

Citosztatikus kezelést végző kórházi dolgozók pajzsmirigy-elváltozásainak géntoxikológiai és immuntoxikológiai vonatkozásai

Tompa Anna dr.^{1,2} ■ Jakab Mátyás dr.¹ ■ Biró Anna dr.¹ ■ Major Jenő dr.¹

¹Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Citogenetikai és Immunológiai Csoport, Budapest

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

Bevezetés: A veszélyes környezeti ártalmak komoly következményeket okozhatnak. **Célkitűzés:** A szerzők citosztatikus kezelést végző kórházi nővérek (nők) körében folytattak gén- és immuntoxikológiai vizsgálatokat, és az eredményeket kontrollcsoporthoz hasonlították. **Módszer:** A vizsgálatban 642, citosztatikumexponált kórházi nővér és 262 kontrollszemély (nő) vett részt. A lymphocytákban meghatározták a kromoszómaaberrációk gyakoriságát, immunfenotípusát és aktivitását, valamint a neutrophil granulocytákban a reaktívoxigénintermediertermelést. **Eredmények:** A citosztatikumexponáltak csoportjában 39, míg a kontrollcsoportban mindössze 3 pajzsmirigybeteggel találtak. Citosztatikumexponált pajzsmirigybetegeknél szignifikánsan gyakoribb volt a kromoszómaaberráció (3,69%), mint a pajzsmirigyeltérést nem mutató exponáltaknál (2,43%) és a kontrolloknál (pajzsmirigyeltérés nélküli kontrollszemélyeknél 1,60%, pajzsmirigybetegeknél 1,70%), emellett szignifikánsan emelkedett a helper, csökkent a citotoxikus T-lymphocyták és a transferrinreceptort (CD71) expresszáló B-sejtek aránya a kontrollokhoz képest. A pajzsmirigyeltéréssel nem rendelkező citosztatikumexponáltakhoz képest a citosztatikumexponált pajzsmirigybetegekben szignifikánsan csökkent a B-sejtek és a CD71-et expresszáló T-sejtek aránya, valamint a reaktívoxigénintermediertermelés. **Következtetések:** Az eredmények a pajzsmirigyeltéréseket mutató exponáltaknál fokozott gén- és immuntoxikológiai hatásokra utalnak a pajzsmirigyeltérésekkel nem rendelkező exponáltakhoz képest is, amelyek kóroki összefüggését jövőbeni kutatások hivatottak eldönteni. Orv. Hetil., 2015, 156(2), 60–66.

Kulcsszavak: citosztatikumok, kórházi dolgozók, pajzsmirigy, gén- és immuntoxikológia, kromoszómaeltérések

Genetic and immune-toxicologic studies on abnormal thyroid functions in hospital employees exposed to cytostatic drugs

Introduction: Environmental exposure to harmful chemicals may produce severe consequences. **Aim:** The aim of the authors was to perform geno- and immune-toxicological monitoring in female employees occupationally exposed to cytostatic agents in hospitals and compare the findings to those obtained from controls. **Method:** Altogether 642 women working in hospital who were occupationally exposed to cytostatic drugs and 262 control women participated in the study. Frequency of chromosome aberrations, immune phenotype and activation of lymphocytes, and the production of reactive oxygen-species in neutrophil granulocytes were determined. **Results:** Markedly higher number (n=39) of thyroid alterations was observed among exposed subjects as compared to controls (n=3). In persons with abnormal thyroid functions, the frequency of chromosome aberrations (3.69%) was significantly higher (3.69%) than in exposed subjects without thyroid alterations (2.43%) and in controls (1.70% and 1.60% in control subjects with and without thyroid alterations, respectively). Significantly increased ratio of helper T lymphocytes and decreased ratio of cytotoxic T cells and transferrin-receptor (CD71) expressing B cells were observed in exposed subjects having abnormal thyroid functions as compared to controls. In addition, the ratio of B cells, CD71 expressing T cells and production of reactive oxygen-intermediates was significantly decreased in exposed subjects with thyroid alterations in comparison to exposed subjects without thyroid alterations. **Conclusions:** The results indicate increased geno- and immune-toxic effects among exposed subjects having thyroid alterations. Further data are needed to clearly establish the underlying pathophysiological mechanism of this finding.

Keywords: cytostatics, hospital workers, thyroid, geno- and immune-toxicology, chromosome aberration

Tómpa, A., Jakab, M., Biró, A., Major, J. [Genetic and immune-toxicologic studies on abnormal thyroid functions in hospital employees exposed to cytostatic drugs]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(2), 60–66.

(Beérkezett: 2014. október 17.; elfogadva: 2014. november 13.)

Rövidítések

CA = kromoszómaaberrációk; fMLP = formil-metionil-leucil-fenil-alanin; ROI = reaktívoxigén-intermediér; PHA = fitohe-magglutinin; PMA = forbol-mirisztin-acetát; Th = helper T-lymphocyt; Tc = citotoxikus T-lymphocyt

A különböző eredetű betegségek, így a pajzsmirigy-elváltozások kockázatát is, az egyéni adottságok (genetika) és az életmódbeli sajátosságok mellett [1, 2, 3], főleg a környezeti, táplálkozási szokások [4, 5, 6, 7, 8] és esetleg a munkahelyi ártalmak [9, 10, 11, 12] együttesen határozzák meg. Jól ismert tény, hogy a munkahelyi sugárexpozíció emeli a pajzsmirigy-megbetegedések számát [13, 14, 15, 16], és a környezeti sugárzások már fiatal korban megemelik a pajzsmirigydaganatok esélyét, mint az a csernobili katasztrófát követően Ukrajnában megtörtént [17]. A mikroelemek közül a jódnak, a szelénnek, de a D-vitaminnak is van szerepe a normális pajzsmirigyműködés fenntartásában [18, 19, 20]. Az egészségi állapotot meghatározó tényezők (egészségdeterminánsok) közül maga a környezet minősége az, aminek hatására a legtöbb betegség kialakulhat. Ennek fontossága az egész világon jelentősen alábecsült, mert a környezeti ártalmak hatásának ismerete csak nagyon kevés országban kapcsolódik össze hivatalosan az orvostudománnyal. A kockázat kiszámításához tudni kell a kiváltó ágens toxikológiai jellemzőit az állatkísérletek alapján, hogy becsülni tudjuk a dózis-hatás összefüggéseket, az expozíció körülményeket, a behatolási kaput, az érintettek számát, és csak mindezek ismeretében jellemezhetjük magát a kockázatot. Ezek kontrollját a kémiai biztonság intézményei felügyelik, amelyek legújabb és a leginkább preventív szemléletű szervezete az Európai Unió új vegyi anyag-szabályozó rendszere, a REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), ami arra hivatott, hogy toxikus, onkogén, teratogén vagy mutagén potenciállal rendelkező vegyületek ne kerülhessenek emberi és állati fogyasztásra [21]. Az állattenyésztés és a növénytermelés minősége meghatározza a környezeti kockázatok közel 70%-át, mivel a szennyező anyagok legnagyobb mértékben az élelmiszerek és a víz útján jutnak be az élő szervezetbe.

A környezethez történő alkalmazkodást az evolúció évmillió alatt alakította ki, így ezek az új, mesterséges anyagok nem szerepeltek a korábbi kínálatban, ezért méregtelenítésük is gondot jelenthet. A vegyszerek bio-

transzformációját elsősorban a májenzimek (fázis I, II) [22] végzik, de alkoholos májkárosodás esetén vagy ipari szerves oldószerek folyamatos expozíciója kapcsán a méregtelenítőkapacitás telítődhet, és a rákkeltő anyagok hatása fokozottan érvényesül. A környezetszennyező anyagok immunreakciókat provokálhatnak és a genetikai állomány módosításával, sorozatos mutációkkal a daganatok kialakulását serkenthetik [23]. A rákkeltő vegyszerek zöme életmódbeli szokások révén jut be a szervezetbe, elsősorban dohányzással, élelmiszerekkel, gyógyszerekkel és különböző szeszes italokkal.

A biomarkerek kutatása egyre nagyobb teret nyer a betegségek megelőzésében, hiszen képesek arra, hogy a daganatok kialakulását megelőzően a kóros szabályozásokról jelzést adjanak. Ilyenek lehetnek a vegyszerek okozta expozíciós biomarkerek, amelyek a vegyszer jelenlétét mutatják ki vérből, vizeletből vagy szövetmintákból, illetve a hatás biomarkerei, amelyek molekuláris eltéréseket, mutációkat és/vagy adduktokat, a kromoszómák strukturális vagy számbeli eltéréseit, testvérokromatida-kicserélődést (SCE), a protoonkogének aktiválódását vagy az apoptózis gátlását jelzik [24, 25, 26, 27, 28, 29]. A modern orvostudomány már képes arra, hogy ezeket a jeleket mikromódszerek segítségével a mindennapi diagnosztikában észlelje még a klinikai tünetek és morfológiai elváltozások megjelenése előtt és beavatkozzon a folyamatokba. A beavatkozás történhet a hibás sejtek eliminálásával, például a detoxikációs folyamatok serkentésével, a szelektívapoptózis-fokozással vagy a DNS-repair-kapacitás stimulálásával. Az antioxidánsok kellő körültekintéssel alkalmazva képesek arra, hogy a környezeti ártalmak okozta extrém mértékű szabadgyök-termelést fékessék [30]. Számos műanyag-származék, amit tárolásra vagy csomagolásra használnak az élelmiszeriparban, ösztrogén-szerű hatással bír. Ilyen például a biszfenol-A vagy a 4-nonylfenol, amit eredetileg fogamzásgátlónak szántak, majd a plasztikgyártás alapanyaga lett. Ezek a vegyületek aktiválják az ösztrogén-receptorokat vagy hormonként viselkednek (hormondiszrupterek), így az expozíció következtében érintett sejtek kevésbé lesznek érzékenyek a fiziológiás ösztrogén hatásaival szemben [31]. A hormondiszrupterek hatnak az endokrin rendszer egészére, így a pajzsmirigy működését is befolyásolják. A pajzsmirigy-rák kialakulását számos egyéb kórállapot előzheti meg, így fokozott működés, gyulladás, gátolt működés vagy különböző jóindulatú daganatos elváltozások [32].

A betegségek elsődleges megelőzése komplex szakmai és társadalmi feladat. A szakmai szempontok ismerőit, nevezetesen a megelőző orvostan, népegészségtan és a foglalkozás-egészségügyi szakemberek vezető szerepére van szükség ahhoz, hogy a munka sikeres legyen. Ezért minden kockázatbecslés kapcsán fel kell hívni az érintettek figyelmét a munkahelyi ártalmak ismertetése mellett (kockázatközlés) az életmódból adódó ártalmakra is. Jól ismert jelenség, hogy a dohányzó és rendszeresen alkoholt fogyasztó vegyipari munkások betegségek kockázata hatványozottan érvényesül [27]. Ezért van az, hogy a valóban veszélyes munkahelyeken azokról a dolgozókról, akik káros szenvedélyük miatt már megromlott egészségi állapotban próbálnak helytállni, nagyon gyorsan kiderül, hogy az egészségügyi paramétereik miatt alkalmatlanná válnak a munkavégzésre. A gyakorlatban ez úgy jelentkezik, hogy a veszélyes munkakörben dolgozó munkavállalók általános egészségi állapota jobb, mint az átlagnépesség korában, nemben egyeztetett csoportjaiban. Ezt a jelenséget angol kifejezéssel élve „healthy worker effectnek” nevezzük [33]. Ugyanakkor ez a látszólagos egészség, ha nem figyelünk a munkakörülményekre, gyorsan átcsaphat rokkantságba. Ennek elkerülésére a munkahelyi expozíció csökkentésével párhuzamosan sikerrel kecsegtet az a beavatkozás, hogy az illető munkahelyének megtartása érdekében leszokjon káros szenvedélyéről, és a munkáltató a folyamatos környezeti, biológiai és citogenetikai monitorozás segítségével gondoskodik a veszélyesanyag-kibocsátás alacsony szinten tartásáról. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy rákkeltők, mutagének és a hormondiszrupterek esetében az alacsony munkahelyi levegőkonzentráció nem nyújt védelmet akkor, ha az illetőnek fokozott hajlama van a fenti betegségekre, vagy ha egyéb betegsége, fokozott stressz, hypertonia, cukorbetegség vagy immunológiai eltérések is jelen vannak [34, 35, 36, 37]. Az alábbi vizsgálatunkban citosztatikumokkal, fertőtlenítőszerrel és különböző altatógázokkal foglalkozó kórházi nővéreket, orvosokat vizsgáltunk, főleg genotoxikológiai érintettség tekintetében. Ugyanis az anamnézis felvétele kapcsán feltűnő volt, hogy a csoport tagjainál számos esetben pajzsmirigyeltéréseket találtunk, és ennek kapcsán kíváncsiak voltunk arra, hogy ezek a pajzsmirigyeltérések hogyan függenek össze a géntoxikológiai állapottal.

Módszer

Vizsgálatainkban összesen 642, *citosztatikumexponált* kórházi dolgozó (csak nők) monitorozását végeztük el, a foglalkozási orvosi időszakos alkalmassági vizsgálat keretében (1009 vizsgálat). Az adatokat korban, nemben egyeztetett, ismert környezeti vagy munkahelyi genotoxikus ágensekkel nem exponált kontroll csoportjához (262 fő, 299 vizsgálat, csak nők) viszonyítottuk. Vizsgálataink elvégzését minden esetben megelőzte egy részletes anamnézis felvétele, amely alapján megállapí-

1. táblázat | A kontroll és citosztatikumexponált donorok főbb demográfiai adatainak és kromoszómaaberrációik gyakorisága átlagértékeinek összehasonlító táblázata (nők)

Befolyásoló tényezők	Kontroll		Citosztatikumexponáltak	
	Pajzsmirigy-eltéréssel	Normál	Pajzsmirigy-eltéréssel	Normál
Alkohol (%)	33,3	42,4	35,9	41,1
Dohányzás (%)	33,3	26,6	61,5	52,1
Fogamzásgátlók (%)	–	11,6	18,0	24,2
Életkor (év ± SE)	59,5 ± 2,0	40,3 ± 0,8	45,0 ± 0,8**	36,2 ± 0,35
CA % (átlag ± SE)	1,70 ± 0,87	1,57 ± 0,12	3,69 ± 0,50***	2,43 ± 0,11*
Összesen (fő)	3 (1,16%***)	259	39 (6,47%***)	603
	262		642	

Alkohol: alkalmasszerűen alkoholfogyasztók (<2 dl/nap).

Dohányzók: valaha dohányzók (leszokottak is).

*Szigifikáns a kontrollokhoz képest (Student's t-teszt, p<0,05).

**Szigifikáns a normál (pajzsmirigyeltéréssel nem rendelkező) citosztatikumexponált kontrollokhoz képest (Student's t-teszt, p<0,05).

***A pajzsmirigyeltérésekkel nem rendelkező, normáldonorok százalékában.

tottuk a legfontosabb demográfiai adatokat, tisztáztuk az életmóddal összefüggő szokásokat (táplálkozás, dohányzás, alkohol), a gyógyszerek szedését, az elszedett betegségeket, műtéteket, baleseteket stb. Ennek adatait az 1. táblázat tartalmazza. Az anamnézis felvétele során külön gondot fordítottunk arra, hogy részletesen megismerjük a donorok munkakörülményeit, a munkavégzés során általuk használt vegyi anyagokat és azt, hogy milyen munkavédelmi felszerelések állnak rendelkezésükre, illetve azokat milyen mértékben használják. Minden donorral ismertettük a vizsgálat célját, amely önkéntesen, a donorok írásbeli beleegyezésével történt. Vizsgálataink során a donorok adatait titkosan, a betegjogok tiszteletben tartásával kezeltük. A donoroktól éhgyomri vérvétel keretében, steril körülmények között, ülő pozícióban, könyökhajlatból heparinnal alvadésgátló vérmintát vettünk. A levett vérmintákat klinikai laboratóriumi és geno- és immuntoxikológiai vizsgálatok céljára használtuk fel. A donorok vérmintáiból – kromoszómaaberrációk meghatározása mellett – részletes klinikai laboratóriumi vizsgálatok is történtek, amelyek a hematológiai, a máj- és a vesefunkciós paraméterek mellett az életmódbeli kockázatok jellemzésére (vizeletrodanid-, szérumglükóz-, szérumösszkoleszterin-, HDL- és LDL-koleszterin- és szérumtriglicerid-szint) is kiterjedtek.

Kromoszómaaberrációk gyakoriságának meghatározása

A lymphocyták szerkezeti és számbeli kromoszómaaberrációinak gyakoriságát (CA) teljes vérből, fitohemagglu-

tinin- (PHA) stimuláció mellett, 50 órás (37°C, 5% CO₂, 95% relatív páratartalmú termosztátban) standard tenyésztés és preparálás után, 100 metafázisból határoztuk meg [38, 39]. Az értékelések során a mintákat kódszámmal jelöltük, és az adatok értékelését dupla vak módon végeztük. A csak akromatikus sérüléseket (gap-eket) nem számítottuk be a kromoszómaaberrációk gyakoriságába.

Immunfenotipizálás

A keringő lymphocyták alcsoportjait és aktiváltsági állapotát immunfenotipizálás módszerével határoztuk meg [40]. A méréshez heparinizált teljes vért használtunk. A vizsgálatok során perifériás lymphocyták felszíni markereit mértük fluoreszkáló festékekkel jelölt monoklonális ellenanyagok segítségével, áramlások citofluoriméteren. A vizsgált felszíni antigének: CD3 (T-sejt-receptor), CD4 és CD8 (T-sejt-koreceptorok), CD19 (B-sejt-koreceptor), CD25 (interleukin-2-receptor), CD45 (protein-tirozin-foszfátáz, pan leukocyt marker), CD56 (neural cell adhesion molecule, NK-sejt-marker), CD71 (transzferrinreceptor). 3, illetve 4 színű jelölést alkalmazva a következő ellenanyag-kombinációkat használtuk: 1. CD25-FITC/CD8-PE/CD3-PerC/CD4-APC; 2. CD56-FITC/CD3-PerCP/CD45-APC; 3. CD71-FITC/CD3-PerCP/CD19-APC. Standard előre- és oldalszórás alapján, illetve CD45-pozitivitás alapján különböztettük meg a leukocytapopulációkat és állítottuk be a lymphocytakaput. A donorok lymphocytá- alpopulációit (T-lymphocytá, helper T-, citotoxikus T-, B-lymphocytá és NK-sejt) sejtvonalmakerek segítségével határoztuk meg. A CD25 (IL-2R) és CD71 (transzferrinreceptor) felszíni antigéneket a lymphocyták aktiváltsági állapotának meghatározására használtuk.

Neutrophil granulocyták ölképességének mérése

A fehérvérsejtek ölképességével arányos reaktívoxigén-intermediér (ROI) -termelést Bursttest (Phagoburst®) kit segítségével mértük. A heparinizált teljes vért a vérvétel után közvetlenül felhasználtuk. A neutrophil granulocyták aktiválására reaktívoxigén-intermedierek termelésével válaszolnak, amelyek oxidálják a fluorogén szubsztátot. Az átalakult szubsztát mennyisége arányos a keletkezett reaktívoxigén-gyökök mennyiségével. A mérést áramlási citométeren végeztük. Megmértük az átalakult szubsztát mennyiségét a kontroll-, illetve a stimulált mintákban, valamint meghatároztuk a ROI-termelő sejtek százalékát. Az aktiváló stimulus: 1. fMLP kemotaktikus peptid (gyenge stimulus); 2. ellenanyaggal opszonizált E. coli, amely az ellenanyag konstans részét felismerő Fc-receptoron keresztül hat (partikuláris stimulus); 3. PMA (forbol-mirisztol-acetát), amely a proteinkináz C-n keresztül továbbít jelet (erős stimulus).

Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat GraphPad Prism 3.02 szoftverrel, Student's t-tesztel végeztük (GraphPad Software, Inc.), a statisztikailag szignifikáns eltérést a vizsgálati csoportok és a kontrollok között $p < 0,05$ értéken határoztuk meg.

Eredmények

Vizsgálataink során összesen 904 nő klinikai és citogenetikai adatait dolgoztuk fel (1. táblázat). Közülük 262 kontrollét, akik egészségügyben dolgoztak, de nem érintkeztek citosztatikumokkal, altató- vagy sterilizáló-gázokkal. A kontrollok átlagéletkora 48 év volt, míg a kórházi nővéreké 40 év. A kontrollok közül mindössze 3 (1,16%) esetben volt pajzsmirigyeltérés, míg a citosztatikumexponált 642 nővérből 39 olyan esetet találtunk (79 vizsgálat), ahol valamilyen pajzsmirigybetegség volt jelen az anamnézisben (6,47%). Az életkor mindkét csoportban a pajzsmirigybetegeknél volt magasabb, mint azoknál, akiknél nem mutatkozott eltérés. A fogamzásgátlók használata a citosztatikumexponáltak mindkét csoportjánál magasabb volt a kontrolloknál, de a fogamzásgátlók használatának a betegséggel való kapcsolata a pajzsmirigyeltéréssel rendelkezők kis száma miatt statisztikailag nem értékelhető. Az alkalmi alkoholfogyasztók száma az általunk vizsgált csoportok között nem mutatott eltérést. Ugyanakkor az általunk vizsgált pajzsmirigybetegek között szignifikánsan többen voltak, akik dohányoztak (20 aktív és 4 exdohányos). A citosztatikumokkal exponált pajzsmirigybetegek körében a kromoszóma-rendellenességek aránya (3,69%) szignifikánsan magasabb volt, mint a pajzsmirigyeltérést nem mutató, citosztatikumokkal exponált csoportban (2,43%) és a kontrollcsoportokban (1,70, illetve 1,60%).

2. táblázat | A pajzsmirigyeltérések típusai az anamnézis alapján

Pajzsmirigyeltérés	Kontrollok	Citosztatikum-exponáltak (összes)	Citosztatikum-exponáltak (dohányzók)
Alulműködés	1	3	–
Túltengés	1	12	5
Ciszta		3	3
Ciszta + műtét		1	–
Duzzanat		2	2
Golyva		1	1
Göb		2	1
Rosszindulatú daganat		2	2
Hideg göb		3	3
Gyulladás		1	–
Strúma	1	6	6
Strúma + műtét		3	1

3. táblázat | A kontroll és citosztatikumexponált donorok lymphocytáinak al csoportjai és állapota (nők)

Csoportok	Vizsg. száma	Th, %	Tc, %	Th/Tc	B-sejt, %	CD71 -pozitív T-sejt, %	CD71 -pozitív B-sejt, %
Kontroll	152	44,6±0,6	25,9±0,6	1,9±0,1	9,7±0,3	1,7±0,1	48,1±2,3
Citosztatikum, nincs pajzsmirigyeltérés	653	45,5±0,3	24,8±0,2	2,0±0,0	11,5±0,1	2,0±0,1	49,1±1,1
Citosztatikum, van pajzsmirigyeltérés	49	49,3±1,2**	22,4±0,9**	2,4±0,1**	10,6±0,4#	1,5±0,1#	40,7±2,8**

*Szigifikáns a kontrollhoz képest.

#Szigifikáns a citosztatikum-pajzsmirigyprobléma nélküliekhez képest.

Megjegyzés: A kontrollok között nem szerepelnek a pajzsmirigyeltérést mutató 3 kontrollszemély adatai.

A pajzsmirigybetegségek típusait a donorok elmondása és leleteik alapján a 2. táblázat tartalmazza. Az általunk vizsgált citosztatikumexponált betegekből a dohányzók közül 2-nek volt daganata, emellett ebben a csoportban még 3 ciszta, 1 golyva, 5 túltengés, 2 duzzanat, 1 göb, 3 hideg göb fordult elő, és 7 volt strúmás. A 3 pajzsmirigybeteg kontroll közül az egyedüli exdohányosnak strúmája volt.

A citosztatikumexponált, pajzsmirigyproblémával rendelkezők csoportjának immunológiai eltérései a kontrollhoz képest: emelkedett a helper- és csökkent a citotoxikus T-lymphocyták aránya, ami a Th/Tc arányt megemelte, illetve csökkent a transferrinreceptort (CD71) expresszáló B-sejtek aránya. A citosztatikumexponált, pajzsmirigyeltéréssel rendelkezőknél, a citosztatikumexponált, pajzsmirigyeltéréssel nem rendelkezőkhöz képest, a fentiekén túl, a következő változásokat tapasztaltuk: csökkent a B-sejtek és a transferrinreceptort expresszáló T-sejtek aránya (3. táblázat). Ezenfelül csökkent mind a neutrophil granulocyták oxigénintermedier-termelése E. coli-stimulusra, mind az erre a stimulusra válaszoló sejtek százaléka (4. táblázat).

Megbeszélés

A pajzsmirigy-rendellenességek kialakulásában meghatározó jelentőségű a jóanyagcsere épsége [18]. Nevezetesen a jóhiány elégtelen pajzsmirigyműködéshez vezet, míg extra mértékű jódbevitel képes a pajzsmirigy hormontermelését stimulálni. A különböző típusú, hormonális rendszert érintő megbetegedések minden esetben a pajzsmirigy működését is befolyásolják, ilyenek például a cukorbetegség, a Cushing-kór, a gigantismus, a hipofízis eredetű törpeség vagy a különböző szexuális működést, például meddőséget okozó kór állapotok. A szexuálissteroidok termelésének zavara is érinti a pajzsmirigy állapotát éppúgy, mint a környezetben található hormonszerű vegyi anyagokkal történő expozíció, mint amilyenek a hormonáliszrupterek [41, 42, 43, 44]. Sőt ismerünk olyan természetes növényi anyagokat, amelyek elősegítik a strúmaképződést. A nemzetközi irodalomban a moderált alkoholfogyasztást [45], hozzánk hasonlóan, nem

tekintik kockázati tényezőnek a pajzsmirigybetegségek kialakulásában.

Az irodalom a pajzsmirigyeltérések kialakulásában nagy jelentőséget tulajdonít a dohányzásnak [46]. A dohányfüstben 4000 vegyületet sikerült azonosítani, amelyek közül körülbelül 60 humán rákkeltő, hormonáliszrupter, mutagén és teratogén anyag is szerepel, ami egyben az immunrendszert is gátolja. Így a dohányzás igen ambivalens módon hat a pajzsmirigyre: meglepő módon a pajzsmirigy rosszindulatú daganataival szemben is védőhatással bír, és az immungátlás révén csökkenti a Hashimoto-thyreoiditis esélyét, ugyanakkor elősegíti a túlműködő golyva és a Graves-betegség kialakulását [47].

Az általunk vizsgált eseteknél, az irodalmi adatokhoz hasonlóan, a dohányosok között nem szerepelt alulműködés, de emelkedett számban találtunk túlműködő és pajzsmirigyduzzanatokkal járó eseteket, ugyanakkor az alacsony esetszám miatt ezek az adatok statisztikailag még nem értékelhetők.

4. táblázat | A kontroll és citosztatikumexponált donorok fehérvérsejtjeinek ölképességével arányos reaktív oxigén-intermedier (ROI) termelése (nők)

Csoportok	Vizsg. száma	ROI-termelés, E. coli (fluoreszcens intenzitás)	ROI-termelő sejtek százaléka, E. coli
Kontroll	152	264,4±28,5	79,1±2,4
Citosztatikum, nincs pajzsmirigyeltérés	653	320,7±12,3*	91,0±0,7*
Citosztatikum, van pajzsmirigyeltérés	49	240,1±31,7#	84,6±2,4#

*Szigifikáns a kontrollhoz képest.

#Szigifikáns a citosztatikum-pajzsmirigyprobléma nélküliekhez képest.

Megjegyzés: A kontrollok között nem szerepelnek a pajzsmirigyeltérést mutató 3 kontrollszemély adatai.

Következtetések

Elmondhatjuk, hogy a pajzsmirigy állapota döntő szerepet játszik a környezethez való alkalmazkodásban, így a környezeti ártalmak hatása befolyásolja a normális működést, ami a különböző patológiai állapotok, gyulladások, jó- vagy rosszindulatú folyamatok kialakulásához vezethet.

Jelen vizsgálatunkban a világon elsőként foglalkoztunk azzal a kérdéssel, hogy a géntoxikológiai hatások miként függnek össze a különböző, pajzsmirigyben manifesztálódó kórállapotokkal. Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a környezeti, munkahelyi alacsony dózisu citosztatikumokkal történő munkavégzés során nem csupán a géntoxikus hatások mutathatók ki a perifériás vérben, hanem a pajzsmirigy megbetegedéseinek gyakorisága is emelkedik. Megállapítottuk, hogy a citosztatikumokkal exponált csoportban eleve magasabb a pajzsmirigyeltérést mutató egyedek száma, illetve akik ilyen eltéréseket mutatnak, azoknál a kromoszóma-rendellenességek száma is szignifikánsan emelkedett. A citosztatikumexponált, pajzsmirigyeltéréssel rendelkezők immunfenotipizálási és a neutrophil granulocyták oxigénintermedier-termelési adatai, a citosztatikumexponált, pajzsmirigyeltéréssel nem rendelkezőkhöz képest, immunválaszra utalhatnak. Ennek magyarázatát a dohányzással is összefüggésbe hozhatjuk, hiszen jól ismert, hogy a dohányzás miatti magas szérumtociánát-szint gátolja az immunreaktivitást, így alakulhat ki az aktív dohányzás autoimmun pajzsmirigybetegségek kialakulását gátló hatása is [47]. Annak a kérdésnek az eldöntését, hogy ezek a jelenségek kóroki vonatkozásban is összefüggnek-e, vagy csupán párhuzamosságokról van szó, a jövőbeni kutatások hivatottak eldönteni.

Anyagi támogatás: A vizsgálatok elvégzése az NKFP 1/016/2001 és az NKFP-1/B-047/2004 pályázatok támogatásával történt.

Szerzői munkamegosztás: T. A.: A vizsgálat orvosi felügyelete, a kézirat megszövegezése. J. M.: A genotoxikológiai vizsgálatok lefolytatása, adatelemzés, statisztikai elemzések, részvétel a kézirat megszövegezésében. B. A.: Az immuntoxikológiai vizsgálatok lefolytatása, statisztikai elemzések. M. J.: A genotoxikológiai vizsgálatok lefolytatása, részvétel a kézirat megszövegezésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézetének, hogy lehetővé tették az áramlási citométeres méréseket.

Irodalom

- [1] Chiovato, L., Pinchera, A.: Stressful life events and Graves' disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 1996, 134(6), 680–682.
- [2] Wong, G. W., Cheng, P. S.: Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: A follow-up study. *Clin. Endocrinol.*, 2001, 54(4), 547–550.
- [3] Kondrashova, A., Viskari, H., Haapala, A. M., et al.: Serological evidence of thyroid autoimmunity among schoolchildren in two different socioeconomic environments. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93(3), 729–734.
- [4] Benvenega, S., Trimarchi, F.: Changed presentation of Hashimoto's thyroiditis in North-Eastern Sicily and Calabria (Southern Italy) based on a 31-year experience. *Thyroid*, 2008, 18(4), 429–441.
- [5] Ott, J., Meusel, M., Schultheis, A., et al.: The incidence of lymphocytic thyroid infiltration and Hashimoto's thyroiditis increased in patients operated for benign goiter over a 31-year period. *Virchows Arch.*, 2011, 459(3), 277–281.
- [6] Pearce, E. N., Braverman, L. E.: Environmental pollutants and the thyroid. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 23(6), 801–813.
- [7] Köhrl, J.: Environment and endocrinology: the case of thyroidology. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2008, 69(2), 116–122.
- [8] Boas, M., Main, K. M., Feldt-Rasmussen, U.: Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2009, 16(5), 385–391.
- [9] De Freitas, C. U., Grimaldi Campos, R. A., Rodrigues Silva, M. A., et al.: Can living in the surroundings of a petrochemical complex be a risk factor for autoimmune thyroid disease? *Environ. Res.*, 2010, 110(1), 112–117.
- [10] Aschebrook-Kilfoy, B., Ward, M. H., Della Valle, C. T., et al.: Occupation and thyroid cancer. *Occup. Environ. Med.*, 2014, 71(5), 366–380.
- [11] Eguchi, A., Kunisue, T., Wu, Q., et al.: Occurrence of perchlorate and thiocyanate in human serum from e-waste recycling and reference sites in Vietnam: Association with thyroid hormone and iodide levels. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2014, 67(1), 29–41.
- [12] Bledsoe, M. L., Pinkerton, L. E., Silver, S., et al.: Thyroxine and free thyroxine levels in workers occupationally exposed to inorganic lead. *Environ. Health Insights*, 2011, 5, 55–61.
- [13] Völzke, H., Werner, A., Wallaschofski, H., et al.: Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90(8), 4587–4592.
- [14] Kindler, S., Roser, M., Below, H., et al.: Thyroid disorders in employees of a nuclear power plant. *Thyroid*, 2006, 16(10), 1009–1017.
- [15] Scarpato, R., Antonelli, A., Ballardini, M., et al.: Analysis of chromosome damage in circulating lymphocytes of radiological workers affected by thyroid nodules. *Mutat. Res.*, 2006, 606(1–2), 21–26.
- [16] Venneri, L., Foffa, I., Sicari, R.: Papillary thyroid carcinoma of an interventional cardiologist. A case report. *Recenti Prog. Med.*, 2009, 100(2), 80–83. [Italian]
- [17] Vermiglio, F., Castagna, M. G., Volnova, E., et al.: Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. *Thyroid*, 1999, 9(8), 781–786.
- [18] Laurberg, P., Jørgensen, T., Perrild, H., et al.: The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, 155(2), 219–228.
- [19] Bülow Pedersen, I., Knudsen, N., Carlé, A., et al.: Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2013, 79(4), 584–590.

- [20] *Turker, O., Kumanioglu, K., Karapolat, I., et al.*: Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *J. Endocrinol.*, 2006, *190*(1), 151–156.
- [21] *Van der Wielen, A.*: REACH: next step to a sound chemicals management. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 2007, *17*(Suppl. 1), S2–S6.
- [22] *Bock, K. W.*: Homeostatic control of xeno- and endobiotics in the drug-metabolizing enzyme system. *Biochem. Pharmacol.*, 2014, *90*(1), 1–6.
- [23] *Pacheco, K. A.*: Epigenetics mediate environment: gene effects on occupational sensitization. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, *12*(2), 111–118.
- [24] *Major, J., Jakab, M. G., Tompa, A.*: Genotoxicological investigation of hospital nurses occupationally exposed to ethylene-oxide: I. Chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges, cell cycle kinetics, and UV-induced DNA synthesis in peripheral blood lymphocytes. *Environ. Mol. Mutagen.*, 1996, *27*(2), 84–92.
- [25] *Major, J., Jakab, M. G., Tompa, A.*: Genotoxicological monitoring of 175 subjects living in the green belts, inner town or near chemical industrial estates in Greater Budapest agglomeration, Hungary. *Mutat. Res.*, 1998, *412*(1), 9–16.
- [26] *Jakab, M. G., Major, J., Tompa, A.*: Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J. Toxicol. Environ. Health*, 2001, Part A, *62*(5), 307–318.
- [27] *Tompa, A., Magyar, B., Tóth, F., et al.*: The state of health of oncology nurses characterized by genetic and immunotoxicologic biomarkers. [Citosztatikumokkal exponált nővérek egészségi állapotának jellemzése gén- és immuntoxikológiai módszerekkel.] *Magy. Onkol.*, 2006, *50*(2), 153–161. [Hungarian]
- [28] *Tompa, A., Jakab, M. G., Major, J.*: Cancer risk assessment, primary prevention and chemoprevention in occupational health using chromosomal aberration and sister chromatid exchange (SCE) as biomarkers. *Eur. J. Oncol.*, 2010, *15*, 149–156.
- [29] *Biró, A., Major, J., Jakab, M., et al.*: The role of cytogenetic monitoring in cancer prevention; occupational and lifestyle effects on gene and immunotoxic parameters. [A citogenetikai monitor szerepe a rákmegelőzésben, munkahely és életmód hatása a gén- és immuntoxikológiai paraméterekre.] *Népegészségügy*, 2010, *88*(2), 143–152. [Hungarian]
- [30] *Major, J., Jakab, M., Biró, A., et al.*: Biomarker indicators of chemoprevention among subjects occupationally exposed to metals. [A kemoprevenzió biomarker indikátorai fémexponáltak körében.] *Magy. Onkol.*, 2004, *48*(2), 125–129. [Hungarian]
- [31] *Lee, H. S., Park, E. J., Oh, J. H., et al.*: Bisphenol A exerts estrogenic effects by modulating CDK1/2 and p38 MAP kinase activity. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2014, *78*(8), 1371–1375.
- [32] *Matsuzuka, F., Miyauchi, A., Katayama, S., et al.*: Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid*, 1993, *3*(2), 93–99.
- [33] *Baillargeon, J.*: Characteristics of the healthy worker effect. *Occup. Med.*, 2001, *16*(2), 359–366.
- [34] *Bradberry, S. M., Proudfoot, A. T., Vale, J. A.*: Poisoning due to chlorophenoxy herbicides. *Toxicol. Rev.*, 2004, *23*(2), 65–73.
- [35] *Alshaarawy, O., Zhu, M., Ducatman, A. M., et al.*: Urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and diabetes mellitus. *Occup. Environ. Med.*, 2014, *71*(6), 437–441.
- [36] *Luckhaupt, S. E., Cohen, M. A., Li, J., et al.*: Prevalence of obesity among U. S. workers and associations with occupational factors. *Am. J. Prev. Med.*, 2014, *46*(3), 237–248.
- [37] *Martino, D., Kesper, D. A., Amarasekera, M., et al.*: Epigenetics in immune development and in allergic and autoimmune diseases. *J. Reprod. Immunol.*, 2014, *104–105*, 43–48.
- [38] *Carrano, A. V., Natarajan, A. T.*: Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques. ICPEMC (International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens) publication no. 14. *Mutat. Res.*, 1988, *204*(3), 379–406.
- [39] *Moorhead, P. S., Nowell, P. C., Mellman, W. J., et al.*: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.*, 1960, *20*, 613–616.
- [40] *Biró, A., Fodor, Z., Major, J., et al.*: Immunotoxicity monitoring of hospital staff occupationally exposed to cytostatic drugs. *Pathol. Oncol. Res.*, 2011, *17*(2), 301–308.
- [41] *Goldner, W. S., Sandler, D. P., Yu, E., et al.*: Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 2010, *171*(4), 455–464.
- [42] *Builec, T. L., Hatherill, J. R.*: The role of polyhalogenated aromatic hydrocarbons on thyroid hormone disruption and cognitive function: a review. *Drug Chem. Toxicol.*, 2004, *27*(4), 405–424.
- [43] *Darras, V. M.*: Endocrine disrupting polyhalogenated organic pollutants interfere with thyroid hormone signalling in the developing brain. *Cerebellum*, 2008, *7*(1), 26–37.
- [44] *Wen, L. L., Lin, L. Y., Su, T. C., et al.*: Association between serum perfluorinated chemicals and thyroid function in U.S. Adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, *98*(9), 1456–1464.
- [45] *Carlé, A., Pedersen, I. B., Knudsen, N., et al.*: Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case-control study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012, *167*(4), 483–490.
- [46] *Bufalo, N. E., Leite, J. L., Guilhen, A. C., et al.*: Smoking and susceptibility to thyroid cancer: an inverse association with CYP1A1 allelic variants. *Endocr. Relat. Cancer*, 2006, *13*(4), 1185–1193.
- [47] *Wiersinga, W. M.*: Smoking and thyroid (review article). *Clin. Endocrinol.*, 2013, *79*(2), 145–151.

(Tompa Anna dr.,
Budapest, Nagyváradi tér 4., 1096
e-mail: tompa.anna@med.semmelweis-univ.hu)