

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: Nagy Endre dr., egyetemi tanár) és a  
Debreceni Orvostudományi Egyetem Kóréletteni Intézet  
(igazgató: Facht József dr., egyetemi tanár) közleménye

### Oxazon szenzibiláló hatásának vizsgálata

MÉSZÁROS CSILLA dr., SIPKA SÁNDOR dr., LADÁNYI ÉVA dr.,  
SEPRÉNYI ÉVA dr. és FACHET JÓZSEF dr.

**Összefoglalás:** 100, nem allergiás egyént szenzibilizáltak oxazonnal. Késői típusú túlérzékenységi reakciót 45%-os gyakorisággal tudtak kiváltani oxazonnal szemben. Az érzékenyített betegek vérmintáival végzett migráció gátlási vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a szenzibilizált egyének magasabb vagy alacsonyabb migrációs indexszel reagálnak. Kóros mellékhatást és generalizált reakciót szenzibilizálás során nem észleltek.

**Kulcsszavak:** oxazon — kontakt szenzibilizáció — epikutan teszt — migrációgátlás

**Rövidítések:** DNCB: dinitro-klor-benzen  
Oxazon: 2-fenil-4-etoximetilén-oxazon

A kémiai vegyületek szenzibilizáló hatását Landsteiner kutatásai igazolták [8]. A szenzibilizálásra használt anyagok között a szenzibilizálandó individuum igen finom különbségeket tud tenni. Ugyanazon vegyületen levő, különböző elhelyezkedésű gyökök erősítik vagy csökkentik a szenzibilizáló kapacitást. A szenzibilizáló kapacitás függ a használt anyag szenzibilizáló képességétől, valamint a szubjektum reakciókészségétől [3].

Experimentális emberi szenzibilizálásra kiterjedten alkalmazzák a DNCB-t, melyet az immunstatus tesztelésére, egyes betegségek gyógyítására is használnak. A mellékhatások megszorodása miatt, a DNCB-vel való kísérletek egyre inkább háttérbe szorulnak [12, 13].

Állatkísérletekben, különösen egereken, a DNCB toxikus hatása miatt más vegyületeket alkalmaznak. Az oxazon jó szenzibilizálóképessége és lényegesen kisebb mértékű toxikus hatása miatt, alkalmas az egerekben végzett kontakt szenzibilizációs vizsgálatokra. Beltenyészett egereken az oxazon mind celluláris, mind humorális immunreakciót ki tud váltani. A reakciók thymus-dependensek, multigenetikus kontroll alatt állnak [1, 2, 4, 5, 6, 9, 11].

Az állatkísérletekben elért kedvező eredmények alapján felvetődött a kérdés, hogy alkalmas-e az oxazon emberen kontakt szenzibilizáció kiváltására és a kialakult szenzibilizáció kimutatható-e laboratóriumi módszerekkel?

#### Anyag és módszerek

100, nem allergiás, önként vállalkozó egyént vizsgáltunk. Életkoruk átlagosan 35 év, 20—50 év között. Nem szerinti megoszlás: férfi 50, nő 50.

#### 1. Szenzibilizálás (indukció)

96%-os alkoholban 1,5%-os oxazonoldatot készítettünk.

A szenzibilizálást az alkar voláris felszínén végeztük, 2—3 cm<sup>2</sup> területen, 0,5 ml oxazonoldatot dörzsöltünk be. A szenzibilizált területet 24 órára légmentesen fedtük, nylonlappal.

## 2. Reexpozíció (challenge)

75 egyénen a szenzibilizálás után 2 héttel (14 nappal) az ellenoldali alkar voláris felszínén epicutan próbát végeztünk, paraffinolajban oldott, 0,1% oxazolonnal. Az oxazon tartalmú olajjal átitatott gézlapot 24 óráig hagytuk a tesztelendő területen, fóliával lezárva.

A bőrreakciót 24—48—72 óra múlva olvastuk le. Az eredményt epicutan próbák esetében szokásos módszerrel értékeltük.

## 3. Leukocitamigrációt gátló faktor kimutatása (Pekarek módszerével [10])

20 ml heparinnal alvadásgátolt vért dextránnal ülepítettünk szobahőn, 1 órán keresztül, majd a fehérvérsejtekben dús plazmát centrifugáltuk és a sejteket mostuk Parker 199 tápoldatban, majd a sejteket hematokrit üvegapillárisokba szívtuk fel, melyek egyik végét gittel tömítettük. A centrifugált leukocitákkal tömött kapillárisdarabokat Sterillin gyártmányú migrációs kamrákba rögzítettük, melyeket parker 199 oldattal töltöttünk fel. A vízdékony oxazolomból 6 µg-nyit adtunk az egyes kamrákhoz, míg a kontrollkamrák oxazonmentesek voltak. Az oxazon ebben a koncentrációban nem volt citotoxikus. A kamrákat 37 °C-on inkubáltuk 20 órán át. Az oxazolont tartalmazó és oxazonmentes kamrák migrációs területeinek viszonyát migrációs index (MI) fejezi ki.

Mx = átlagos migrációs terület oxazolonnal

Mo = átlagos migrációs terület oxazon nélkül

$$MI = \frac{Mx}{Mo}$$

MI normálértéke: 0,9—1,1

### Eredmények

Az oxazon-szenzibilizálás után 12 egyénen (12%) jelentkezett viszketés, bőrvörösség, esetleg papulosus beszűrődés. Egy esetben a szenzibilizálás után bőrtünet nem jelentkezett, de 2 hét múlva a szenzibilizált területen enyhe bőrpír és viszketés jelent meg. Az oxazon szenzibilizálására alkalmazott tesztelés eredményét táblázatban tüntettük fel (I. táblázat). Epicutan próbát 75 egyénen végeztünk (14 nappal a szenzibilizálás után). Harmincnégy betegen

I. táblázat

Oxazon szenzibilizáló hatásának tesztelése

Módszer	Eredmény	N	%
Epicutan próba N=75	pozitív	34	45
	negatív	41	55
Leukocitamigráció N=25	fokozás	13	52
	gátlás	12	48
ÖSSZESEN:		100	

II. táblázat

Leukocitamigráció változása oxazon hatására

	N	MI $\bar{x} \pm se$	P
Oxazolonnal szenzibilizált migrációgátlás	12	0,85 ± 0,03	< 0,001
egyének MI-átlaga migrációfokozódás	13	1,32 ± 0,10	< 0,05
Nem szenzibilizált egyének MI-átlaga	10	1,05 ± 0,07	

(45,33%) észleltünk pozitívként fokozódott, bullosus peraeamia, papulosus beszűrésen még egy hét elteltével a bőrpróba helyén. Á esetben sem észleltünk.

Leukocita migráció-gátlást 14 nappal, 13 esetben rációgátlást észleltünk.

Az oxazolonnal szenzibilizáltakat a II. táblázatban tüntettük fel a leukocita migráció csökkenését mind a migráció fokozódás, mind a migráció gátlás szempontjából.

Az oxazolonnal szenzibilizáltakat pozitív bőrreakciók, pozitív bőrreakció megjelölését a beteg korával, egyik családban több egyénre vonatkozóan.

Kísérleteink további részleteivel, csak szenzibilizálás módszerként, leukocita migráció, hogy az MI változásai esetekben emelkedett, majd átlagát külön számoljuk, megállapítható tehát, hogy reagált.

Az egyéni reakciók különlete, mely szerint a korhans-sejtek az antigén immuntolerancia vagy a bilizációt vagy immuntoleranciát szignált a keratinocyták.

Kísérleteink alapján nem mas kontakt szenzibilizált zibilizált egyének nem rtelés alkalmával. A migráció ugyanazon inger egyik vált ki. A vizsgált egyének ezért további vizsgálatot egyes esetekben a migráció

IRODALOM: 1. An. Andó, I. et al.: Eur. J. Immunol. 14, 228 (1986). — 5. Facht (1972). — 5. Facht, J. and Andó, I.: Nature 273, 8. Lansteiner, K., Jakobs, al.: Clin. exp. Immunol.

al) az ellenoldali alkar voláris oldott, 0,1% oxazolonnal. Az agytuk a tesztelendő területen, az eredményt epicutan próbák

módszerével [10])

lepítettünk szobahőn, 1 órán trifugáltuk és a sejteket mos- rit üvegkapillárisokba szívtuk gált leukocitákkal tömött ka- nrákba rögzítettük, melyeket zolomból 6  $\mu$ g-nyit adtunk az entesek voltak. Az oxazon rákat 37 °C-on inkubáltuk 20 amrák migrációs területeinek

(%) jelentkezett viszketés, ben a szenzibilizálás után zibilizált területen enyhe izálására alkalmazott tesz- (ázat). Epicutan próbát 75 n). Harmincnégy betegen

I. táblázat

N	%
34	45
41	55
13	52
12	48
100	

II. táblázat

MI $\bar{x} \pm se$	P
$0,85 \pm 0,03$	< 0,001
$1,32 \pm 0,10$	< 0,05
$1,05 \pm 0,07$	

(45,33%) észleltünk pozitív bőrreakciót. A reakció erőssége általában naponként fokozódott, bullosus reakciót egy esetben sem észleltünk. Többnyire hyperaemia, papulosus beszűrődés, néhány seropapula jelentkezett. Három egyé- nen még egy hét elteltével is látható volt a hyperaemiás papulosus beszűrő- dés a bőrpróba helyén. Általános reakciót vagy egyéb, kóros mellékhatást egy esetben sem észleltünk.

Leukocita migráció-gátlási vizsgálatot 25 esetben végeztünk a szenzibilizálás után 14 nappal. 13 esetben (52%) migrációfokozódást, 12 esetben (48%) mig- rációgátlást észleltünk.

Az oxazolonnal szenzibilizált egyének és a kontrollok leukocita migrációs ér- tékeit a II. táblázatban tüntettük fel. A táblázatban látható, hogy 12 esetben a leukocita migráció csökkent. 13 esetben fokozódott. Mind a migráció gátlás, mind a migráció fokozódás szignifikás különbséget mutatott a normál, nem szenzibilizált egyének leukocitáival nyert eredményekhez viszonyítva.

### Megbeszélés

Az oxazolonnal szenzibilizálás után végzett bőrtesztelés során lényegesen ke- vesebb pozitív bőrreakciót kaptunk, mint a DNCB esetében szokásos. A po- zítív bőrreakció megjelenése vagy elmaradása nem mutatott lényeges össze- függést a beteg korával, nemével vagy bőrtípusával. Családvizsgálatok során egyik családban több egyén szenzibilizálódott, a másikban egyik sem.

Kísérleteink további részében, elsősorban etikai szempontok figyelembevételével, csak szenzibilizálást végeztünk és a szenzibilizáció mértékét in vitro módszerként, leukocita migráció vizsgálatával próbáltuk tesztelni. Megállapí- tottuk, hogy az MI valamennyi esetben eltért a normál kontrollokétól, egyes esetekben emelkedett, más esetekben csökkent. Ha a csökkenés és emelkedés átlagát külön számoljuk, mindkét csoportban szignifikás különbséget kaptunk. Megállapítható tehát, hogy az oxazon-szenzibilizálásra valamennyi egyén reagált.

Az egyéni reakciók különbözőségére magyarázatul szolgálhat Knop [7] elmé- lete, mely szerint a kontakt szenzibilizációban kulcsszerepet játszó Langer- hans-sejtek az antigén prezentáció során a késői hiperszenzibilitásért fele- lős helper vagy szuppresszor sejteket serkentik szaporodásra, és ettől függően immuntolerancia vagy allergia alakul ki. Ugyanaz az immunstimulus szenzi- bilizációt vagy immuntoleranciát válthat ki. Feltételezik, hogy a tolerogén szignált a keratinocyták közvetítik [12].

Kísérleteink alapján megállapíthatjuk, hogy az oxazon emberben is alkal- mas kontakt szenzibilizáció kiváltására, de a DNCB-vel ellentétben, a szen- zibilizált egyének nem minden esetben reagálnak pozitív bőrpróbával a tesz- telés alkalmával. A migrációgátlásos vizsgálat alapján feltételezhető, hogy ugyanazon inger egyéneken szenzibilizációt, a másikon immuntoleranciát vált ki. A vizsgált egyének kóros immunológiai eltéréseket nem mutattak, ezért további vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy mi indokolja egyes esetekben a migráció gátlást, más esetekben a migráció fokozódást.

IRODALOM: 1. Andó, I., and Fachel, J.: Eur. J. Immunol. 8, 516 (1977). — 2. Andó, I. et al.: Eur. J. Immunol. 8, 101 (1978). — 3. Bruze, M.: Contact Dermatitis 14, 228 (1986). — 4. Fachel, J. and D. M. V. Parrott: Clin. exp. Immunol. 10, 661 (1972). — 5. Fachel, J. and Andó, I.: Eur. J. Immunol. 7, 223 (1977). — 6. Fachel, J. and Andó, I.: Nature 273, 239 (1978). — 7. Knop, J.: Hautarzt 36, Suppl. 22 (1985). — 8. Lansteiner, K., Jakobs, J.: J. Exp. Med. 64, 625 (1936). — 9. Parrott, D. M. V. et al.: Clin. exp. Immunol. 7, 387 (1980). — 10. Pekarek, J., Krejczy, J.: J. Immunol.

Meth. 6 1 (1974). — 11. *de Sousa, M., Fachet, J.*: Clin. exp. Immunol. 10, 673 (1972). — 12. *Temesvári, E. et al.*: Contact Dermatitis 5, 85 (1979). — 13. *Valsecchi, R. et al.*: Contact Dermatitis 14, 254 (1986). — 14. *Wolff, K., Stingl, G.*: Hautarzt 36, Suppl. 24 (1985).

Erkezett: 1988. VIII. 2.

Közlésre elfogadva: 1988. IX. 3.

Ч. Месарош, Ш. Шипка, Э. Ладани, Э. Шепрени, Й. Фахет:  
*Изучение сенсibiliзирующего действия Оксазолон.*

Авторы сенсibiliзировали 100 не аллергических лиц оксазолоном. Реакцию сверхчувствительности позднего типа могли вызывать в 45 % случаев. Результаты исследования ингибирования миграции образцами крови сенсibiliзированных лиц показали, что сенсibiliзированные лица реагируют пониженным или повышенным показателем миграции. Патологического побочного эффекта или генерализованной реакции в ходе сенсibiliзирования не наблюдали.

Mészáros, Cs., Sipka, S., Ladányi, É., Seprényi, É., Fachet, J.:  
*The examination of the sensitive effect of oxazolon*

100 non-allergic persons were sensitized with oxazolon. Delayed-type hypersensitivity reaction could be induced against oxazolon by 45%. The result of the migration inhibition test with the blood sample of the sensitized patients showed that they had a higher or lower migration rate. Pathologic side effect and generalized reaction were not observed in the course of sensitization.

Mészáros, Cs., Sipka, S., Ladányi, E., Seprényi, E. und Fachet, J.:  
*Untersuchung der sensibilisierenden Wirkung von Oxazolon*

100 nicht allergische Personen wurden mit Oxazolon sensibilisiert. Spättyp-Reaktionen konnten mit 45%iger Häufigkeit ausgelöst werden. Untersuchungen mit dem Migrationshemmtest bei den sensibilisierten Patienten ergaben, dass sie entweder mit einem höheren oder niedrigerem Migrationsindex reagierten. Pathologische Nebenwirkungen und generalisierte Reaktionen traten während der Sensibilisierung nicht auf.

## HAZAI HÍREK

Az MDT vezetősége, az 1988. XII. 16—17-i nagygyűlésén *dr. Török Ibolya* egyetemi tanárt, a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle főszerkesztőjét és *dr. Dobozy Attila* egyetemi tanárt, az MDT főtítkárárt, a hosszú időn át végzett kimagasló és eredményes munkájukért, leköszönésük alkalmából, *Kaposi-émlékéremmel* tüntette ki.

*Pastinszky István dr.*

☆

*Dr. Csató Miklós*, 1988. november 30-án, Prof. Dr. h. c. mult. *Otto Braun-Falco* meghívására Münchenben „Az epidermis szerepe a kórokozók szembeli aktív védekezésben” címmel, továbbképző előadást tartott.

*Dobozy Attila dr.*