbbá klinikai vizsgálatokat is el kell végezni. Felmerült a kérdés, hogy az arginin szupplementációja kivédheti-e az AK-t. Ezt a lehetőséget azonban el kell vetni, mert a vér-agy gát nem engedi át az arginint, de ha át is jutna, az argináz lebontaná azt (77, 78).

Többszörösen telítetlen zsírsavak

Az agy szilárd állományának több mint a felét membránlipidek alkotják, melyek elsődlegesen foszfolipidek. Ennek többségét az n-6 és n-3 családba tartozó, többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) adják. A fő komponensek az arachidonsav (C20:4n-6, ARA) és a dokozahexaénsav (C22:6n-3, DHA). Hatásuk többirányú, így fenntartják a membránok integritását, funkcióját és fluiditását.

Az n-6 és az n-3 PUFA-k a lokális hormonok, eikozanoidok prekursorai, számtalan funkciójuk van, néha antagonistá hatást fejtenek ki. Így például az n-6-ból származtatott prosztaglandinok hatékony gyulladáskeltők, míg az n-3-származékok gyulladáscsökkentők. Az idősödő agyban az n-6 PUFA-k koncentrációja csökken, míg az n-3 csoporté nő. Az optimális arány $\frac{n-6}{n-3} = \frac{4}{1}$ lenne, annak érdekében, hogy védje és stabilizálja a neuronok membránját az agyban (79, 80).

Az utóbbi idők vizsgálatai felhívták a figyelmet az egyes nutriensek közötti interakció jelentőségére. Megfigyelték, hogy azoknál az MCI-s pácienseknél, akiknek kezdeti szérum n-3-zsír-sav-szintje a legmagasabb tercilisbe esett, a B-vitamin- (folsav-, B6-, B12-) szupplementáció hatására csökkent a Hct-koncentráció és a kognitív, valamint a klinikai mutatók is lassabban romlottak (81, 82).

Wu és munkatársai metaanalízis alapján vizsgálták az n-3-zsír-sav-szupplementáció és a halfogyasztás hatását a demenciára, valamint az AK-ra. Eredményeik szerint az n-3 zsírsavak nem befolyásolták a demencia és az AK rizikóját, míg a halfogyasztás dózisfüggő kapcsolatot mutatott az AK-val, de nem a demenciával. Az analízis szerint minden egyes 100 g/hét többlet-halfogyasztás 11%-kal csökkentette az AK kockázatát.

A halfogyasztás védőhatásában több tényező is szerepet játszhat: a hal jó forrása az n-3 zsírsavaknak (különös tekintettel a DHA-ra), számos vitaminnak, esszenciális aminosavnak és nyomelemnek, s mértékkel tartalmaz egyéb zsírsavféléseket, mint például telített zsírsavakat (83).

A diabétesz szerepe az AK kialakulásában

Egyes kutatók szerint összefüggés van a 2-es típusú diabétesz (2TDM) és a demencia, illetve az AK között. Más kutatók ezt nem tudták igazolni, szerintük a kognitív károsodás sokkal inkábbbb vaszkuláris eredetű, mint neurodegeneratív formáció (84–88).

A már többször hivatkozott metaanalízis szerint a nyugati populációban a 2TDM és az AK között nincs összefüggés, míg az ázsiai közösségben a kapcsolat szignifikáns (35).

De La Monte és Wands bevezették a hármastípusú diabétesz fogalmát (3TDM), mely szerint az agyban szelektíven károsodik az inzulin és az inzulin növekedési faktor (IGF) szignál mechanizmusa, ennek következtében lokálisan csökken az agyban az inzulin és az IGF képzés és a neuronok inzulinfelvevő képessége. Az ezt kísérő gyulladáshoz vezető válasz, az oxidatív stressz, a DNS károsodás és a mitokondriális működési zavar ugyancsak hozzájárulhat a degeneratív kaskád kialakulásához, ami az agy károsodásához vezet (89).

Elhízás

A fent említett metaanalízis szerint középkorúakban mind az alacsony, mind a magas BMI elsőfokú evidenciát igazol az AK vonatkozásában (35). Ugyanakkor az epidemiológiai vizsgálatok ellentmondásosak. Egy követéses, longitudinális, prospektív vizsgálat alapján a kis testtömegű, túlsúlyos és elhízott középkorúak BMI-je U alakú összefüggést mutat az időskori demenciával és AK-val kapcsolatban, míg az időskorban mért BMI és a demencia között nem találtak összefüggést. Ennek okát a szerzők az elégtelen követési idővel és a kis mintaszámmal magyarázzák (90).

Luschinger és munkatársai a BMI prediktív értékét vizsgálták a demenciára és az AK-ra. Megállapították, hogy a 76 évesnél fiatalabb személyek esetén a kapcsolat U alakot mutat, azaz a második és harmadik negyedben kisebb, míg az első és a negyedik negyedben nagyobb az érték. Idős személyekben a demencia csökkent a BMI növekedésével. További vizsgálataik kimutatták, hogy a hasi elhízás jobb indikátora a demenciának, mint a BMI, azaz a BMI elveszti prediktív képességét, míg a derék-csípő arány jó indikátor időskorban is (91, 92).

Az eredményeket összegezve: az elhízás és a demencia, valamint az AK közötti kapcsolat függ az életkortól és a mérési módszertől.

Étrendi minták és irányzatok

Az étrend a táplálkozás fontos, megváltoztatható kockázati tényezője az AK-nak. Az egyes tápanyagok vizsgálatának hatása részben nehézkes, részben nem veszi figyelembe a tápanyagok kölcsönhatását. Éppen ezért az élelmiszerek szerepének vizsgálata sokkal ígéretesebb, mint az egyes tápanyagoké (41). Az új irányzat szerint az étrend rendszeres analizisét alkalmazzák az étrend-betegség kapcsolat vizsgálatokor, így az AK esetén is.

Étrendi rendszer alatt a mennyiséget, az arányokat, a változatosságot, az élelmiszerek kombinációját, az italokat, a bennük lévő tápanyagokat és a fogyasztás rendszerességét, gyakoriságát értjük (41).

Az étrendi rendszerek közül a mediterránt, a japánt és az úgynevezett „egészséges étrendet” találták a legmegfelelőbbnek, vagyis az AK kis kockázatú tényezőjének (41). Az étrendi irányzatok közül a Dietary Guidelines Advisory Committee megállapítása szerint a sok gyümölcs, zöldség, a magok, hüvelyesek és a tengeri halak fogyasztása csökkenti az AK kockázatát, míg a sok vörös hús és a tartósított hús nagyobb kockázatot jelent. Kisebb tanulmányok szerint a finomított cukor és a só is hozzájárulhat a betegség kialakulásához (93).

A „Táplálkozás és az agy” című konferencián a szakértők az alábbi útmutatót javasolták az AK megelőzésére (94):

- A transzsavbevitel minimalizálása.
- Zöldség, gyümölcs, hüvelyesek, teljes értékű magvak fogyasztása, a hússal és tejtermékekkel szemben.
- Az E-vitamint lehetőleg az élelmiszerekkel (magok, diófélék, zöld levelű zöldségek, gabonák) kell bevinni.
- A B12-vitamint megfelelő forrásból biztosítani kell.
- Multivitaminok fogyasztása esetén a tablettát vasat és rezet ne tartalmazzon!
- Bár az alumínium mint kockázati tényező AK-ban nem igazolt egyértelműen, tartózkodni kell az azt tartalmazó termékektől.
- Rutinszerűen kell aerob tornagyakorlatokat végezni, minimum 40 percig. Ez élénk séta is lehet, hetente kétszer, háromszor.
- Gondoskodni kell a megfelelő alvási időről (7-8 óra), és az alvászavart orvosolni kell.
- Szorgalmazni kell a rendszeres mentális aktivitást (heti 4-5 alkalommal 30 perc).

Összegzés

Az AK incidenciája és prevalenciája világszerte emelkedik az idősödő populációban, a gyógyszerkészítmények számának növekedése ellenére is. Ezért alternatív megoldásokat is kell keresni mind a prevenció, mind a kezelés vonatkozásában. A táplálkozás és a tápláltsági állapot optimalizálása valamennyi korcsoportban elengedhetetlen.

A jelenlegi tudományos bizonyítékok a táplálkozással és az AK-val kapcsolatban hiányosak, vannak azonban reménykeltő jelenségek. Ilyen például az, hogy a neuronok gyulladós folyamatai, a glükózanyagcsere zavara és a homocisztein akkumulációja megfelelő táplálkozással csökkenthető, illetve a neuronok számának csökkenése mérsékelhető (95, 96). Továbbmenve, számos randomizált, kontrollált vizsgálat ígéretes bizonyítékot szolgáltat arra, hogy egyes tápanyagok csökkenthetik az AK kifejlődésének kockázatát. Más szóval az egész életen át tartó optimális mikro- és makroelem-ellátottság hozzájárulhat az AK kifejlődésének megelőzéséhez, illetve késleltetéséhez.

Szerzői érdekeltségek:

AM honoráriumot kapott a cikk megírásáért a DSM Nutritional Products Ltd.-től.

PSz és ME a DSM Nutritional Products Ltd. alkalmazásában állnak.

IRODALOM

REFERENCES

1. Központi Statisztikai Hivatal. Népesedési Világnap, 2016. július 11. Statisztikai tükör, 2016. július 8. <https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/stattukor/nepesedesi16.pdf> Elérve: 2018. 10. 01.
2. Eurostat. Population structure and aging. 2015 http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing Elérve: 2015. 07. 11.
3. WHO Statistics 2016: Monitoring Health for SDGS
4. WHO Dementia Fact Sheet, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/> Elérve: 2018. 10. 01.
5. *Alzheimer's Association*. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2015;11(3):332-84.
6. *Alzheimer A, et al*. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". *Clin Anat*. 1995;8(6):429-31.
7. *Jiang T, Yu JT, Tian Y, et al*. Epidemiology and etiology of Alzheimer's disease: from genetic to non-genetic factors. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(8):852-67.
8. Association A.s. Stages of Alzheimer's. 2016 http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp Elérve: 2019. 02. 25.
9. *Wenk GL*. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 9):7-10. PMID 12934968
10. *Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, et al*. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132(Pt8):2048–2057. doi: 10.1093/brain/awp123.
11. Stages of Alzheimers, ALZORG/Alzheimers Association http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp Elérve: 2019. 02. 25.
12. *Canada AS*. Risk Factors. 2014. <http://www.alzheimer.ca/en/About-dementia/Alzheimer-s-disease/Risk-factors>.
13. *Barron AM, Pike CJ*. Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:976-97.
14. *Vest RS, Pike CJ*. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Horm Behav*. 2013;63(2):301-7.

15. *Ansar S.* Alzheimer's Disease: Know The Risk Factors. *IJHSR.* 2014;4(4):180-187.
16. *Agostinho P, Cunha RA, Oliveira C.* Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2010;16(25):2766-78.
17. *Weggen S, Beher D.* Molecular consequences of amyloid precursor protein and presenilin mutations causing autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2012;4(2):9. doi: 10.1186/alzrt107.
18. *Bagyinszky E, Youn YC, An SS, et al.* The genetics of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging.* 2014;535-51. doi: 10.2147/CIA.S51571. eCollection 2014.
19. *Binder LI, Guillozet-Bongaarts AL, Garcia-Sierra F, et al.* Tau, tangles, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1739(2-3):216-23.
20. *Musiek ES, Holtzman DM.* Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nat Neurosci.* 2015;18(6):800-6. doi: 10.1038/nn.4018.
21. *Herrup K.* The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci.* 2015;18(6):794-9. doi: 10.1038/nn.4017.
22. *Morris GP, Clark IA, Vissel B.* Inconsistencies and controversies surrounding the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:135. doi: 10.1186/s40478-014-0135-5.
23. *Tarasoff-Conway, JM, Carare RO, Osorio RS, et al.* Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):457-70. doi: 10.1038/nrneurol.2015.119.
24. *Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al.* Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA.* 1989;262(18):2551-6.
25. *Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM.* Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2011;10(3):241-52. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70325-2.
26. *Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, et al.* Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(2):106-18. doi: 10.1038/nrneurol.2012.263.
27. *Huang Y.* Roles of apolipoprotein E4 (ApoE4) in the pathogenesis of Alzheimer's disease: lessons from ApoE mouse models. *Biochem Soc Trans.* 2011;39(4):924-32. doi: 10.1042/BST0390924
28. *Farlow MR, He Y, Tekin S, et al.* Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2004;63(10):1898-901.
29. *Huang DY, Weisgraber KH, Goedert M, et al.* ApoE3 binding to tau tandem repeat is abolished by tau serine262 phosphorylation. *Neurosci Lett.* 1995;192(3):209-12. doi: 10.1016/0304-3940(95)11649-H.
30. World Alzheimer Report 2014: Dementia and risk reduction
31. *Pernecky R, Wagenpfeil S, Lunetta KL, et al.* Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology.* 2010;75(2):137-42. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e7ca97.

32. Guo LH, Alexopoulos P, Wagenpfeil S, et al. Brain size and the compensation of Alzheimer's disease symptoms: a longitudinal cohort study. *Alzheimers Dement*, 2013;9(5):580-6. doi: 10.1016/j.jalz.2012.10.002.
33. Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(4):354-60.
34. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(2):112-7.
35. Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12):1299-306.
36. Higdon J. Vitamin E. 2015 <http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-E>.
37. Cardoso BR, Cominetti C, Cozzolino SM. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2013;8:531-42. doi: 10.2147/CIA.S27983.
38. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*. 2014;72:76-90. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035.
39. Ricciarelli R, Tasinato A, Clement S, et al. Alpha-Tocopherol specifically inactivates cellular protein kinase C alpha by changing its phosphorylation state. *Biochem J*. 1998;334(Pt 1):243-9.
40. Zingg JM, Azzi A. Non-antioxidant activities of vitamin E. *Curr Med Chem*. 2004;11(9):1113-33.
41. Hu N, Yu JT, Tan L, et al. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:524820. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/524820>
42. Farina N, Isaac MG, Clark AR, et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD002854. doi: 10.1002/14651858.CD002854.
43. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*, 1997;336(17):1216-22. DOI: 10.1056/NEJM199704243361704.
44. Lloret A, Badia MC, Mora NJ, et al. Vitamin E paradox in Alzheimer's disease: it does not prevent loss of cognition and may even be detrimental. *J Alzheimers Dis*. 2009;17(1):143-9. doi: 10.3233/JAD-2009-1033.
45. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2379-88. DOI: 10.1056/NEJMoa050151.
46. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*. 2014;311(1):33-44. doi: 10.1001/jama.2013.282834.
47. Brewer GJ. Why vitamin E therapy fails for treatment of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(1):27-30. doi: 10.3233/JAD-2010-1238.
48. Usoro OB, Mousa SA. Vitamin E forms in Alzheimer's disease: a review of controversial and clinical experiences. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;50(5):414-9.

49. *Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al.* Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):508-14.
50. *La Fata G, Weber P, Mohajeri MH.* Effects of vitamin E on cognitive performance during ageing and in Alzheimer's disease. *Nutrients.* 2014;6(12):5453-72.
51. *Higdon J.* Vitamin C. 2013 <http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-C>
52. *Murakami K, Murata N, Ozawa Y, et al.* Vitamin C restores behavioral deficits and amyloid-beta oligomerization without affecting plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(1):7-18. doi: 10.3233/JAD-2011-101971.
53. *Riviere S, Birlouez-Aragon I, Nourhashemi F, et al.* Low plasma vitamin C in Alzheimer patients despite an adequate diet. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13(11):749-54.
54. *Bowman GL.* Ascorbic acid, cognitive function, and Alzheimer's disease: a current review and future direction. *Biofactors.* 2012;38(2):114-22. doi: 10.1002/biof.1002.
55. *Fillenbaum GG, Kuchibhatla MN, Hanlon JT, et al.* Dementia and Alzheimer's disease in community-dwelling elders taking vitamin C and/or vitamin E. *Ann Pharmacother.* 2005;39(12):2009-14. DOI: 10.1345/aph.1G280.
56. *Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, et al.* Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol.* 2010;67(7):819-25. doi: 10.1001/archneurol.2010.144.
57. *Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al.* Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol.* 2004;61(1):82-8. DOI: 10.1001/archneur.61.1.82.
58. *Harrison FE.* A critical review of vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(4):711-26. doi: 10.3233/JAD-2012-111853.
59. *ADDF.* Vitamin C and E Supplements. 2014 (cited 2016 July 13); <http://www.alzdiscovery.org/cognitive-vitality/report/vitamin-c-and-e-supplements>.
60. *Higdon J.* Folate. Linus Pauling Institute Micronutrient Information Center; 2014 <http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/folate>.
61. *Bailey LB, Gregory JF 3rd.* Folate metabolism and requirements. *J Nutr.* 1999;129(4):779-82.
62. *Brattstrom L, Wilcken DE, et al.* Common methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation,* 1998;98(23):2520-6.
63. *Bailey LB, Gregory JF 3rd.* Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr.* 1999;129(5):919-22.

64. *Religa D, Styczynska M, Peplonska B, et al.* Homocysteine, apolipoproteine E and methylenetetrahydrofolate reductase in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;16(2):64-70.
65. *Shen L, Ji HF.* Associations between homocysteine, folic acid, vitamin B12 and Alzheimer's disease: Insights from meta-analyses. *J Alzheimers Dis.* 2015;46(3):777-90.
66. *Li MM, Yu JT, Wang HF, et al.* Efficacy of vitamins B supplementation on mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(9):844-52.
67. *Clarke R, Bennett D, Parish S, et al.* Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(2):657-66.
68. *Higdon J.* Vitamin D. 2014 <http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-D>. Elérve: 2016. 07. 13
69. *Annweiler C, Karras SN, Anagnostis P, et al.* Vitamin D supplements: a novel therapeutic approach for Alzheimer patients. *Front Pharmacol,* 2014;5:6. doi: 10.3389/fphar.2014.00006.
70. *Zhao Y, Sun Y, Ji HF, et al.* Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a meta-analysis. *Nutrition,* 2013;29(6):828-32. doi: 10.1016/j.nut.2012.11.018.
71. *Littlejohns T, Kos K, Henley WE, et al.* Vitamin D and Dementia. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease,* 2015;3(1):43-52.
72. *Shen L, Ji HF.* Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J,* 2015;14:76.
73. *Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, et al.* Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol,* 2012;25(3):121-7. doi: 10.1097/WNN.0b013e31826df647.
74. *Council VD.* Alzheimer's disease. 2015 <https://www.vitamincouncil.org/health-conditions/alzheimers-disease/>. Elérve: 2016. 07. 13.
75. *Gezen-Ak D, Yilmazer S, Dursun E.* Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *J Alzheimers Dis,* 2014;40(2):257-69. doi: 10.3233/JAD-131970.
76. *Kan MJ, Lee JE, Wilson JG, et al.* Arginine deprivation and immune suppression in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci,* 2015;35(15):5969-82.
77. *Centre SM.* Expert reaction to arginine and Alzheimer's. 2015 (cited 2016 July 13); <http://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-arginine-and-alzheimers/>. Elérve: 2016. 07. 13.
78. *Today D.* A New Potential Cause for Alzheimer's: Arginine Deprivation. 2015 <https://today.duke.edu/2015/04/arginine>. Elérve: 2016. 07. 13.
79. *Yehuda S.* Omega-6/omega-3 ratio and brain-related functions. *World Rev Nutr Diet,* 2003;92:37-56.
80. *Velasco A, Tan ZS.* Fatty acids and the aging brain, in *Omega-3 fatty acids in brain and neurological health.* R. Watson, de Mesteer, Editor. 2014, Elsevier.

81. *Jernerer F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, et al.* Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain omega-3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2015;102(1):215-21. doi: 10.3945/ajcn.114.103283.
82. *Oulhaj A, Jernerer F, Refsum H, et al.* Omega-3 Fatty Acid Status Enhances the Prevention of Cognitive Decline by B Vitamins in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*, 2015;50(2):547-57. doi: 10.3233/JAD-150777.
83. *Wu S, Ding Y, Wu F, et al.* Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015;48:1-9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.008.
84. *Whitmer RA.* Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2007;7(5):373-80.
85. *Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, et al.* Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 2009;52(6):1031-9. doi: 10.1007/s00125-009-1323-x.
86. *Yarchoan M, Arnold SE.* Repurposing diabetes drugs for brain insulin resistance in Alzheimer disease. *Diabetes*, 2014;63(7):2253-61.
87. *Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, et al.* Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr*, 2002;14(3):239-48.
88. *Kravitz E, Schmeidler J, Schnaider Beeri M.* Type 2 diabetes and cognitive compromise: potential roles of diabetes-related therapies. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013. 42(3):489-501. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.05.009.
89. *de la Monte SM, Wands JR.* Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol*, 2008;2(6):1101-13.
90. *Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, et al.* Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*, 2011;12(5):e426-37. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x.
91. *Luchsinger JA, et al.* Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch Neurol*, 2007;64(3):392-8.
92. *Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, et al.* Central obesity in the elderly is related to late-onset Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2012;26(2):101-5. DOI: 10.1001/archneur.64.3.392.
93. Scientific Report of 2015. Dietary Guidelines Advisory Committee, Part D, Chapter 2
94. Scientific Report of 2015. Dietary Guidelines Advisory Committee, Part D, Chapter 1
95. *Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, et al.* Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2014;35 Suppl 2:S74-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.033.
96. *Lista S, Dubois B, Hampel H.* Paths to Alzheimer's disease prevention: from modifiable risk factors to biomarker enrichment strategies. *J Nutr Health Aging*, 2015;19(2):154-63. doi: 10.1007/s12603-014-0515-3.

A KÖTELEZŐ VÉDŐOLTÁSOKKAL SZEMBENI ELLENÁLLÁS MEGJELENÉSE A NÉPEGÉSZSÉGÜGYI HATÓSÁGI ÜGYEKBEN

MANDATORY VACCINATION REFUSAL IN THE OFFICIAL CASES OF THE PUBLIC HEALTH AUTHORITY

MOHAI ZSUZSANNA¹, PÉNZES MELINDA²

¹Fejér Megyei Kormányhivatal, Népegészségügyi Főosztály, Székesfehérvár

Government Office of Fejér County, Public Health Department, Székesfehérvár

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet, Budapest

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

DOI: 10.29179/EgTud.2018.3-4/82-100

Összefoglalás:

Bevezetés: Az oltásmegtagadás és az oltásokkal kapcsolatos bizonytalanság egyre nagyobb figyelemben részesül a nemzetközi és a hazai népegészségügyi szakemberek között egyaránt, azonban általánosan nem ismertek az oltáselmaradás hazai eseteinek jellemzői. Vizsgálatunkban a népegészségügyi szerveknél hatósági eljárás formájában megjelenő oltáselmaradási, oltásmegtagadási eseteket dolgoztuk fel.

Módszer: Kutatásunkban az oltás elmaradásának, illetve az oltás megtagadásának azokat az eseteit dolgoztuk fel, amelyek a Fejér megyei népegészségügyi szakigazgatási szerveknél a 2009–2017 közötti években hatósági eljárás formájában megjelentek.

Eredmények: A vizsgált időszakban 49 gyermeket érintő 51 ügy indult, 69 kötelező védőoltás elmaradása, megtagadása vagy annak gyanúja miatt. Legtöbb esetben a DTPa+IPV(+Hib) oltás beadásával kapcsolatban léptek fel problémák (35%), ezt követték az MMR (30%), az EngerixB (20%), a BCG (12%) és a Prevenar (3%) oltások. Az elmaradt kötelező védőoltások mögött többnyire a szülők tudatos oltásellenes magatartása állt (88,1%). Negyvenöt ügy eredményességével kapcsolatban állt rendelkezésre információ, ezen ügyek 77,8%-a

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY
HEALTH SCIENCE

2018;62(3-4): 82-100

Közlésre érkezett:

2018. október 3.

Submitted:

3 October 2018

Elfogadva:

2019. január 25.

Accepted:

25 January 2019

Levelezési cím/Correspondence:

Mohai Zsuzsanna

Fejér Megyei Kormányhivatal,

Népegészségügyi Főosztály

8000 Székesfehérvár, Mátyás király krt. 13.

mohai.zsuzsanna@fejer.gov.hu

zárult úgy, hogy a gyermek megkapta a kötelező védőoltást. Az oltáselmaradás kezelésében az egészségügyi és népegészségügyi szakemberekkel folytatott személyes konzultáció és a határozott hatósági fellépés bizonyult a leghatékonyabbnak.

Következtetések: A kötelező védőoltási rendszer akkor működik a leghatékonyabban, ha az állam és az azt képviselő szervek kezében megfelelő eszközök vannak a jogszabályokban foglaltak érvényre juttatására. A hatósági eljárásig számos egészségügyi szakemberrel való találkozón keresztül vezet az út, amelyek a megfelelő kommunikációs stílus megválasztásával mind alkalmasak a szülők attitűdjének formálására.

Kulcsszavak: oltásmegtagadás, oltásellenesség, védőoltás, vakcináció

Abstract:

Introduction: Vaccine refusal and vaccine hesitancy are becoming more and more important both among international and domestic public health professionals, however, characteristics of domestic vaccine delay cases are generally unknown. Our study aimed to assess official vaccine delay and vaccine refusal cases of public health authorities.

Methods: Our study investigated vaccine delay and vaccine refusal official procedure cases appearing in the public health departments of Fejér county in 2009–2017 years.

Results: During the study period, 51 cases involving 49 children were initiated due to the delay, refusal or its suspicion of 69 mandatory vaccination. In most cases, there were problems with the administration of DTPa+IPV(+Hib) vaccine (35%), followed by MMR (30%), EngerixB (20%), BCG (12%), and Prevenar (3%) vaccines. The delay of mandatory vaccination was mostly due to the conscious anti-vaccination behavior of the parents (88.1%). Information on the effectiveness of 45 cases was available, 77.8% of these cases ended with the child receiving the mandatory vaccination. In order to manage vaccine delay, in-person consultation with health and public health professionals and strong official action proved to be the most effective.

Conclusions: The mandatory vaccination system is the most effective if the state and its representative bodies have the right tools to enforce laws. Before an official procedure, there are several meetings with health professionals, who, by choosing the right communication style, can shape vaccine-related parental attitude.

Keywords: vaccine refusal, anti-vaccination, vaccine, vaccination

Bevezetés

Az oltásellenesség okai és kezelésének lehetőségei

Az „oltásellenesség” kifejezéssel jelölt jelenségre a nemzetközi szakirodalom két módon utal, úgy, mint az oltások magabiztos elutasítása, illetve az oltásokkal kapcsolatos „bizonytalankodás” vagy „kétkedés” (vaccine hesitancy). Az utóbbi kifejezés szerencsésebb lehet abból a szempontból, hogy jobban érzékelteti a jelenség heterogenitását, amely végső soron a kötelező védőoltások terén való késlekedésben, hiányosságban vagy elmaradásban

manifesztálódik. Az oltásokkal kapcsolatos bizonytalanság ilyen értelemben egy széles spektrumot ölel fel, és a minden oltás kételyek nélküli elfogadását kivéve magában foglalja az összes lehetséges szülői attitűdöt, egészen a minden oltás kételyek nélküli elutasításáig (1). Az Egészségügyi Világszervezet (EVSZ) definiálásában az oltásokkal kapcsolatos hezitálás az oltási szolgáltatás elérhetősége ellenére tanúsított olyan magatartás, amely a védőoltások elutasításában vagy az elfogadásukban való késlekedésben nyilvánul meg (2). Az oltásokkal kapcsolatos bizonytalanság tehát egy összetett és kontextusspecifikus jelenség, ami időben, térben és a kérdéses védőoltás függvényében változik. Az oltásokkal kapcsolatos bizonytalanság viszonylag új fogalom a nemzetközi szakirodalomban is; prevalenciája egységes módszer hiányában nehezen becsülhető. Mivel viszonylag rövid időtávokon belül is dinamikusan változó jelenségről van szó, aktuális mértékének ismeretéhez a folyamatos monitorozás elengedhetetlen (3). Francia tanulmányok szerint 2014-ben a házi orvosok 14%-a mérsékelten vagy erősen bizonytalan volt az oltások kérdésében (4); azoknak a szülőknek pedig, akiknek a gyermeke 2016-ban oltandó korban volt, több mint 40%-a tanúsított kételkedő magatartást (5). Az Európai Parlament 2018 áprilisában elfogadott állásfoglalásában kimondta, hogy a járványügyi adatok a tagállamokban jelentős hiányosságokat mutatnak, és a védőoltások késleltetése vagy megtagadása olyan aggasztó méreteket öltött, ami már az oltással megelőzhető betegségek elleni általános védelmet veszélyezteti (6).

Magyarország védőoltási rendszere kiemelkedően eredményes, az átoltottsági adatokban pedig egyelőre nem mutatkoznak olyan tendenciák, amelyekből a védőoltások szélesebb körű elutasítására következtethetnénk (7). Hazánkban azonban kötelező védőoltási rendszer működik, amely csak egészségügyi indokból enged meg mentesítést a kötelező védőoltás alól, és ez a fajta szigor elfedheti a szülők oltásokkal kapcsolatos attitűdjét. Nehéz hiteles információt szerezni arról, hogy a kisszámú, oltásban nem részesülő gyermek milyen okból nem lett immunizálva, hiszen a szülőknek nem célszerű hangot adniuk esetleges oltásellenességüknek.

A védőoltásokkal szembeni ellenállás egyidős a védőoltásokkal. A kötelező védőoltásokkal szemben leggyakrabban felhozott érveket három nagy csoportba sorolhatjuk, úgymint: 1. az emberek állammal szembeni szabadságjogait érintő; 2. az esetleges egészségkárosodásokra hivatkozó; 3. a védőoltások hatékonyságával kapcsolatos ellenvetéseket. A továbbiakban ezt a három, potenciálisan felmerülő kritikai érvelést tekintjük át röviden.

Már a XIX. században is több alkalommal öltött szervezett formát az oltásellenesség, és különböző szervezetek, mozgalmak alakultak a védőoltások kötelezővé tétele ellen, amelyek gyakran nem is annyira a védőoltások, hanem inkább azok kötelezővé tétele ellen tiltakoztak ideológiai érvek mentén (8). Ez a dilemma a kötelező immunizáció körül napjainkban éppoly aktuális, mint a XIX. század végén. A populációs immunitás megfelelő szinten tartásához nagyban hozzájárulnak az állami közhatalom eszközeivel támogatott védőoltási programok, azonban az emberek védőoltásokkal kapcsolatos attitűdjét az egyes oltások kötelezővé tétele hátrányosan is befolyásolhatja, mivel megvonja a szülőktől a döntés szabadságát (9). Ez önmagában ellenérzéseket válthat ki az állampolgári jogok korlátozásának ténye miatt, még akkor is, ha a jogkorlátozás mértéke bőven arányban áll az általa elérhető céllal (10).

Az ideológiai alapokon álló, önrendelkezési jog mentén érvelő nézőpont mellett a másik aggodalom – ami megkérdőjelezi a kötelező védőoltási rendszer létjogosultságát – az oltások esetleges káros következményeivel kapcsolatos. Az oltásbiztonság az idők során jelentősen javult, ám ezzel párhuzamosan az oltásokkal megelőzhető fertőző betegségek előfordulása is mérséklődött (11). Mindez csökkentette a korábban rettegett gyermekkori fertőző betegségek észlelt kockázatát, így ezekkel szemben a szülők félelmei is érthető módon csökkentek, azonban ezzel párhuzamosan egyre inkább aggodalmaik fókuszpontjába kerültek a nem vagy nem egyértelműen tisztázott etiológiájú nem fertőző krónikus betegségek, autoimmun kórképek, fejlődési zavarok. Következésképpen manapság egyre többször találkozhatunk azzal a gondolattal, hogy a védőoltások saját sikerüknek lettek áldozatai (12).

A harmadik aggodalom a védőoltások hatékonyságával kapcsolatban szokott felmerülni. Azt gondolhatnánk, hogy ez a legkönnyebben cáfolható aggály, hiszen a vakcinával kivédhető betegségek előfordulásának radikális csökkenése mindenki számára érzékelhető. Azonban vannak, akik ezt a jelenséget nem a védőoltásoknak, hanem a higiénés viszonyok és az életkörülmények javulásának tulajdonítják. Ezeknek az elméleteknek ellentmondanak azok a közösségi járványok, amelyek a fejlett országokban, jó életkörülmények között élő közösségekben is megjelennek, amint a nyájimmunitás mértéke a kritikus szint alá csökken (13). Ha egy közösségben nő az oltatlanok száma, vagy nagyobb arányban keverednek az oltottakkal, az oltottak is nagyobb eséllyel fognak megbetegedni adott fertőző betegségben. Abban az esetben viszont, ha a keveredés kismértékű, az oltatlanok olyan szigetszerű közösségeket alkotnak, amelyek kiindulópontjául szolgálhatnak helyi járványok kitörésének. Az oltatlan egyéneknek az oltottak megbetegedési esélyeire gyakorolt kedvezőtlen hatása különösen jelentős érv lehet a kötelező védőoltási rendszer fenntartása mellett. Egy személy

döntése önmagának, illetve gyermekének immunizálásával kapcsolatban nemcsak az oltásban nem részesülő személyt és a környezetében esetleg előforduló, más oltatlanokat veszélyezteti, hanem azokat is, akik szeretnék igénybe venni a védőoltások által kínált előnyöket, és beoltatják magukat, illetve gyermeküket. A nyájimmunitás ugyanakkor védi az egészségügyi kontraindikáció miatt nem oltható személyeket, valamint az oltási életkor előtti kisgyermekeket (14). Mindez jól mutatja, hogy a védőoltások kérdése miért közösségi ügy és miért nem értelmezhető pusztán az egyéni önrendelkezési jog keretei között.

A kötelező védőoltásokkal kapcsolatban felmerülő ellenérzések összességében nem új keletűek és végigkísérik azok történetét. Felmerül a kérdés, hogy mivel magyarázható ezeknek a terjedése. A válasz valószínűleg az általános, társadalmon belüli információáramlás és a kommunikáció változásaiban keresendő, ezért a jelenség kezelésére alkalmazható lehetőségeket is ezeken a területeken találhatjuk meg. Az oltásellenesség kezelésével kapcsolatban az Egészségügyi Világszervezet (EVSZ) EURO Vaccine Communication elnevezésű munkacsoportja három tényezőre irányítja a figyelmet a „3 Cs” elnevezésű modellel. Nevezetesen az elégedettség (complacency), a nehézségektől mentes hozzáférhetőség az oltásokhoz (convenience) és a bizalom (confidence) azok a tényezők, amelyek mentén meghatározhatók az oltásokkal kapcsolatos attitűdre ható faktorok (2). A bizalom három részfogalomból tevődik össze: bizalom az oltások hatásosságában és biztonságosságában; bizalom a rendszerben/szervezetben, amely kiszolgáltatja a védőoltásokat az emberek részére (egészségügyi ellátórendszer, egészségügyi dolgozók); és bizalom a döntéshozókban, akik az immunizálással kapcsolatos kérdésekben döntenek. Mindezen tényezők mellett az EVSZ említett munkacsoportja kiemelte a megfelelő kommunikáció jelentőségét is. Az oltásokkal szembeni bizonytalan magatartás befolyásolására számos kommunikációs és egyéb módszer kínálkozik, ám ezek hatékonyságával kapcsolatban sok a bizonytalanság. A leghatékonyabbak között szerepel a nem vagy hiányosan immunizált célcsoport direkt megszólítása, az oltásokkal kapcsolatos ismeretterjesztés, az egy közösségen belül befolyással bíró emberek kiállása az oltások mellett, a védőoltások kötelezővé tétele, illetve a vakcináció elmaradásának szankcionálása. Az intervenciókat minden esetben fontos a célcsoport sajátosságaihoz igazítani. Általában hatékonyabbnak bizonyultak a többkomponensű és a párbeszédre alapuló intervenciók módszerek, míg a passzív információterjesztő eszközök (poszterek, weboldalak) és az anyagi ösztönzés a legkevésbé hatékony eszközök között szerepeltek (15).

A kommunikációs csatornák között mára kiemelkedővé vált az internet szerepe, ahol a felhasználók által feltöltött és terjesztett ellenőrizetlen tartalmak minden korábbinál gyorsabban terjednek a közösségi oldalak és blogok segítségével, így jelentősen befolyásolják az oltások és az oltásokkal kivédhető fertőző betegségek észlelt kockázatát. Az internet és a közösségi oldalak segítségével azonban gyorsan és széles körben ismertté válhatnak olyan, a közelmúltban terjedő nézetek, amelyek az oltások feleslegességét, illetve veszélyességét próbálják hangsúlyozni. Mindezek kiküszöbölésére megoldás lehetne, ha megbízható forrásokból származó, valós, a felhasználók számára könnyen befogadható információk lennének általánosan jelen a világhálón. Azonban fontos volna más, autentikus csatornák erősítése, mint például az egészségügyi dolgozók által közvetített üzenetek, hiszen a legjelentősebb meggyőző ereje még mindig a személyes találkozásnak van, ahol az egészségügyi dolgozó közvetlenül, a személyes ismeretség és a bizalom minden előnyét bevetve, egyénre szabva tud információt szolgáltatni (12, 14). Egy hazai felmérés szerint a szülők több mint háromnegyede a gyermekorvostól, illetve a védőnőtől szerezte be a védőoltásokkal kapcsolatos információkat (16). Az egészségügyi dolgozók védőoltásokról alkotott véleménye azonban erős hatást gyakorol az oltások elfogadásának hajlandóságára (14). Az egészségügy és ezen belül a közegészségügy korszerű kommunikációja elválaszthatatlan az egyéni felelősség kérdésétől, amely szorosan kapcsolódik a megfelelő információkon alapuló tudatos döntésekhez. Az emberek egyre inkább tisztában vannak az egészségügyi ellátás igénybevétele során őket megillető jogokkal és igénylik is azok figyelembevételét. Az egyik legfontosabb betegjog a tájékozott beleegyezés joga, amely a kötelező védőoltásokkal kapcsolatban azonban csak korlátozottan értelmezhető (8, 14). A tájékoztatáshoz való jog viszont nem csorbulhat azért, mert a beavatkozás elutasításának joga korlátok közé van szorítva.

A hazai védőoltási rendszer jogszabályi környezete

A hazai védőoltási rendszer egyértelműen meghatározott jogszabályi környezettel rendelkezik, amelyben a védőnői szolgálatnak kiemelkedően fontos szerep jut. A területi védőnő nyilvántartja az ellátási területén élő oltásra kötelezetteket és értesíti az általa ellátott oltandó személyek törvényes képviselőit a kötelező védőoltás esedékességéről, illetve az oltással kapcsolatos tudnivalókról. Mindemellett havonta jelenti a járási hivatalnak az esedékességet követő hónap 5. napjáig a folyamatos oltási rend szerint végzett oltásokat,

továbbá az oltásnak az esedékessége hónapját követő 2 hónapot meghaladó elmaradását. Oltáselmaradás esetén a védőnő először az oltandó törvényes képviselője részére küld értesítést, majd ugyanazon oltandóra vonatkozó háromszori eredménytelen írásbeli megkeresés esetén értesíti a járási hivatalt a kötelező védőoltás elmaradásáról. Az oltóorvos szintén köteles nyilvántartást vezetni a területi ellátási kötelezettsége alá tartozó oltandókról, valamint jelentenie kell a járási hivatal felé az adott hónapban esedékes oltás elmaradását és annak indokát. Az életkorhoz kötött kötelező védőoltások vagy azok valamelyikének elmaradása esetén, amennyiben az ismételt védőnői felszólítások, illetve az oltóorvos által nyújtott tájékoztatás nem jár eredménnyel, hatósági eljárás indul. Az eljárás, mivel népegészségügyi érdek vezérli, az egészségügyi államigazgatási szerv hatáskörébe tartozik. Az eljárás jogi alapja elsősorban az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény és a fertőző megbetegedések és járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. NM rendelet. Az egészségügyről szóló törvény szerint a járványügyi tevékenység célja a fertőző megbetegedések, a járványok megelőzése és leküzdése, valamint az emberi szervezet fertőző betegségekkel szembeni ellenálló képességének fokozása. Ennek megvalósítása érdekében az egészségügyi államigazgatási szerv a személyek jogait korlátozhatja. Az egészségügyről szóló törvény részletesen taglalja a betegjogokat, ezek között az önrendelkezéshez és az ellátás visszautasításához fűződő jogot, kimondja ugyanakkor, hogy kötelező járványügyi intézkedés foganatosításához nincs szükség a beteg beleegyezésére, azonban a beteget ilyenkor is megilleti a tájékoztatáshoz való jog. Ha a védőoltás igénybevételére köteles személy e kötelezettségének írásbeli felszólításra sem tesz eleget, az egészségügyi államigazgatási szerv a védőoltást elrendeli. A hatóságnak ilyen esetben tehát nincs lehetősége mérlegelni, mert a törvény kötelezést tartalmaz számára, miszerint az előírt védőoltás megtörténtét a rendelkezésére álló eszközzel (elrendelő határozat) foganatosítani kell. A kötelező intézkedést jogszerűen mellőzni csak egészségügyi indikáció alapján lehet: átmenetileg fennálló egészségügyi indok alapján a kezelőorvos elhalaszthatja a kötelező védőoltást, illetve amennyiben a kontraindikációt jelentő egészségi állapot megváltozása belátható időn belül nem várható, lehetőség van a védőoltási kötelezettség alól való végleges mentesítésre is. Ezt az eljárást a kezelőorvos, a beteg vagy a beteg törvényes képviselője kezdeményezheti az illetékes egészségügyi államigazgatási szervnél.

A jelenleg alkalmazott eljárásrend szerint az első fokon eljáró járási népegészségügyi osztály, miután értesült az oltás elmaradásáról, illetve megtagadásáról, a szülőt (törvényes

képviselőt) hivatalos levél formájában értesíti az oltás elmaradásáról, kötelező voltáról, az oltás beadatásának lehetőségéről, valamint felszólítja, hogy amennyiben oltási kontraindikáció áll fenn, az erről szóló igazoltást mutassa be; továbbá tájékoztatja arról, hogy amennyiben szükséges, hatósági eljárás fog indulni. Ezenkívül tájékoztatást ad a mentesítési eljárás lehetőségéről és annak módjáról. Az eljárás megindulásáról az eljáró hatóság végzést hoz. Amennyiben a döntésben kötelezettség kerül megállapításra, annak teljesítésére megfelelő időt kell megszabni, és az ügyfelet tájékoztatni kell a kötelezettség teljesítésének elmaradása esetén alkalmazható jogkövetkezményekről. Az ügydöntő határozat kiadása után vagy azt megelőzően lehetőség van értesíteni az illetékes Gyámhivatalt vagy Gyermejjóléti Szolgálatot, illetve amennyiben okirat-hamisítás gyanúja merül fel, a rendőrséget. A büntetőjog szerepe ebben ki is merül; a szülő, aki megakadályozza gyermekét abban, hogy védőoltásban részesüljön, nem követi el a kiskorú veszélyeztetésének bűncselekményét (17). A Legfelsőbb Bíróság eseti döntésében kimondta, hogy a megbetegedés közvetlen veszélye nélkül az ilyen magatartás csupán szabálysértést valósít meg, és a büntetőjog tilalmazott kiterjesztő értelmezése helyett közigazgatási és szabálysértési eszközök alkalmazása helyénvaló (17).

A tanulmány célja

Az egészségügyi dolgozók és népegészségügyi hatósági szakemberek egy szűk rétegének kivételével jelenleg általánosan nem ismertek az oltáselmaradás hazai eseteinek jellemzői. Vizsgálatunkban ezért a népegészségügyi államigazgatási szerveknél hatósági eljárás formájában megjelenő oltáselmaradási, oltásmegtagadási eseteket dolgoztuk fel.

Tanulmányunk célja, hogy

- megállapítsuk, növekedett-e az évek során az ilyen ügyek előfordulása,
- feltárjuk az oltáselmaradás, oltásmegtagadás háttérben álló szülői attitűdöket,
- megvizsgáljuk az egyes ügyekre fordított időt és az alkalmazott eljárási cselekmények számát, illetve ezek változását,
- megismerjük, hogy milyen típusú oltásokkal kapcsolatban merült fel a legtöbb probléma,
- feltárjuk azokat a módszereket, amelyek az esetek alapján a legalkalmasabbnak bizonyultak arra, hogy meggyőzzék a szülőket gyermekük védőoltással történő immunizálására.

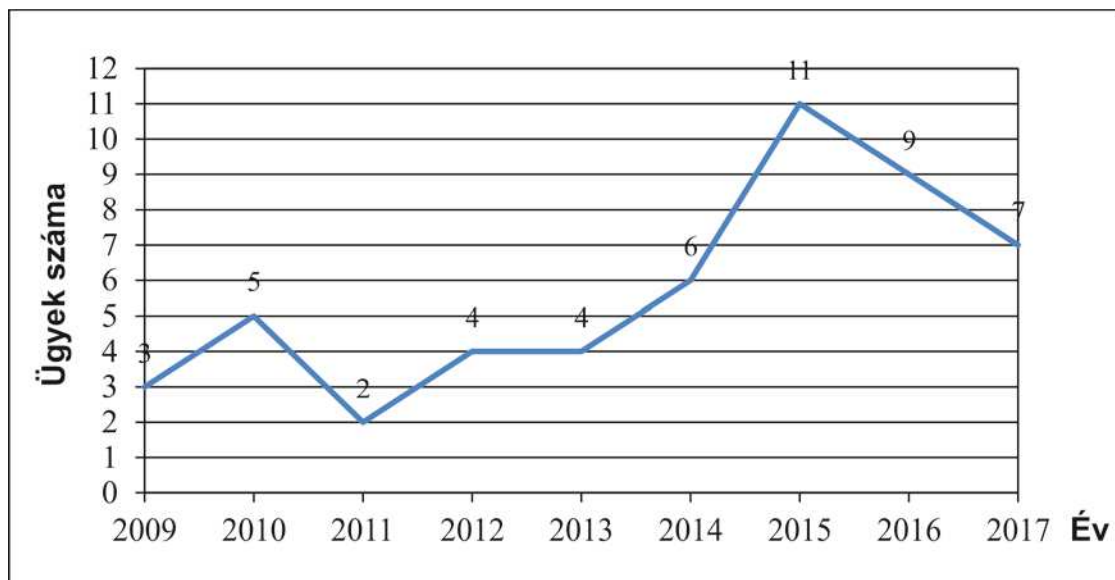
Módszer

Tanulmányunkban azokat a hatósági ügyeket vizsgáltuk, amelyek Fejér megyében 2009–2017 között indultak az oltáselmaradás, illetve oltásmegtagadás kapcsán. Feldolgoztuk a Székesfehérvári, a Móri és a Dunaújvárosi Járási Hivatalok Járási Népegészségügyi Osztályainál keletkezett iratanyagot. A Móri Járási Hivatal Járási Népegészségügyi Osztályának és annak Bicskei Kirendeltségének, valamint a Dunaújvárosi Járási Hivatal Népegészségügyi Osztályának és annak Sárbogárdi Kirendeltségének ügyeit egymástól nem különítettük el. Vizsgálatunk a 2017. december 31. előtt indult ügyeket dolgozza fel; néhány ügy ekkor még folyamatban volt, azonban az adatgyűjtés befejezése (2018. május 31.) előtt lezárult, így ezek is teljes ügyként értelmezhetők. Minden ügyet a megindítás dátuma alapján rendeltünk évhez, függetlenül attól, hogy meddig húzódott és mikor zárult, illetve mikor lett volna esedékes a gyermek oltása. A vizsgált ügyek néhány esetben több mint 2 naptári évet érintettek. A jelenleg hatályos szabályozás szerint az általános ügyintézési határidő 60 nap, az általunk vizsgált időszakban, 2017. december 31-ig 21 nap, a 2014. január 1-je előtt indult ügyek esetében pedig még 30 nap volt. Néhány esetben egy gyermek több kötelező védőoltása elmaradásának kapcsán is indult eljárás. Ezeket az eseteket külön ügyként kezeltük, amennyiben az első eljárás lezárultát követően kellett megindítani az új eljárást. Nem különítettük el az ügyeket azokban az esetekben, ahol két vagy több oltás kapcsán indult eljárások időben átfedték egymást, függetlenül attól, hogy külön ügyszámot kaptak-e. Az ilyen, párhuzamosan futó ügyeknek vizsgálatunk során egyként való kezelését indokolja az, hogy egyes eljárási cselekmények nem sorolhatók egyértelműen egyik vagy másik eljáráshoz; továbbá több esetben eleve egy ügyként, egy iktatószámon voltak nyilvántartva ugyanazon gyermek különböző oltásai kapcsán folyó eljárások. Oltáselmaradási, oltásmegtagadási ügyként értelmeztük és ezért vizsgálatunkba bevontuk azt a négy esetet is, amikor a gyermek oltását igazoló dokumentum hitelességével kapcsolatban merült fel kétség, és a hatósági eljárás ennek tisztázására irányult. Nem különítettük el egymástól a DTPa oltásokat annak alapján, hogy önmagában álló oltásként vagy az oltási rend szerint másik oltással (HiB, IPV) együtt volt-e esedékes. A sikerrel záruló ügyek esetében különösen fontosnak tartottuk azonosítani azt az okot, ami rábírta a szülőket arra, hogy védőoltásban részesítsék gyermeküket. Mivel erre vonatkozóan a szülőktől nem rendelkezünk információval, csak az iratanyagban fellelhető, a védőoltást megelőző eseményt vagy eljárási

cselekményt tudtuk figyelembe venni. Az adatokat leíró módszerrel elemeztük, ennek során gyakoriságot és átlagot számítottunk.

Eredmények

A vizsgált három népegészségügyi osztály illetékességi területén 2009. január 1. és 2017. december 31. között összesen 49 gyermeket érintő 51 ügy indult kötelező védőoltás elmaradása, megtagadása vagy annak gyanúja miatt. Ebből 14 a móri, 30 a székesfehérvári és 7 a dunaújvárosi járási népegészségügyi osztályhoz tartozott. Fejér megye területén az ügyek számának évenkénti alakulását az 1. ábra mutatja be. A vizsgált időszak első éveiben (2009–2013) előforduló ügyek száma nem mutatott jelentősebb eltérést; a legtöbb ügy 2015-ben fordult elő, ez után csökkent az ügyek száma. Az ügyek teljes átfutási ideje rendkívül nagy változatosságot mutatott, a legrövidebb mindössze egy napig tartott, és az értesítés hatóságához érkezésekor azonnal kibocsájtott kötelező határozattal le is zárult; a leghosszabb pedig 1218 napig tartott. Az átlagos egy ügyre fordított idő az egész vizsgált időtartamot tekintve 197,6 nap volt (1. táblázat). Egy ügyben átlagosan 18,1 ügyirat készült a vizsgálat teljes időtartamát tekintve; az ügyiratok száma 2-től 87-ig terjedt ügyenként.



1. ábra: Az oltáselmaradási, oltásmegtagadási ügyek számának megoszlása évek szerinti bontásban Fejér megyében, 2009–2017.

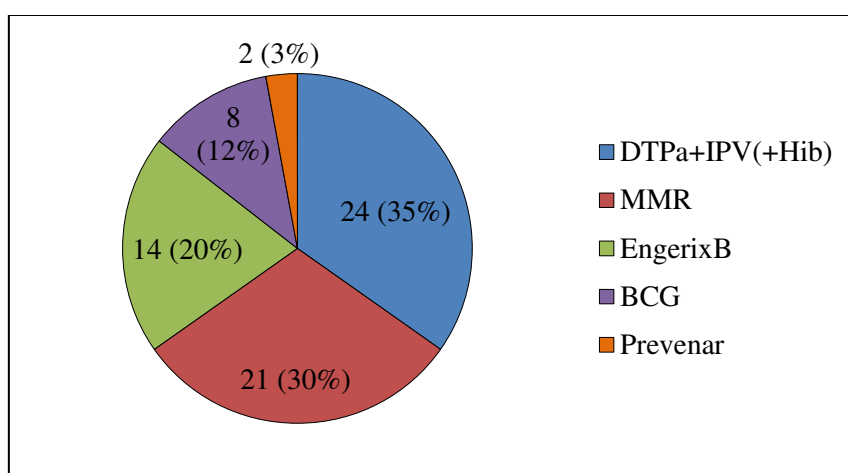
Fig. 1: Number of vaccine delay/vaccine refusal cases per year in Fejér County, 2009–2017

I. TÁBLÁZAT: Az oltáselmaradási, oltásmegtagadási ügyek adminisztratív jellemzői Fejér megyében, 2009–2017.

TABLE I: Administrative characteristics of vaccine delay/vaccine refusal cases in Fejér County, 2009–2017

Év Year	Ügyek száma Number of cases	Teljes átfutási idő átlaga (nap) Mean overall lead time (day)	Iratok átlagos száma Mean number of documents
2009	3	340	14,0
2010	5	38,6	5,8
2011	2	89,5	6,0
2012	4	606	42,0
2013	4	261	24,3
2014	6	348	28,5
2015	11	136,3	11,3
2016	9	210	26,4
2017	7	47,6	10,4
2009–2017	51	197,6	18,1

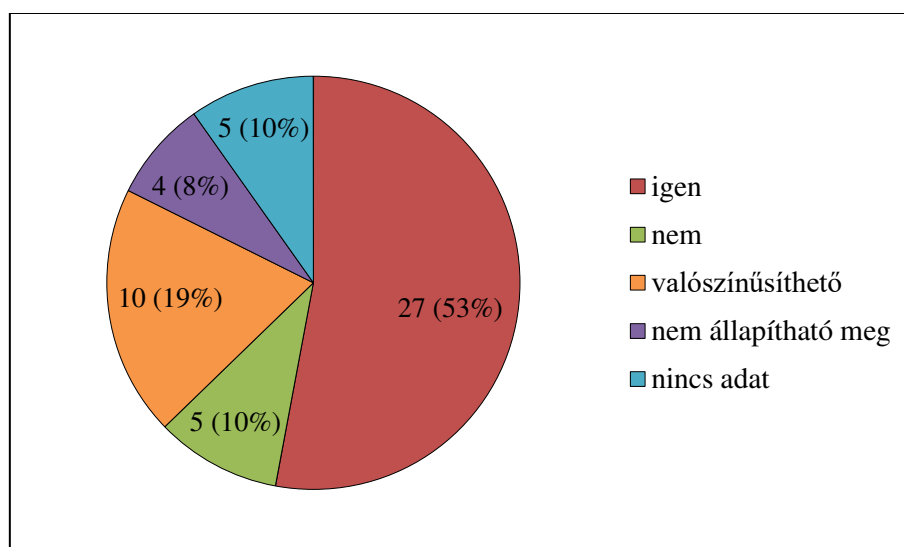
Az 51 ügy összesen 69 védőoltás elmaradását érintette. Legtöbb esetben a DTPa+IPV(+Hib) oltás beadásával kapcsolatban léptek fel problémák, ezt követték az MMR, az EngerixB, a BCG és a Prevenar oltások (2. ábra). Huszonnyolc esetben az alap-, 23 esetben az emlékeztető immunizálás maradt el. Fejér megye területén 18 olyan gyermek volt a vizsgált időszakban, akinek több elmaradt védőoltása kapcsán is eljárás folyt.



2. ábra: Az elmaradt, megtagadott védőoltások megoszlása Fejér megyében, 2009–2017, n (%)

Fig. 2: Distribution of delayed/refused vaccines in Fejér County, 2009–2017, n (%)

A kötelező védőoltás elmaradásáról, illetve a szülők oltással kapcsolatos ellenállásáról vagy annak gyanújáról az ügyek 82,3%-ában (51-ből 44 esetben) a védőnő értesítette a népegészségügyi szervet; a fennmaradó esetek közül a szülőtől (2), a gyermek háziorvosától (2), a klinikai védőoltási szaktanácsadó orvosától (1), a Gyermekjóléti Szolgáltatól (1) származott a jelzés, valamint a védőnői oltókör ellenőrzése kapcsán (1) is fény derült az elmaradásra. Az esetek nagy részénél (42 ügy, az ügyek 82,3%-ánál) rendelkezünk információval arra vonatkozóan, hogy mi állt a kötelező védőoltás elmaradásának hátterében. Az információk néhány esetben elsődleges forrásból származtak és egyértelműek (szülői nyilatkozat az oltás megtagadásáról az okok feltüntetésével), máskor „másodkézből” valók, mint például a háziorvos vagy a védőnő közléséből. Azon ügyek közül, ahol rendelkezünk információval az oltáselmaradás okáról, 37 esetben (88,1%) állapítható meg vagy valószínűsíthető a védőoltásokkal kapcsolatos tudatos ellenállás (3. ábra). A 18 gyermek közül, akiknek több védőoltása is elmaradt, 13-nál biztosan vagy valószínűsíthetően tudatos szülői oltásellenesség állt az elmaradások hátterében.



3. ábra: Az oltáselmaradás tudatos szülői ellenállás következménye Fejér megyében, 2009–2017, n (%)

Fig. 3: Vaccine delay was a consequence of conscious parental resistance in Fejér County 2009-2017, n (%).

Red: yes; green: no; orange: probably; lilac: cannot be determined; blue: no data.

Negyvenöt ügy eredményességével kapcsolatban állt rendelkezésre információ, ezen ügyek 77,8%-a zárult úgy, hogy a gyermek megkapta a kötelező védőoltást (35 ügy), azaz vagy az oltás megtörténtét tanúsító oltási jelentés hatóságához érkezését követően lett megszüntetve az eljárás, vagy az eljárás során az oltást igazoló iratot valóságnak fogadták el. Tíz esetben az eljárás úgy zárult, hogy a gyermek nem kapta meg az oltást. Ennek oka négy

esetben az volt, hogy a család lakóhelyét nem lehetett megállapítani vagy külföldre költöztek, három esetben az oltás elhalasztása, illetve az oltás alóli mentesítés orvosi javaslat alapján történt, három esetben pedig az oltandó gyermek elérte az oltásra kötelezett életkor felső határát. Utóbbi mindhárom esetben a BCG oltás elmaradása volt, amelynél egyéves korig áll fenn az oltási kötelezettség. Huszonnégy sikerrel záruló ügy esetében rendelkezünk információval arról, hogy milyen cselekmény előzte meg az oltás megtörténtét. A szülők döntésére potenciálisan hatással lehetett kilenc esetben a védőoltás beadására vonatkozó kötelező határozat kibocsátása, hat esetben pedig az, hogy a hatóság munkatársa vagy az egészségügyi dolgozó személyesen beszélgetett a szülővel. A további tényezők között szerepeltek az eljárás során kiszabott eljárási bírságok végrehajtására vonatkozó cselekmények, a Gyermekjóléti Szolgálat, illetve a Gyámhivatal értesítése, szabálysértési feljelentés, illetve tájékoztató levél kiküldése a hatóság részéről.

Megbeszélés

Tanulmányunk 2009–2017. között az oltáselmaradás, oltásmegtagadás kapcsán indult hatósági ügyeket vizsgálta Fejér megyében. Az évenkénti ügyszámokban 2015-ig észlelhető növekedés után csökkenő tendenciát tapasztaltunk. Arra a kérdésre, hogy ennek háttérben csupán véletlen tényezők állnak vagy kijelöli az oltásmegtagadások terén várható trendet, az elkövetkező évek adatai adnak majd választ. Az egy ügyre fordított átlagos időtartam (197,6 nap) igen nagy számú más típusú hatósági ügyekhez képest, és jól jelzi az ilyen típusú ügyek összetettségét, bonyolultságát. Az egy ügyre fordított idő éves átlaga meglehetősen ingadozó és az évek során változásukban nem figyelhető meg egyértelmű trend. Ráadásul a viszonylag kis évenkénti esetszám miatt egy-egy különösen hosszú nyúló ügy jelentősen befolyásolta az adott év átlagát. Az elhúzódó ügyek arra is rámutatnak, hogy igen nagy lehetőségek rejlenek az eljárás késleltetésére, amennyiben egy ügyfélnek ilyen szándékai vannak. Az eljárás hatósági egyszerűsítése növelheti ugyan a gyorsabb eredményesség esélyét, azonban egy esetleges bírósági szakban problémát jelenthet a tényállás nem kellően alapos feltárása, ami minden hatósági eljárás során kötelessége az eljáró közigazgatási szervnek. Az egy ügyre fordított időhöz hasonlóan nagy szórást mutat az egy ügyben keletkező ügyiratok száma. Ezeknek az évek során bekövetkező emelkedése ugyan nem egyértelmű, de szembetűnő, hogy a régebben indult ügyek között több olyan is előfordult, ahol csupán két ügyirat keletkezett az egész eljárás során.

Leggyakrabban a DTPa (+IPV+Hib) oltások kapcsán tapasztalható elmaradás, amelynek oka egyszerűen az, hogy ez a leggyakoribb oltástípus az oltási rendben. A Prevenar oltás elmaradása viszont viszonylag kis esetszámmal képviseltette magát, hiszen csak rövid ideje része a kötelező oltási rendnek. Nagyobb arányban fordult elő az alapimmunizálás oltásaival kapcsolatban késlekedés vagy megtagadás, mint az emlékeztető védőoltásokkal. Ennek oka lehet az, hogy amennyiben egyszer már gond nélkül részesült a gyermek az adott típusú védőoltásban, kevésbé észlelik kockázatosnak a szülők az emlékeztető oltás beadását.

A népegészségügyi hatósághoz az esetek túlnyomó többségében a körzeti vagy iskolai védőnőtől érkezett jelzés az elmaradt vagy megtagadott kötelező védőoltásról. A védőnő jogszabály által előírt kötelezettsége a két hónapon túli elmaradások jelentése az illetékes népegészségügyi szerv felé; azonban több esetben már ennek az időnek a lejárta előtt megtörtént a jelzés. A gyermekorvosok és a védőnők között többnyire jó az együttműködés, ezért a gyermekorvosoktól viszonylag kevés esetben érkezett bejelentés eljárásra okot adó oltáselmaradás, oltásmegtagadás kapcsán, mivel mindkettőjük nem tesz bejelentést ugyanarra az ügyre vonatkozóan. Két esetben közvetlenül a szülőtől értesült a hatóság az oltáselmaradásról. Az egyik eset egy mentesítési kérelemmel indult; a másikban pedig a megözvegyült anya kereste fel a népegészségügyi szervet, hogy segítséget kérjen a gyermek oltásainak a pótlásában. Utóbbiban az elhunyt apa oltásellenessége miatt a gyermek korábban egyetlen védőoltást sem kapott meg, azonban a védőoltási könyvében azok igazolása hiánytalanul szerepelt.

Az esetek nagy részében rendelkezésünkre állt információ az oltások elmaradásának okáról. Az elmaradt védőoltások túlnyomó többségének háttérében tudatos szülői oltásellenes magatartás állt, nem csupán hanyagság vagy valamilyen külső körülmény. A szülők oltásokkal kapcsolatos negatív attitűdjére utaló jelek egyes esetekben teljesen egyértelműek voltak, mint például amikor az oltásellenes apa saját maga által összeállított több mint 30 oldalas „ismeretterjesztő” anyagot küldött a népegészségügyi szervnek az oltások veszélyeiről, vagy a házi orvosok „tájékoztatására” szerkesztett ugyanebben a témában brosúrát. Máskor a szülő az oltásra történő felhívás vagy határozat ellen benyújtott ellenvetésében, illetve fellebbezésében fejtette ki az oltások veszélyességéről vallott nézeteit és azt, hogy őt a gyermeke egészségéért viselt felelősség készíteti arra, hogy ellenszegüljön a jogszabályi előírásoknak. Más esetekben az oltásellenes nézőpontok inkább csak valószínűsíthetőek voltak. Ilyenkor a védőnőtől vagy az oltóorvostól származtak olyan információk, amelyek a szülők oltásellenességére utaltak; vagy a szülő ugyan egészségügyi

indokra hivatkozva szeretne volna mentesíteni gyermekét a védőoltás alól, ám kiderült, hogy az kevésbé megalapozott és főként az a hit táplálta, hogy a védőoltások veszélyesek lehetnek még egészséges gyermekekre is. Az oltásokkal kapcsolatos ellenérzések tehát döntően azok egészségre gyakorolt káros hatásának feltételezésével kapcsolatosak, és csak másodlagos érvelésként jelent meg néhány szülő esetében az egészségügyi ellátás igénybevételével kapcsolatos szabad döntés joga. Néhány esetben az oltásokkal kapcsolatos félelem háttérében valamilyen személyes negatív élmény állt, amit a szülők a védőoltással hoztak összefüggésbe, mint például egy esetben a gyermeknél fellépő ízületi gyulladás, egy másikban az általános rossz egészségi állapot és a fertőző betegségekre való fokozottabb fogékonyság.

A vizsgálatunk kapcsán látótérbe került gyermekek több mint egyharmadánál több oltás beadásával kapcsolatban is merültek fel problémák. Mindez arra utal, hogy az egy oltás esetében előforduló késlekedést vagy megatagadást nagy eséllyel követi majd újabb, ezért az ebből a szempontból veszélyeztetett gyermekekre és testvéreikre érdemes fokozott figyelmet fordítaniuk a védőnőknek, a gyermekorvosoknak és a népegészségügyi szerv dolgozóinak is.

Az ügyek kimenetelét tekintve elmondható, hogy túlnyomó többségük sikeresen zárult, azaz a gyermeket vagy beoltották, vagy egészségügyi okból, indokoltan nem részesült végül védőoltásban. A megye területén hét olyan eset fordult elő a vizsgált időszakban, amikor felmerülhet az eljárás szándékos szülői akadályozásának sikeressége. A külföldre távozásra való hivatkozással és annak igazolásával (lakcímnnyilvántartás, háziiorvosi praxisból való kijelentkezés máshol történő nyilvántartásba vétel nélkül stb.) a hatóság az eljárást kénytelen megszüntetni. A BCG oltás tekintetében az oltásra kötelezett életkor (a gyermek egyéves koráig) elég rövid ahhoz, hogy megfelelő időhúzó „praktikákkal” elkerülhető legyen a védőoltás. Ennél is nagyobb okot adnak az aggodalomra azonban azok az esetek, amikor a kötelező védőoltások orvos által kiállított igazolásának valódisága kérdőjeleződik meg. Három olyan eset fordult elő vizsgálati anyagunkban, amelyeknél gyanítható volt, hogy az oltóorvos valótlanul igazolta a védőoltások megtörténtét. Az egyik esetben az édesanya nyilatkozott azzal kapcsolatban, hogy biztos tudomása van arról, hogy a gyermeke nem kapta meg a kötelező védőoltásait, annak ellenére, hogy azok a védőoltási kiskönyvben hiánytalanul szerepeltek. Állítását megerősítette a népegészségügyi szerv által kért szerológiai vizsgálat eredménye, amely szerint a gyermek vérében nem volt kimutatható a tetanuszfertőzéssel szemben védő ellenanyag, azonban az első DTPa oltást követően annak títtere már megfelelő volt. A másik két ügyben ugyanannak az oltóorvosnak az igazolásaival szemben merült fel kétely; a szóban forgó orvos a gyermekek lakóhelyétől rendkívül messze, Vas megyében

praktizált, ám az igazolások kiállításának idején már nem volt érvényes működési engedélye. Mindhárom esetben büntetőeljárás indult, ami egy esetben meg is állapította bűncselekmény elkövetését (azaz az igazolás hamisított mivoltát). A többi ügyben, amelyek a gyermek oltási igazolásainak valódiságával kapcsolatban felmerült kétely miatt indultak, végül elfogadták azokat hitelesnek, mivel nem lehetett igazolni az ellenkezőjét. Ám a gyanú szerint okirat-hamisítással előállított igazolások esetei után joggal merül fel a kétely olyan esetekben, amikor a szülő mindenképp igyekszik elkerülni, hogy az iskolaorvos oltsa be a gyermekét, és minden iskolai kampányoltás alkalmával inkább az ország másik felében található orvoshoz viszi el gyermekét. Mivel az oltási dokumentáció ezekben az esetekben azt mutatja, hogy a gyermek immunizálása rendben megtörtént, sem a védőnő, sem a gyermeket ellátó gyermekorvos vagy egészségügyi személyzet valószínűleg nem veszi észre a problémát. A gyermek oltottként fog szerepelni az oltási nyilvántartásokban és csak a véletlennek köszönhetően válhat gyanússá valami az okirat-hamisítással kapcsolatban (mint ahogy az egyik említett ügyben a szülők és az igazolást kiállító orvos ellentmondásos nyilatkozatot tettek a védőnőnek). Jelen pillanatban nem tudjuk, hogy az ilyen esetek mennyiben torzítják a statisztikákat és mekkora népegészségügyi vonatkozásai vannak. Az azonban biztos, hogy a valótlan adatokat tartalmazó egészségügyi dokumentációval rendelkező gyermekekre komoly veszélyt jelenthetnek, például egy tetanuszfertőzésre gyanús sérülés ellátása során nem kap toxoidot, noha az oltatlan személyek esetén a tetanuszprofilaxist előírja a protokoll.

A sikeresen záruló ügyek esetében leggyakrabban a hatóság által kibocsájtott kötelező határozat után változott meg a szülők magatartása, vagyis az államigazgatási szerv részéről történő határozott fellépés önmagában is sikeres lehet. Azonban ha figyelembe vesszük, hogy a kötelező határozatnak szükségképpen része az abban foglalt kötelezettség elmulasztásának esetére kiszabható jogkövetkezményekre való figyelmeztetés, akkor az ilyen határozatok is tekinthetők úgy, mint a pénzfizetési szankció kilátásba helyezése. Eredményeink alapján többnyire a valamilyen hátránnyal való fenyegetettség bírhatja rá a szülőket magatartásuk megváltoztatására; de ezek az eredmények a valósánál kevésbé jelentősnek tűntethetik fel a személyes elbeszélgetés hatását. A vizsgált ügyekben hat alkalommal történt az oltás beadatását megelőzően személyes kontaktus a szülők, illetve az egészségügyi ellátó személyzet (házi orvos, védőnő) vagy a népegészségügyi szolgálat munkatársai között. Azonban az eljárási szakasz előtt több bizonytalan szülő is felkereste a népegészségügyi hatóságot; ezekről a találkozásokról nincsenek számszerűsíthető adataink. Ennél is több lehet azoknak a szülőknek a száma, akik a házi gyermekorvosukat vagy a védőnőt keresik fel

kérdéseikkel és aggodalmaikkal és az elbeszélgetések hatására beadatják gyermeküknek a védőoltást. Ők azok a hezitálók, akiknek az attitűdje megfelelő kommunikáció hatására megváltozhat. Azok az esetek viszont, amelyek hatósági eljárással végződnek, minden bizonnyal a legerősebb meggyőződéssel oltásellenes szülőkhöz kapcsolódnak.

Vizsgálatunk korlátai között meg kell említeni a – különösen az évek szerinti lebontás során megjelenő – viszonylag kis esetszámot. Továbbá, az évek során változott a közigazgatási eljárás alapjául szolgáló törvény, az oltási rend és a hatóság által követett eljárásrend is. A régebbi ügyek dokumentációja nem olyan részletes, mint az utolsó években keletkezetteké, és néhány 2011 előtti ügy esetében az eredeti, papíralapú iratanyag feldolgozására nem volt lehetőség, csak az iktatási és a számítógépes rendszerben tárolt adatoké.

Összegzés

A kötelező védőoltásokkal szembeni ellenállásnak létezik egy alacsony számú, a védőoltási regiszterekben megjelenő és egy látens, populációs szinten valószínűleg csekély rétege, ahol a hamisított igazolások láthatatlanná teszik az immunizálatlan gyermekeket. Mindkét jelenség gyengítheti a nyájimmunitást, ha nagyobb mértéket ölt. Az előbbinél túlnyomórészt, az utóbbinál pedig feltehetőleg mindig a szülők oltásellenes attitűdje áll a háttérben. Eredményeink szerint a szilárd meggyőződéssel oltásellenes szülők esetében a hatóság magabiztos, szankciókat is kilátásba helyező fellépése többnyire eredményes. A hatékony fellépés azért is indokolt, mert a védőoltások kötelező volta önmagában képes bizonyos ellenérzések kiváltására. A kötelező védőoltási rendszer tehát akkor működik a leghatékonyabban, ha az állam és az azt képviselő szervek kezében megfelelő eszközök vannak a jogszabályokban foglaltak érvényre juttatására.

A nemzetközi szakirodalom alapján a személyes találkozások során átadott információk és a szigorú hatósági fellépés eredményes lehet az oltásokkal kapcsolatban bizonytalankodó szülők körében (15). A véleményformálás sikerére leginkább a bizonytalan szülők között számíthatunk, azonban ez nem jelenti azt, hogy nem érdemes megpróbálkoznunk vele a magabiztosan oltásellenes szülők körében is. A jól tájékozott, öntudatos „beteg” egyre kevésbé fogadja el az egészségügyben a patriarchális szemléletet, és azt igényli, hogy egyenrangú partnerként tekintsenek rá a saját vagy gyermeke egészségügyi ellátása során (12). Ennek az igénynek a figyelembevétele csak látszólag mond ellent a kötelező védőoltási

rendszernek. Utóbbi csak a jogi környezetét teremti meg egy alapvetően egészségügyi intézménynek, és az államhatalmi eszközöket is igénybe vevő hatósági eljárásra ultima ratióként kerül sor abban a folyamatban, aminek célja a lakosság megfelelő immunizációs állapotának fenntartása. Az esetleges szankcióig és egyáltalán a hatósági eljárásig számos egészségügyi szakemberrel való találkozáson keresztül vezet az út, amelyek a megfelelő kommunikációs stílus megválasztásával mind alkalmasak a szülők attitűdjének formálásra.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők ezúton szeretnék megköszönni dr. Müller Cecília megyei tisztifőorvosnak, valamint a Fejér megyei járási tisztifőorvosoknak a cikk elkészítése során nyújtott segítségét, illetve a Fejér megyei népegészségügyi osztályok dolgozóinak, hogy rendelkezésünkre bocsátották az oltáselmaradás, oltásmegtagadás kapcsán indult hatósági ügyek iratanyagait.

Anyagi támogatás:

A közlemény megírása, illetve az ehhez kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Szerzői munkamegosztás:

A vizsgálat célkitűzéseit M. Zs. és P. M. közösen határozta meg. A vizsgálat lefolytatását, az adatok elemzését M. Zs. végezte, a kézirat szövegezése és az ábrák, táblázat elkészítése M. Zs. és P. M. közös munkája. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

IRODALOM

REFERENCES

1. *MacDonald NE*, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33(34):4161–4. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036
2. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Report of the SAGE working group on vaccine hesitancy. World Health Organization; 2014.
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_Report_WORKING_GROUP_vaccine_hesitancy_final.pdf Elérve: 2018. 08. 15.
3. *Larson HJ, Jarrett C, Schulz WS, et al.* Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine*. 2015;33(34):4165–75. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.037

4. *Verger P, Collange F, Fressard L, et al.* Prevalence and correlates of vaccine hesitancy among general practitioners: a cross-sectional telephone survey in France, April to July 2014. *Euro Surveill.* 2016;21(47). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.47.30406
5. *Rey D, Fressard L, Cortaredona S, et al.* Vaccine hesitancy in the French population in 2016, and its association with vaccine uptake and perceived vaccine risk-benefit balance. *Euro Surveill.* 2018;23(17). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.17.17-00816
6. Európai Parlament Magyarországi Kapcsolattartó Irodája. Közegészségügyi veszélyt jelent az oltások számának csökkenése. Európai Parlament Magyarországi Kapcsolattartó Irodája; 2018. <http://www.europarl.europa.eu/hungary/hu/aktualis/2018-hirek/hirek-aprilis-2018/kozegezeszegugyi-veszelyt-jelent-az-oltasok-szamanak-csokkenese.html> Elérve: 2018. 08. 15.
7. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary. World Health Organization; 2018. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/estimates?c=HUNEElérve: 2018. 09. 04.
8. *Blume S.* Anti-vaccination movements and their interpretations. *Soc Sci Med.* 2006;62(3):628–42. DOI:10.1016/j.socscimed.2005.06.020
9. *Vasconcellos-Silva PR, Castiel LD, Griep RH.* The media-driven risk society, the anti-vaccination movement and risk of autism. *Cienc Saude Coletiva.* 2015;20(2):607–16. DOI: 10.1590/1413-81232015202.10172014
10. *Wood-Harper J.* Informing education policy on MMR: balancing individual freedoms and collective responsibilities for the promotion of public health. *Nurs Ethics.* 2005;12(1):43–58. DOI: 10.1191/0969733005ne757oa
11. *Kaufman M.* The American anti-vaccinationists and their arguments. *Bull Hist Med.* 1967;41(5):463–78.
12. *Cooper LZ, Larson HJ, Katz SL.* Protecting public trust in immunization. *Pediatrics.* 2008;122(1):149–53. DOI: 10.1542/peds.2008-0987
13. Six common misconceptions about immunization. World Health Organization. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/immunization_misconceptions/en/ Elérve: 2018. 09. 04.
14. *Tafuri S, Gallone MS, Cappelli MG, et al.* Addressing the anti-vaccination movement and the role of HCWs. *Vaccine.* 2014;32(38):4860–5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.11.006
15. *Jarrett C, Wilson R, O’Leary M, et al,* SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Strategies for addressing vaccine hesitancy - A systematic review. *Vaccine.* 2015;33(34):4180–90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.040
16. *Süveges M, Harnos A.* Az oltási fegyelem lazulása Magyarországon. *Interdiszciplináris Magy Eü.* 2014;13(8):18–22.
17. *Müller C, Bella F.* Oltásmegtagadás az egészségügyi hatóság szemszögéből. *Egészségtudomány.* 2016;60(1):86–100.