

Citosztatikumokkal exponált nővérek egészségi állapotának jellemzése gén- és immuntoxikológiai módszerekkel

Tompa Anna¹, Magyar Balázs¹, Tóth Ferenc¹, Biró Anna²,
Fodor Zoltán², Jakab Mátyás² és Major Jenő²

¹Semmelweis Egyetem, Közegészségtani Intézet, ²Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Budapest

A Magyar Kórházszövetség legújabb statisztikai adatai szerint a hazai egészségügyi ellátás személyi állománya meglehetősen leromlott. Főleg a létszámhiány miatt a jelenleg aktív dolgozók túlterhelése jelentős. 2005-ös adatok szerint az ellátásból 4400 ápoló és 2500 orvos hiányzik. A hazai betegellátásban foglalkoztatottakat az sem vigasztalja, hogy az orvos- és nővérhiány világjelenség. Annyiban azért hatással van a hazai helyzetre, hogy elősegíti az orvosok és a nyelvet tudó nővérek külföldi munkavállalását. Jelenleg 1000 orvos vállal munkát az EU valamelyik államában. És mi a helyzet azokkal, akik nem tudnak, vagy nem akarnak külföldre menni? Milyenek az élet- és munkakörülményeik az itthon dolgozó egészségügyieknek? A jelen közleményben az elmúlt 10 évben végzett klinikai, ill. gén- és immuntoxikológiai vizsgálatok eredményeiről számolunk be 500 onkológiai nővér komplex prevenciós vizsgálata kapcsán. Megállapítottuk, hogy az országos átlaghoz képest az onkológiai nővérek általános egészségi állapota jó. A krónikus nem fertőző betegségek vonatkozásában még jobb is az országos átlagnál (hipertónia, diabetes). Ugyanakkor bizonyos klinikai jelek arra utalnak, hogy a citosztatikum-kezelést végző személyzet a korban és nemben egyeztetett kontrollhoz képest fokozottan veszélyeztetett a vashiányos anémia és a pajzsmirigybetegek szempontjából. Összefüggést kerestünk a vashiány és a szénhidrát- és lipidanyagcsere vonatkozásában is. Azt az összefüggést találtuk, hogy a vashiány potenciózza az inzulinrezisztencia mértékét, és azok a donorok, akiknél a vashiány huzamosabb ideig fennáll, hajlamosabbak a vércukorszint emelkedésére. A kromoszómatörés és testvérkromatid-kicserélődés gyakorisága, ill. a B-limfociták csoportátlaga a nővérekben az egyeztetett kontrollhoz képest szignifikánsan emelkedett volt, ami a kezelési módok során alkalmazott személyi védelem hiányosságaira utal. A gén- és immuntoxikológiai paraméterekben talált eltérések szignifikánsan kimutatták, hogy a citosztatikumokkal foglalkozók önmaguk is exponálódnak a gyógyszerrel. Ezért a jelenleg érvényben levő munkavédelmi rendszabályok további szigorítása szükséges. *Magyar Onkológia 50:153–161, 2006*

Statistical data indicate a chronic shortage of work-force due to overwork, ill health state and increased risk of chronic noninfectious diseases in Hungarian health care personnel, which needs investigations in order to decrease the risk. Nurses of oncology units, often exposed to carcinogens when preparing and handling cytostatic drugs, are especially at high risk. In the present publication we report a complex clinical, geno- and immunotoxicology risk assessment of altogether 500 nurses, performed during the last 10 years at various oncology units in Hungary. The obtained results indicate that the health status of nurses at oncology units is better than the Hungarian average, especially of hypertension and type II diabetes. However, the prevalence of iron deficiency anemia and different thyroid gland diseases is significantly higher than those of the controls matched for sex and age. The results suggest that iron deficiency can potentiate the resistance to insulin, i.e. the persistence of iron deficiency may increase the serum glucose levels and thus the risk of diabetes. Among the studied geno- and immunotoxicology biomarkers, the frequency of chromosome aberrations, sister chromatid exchange and B lymphocytes was significantly increased compared to the matched controls. The obtained alterations demonstrate the occupational exposure of the nurses to cytostatic drugs, thus the introduction of more strict hygienic controls and compliance with the European Union chemical safety regulations is necessary. *Tompa A, Magyar B, Tóth F, Biró A, Fodor Z, Jakab M, Major J. Characterization of the health state of oncology unit nurses by geno- and immunotoxicological biomarkers. Hungarian Oncology 50:153–161, 2006*

Közlésre érkezett: 2006. május 31.
Elfogadva: 2006. június 6.

Levelezési cím: Dr. Tompa Anna, Semmelweis Egyetem, Közegészségtani Intézet,
1445 Budapest, Nagyvárad tér 4., Tel./Fax: 06-1-210-2954, e-mail: tomann@net.sote.hu

A vizsgálatokat az NKFP 1/B-47/2004. számú pályázat anyagi támogatásával végeztük el.

Bevezetés

Az egészségügyben foglalkoztatottak helyzete sajnos az utóbbi néhány évben jelentősen romlott. A betegellátás költségeinek emelkedése, az állandó pénzühiány megtépázta azokat a védelmi zónákat is, amelyek az egészségügyiek érdekeit szolgálnák. Az ádáz küzdelem a jogos járandóságokért (ügyleti díj), a krónikus túlmunka, az állandó helyettesítések, a fokozódó stressz és a kórházi infrastruktúra amortizálódása mind az alkalmazottak egészségének rombolását segíti elő. Az 1. ábrán foglaltuk össze azokat a tényezőket, amelyek az egészségügyben foglalkoztatottak egészségi állapotát veszélyeztethetik. Ezen az ábrán látható, hogy a biológiai kórokozók mellett a fizikai, kémiai tényezőkkel, a gyógyszerek károsító hatásával is számolni kell. Ezért egyre sürgetőbb, hogy az egészségügy humán erőforrásait a képzés, oktatás és a munkakörülmények javításával megerősítsék.

A magyarországi általános egészségi állapot helyzetét számos szakavatott tanulmányból ismerjük (23, 36, 49). Ezek a tanulmányok helyesen állapítják meg, hogy az ország gazdasági fejlettségéhez képest a várható élettartam és az egészségben eltöltött életevek száma Magyarországon indokolatlanul lemarad a kívánatostól. Ugyanakkor keveset tudunk arról, hogy mind azok egészségi állapota, akik a gyógyításban dolgoznak, hogyan viszonylik az országos adatokhoz. A foglalkozásokon belüli morbiditási és mortalitási adatokhoz azért nehéz hozzájutni, mert a betegnyilvántartásokból többnyire hiányoznak az olyan adatok, hogy ki mikor, mennyi ideig dolgozott veszélyes munkahelyen. Egyáltalán az is kérdéses, hogy mi minősül veszélyesnek. Az iparban már léteznek veszélyességi kategóriák, de az egészségügy elhanyagolt terület.

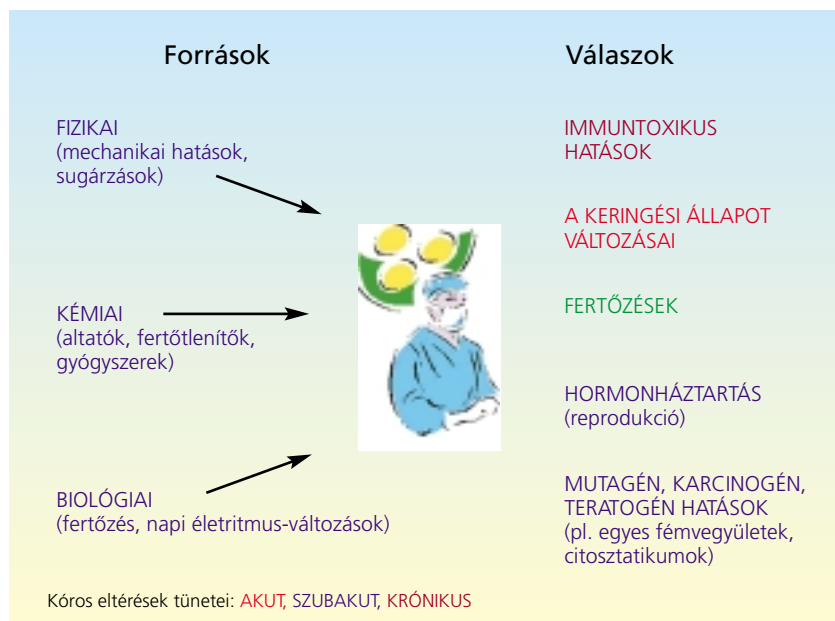
Az első komoly figyelemzvetést Magyarországon az egri nővérek körében halmozódó emlőrákos esetek jelentették, amikor kiderült, hogy a rákkeltő etilénoxidot a rossz műszaki állapotú ste-

rilizálókból a nővérek évekig belélegezték, és így károsodott a szervezetük, elősegítve a daganatos halmozódást (19, 24, 27, 45). Ezt az esetet követően az illetékes hatóságok kezdtek jobban odafigyelni a kórháztechnikai berendezések állapotára. Majd ezt követően saját vizsgálataink is hozzájárultak ahhoz, hogy a sterilizáló gázok mellett, a citosztatikumokkal és altatógázokkal exponált nővérek helyzete is javuljon (18). A Primer Prevenció Fórumon bemutatott esetek és adatok arra késztették a Minisztériumot, hogy kampányt indítsanak a biztonsági berendezések beszerzésére, aminek eredményeként 6-8 év alatt országosan sikerült megoldani a citosztatikus infúziók készítésének minimálfeltételeit. A helyzet javítását szolgálta az a munkacsoportunk által összeállított módszertani útmutató is, ami már 1994-ben megjelent (41), majd 2004-ben, jelentős késéssel látott napvilágot az OGYI részéről az első hivatalos módszertani levél a citosztatikumokkal foglalkoztatottak munkavédelmi ajánlásaival (37). Mint azt a közlemény adataiból látni fogjuk, a citosztatikumokkal dolgozók biztonságos munkafeltételei még ma is csak részben biztosítottak a teljes kezelési ciklusban. Az OGYI módszertani levelében rögzítettek ellenére a jelenleg elterjedt gyakorlat nem alkalmas arra, hogy a citosztatikumok káros hatásait a személyzetre nézve teljesen kivédje. A kezelés egész folyamatára ki kell terjeszteni a védelmet, ami állandó védőruha, védőmaszk, kesztyű használatát tenné szükségessé. Ugyanakkor tudatosítani kell azt, hogy a személyzet védelme nem luxus, hanem a munkáltató törvényben foglalt kötelezettsége, aminek anyagi feltételeit a kórházi költségvetésben biztosítani kell.

Hannu Norppa és munkatársai 1980-ban, citosztatikumokat a terápia során alkalmazó nővérek limfocitaiban emelkedett testvérvromatid-kicserélődési gyakoriságot észleltek, amit a gyógyszerekkel történt foglalkozási expozíció következményének tekintettek (35). Az 1980-as évek óta számos tanulmány foglalkozott a citosztatikus keverékinfúziókat előállító, illetve azokat a terápia során alkalmazó és a kezelt betegeket ápoló kórházi személyzetet ért munkahelyi géntoxikus expozíció következményeivel.

Közép-Kelet-Európában elsőként Csehszlovákiában került sor citosztatikumokkal foglalkozásuk során exponálódott nővérek géntoxikológiai vizsgálatára (5, 29, 30). Ezekkel a vizsgálatokkal lényegében egy időben, 1992-ben végeztük el az egri megyei kórházban történt etilénoxid-expozíció (19, 24, 45) tanulságaként a citosztatikumokkal dolgozók első magyarországi géntoxikológiai monitorozását. Ezek az első, akkor még csak két kórházra kiterjedő vizsgálatok felhívták a figyelmet a hazai helyzet tarthatatlanságára. A kockázatkezelés első lépéseként, részben a mi javaslatunkra is, az akkori egészségügyi kormányzat támogatta a citosztatikus keverékinfúziókat előállító munkahelyek megfelelő védelmet nyújtó biohazard biztonsági fülkékkel történő felszerelését. Azonban akkor még nem figyelték kellően a kezeléseket, ill. a kezelt betegek további ápolása során előforduló expozícióra.

1. ábra.
Munkahelyi expozíciók
főbb forrásai az
egészségügyben



A nemzetközi irodalomban ismertített vizsgálatok többsége 10-40 fős csoportokon történt, ennél jelentősen nagyobb létszámú csoportok vizsgálatáról csak kevés tanulmány szól (18, 29, 30, 31). Követéses vizsgálatra pedig az irodalomban példát nem találtunk. Eddig mindössze két saját közlemény számolt be követéses jellegű géntoxikológiai vizsgálatokról (18, 49). Ezért a saját 500 fős csoportunk követéses vizsgálata nemzetközi irodalomban is újdonságnak számít.

A saját és nemzetközi vizsgálatokból ismert hatás-biomarkerek közül a legtöbb adat a kromoszómaszerkezeti aberrációk (CA), a mikronukleuszok (MN) és a testvérvérkromatid-kicserélődések (SCE) gyakoriságára vonatkozik (17, 48). Ugyanakkor értékelhető számú vizsgálat történt egyes jételektroforézis alkalmazásával (Comet), míg a génmutációkról csupán néhány közlemény tudósít (12, 17, 43). A közlemények száma elenyésző a nem konvencionális kromoszómatörés-vizsgálatokon túlmutató, a transzlokációk kimutatására is alkalmas citogenetikai módszerekre, pl. a FISH technikára alapozó tesztekre (42), vagy a DNS-repairról (6, 18) és az apoptózis változásáról (4, 46). Az immunológiai funkciók változását vizsgáló, tőlünk (2, 3) független közlést a nemzetközi irodalomban csupán egyet találtunk (4). Ugyancsak hiányzik a nemzetközi irodalomból az exponált nővérek egészségi állapotának klinikai laboratóriumi jellemzése is.

Saját eredményeink értékelésével lehetőség nyílik a géntoxikus, immuntóxicus és klinikai változások egyidejű követésére, és az eredmények közötti összefüggések vizsgálatára. Mindezek elősegítik az onkológiai osztályokon dolgozó nővérek, orvosok és a kisegítő személyzet munkahelyi kockázatának pontosabb feltárását és egészségének védelmét.

Anyag és Módszer

Donorok

A vizsgált donorok legfontosabb anamnesztikus és demográfiai adatait az 1. táblázatban mutatjuk be. Vizsgálatainkban összesen 500, foglalkozása során különféle citosztatikumokkal exponált kórházi dolgozó 700 vizsgálatát végeztük el. A dolgozókat 1996 óta követéses rendszerben vizsgáljuk. Az ismételt vizsgálatokra a genotoxikológiai paraméterek változásának nyomon követése, az intervenció és a megelőzés eredményének ellenőrzése céljából került sor. Az átlagos expozíciós idő 8 év volt. A kapott adatokat 219, citosztatikumokkal nem exponált, egészséges női kontroll donor 328 vizsgálati adatához, és a KSH által 2004-ben ki-

adott morbiditási adatokhoz viszonyítottuk. A donorok átlagéletkora miatt az országos adatok közül a 35-44 éves korcsoportot vettük figyelembe.

A vizsgálatok előtt minden donor esetében részletes anamnézist vettünk fel, amely kiterjedt a donorok legfontosabb demográfiai adataira, jelen és múltbeli egészségi állapotának jellemzésére, dohányzási és alkoholfogyasztási szokásaikra és az esetlegesen fennálló gyógyszeres kezelésekre, továbbá a kórházi dolgozók esetében a munkavédelmi eszközök használatára is. A vizsgálatok minden esetben a foglalkozási orvos javaslatára, beutalóval, de önkéntesen, a donorok írásbeli beleegyezésével történtek. A donorokat kódszámmal jelöltük, és titkosan kezeltük a betegjogok tiszteletben tartásával. Az értékeléseket dupla vak módon végeztük. A donoroktól reggel, éhgyomri vérvétel keretében steril körülmények között könyökhajlatból heparinnal, és az UV-indukált DNS-repair (unscheduled DNA synthesis, UDS) meghatározásához citráttal alvadásztatolt vérmintát vettünk. A levett vérmintákat klinikai laboratóriumi, géntoxikológiai és immunotoxikológiai vizsgálatok céljára használtuk fel (44, 47), az alább ismertett módszerek szerint.

Klinikai laboratóriumi vizsgálati módszerek

A donorok vérmintáiból éhgyomri vérvételt követően a következő paraméterek vizsgálatát végeztük el:

- *hematológia* (vörösvérsejt-süllyedés, vörösvérsejtszám, MCV, Htk, Hb, Fe, TVK, fehérvérsejtszám, trombocitaszám, kvalitatív vérkép);
- *májfunkciók* (szérum-összibilirubin, esetenként direkt bilirubin, SGOT, SGPT, gamma-GT);
- *vesefunkciók* (vizeletüledék, vizelet NAG-aktivitás, szérum-karbamidnitrogén, szérumkreatinin, szérumhúgysav);
- *kockázati tényezők* (szérumglükóz, szérum-összcholeszterin, HDL-, LDL-choleszterin, szérumtriglicerid, vizelet-rodanid (a dohányzás mértékének becslésére).

Géntoxikológiai módszerek

Kromoszómaaberrációk

A citogenetikai vizsgálatok perifériás vérből nyert limfociták metafázisos kromoszómáin történtek (11). A vizsgálatokhoz könyökhajlatból levett alvadásztatolt teljes vérből 0,8 ml-t tenyésztettünk 20% borjúsavóval és 0,5% PHA-val kiegészített 10 ml RPMI-1640 tápfolyadékban. A kultúrákat 37°C-on, 7%-os CO₂-tartalom mellett 50 (CA) illetve 72 (SCE) órán keresztül inkubáltuk. Az inkubáció 22. órájában 5 µg/ml koncentrációjú 5-bróm-2-dezoxiuridint (BrdU) adtunk a tenyészetekhez. A lemezek

1. táblázat.
A vizsgált donorok demográfiai mutatói

Csoport	n	Életkor (év)	Expozíciós idő (év)	Dohányzik		Alkoholt fogyaszt		BMI
		átlag±SE	átlag±SE	n	%	n	%	átlag±SE
Nem exponált női kontroll	219	38,43±0,71	–	73	33,3	79	36,1	22,91±0,23
Citosztatikum-exponáltak	500	34,58±0,38	8,44±0,29	274	54,8	228	45,6	24,45±0,21

BMI: testtömegindex

preparációja standard módszer szerint készült (32). A kromoszómák festése az ún. fluoreszcens + Giemsa módszerrel történt (40). A donorok limfocitáiból, az expozícióval összefüggő DNS-károsodások kimutatására megvizsgáltuk a kromoszómák szerkezeti aberrációit (CA), a testvérkromatid-kicserélődést (SCE), és a DNS-t javító, ún. repair mechanizmusok épségét (UDS). A vizsgálatok eredményeit egyénileg és csoportszinten egyaránt kiértékeljük. Az aberrációk meghatározása minden donor esetében kódolt lemezről 100 metafázis, két értékelő egymástól független értékelése alapján készült el. Az értékelés során csak a 46 ± 1 kromoszómaszámú első metafázisokat vettük figyelembe. A kromoszómaaberrációk mindig valódi mutációs esemény eredményei, és az expozíció által létrehozott károsodás egyértelmű jelei. A táblázatokban a CA jelzés a kromoszómák szerkezeti aberrációinak (töréseinek) százalékos előfordulását jelenti. Az akromatikus léziókat (gap) és az aneuploidiát a CA értékbe nem számítottuk be.

Testvérkromatid-kicserélődés

Az SCE-gyakoriságok meghatározására ugyan ezen donorokból, a limfociták 72 órás standard tenyésztése és preparálása után került sor 50 metafázis értékelésével (11, 40). Az SCE a DNS testvérkromatidjainak mutagén ágens által indukált kicserélődése. A módszer a tenyésztés során kromatidokba beépített, a DNS-bázisokkal rokon 5-bróm-dezoxiuridinnel létrehozott Giemsa-festődési intenzitás-különbséget használja fel arra, hogy a DNS-molekulák szerveződésének rendellenességeit kimutassa.

DNS-repair vizsgálata

Az UDS jelzés az UV-fénnyel indukált repair enzimek aktivitása, ami a *de novo* DNS-szintézis indukált mértékét jelzi (44). A szintézis mértéke radioaktív timidin beépülése alapján, normál esetben

5-9 között lévő relatív számmal jellemezhető. Az 5-nél alacsonyabb érték gyengült repairkapacitásra, míg 9-nél magasabb érték a keletkezett primer léziók eliminálása során jelentkező fokozott repairaktivitásra utal.

Immunológiai módszerek

A donorok immunstátusát a perifériás limfociták felszíni antigénjeinek jellemzésével, illetve a leukociták ölképességével arányos oxidatív burst meghatározásával mértük fel (47).

Felszíni antigének vizsgálata áramlások citometriával

A donorok limfocita-alpopulációit (T-limfocita, helper T, citotoxikus T, B-limfocita és NK-sejt) immunfenotipizálással határoztuk meg. A perifériás limfociták felszíni markereit mértük fluoreszkáló festékekkel jelölt monoklonális ellenanyagok segítségével, áramlások citofluoriméteren (2, 3, 47). A vizsgált felszíni antigének: CD3 (T-sejt-receptor), CD4 és CD8 (T-sejt-koreceptorok), CD19 (B-sejt-koreceptor), CD45 (protein-tirozin-foszfataz, pan-leukocita-marker), CD56 (neural cell adhesion molecule, NK-sejtmarker).

Neutrofil granulociták reaktív oxigénintermediertermelése

A fehérvérsejtek ölképességével arányos reaktív oxigénintermediertermelést Bursttest (Phagoburst®) kit segítségével mértük (47). A neutrofil granulociták aktiválásra reaktív oxigénintermedierek termelésével válaszolnak, melyek oxidálják a fluorogén szubsztátot. Az átalakult szubsztát mennyisége arányos a keletkezett reaktív oxigéngyökök mennyiségével. Az aktiváló stimulus: 1) fMLP kemotaktikus peptid, 2) ellenanyaggal opsonizált *E. coli*, és 3) PMA (forbol-mirisztol-acetát). A mérést áramlások citofluoriméteren végeztük.

Statisztikai módszerek

Az adatok statisztikai elemzését és a szignifikanciákat a Student t-próba segítségével számoltuk ki.

Eredmények

A vizsgált donorok átlagos életkora 38,43 év volt a kontrolloknál és 34,58 év az exponáltaknál. E kor-megoszlás miatt választottuk a 35-44 éves korosz-

2. táblázat.
A kontroll és
citosztatikum-exponált
donorok citogenetikai
eredményei

Csoport	Vizsgálat/ donor	CA (%)	SCE (1/mitózis) átlag $\pm$ SE	UDS (rel. egys.)
Nem exponált női kontroll	328/219	1,47 $\pm$ 0,10	6,44 $\pm$ 0,06	6,24 $\pm$ 0,15
Citosztatikum- exponáltak	700/500	2,34 $\pm$ 0,13*	6,72 $\pm$ 0,04*	5,77 $\pm$ 0,11*

*Szigifikáns a kontrollhoz képest (P<0,05)

3. táblázat. A citogenetikai paraméterek változása a dohányzás függvényében

Csoport	Donorok száma	Dohányzási szokások	Vizsgálat/donor	CA %	SCE 1/mitózis átlag $\pm$ SE	UDS (rel. egys.) átlag $\pm$ SE
		dohányzó (+) nem dohányzó (-)				
Nem exponált női kontroll	219	+	105/73	1,56 $\pm$ 0,20	6,85 $\pm$ 0,09	6,32 $\pm$ 0,28
		-	224/145	1,43 $\pm$ 0,12	6,25 $\pm$ 0,08	6,20 $\pm$ 0,18
Citosztatikum-exponáltak	500	+	403/274	2,65 $\pm$ 0,20*	6,85 $\pm$ 0,06	5,98 $\pm$ 0,15
		-	297/226	1,91 $\pm$ 0,15*	6,53 $\pm$ 0,06*	5,45 $\pm$ 0,16*

*Szigifikáns a nem dohányzó kontrollhoz képest (P<0,05)

tály országos morbiditási adatait viszonyítási alappal. A citosztatikus expozíció időtartama átlagban 8,4 év volt. A kontrollok 33%-a, míg az exponáltak majdnem 55%-a dohányzott. Az országos dohányzási ráta nők körében kb. 28%, ami korcsoportosan a 35-44 éves korosztályra vonatkoztatottan megegyezik a saját kontroll értékeivel. A kontrollok 36%-a rendszeresen fogyasztott alkoholt, ami az exponáltaknál 45%-ot érintett. Az alkoholfogyasztás minden esetben mérsékelt volt, tehát nem érte el a napi 80g-os mértéket. A testtömegindex mindkét csoportban a kívánatosnak megfelelt, a nem exponáltaknak, bár átlagos életkorukat tekintve 4 évvel idősebbek voltak, a testtömegindexe csak 23, míg az exponáltaké 24,5 volt (1. táblázat).

A 2. táblázatban mutatjuk be a géntoxikológiai csoportáttagokat az exponált és nem exponált donorok esetében. A CA-érték, ami a strukturális kromoszómaaberrációk %-át jelenti, a citosztatikus expozíciónak kitett 500 dolgozó 700 vizsgálatát figyelembe véve szignifikánsan emelkedett (2,34%) a nem exponált egyeztetett kontrollhoz (1,47%) képest. Az SCE-értékekben is enyhe, de szignifikáns emelkedést találtunk (6,72/mitózis). Ugyanakkor az UV-indukált DNS-repair (UDS) értéke a kontrollhoz képest jelentős csökkenést mutatott (5,77 rel. egys.) (2. táblázat). Miután a citosztatikum-exponáltak körében több volt a dohányzó, fontos volt a dohányzás esetleges potenciórozó szerepét is megvizsgálni. A 3. táblázatban a donorokat dohányzási szokásaik szerint csoportosítottuk. Ennek adatait megvizsgálva világosan látható, hogy a citosztatikumok géntoxikus hatása a CA-gyakoriságok alapján önmagában is kimutatható (1,9%), s ezt a hatást a dohányzás tovább fokozza (2,65%). A kontrolloknál ezzel szemben nincs különbség a dohányzó és nem dohányzó donorok kromoszóma-rendellenességeinek gyakorisága között (1,56% ill. 1,43%). A másik két paraméterben talált csekély eltérések nem relevánsak.

A klinikai anamnézist tekintve a donorok igen pontos felvilágosítást tudtak adni egészségi állapotukról, a gyógyszerek szedéséről. Beszámoltak arról, hogy rendszeresen ellenőriztették a vérnyomásukat és a laboratóriumi paramétereiket, amelyek eredményei teljesen igazolódtak a saját vizsgálataink során. Talán ebből is adódhat az a tény, hogy a hipertónia és a cukorbetegség incidenciája jelentősen alatta marad az országos átlagnak (4. táblázat). Tízezer főre számítva az általunk vizsgált kontrolloknál a hipertónia 730, az exponáltaknál 561, míg az országos átlag ennek több mint a duplája, 1240 volt. Cukorbetegség esetén a kontrollban 45, az exponáltban 100 és az országos mintában 275 eset fordult elő 10 ezer főre számítva. Különösen jellemző a citosztatikumokkal exponált nővérek között a vashiányos anémia előfordulása. Az országos mintában 176, a kontrollban 83 és az exponáltak között 324 vashiányos eset fordult elő. A legkiemelkedőbb különbséget a kontrollhoz és az országos átlaghoz képest a pajzsmirigybetegek esetében találtuk. Pajzsmirigybetegeknek tekintettünk minden olyan klinikai állapotot, ami a pajzsmirigy funkcióit kóros irányba befolyásolta (gyulladás,

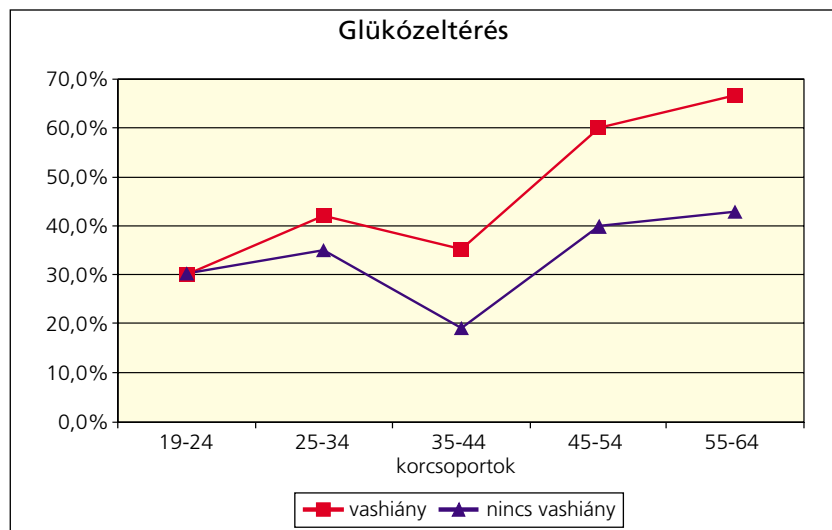
göb, hypo- és hyperthyreosis, follikuláris ciszta, stb.). Az országos mintában a pajzsmirigybetegek 282 esetében, a kontrollban 137 esetében és a citosztatikum-exponáltak körében 922 esetben fordultak elő, ha az adatokat 10 ezer lakosra extrapoláljuk. Ez igen jelentős különbség, amihez hasonló a többi felsorolt kórkép esetében nem tapasztaltunk.

A kapott adatok alapján összefüggést kerestünk a cukoranyagcsere és a pajzsmirigy-eltérések között, ill. a cukor- és vasanyagcsere között. A pajzsmirigy-eltérések önmagukban nem befolyásolták a cukor- és zsíranyagcserét. Korcsoportos felosztásban vizsgáltuk meg a citosztatikum-exponált donorok (401 fő) cukoranyagcseréjét a vashiány jelenléte vagy hiánya szerint (2. ábra). Az ábra jól mutatja, hogy azoknak, akik vashiányban szenvedtek, a cukoranyagcseréjük is romlott, azaz a vércukorszintjük emelkedett az életkorral párhuzamosan. Ugyanakkor arra is választ kerestünk, hogy ez a korcsoportos vércukorszint-emelkedés a kontrollhoz (211 fő) képest hogyan alakul (3. ábra). A vonaldiagramból látható, hogy az exponált donorok (499 fő) esetében 25-34 éveseknél 37%-ban, 55 év felett pedig majdnem 60%-ban emelkedett a vércukorszint, ugyanakkor a fiatal kontrolloknál csak 16%-ban, az időseknél pedig 27%-ban, ami megfelel a várható értékeknek. Hasonló tendencia látható a zsíranyagcserében is (4. ábra). A fiatal kontrolloknak csupán 10%-a mutat eltérést, míg az exponáltaknál ez majdnem 30%, az 55 év felettiekénél a kontrol-

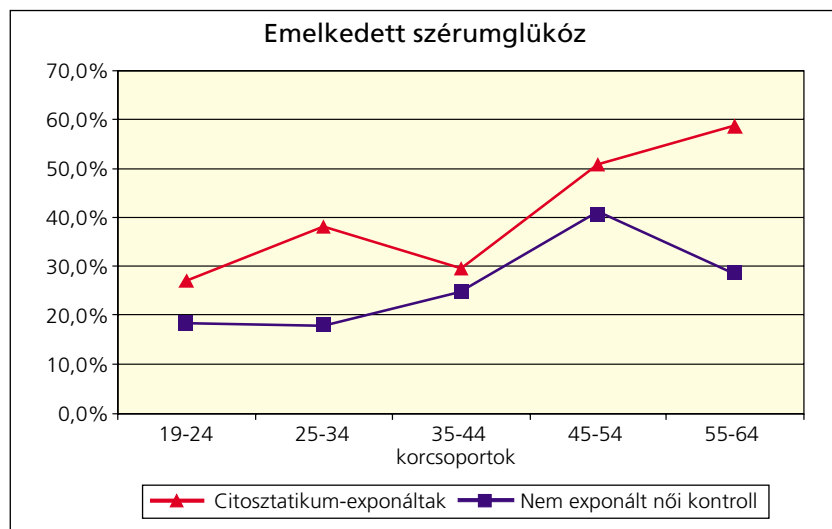
4. táblázat.
A citosztatikumokkal dolgozó nővérek kóros állapotainak prevalenciája nem exponált női kontrollokhoz és a hazai lakossághoz viszonyítva

Betegségek	Magyarországi átlag (női lakosság, 35-44 éves korcsoport)	Nem exponált női kontroll	Citosztatikum- exponáltak
prevalencia (10 000 főre számolva)			
Hipertónia	1240,2	730,6	561,1
Jóindulatú daganat	n.a.	414,7	641,2
Rosszindulatú daganat	111,4	0,0	120,2
Ízületi probléma	n.a.	3088,2	1803,6
Vashiány	n.a.	3520,0	4563,6
Vashiányos anémia	176,0	82,6	324,2
Emelkedett szérumglükóz	n.a.	2369,7	3486,9
II. típusú cukorbetegség	275,2	45,7	100,2
Zsíranyagcsere-eltérés	305,1	1210,5	1823,7
Májfunkciós eltérés	106,0	1278,5	781,6
Vesefunkciós probléma	n.a.	1324,2	1523,1
Gyomorprobléma	220,0	1004,6	1122,2
Pajzsmirigy-betegség	281,8	137,0	921,8
Asztma	144,5	137,0	200,4

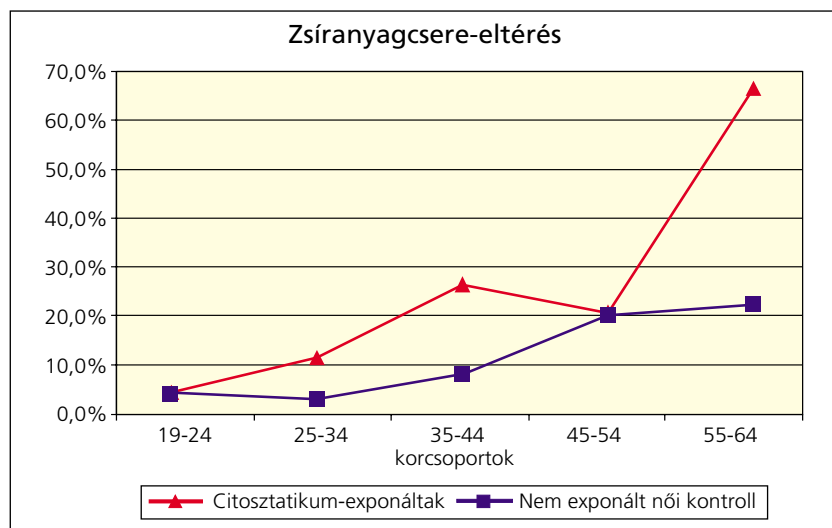
2. ábra. Korcsoportos összefüggés a vashiány és a szérumglükózszt emelkedése között



3. ábra. A citosztatikumokkal exponált nővérek vércukorszint-emelkedése korcsoportos összehasonlításban a kontrollokhoz képest



4. ábra. A zsírsanyagcsere mutatóinak korcsoportos (szérumkoleszterin, triglicerid) romlása a citosztatikumokkal foglalkoztatottak körében



lok 24%-ánál, míg az exponáltak 67%-ánál lehet tapasztalni a lipidanyagcsere zavarára utaló laboratóriumi eltéréseket.

Az immuntoxikológiai paraméterek vizsgálata során a citosztatikumokkal exponáltak körében a B-limfociták csoportátlagja szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporténál (5. táblázat). A többi limfocita-szubpopuláció nem tért el szignifikánsan a kontroll csoporttól. Az oxidatív burst-mérésekben a citosztatikum-exponáltak neutrofil granulocitái opsonizált *E. coli* és PMA stimulusokra szignifikánsan magasabb mértékű reaktív oxigénintermedier-termeléssel válaszoltak, illetve az *E. coli*-val történő stimuláció szignifikánsan több sejt aktiválódásához vezetett a kontroll csoportéhoz képest (6. táblázat).

Megbeszélés

Az onkológiai ellátásban dolgozó egészségügyi személyzet munkaköre igen összetett. A betegek általában hosszú ideig tartó kezeléseken vesznek részt, de a javulás csak hónapokkal később tapasztalható. A nővéreknek meg kell küzdeniük azzal a ténnyel, hogy általában a kezelések után azonnal nem javul a beteg, sőt állapota átmenetileg romolhat. Mindezt türelemmel el kell fogadtatni a beteggel és a hozzátartozókkal, sőt bizonyos betegségekben ez a javulás nem következik be, és a beteg a kezelés ellenére meghal. A nővérek főleg arra panaszkodtak, hogy óriási lelki terhet jelent számukra a haldokló beteg, vagy a páciens elvesztése. Sokan pszichológus segítségét is igénybe veszik, hogy ezzel a problémával meg tudjanak birkózni. Ezért nem csoda, hogy a citosztatikumokkal foglalkozók körében magasabb a dohányzók és az alkoholt fogyasztók száma, mint a korban és nemben egyeztetett kontrollban. A nővérek és orvosok vizsgálatánál a kimerültség és a kiegészítő veszélye naponta fennáll. Ezért az ő esetükben a túlmunka és az ügyeletek számának mérséklése volna indokolt.

Vizsgálataink egyértelműen igazolták, hogy a citosztatikumokkal dolgozó személyzet gén- és immuntoxikológiai károsodásának veszélye fennáll, hiszen az expozíció jeleként a kromoszóma-aberrációk és az SCE értéke csoportszinten megemelkedett. A csökkent DNS-repair az UV indukált DNS-károsodások javításának gátlását jelzi, tehát a génhibák kialakulásának esélye nőhet. Annak ellenére, hogy a citosztatikumok többsége emberben igazoltan mutagén hatású, a vizelet-mutagenitási és a limfocitákon végzett hatásbiomarker-vizsgálatok eredményei gyakran ellentmondásban vannak (7, 9, 13, 33). Amíg a vizeletbe kiválasztott drog bakteriális mutagén (Ames') teszttel történő kimutatása általában pozitív eredményt adott (13), addig a vizeletben ürített metabolitokkal nem sikerült pozitív eredményt elérni (9). Ennek az oka valószínűleg a nem megfelelően érzékeny biomarkerek alkalmazásában keresendő (8, 48). A kromoszómatorés-gyakoriságokat (CA) értékelő vizsgálatok túlnyomó többsége a kontrollokhoz képest szignifikáns emelkedést mutatott a citosztatikumokkal foglalkozó nővérek (9, 18, 30, 34, 46, 50), továbbá a citosztatikum-

kummal kezelt betegek fizikális vizsgálatát végző orvosok körében (29). Az SCE-gyakoriságok emelkedése is igazolódott számos munkahelyi citosztatikum-expozíció hatására (14, 18). Ezzel szemben a mikronukleusz-teszt nem volt alkalmas a munkahelyi citosztatikum-expozíció géntoxikus hatásának kimutatására (8, 10, 22, 28). Ebből is látható, hogy a mikronukleusz-teszt vegyi expozíció esetén nem eléggé érzékeny.

A citosztatikum-exponáltak között végzett citogenetikai vizsgálatok a kettős duplaszálú DNS-törésekre visszavezethető, ún. kromoszóma-típusú aberrációk predominanciáját igazolták, szemben a más humán adatokból ismert, gyakori kromatid-típusú aberrációkkal (25). Bolognesi és mtsai (4) nem találtak különbséget a kontroll és az exponált donorokból származó limfociták sejtproliferációs- és apoptózis-paramétereiben. Saját vizsgálatainkban hasonló eredményre jutottunk, amikor a citosztatikumokkal exponált nővérek limfocitáit egy apoptózis-induktor hatású szomatostatin-analóggal (TT232) kezeltük. Az *in vitro* kezelés után az exponáltakban az egészséges kontrollal azonos mértékű lektinstimulációt, sejtproliferációt, ill. spontán és indukált apoptózis-gyakoriságot figyeltünk meg (46).

A magyarországi helyzethez hasonlóan, a nem megfelelő személyi védelem géntoxikus következményeivel az Európai Unió más országaiban citosztatikumokkal foglalkozó egészségügyi dolgozóknak is számolni kell (22). Több vizsgálat is igazolta a megfelelően kialakított személyi védelem hatékonyságát. Korábbi vizsgálatok szerint emelkedett DNS-szállítást találtak a citosztatikumokkal személyi védelem nélkül tevékenykedő nővérek limfocitáiban (21, 38, 39). Mi magunk először adriamycint előállító gyógyszergyári dolgozók CA-gyakoriságának vizsgálata során igazoltuk, hogy az ép személyi védőfelszerelés teljes védelmet nyújt a citosztatikum-expozíció ellen, míg a használt, sérült védőöltözet nem biztosít az expozíció ellen (26). Ugyancsak egyértelmű különbség mutatkozik az infúziókat biohazard boxban összeállítók és a kezelést végzők géntoxikológiai paramétereit között (10, 18, 49). A védőeszköz nélkül infúziókat kiszerező nővérek CA-gyakoriságaiban szintén szignifikáns különbséget észleltünk a biohazard boxban dolgozóknak megfigyeltekhez képest (18). Összhangban más közlésekkel (38), a géntoxikológiai biomarkerek értékeinek emelkedését figyeltük meg a védelem nélkül dolgozó ápoló és orvos személyzetnél, a kesztyűt és zárt ujjú köpenyt alkalmazókkal történt összehasonlításban (18). Indirekt bizonyíték még Milkovic-Kraus és mtsai (31) vizsgálata is, ahol a védelem nélkül dolgozó nővérek pozitív eredményeivel szemben, a megfelelő védelemmel ellátott radiológusoknál nem mutattak ki CA-emelkedést. Az expozícióban eltöltött idő egyenes arányban van az SCE- (1, 20), a CA- (18) és az MN-gyakoriságok (20) emelkedésével. Ugyanakkor a kezelések számára vonatkozóan az irodalmi adatok nem egyértelműek.

Számos vizsgálat igazolta a dohányzás módosító hatását, mind az SCE- (1, 15, 16, 21, 29), mind az MN- és a CA-értékekre vonatkozóan (21, 29),

amit jelen vizsgálatunkban mi magunk is meg tudtunk erősíteni. Az onkológiai hálózatban évente több százezer beteget kezelnek citosztatikumokkal, izotópokkal, immunszuppresszáns szerekkel és sugárforrásokkal. Jelen vizsgálatunkban a foglalkozási citosztatikum-expozíció immuntóxicus hatása a B-sejtek arányának eltolódásában nyilvánult meg, illetve az oxidatív burst-mérések arra utalnak, hogy a citosztatikum-expozíció érzékenyíti a fehérvérsejteket mind az Fc-receptoron (opszonizált *E. coli*), mind a proteinkináz-C-n keresztül továbbított (PMA) stimulációs jelre. Ez utóbbi inadekvát, túlzott immunreakciót eredményezhet.

A klinikai adatok arra utalnak, hogy a citosztatikus expozíció fokozza a vashiányos anémia és a pajzsmirigy funkcionális eltéréseinek gyakoriságát. Ugyancsak emelkedik a vércukor és vérzsírok szintje a kontrollhoz képest, annak ellenére, hogy a BMI átlaga megfelel a normális értéknek. Tehát nem az obesitas miatt emelkednek ezek az értékek.

Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a gén- és immuntóxicológiai monitor segítségével a kórházi nővérek egészségromlása előre jelezhető, így megteremtődik a beavatkozás

5. táblázat.

Limfocita-alpopulációk aránya a citosztatikummal exponáltak illetve kontrollok körében (átlag $\pm$ SE)

Csoport	Nem exponált női kontroll	Citosztatikum-exponáltak
Vizsgálat/donor	127/103	381/324
Össz. T (CD3+)	72,9 $\pm$ 0,6	72,6 $\pm$ 0,3
T helper (CD3+/CD4+)	44,7 $\pm$ 0,7	45,0 $\pm$ 0,4
T citotoxikus (CD3+/CD8+)	25,8 $\pm$ 0,7	25,1 $\pm$ 0,4
Th/Tc (CD4+/CD8+)	2,0 $\pm$ 0,08	2,0 $\pm$ 0,04
B-sejt (CD19+)	9,9 $\pm$ 0,4	11,5 $\pm$ 0,2*
NK-sejt (CD56+/CD3-)	12,8 $\pm$ 0,5	11,8 $\pm$ 0,3

*Szignifikáns a kontrollhoz képest (P<0.05)

6. táblázat. Neutrofil granulociták reaktív oxigénintermedier-termelése a citosztatikummal exponáltak illetve kontrollok körében (átlag $\pm$ SE)

Csoport	Nem exponált női kontroll	Citosztatikum-exponáltak
Vizsgálat/donor	127/103	381/324
Fluoreszcenciaintenzitás		
Kontroll	6,2 $\pm$ 0,8	5,7 $\pm$ 0,7
FMLP	9,0 $\pm$ 0,9	10,2 $\pm$ 1,2
<i>E. coli</i>	233,7 $\pm$ 18,3	389,8 $\pm$ 25,0*
PMA	823,7 $\pm$ 62,0	1052,3 $\pm$ 59,0*
ROI-termelő sejtek (%)		
Kontroll	1,7 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2
FMLP	4,5 $\pm$ 0,7	4,9 $\pm$ 0,6
<i>E. coli</i>	79,0 $\pm$ 3,1	88,5 $\pm$ 1,5*
PMA	98,2 $\pm$ 0,4	99,0 $\pm$ 0,3

*Szignifikáns a kontrollhoz képest (P<0.05)

lehetősége, még a klinikai tünetek megjelenése előtt. Ezért a hatásmarkerek vizsgálatának bevezetése a citosztatikumokkal exponált egészségügyi dolgozók körében az egészségmegőrzés fontos eszköze lehet. A vizsgálatok alapján javasoljuk az onkológiai osztályok dolgozóinak fokozott egészségvédelmét, pszichés és erkölcsi támogatását, az ügyeletek számának csökkentését és a munkakörülmények további javítását.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Dr Hudák Arának a klinikai laboratóriumi vizsgálatokért, Briski Krisztinának, Klupp Tibornak, Rétháti Istvánnénak, Bárdi Miklósnénak, Szeremlei Tündének, Tölyhi Margitnak és Szép-Kis Zsuzsának a kiváló technikai munkáért.

Irodalom

- Benhamou S, Pot-Deprun J, Sancho-Garnier H, Chourolinkov I. Sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Int J Cancer* 41:350-353, 1988
- Biró A, Pállinger E, Major J, et al. Lymphocyte phenotype analysis and chromosome aberration frequency of workers occupationally exposed to styrene, benzene, polycyclic aromatic hydrocarbons or mixed solvents. *Immunol Lett* 81:133-140, 2002
- Biró A, Pállinger E, Falus A, Tompa A. Immuntokológiai vizsgálatok alkalmazása a kockázati csoportok jellemzésében. *Magyar Onkológia* 48:137-139, 2004
- Bolognesi C, Nucci MC, Colacci AM, et al. Biomonitoring of nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs: the IMEPA Project. *Epidemiol Prev* 29(5-6 Suppl):91-95, 2005
- Brumen V, Horvat D. Potential genotoxic effects of cytostatics in occupationally-exposed persons. *Arh Hig Rada Toksikol* 43:313-319, 1992
- Brumen V, Horvat D, Trosic I. Potential genotoxic risk related to simultaneous exposure to radionuclides and cytostatics. *Am J Ind Med* 27:871-876, 1995
- Burgaz S, Ozdamar YN, Karakaya AE. A signal assay for the detection of genotoxic compounds: application on the urines of cancer patients on chemotherapy and of nurses handling cytotoxic drugs. *Hum Toxicol* 7:557-560, 1988
- Burgaz S, Karahalil B, Bayrak P, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. *Mutat Res* 439:97-104, 1999
- Burgaz S, Karahalil B, Canhi Z, et al. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum Exp Toxicol* 21:129-135, 2002
- Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat Res* 587:45-51, 2005
- Carrano AV, Natarajan AT. considerations on population monitoring using cytogenetic techniques. *ICPEMC Publ.No.14. Mutat Res* 204:379-406, 1988
- Dubeau H, Zazi W, Baron C, Messing K. Effects of lymphocyte subpopulations on the clonal assay of HPRT mutants: occupational exposure to cytostatic drugs. *Mutat Res* 321:147-157, 1994
- Fishbein L. Perspectives on occupational exposure to antineoplastic drugs. *Arch Geschwulstforsch* 57:219-248, 1987
- Fucic A, Jazbec A, Mijic A, et al. Cytogenetic consequences after occupational exposure to antineoplastic drugs. *Mutat Res* 416:59-66, 1998
- Gorecka D, Gorski T. The influence of cigarette smoking on sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes among nurses handling cytostatic drugs. *Pol J Occup Med Environ Health* 6:143-148, 1993
- Guinee EP, Beuman GH, Hageman G, et al. Evaluation of genotoxic risk of handling cytostatic drugs in clinical pharmacy practice. *Pharm Weekbl Sci* 13:78-82, 1991
- Gundy S. Cytogenetical studies on a large control population and on persons occupationally exposed to radiation and/ or to chemicals. *Ann Inst Super Sanita* 25:549-556, 1989
- Jakab MG, Major J, Tompa A. Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J Toxicol Environ Health A* 62:307-318, 2001
- Kardos L, Széles G, Gombkötő G, et al. Cancer deaths among hospital staff potentially exposed to ethylene oxide: an epidemiological analysis. *Environ Mol Mutagen* 42:59-60, 2003
- Kasuba V, Rozgaj R, Garaj-Vrhovac V. Analysis of sister chromatid exchange and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *J Appl Toxicol* 19:401-404, 1999
- Kevekordes S, Gebel TW, Hellwig M, et al. Human effect monitoring in cases of occupational exposure to antineoplastic drugs: a method comparison. *Occup Environ Med* 55:145-149, 1998
- Laffon B, Teixeira JP, Silva S, et al. Genotoxic effects in a population of nurses handling antineoplastic drugs, and relationship with genetic polymorphisms in DNA repair enzymes. *Am J Ind Med* 48:128-136, 2005
- Magyar Gallup Intézet. Gyorsjelentés az országos lakossági egészségfelmérésről. IV. Egészségi állapot. <http://www.gallup.hu/olef/4.html>
- Major J, Jakab MG, 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* 27:84-92, 1996
- Major J, Jakab MG, 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* 412:9-16, 1998
- Major J, Jakab MG, Tompa A. The frequency of induced premature centromere division in human populations occupationally exposed to genotoxic chemicals. *Mutat Res* 445:241-249, 1999
- Major J, Jakab MG, Tompa A. Genotoxicological investigation of hospital nurses occupationally exposed to ethylene-oxide: II. HPRT mutation frequencies. *Central Eur J Occupat Environ Med* 7:195-208, 2002
- Maluf SW, Erdtmann B. Follow-up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay. *Mutat Res* 471:21-27, 2000
- Medkova J. Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in occupationally exposed health personnel. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 126:93-106, 1990
- Medkova J. Hygienic examination and follow-up of occupational risks of handling cytostatic drugs at an oncology unit. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 129:241-253, 1991
- Milkovic-Kraus S, Kraus O, Krsnjavi H, Kubelka D. Environmental effects on chromosomes in oncology and radiology department personnel. *Prev Med* 21:498-502, 1992
- Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, et al. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 20:613-616, 1960
- Newman MA, Valanis BG, Schoeny RS, Hee SQ. Urinary biological monitoring markers of anticancer drug exposure in oncology nurses. *Am J Public Health* 84:852-855, 1994
- Nikula E, Kiviniitty K, Leisti J, Taskinen PJ. Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Health* 10:71-74, 1984
- Norppa H, Sorsa M, Vainio H, et al. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of

- nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health* 6:299-301, 1980
36. OECD. Health at a Glance: OECD Indicators 2005. OECD, Multilingual Summaries. www.oecd.org/dataoecd/49/15/35618651.pdf
 37. Országos Gyógyszerészeti Intézet. A citosztatikus kevérekinfúziók előállítás. Módszertani levél (OGYI-P-64-2004). *Gyógyszereink* 54:135-144, 2004
 38. Oesch F, Hengstler JG, Arand M, Fuchs J. Detection of primary DNA damage: applicability to biomonitoring of genotoxic occupational exposure and in clinical therapy. *Pharmacogenetics* 5 Spec No:S118-22, 1995
 39. Oestreicher U, Stephan G, Glatzel M. Chromosome and SCE analysis in peripheral lymphocytes of persons occupationally exposed to cytostatic drugs handled with and without use of safety covers. *Mutat Res* 242:271-277, 1990
 40. Perry P, Wolff S. New Giemsa method for the differential staining of sister chromatids. *Nature* 251:156-158, 1974
 41. Rác A, Tompa A. Citosztatikumokkal dolgozók egészségvédelme. *Primer Prevenció Füzetek. Munkahelyi egészség és biztonság*, No.2. A Rák Ellen az Emberért, a Holnapért Alapítvány, Budapest, 1994
 42. Rubes J, Kucharova S, Vozdova M, et al. Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in medical personnel by means of FISH. *Mutat Res* 412:293-298, 1998
 43. Tompa A, Sapi E. Detection of 6-thioguanine resistance in human peripheral blood lymphocytes (PBL) of industrial workers and lung cancer patients. *Mutat Res* 210:345-351, 1989
 44. Tompa A, Major J, Jakab M. A perifériás limfocita genotoxikológiai markereinek változása a vegyipari expozíciók kapcsán. (Genotoxikológiai monitor). *Magyar Onkológia* 37:169-180, 1993
 45. Tompa A, Major J, Jakab MG. Is breast cancer cluster influenced by environmental and occupational factors among hospital nurses in Hungary? *Pathol Oncol Res* 5:117-121, 1999
 46. Tompa A, Jakab MG, Major J, et al. The somatostatin analogue peptide TT-232 induces apoptosis and chromosome breakage in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 465:61-68, 2000
 47. Tompa A, Major J, Jakab M, Biró A. Géntoxikológiai és immuntoxikológiai vizsgálatok az egészségkockázat meghatározásában. *Egészségtudomány* 45:213-227, 2001
 48. Tompa A. A humán géntoxikológiai biomarkerek prediktivitása a betegségek megelőzésében. *Magyar Onkológia* 48:117-120, 2004
 49. Tompa A, Jakab M, Biró A, et al. Chemical safety and health conditions among Hungarian hospital nurses. *Ann NY Acad Sci* (in press), 2006
 50. Xu SJ, Wang JX, Yang DP. An investigation on the chromosomal damage in nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 37:119-120, 2003