

Mesterségesen generált és légköri nanorészecskék méreteloszlás spektrumának vizsgálata és gyakorlati alkalmazása

Doktori (PhD) értekezés

Kun-Szabó Fruzsina Anna

Témavezető:

Dr. Ajtai Tibor

Környezettudományi Doktori Iskola

Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék

Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar



2025

Szeged

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	2
Rövidítések jegyzéke.....	5
1. Bevezetés	7
2. Elméleti háttér.....	9
2.1. Léggöri aeroszol	9
2.1.1. Klimatikus hatások.....	9
2.1.2. Élettani hatások	10
2.2. Gyógyszerhatóanyagok nanonizálása.....	13
2.2.1. Impulzuslézeres abláció (PLA)	13
2.3. Aeroszolképződéssel járó fogászati kezelések	15
2.4. Részecskék méreteloszlása és a méretük szerinti osztályozása.....	15
3. Célkitűzés.....	21
4. Módszerek.....	22
4.1. Méreteloszlás meghatározására alkalmazott műszerek	22
4.1.1. Pásztázó mozgékonyág szerinti részecskeszeparátor (SMPS)	22
4.1.1.1. Differenciális mozgékonyág analízátor (DMA)	23
4.1.1.2. Kondenzációs részecskeszámláló (CPC).....	24
4.1.2. Optikai elven működő részecskeszámláló (OPC).....	25
4.2. Aeroszol felporzásra alkalmazott műszer.....	27
4.2.1. PALAS RBG 1000 diszperzer.....	27
4.3. Tömegkoncentráció meghatározására alkalmazott műszer	28
4.3.1. Kúpos elemű oszcilláló mikromérleg (TEOM).....	28
4.4. Tüdőmechanikai paraméterek meghatározására alkalmazott műszerek.....	29
4.4.1. Teljestest pletizmográfia	29
4.4.2. Kényszerített oszcilláció (FOT)	31
5. Kísérleti eredmények és értékelésük.....	34

5.1.	Városi eredetű aeroszolrészecskék inhalációja patkánymodellben	34
5.1.1.	Az aeroszol generálási módszer és a mérési elrendezés.....	34
5.1.1.1.	Generálási módszer	34
5.1.1.2.	Kísérleti elrendezés	35
5.1.2.	Aeroszolminta	37
5.1.3.	Orvosbiológiai mérések.....	39
5.1.3.1.	Légzésmechanikai paraméterek mérése.....	39
5.1.3.2.	A tüdő gyulladásos válaszána meghatározása	40
5.1.3.3.	Adatok elemzése	41
5.1.4.	Mérési eredmények	41
5.1.4.1.	A légzőrendszert jellemző eredmények	43
5.1.5.	Összefoglalás.....	45
5.1.6.	Eredmények tézisponsterű megfogalmazása	46
5.2.	Nanoszekundumos lézeres gerjesztésű, nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyag részecskék méreteloszlás spektrumának vizsgálata.....	47
5.2.1.	A generálási módszer és a mérési elrendezés.....	47
5.2.1.	Vizsgált hatóanyagok	49
5.2.1.1.	Ibuprofen (α -Metil-4-(izobutil) fenilecetsav)	49
5.2.1.2.	Meloxikám (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-benzotiazin-3-karboxamid- 1,1-dioxid).....	49
5.2.1.3.	Nifluminsav (2-[[3-(trifluorometil)fenil] amino] -3-piridinekorboxil sav) 50	
5.2.2.	Mérési eredmények	50
5.2.3.	Összefoglalás.....	57
5.2.4.	Eredmények tézisponsterű megfogalmazása	58
5.3.	Femoszekundumos lézeres gerjesztéssel előállított meloxikám gyógyszerhatóanyag részecskék karakterisztikus méretének és méreteloszlás spektrumának vizsgálata	59
5.3.1.	Vizsgált hatóanyag	60
5.3.2.	Mérési eredmények	60

5.3.3.	Összefoglalás.....	61
5.3.4.	Eredmények tézispontszerű megfogalmazása	62
5.4.	Fogászati kezelések során használt orvostechikai eszközök által keltett részecskehalmazok darabszám-koncentrációjának és méreteloszlásának összehasonlító vizsgálata	63
5.4.1.	Aeroszol generálás és mérési módszerek	63
5.4.1.1.	Turbina	64
5.4.1.2.	Depurátor (Ultrasonic scaler).....	65
5.4.1.3.	Fogászati nyálszívó (Saliva ejector)	66
5.4.1.4.	Fogászati elszívó (High Volume evacuator).....	66
5.4.1.5.	Részecske elszívó (Aerosol exhaustor).....	67
5.4.1.6.	Mérési elrendezés.....	67
5.4.2.	Mérési eredmények	68
5.4.3.	Összefoglalás.....	73
5.4.4.	Eredmények tézispontszerű megfogalmazása	73
6.	Összefoglalás	75
6.1.	Eredmények tézispontszerű megfogalmazása	76
7.	Summary	78
7.1.	Thesis points	78
8.	Köszönetnyilvánítás	80
	Irodalomjegyzék.....	81
	Saját publikációk	88

Rövidítések jegyzéke

²³¹Am: Amerícium 231-es izotópja

⁸⁵Kr: Krypton 85-ös izotópja

AE (*Aerosol Exhaustor*): Aeroszol elszívó

ANOVA (*Analysis of Variance*): Kétszemponyos ismételt méréses varianciaanalízis

COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*): Koronavírus-betegség 2019

CPC (*Condensation Particle Counter*): Részecskeszámláló

DMA (*Differential Mobility Analyzer*): Elektromos mozgékonyág szerinti részecskeszeparátor

EELV (*End-Expiratory Lung Volume*): Kilégzésvégi tüdőterfogat

G (*Tissue damping*): Légzőrendszer szöveti csillapítása

GMD (*Geometric Mean Diameter*): Geometriai átlag átmérő

GSD (*Geometric Standard Deviation*): Geometriai standard deviáció

H (*Tissue elastance*): Légzőrendszer rugalmassági tényezője

HVE (*High Volume Evacuator*): Fogászati elszívó

IR (*Infrared*): Infravörös

KrF: Krypton-fluorid

Nd:YAG: Neodímiummal szennyezett ittrium-alumínium-gránát

NIR (*Near-infrared*): Közeli infravörös-tartomány

NSAID (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*): Nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek

OPC (*Optical Particle Counter*): Optikai elven működő részecskeszámláló

PLA (*Pulsed Laser Ablation*): Impulzuslézeres abláció

PM (*Particulate Matter*): Aeroszol részecske

R_{aw} (*Airway Resistance*): Légúti ellenállás

RNS: Ribonukleinsav

rpm (*Revolutions Per Minute*): Fordulatszám per perc

SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*): Súlyos akut légzőszervi szindróma-koronavírus

SE (*Saliva Ejector*): Fogászati nyálszívó

SMPS (*Scanning Mobility Particle Sizer*): Pásztázó mozgékonyág szerinti részecskeszeparátor

TAC (*Total Area Concentration*): Teljes felületi koncentráció

TEOM (*Tapped Element Oscillating Microbalance*): Kúpos elemű oszcilláló mikromérleg

TNC (*Total Number Concentration*): Teljes részecskeszám-koncentráció

US (*Ultrasonic Scaler*): Depurátor

UV (*Ultraviolet*): Ultraibolya

WHO (*World Health Organization*): Egészségügyi Világszervezet

1. Bevezetés

A gázfázisba diszpergált nanorészecskék előállítása és vizsgálata számos tudományterületen áll a tudományos érdeklődés középpontjában. Ez számos témát felölel a légköri aeroszolok klimatikus és élettani vizsgálatától, a gyógyszerhatóanyagok különböző célú nanonizálásán és a nanonizált részecskék karakterizálásán keresztül, az aeroszol képződéssel járó egészségügyi beavatkozásokig. A légköri aeroszolok vizsgálata mind a Föld légkörének sugárzási egyensúlyára, mind az emberi egészségre gyakorolt negatív hatása és a kibocsátó források beazonosítása terén fontos tudományos célkitűzés [1]. Az egyik, ide vonatkozó tanulmány szerint, a légköri korom aeroszol a szén-dioxid (CO_2) üvegházhatású gáz után a második legfontosabb éghajlat-módosító légköri összetevő [2]. A korom aeroszolok klimatikus hatása, még napjainkban is csak jelentős bizonytalanság mellett határozható meg [3]. Annak ellenére, hogy a korom aeroszolok a légköri részecskék teljes tömegkoncentrációjának csak egy kis hányadát teszik ki, magas darabszám-koncentrációjuk, karcinogén molekulákra is erősen adszorptív inherens sajátosságuk és kis méretükből adódó relatív nagy felületük miatt jelentős élettani kockázattal rendelkeznek [4]. Így az emberi egészségre gyakorolt hatásuk vizsgálata napjaink egyik kiemelt jelentőségű tudományos célkitűzése. A légköri tartózkodási idejük átlagosan 7-10 nap, amely időszak alatt a kibocsátó forrástól akár több ezer kilométerre is eltávolodhatnak [5].

A légköri aeroszolon túl fontos megemlíteni a mesterségesen generált aeroszolt is. Mesterséges generálás alatt azt értjük, amikor a vizsgálni kívánt részecskéket laboratóriumi körülmények között hozzuk létre pl. lézeres abláció segítségével. A mesterséges generálás szempontjából talán a legfontosabb iparág a gyógyszeripar. Ugyanis a már kifejlesztett és a gyakorlatban alkalmazott gyógyszerhatóanyagok kritikus tulajdonságainak fejlesztése napjaink egyik kiemelten fontos tudományos célkitűzése. A káros mellékhatások csökkentése, a pozitív élettani hatások maximalizálása, az új gyógyszerformulák létrehozása gyógyszertechnológiai fejlesztéseket igényel. A gyógyszerformulák élettani-biológiai hasznosulása a bejuttatott mennyiségnek (dózisnak) az a hányada, amely a keringési rendszerbe juttatható. A hatóanyag oldódási képessége kiemelt jelentőségű élettani vonatkozással bír. A gyógyszerhatóanyag felszívódása – és így a hatóanyag aktivitása – az oldódási tulajdonságok javításával és alternatív, pl. pulmonális beviteli módszerrel jelentősen javítható. A gyógyszertechnológiai fejlesztések középpontjában, napjainkban többek között a különböző diszperziós eljárások, a nanonizálás, a nanoszuszpenzió fejlesztés és az amorfizációs eljárások állnak.

A COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) megjelenése és robbanásszerű terjedése miatt az utóbbi években előtérbe került az aeroszolképződéssel járó gyógyászati beavatkozások vírusterjedés szempontjából történő vizsgálata. A fogászati kezelések során a különböző fűrófejek hűtésére alkalmazott nagy mennyiségű vízpermet kiemelt kockázati tényező, ezért részecskeméret-eloszlásának és darabszám-koncentrációjának vizsgálata nagyon fontos és aktuális kutatási téma napjainkban.

A korábban érintett mindhárom kutatási terület, azaz a légköri aeroszolok élettani hatásának vizsgálata, a gyógyszerhatóanyagok pulmonális bevitelre alkalmas nanonizálása és a fogászati kezelések során a levegőbe kerülő potenciális vírushordozó részecskék karakterizálása tekintetében is kiemelten fontos a keletkezett részecskék karakterisztikus méretének és populációeloszlásának pontos és megbízható ismerete. Dolgozatom középpontjában a felsorolt alkalmazási területeken végzett kísérleti eredményeim kerülnek bemutatásra. A disszertáció első részében ismertetem az általam végzett kísérletek irodalmi háttérét, az alkalmazott mérés technikák működési elvét és karakterisztikus paramétereit. Dolgozatom második része részletesen taglalja a mérési eredményeimet. Bemutatom a városi környezetből gyűjtött légköri aeroszol minta rediszpergálására általam elkészített mérési elrendezést és az ebben a mérési elrendezésben felporzott minták különböző sajátosságainak vizsgálatát, valamint a kapcsolódó orvosbiológiai mérések eredményeit. Részletezem a különböző gyógyszerhatóanyagok lézeres ablációval történt nanonizálásának eredményeként létrejött részecskehalmoz darabszám- és méreteloszlás-koncentráció meghatározásának eredményeit. Végül a Szegedi Tudományegyetem Fogorvostudományi Kar munkatársaival közösen végzett, fogászati eszközök által keltett vízpermet karakterizálásának az eredményeiről számolok be.

2. Elméleti háttér

Dolgozatom középpontjában a különböző forrásból származó, eltérő összetételű légköri és mesterségesen generált aeroszol részecskék darabszám- és méreteloszlás-koncentráció meghatározása áll. A mérési eredményekhez tartozó elméleti háttér a dolgozat megértéséhez szükséges mértékben, ebben a fejezetben ismertetem.

2.1. Légköri aeroszol

Aeroszolnak nevezzük a valamely gáznemű közegben finoman eloszlott szilárd és/vagy folyadék részecskék együttes rendszerét. Ha a gáznemű közeg maga a levegő, akkor légköri aeroszorról beszélünk. A PM (*particulate matter*) a levegőben lebegő szilárd és folyékony részecskék gyűjtőneve. Az aeroszol részecskék légköri tartózkodási ideje a részecskék tulajdonságától és a meteorológiai körülményektől függően átlagosan néhány óra és egy hét közötti intervallumot ölel fel. A részecskék nedves-, illetve száraz ülepedéssel kerülnek ki a légkörből. Nedves ülepedésről beszélünk, ha a részecskék a csapadék által mosódnak ki a légkörből, míg a száraz ülepedés során a részecskék turbulens mozgással vagy gravitációs ülepedéssel kerülnek a felszínre. A Napból és a földfelszínről érkező sugárzást az aeroszol részecskék elnyelhetik és szórhatják, kondenzációs magvaként szerepet játszanak a felhő- és csapadékképződésben. Különböző folyamatok által a biológiai anyagok, mint például a baktériumok, vírusok és allergének terjedésében is részt vesznek, belélegezve allergiás reakciókat válthatnak ki. A kisebb részecskék a keringési rendszerbe kerülve akár komolyabb érrendszeri-, légzőszervi- és szívproblémákat is okozhatnak.

2.1.1. Klimatikus hatások

Az aeroszol részecskék klimatikus hatása több szempontból is összetett, ismert direkt- és indirekt-, hűtő- és fűtő hatásuk is. A részecskék a direkt hatásuk által a fénysugárzás szórásában és elnyelésében, indirekt hatásuk révén pedig a felhőképződésben vesznek részt [6].

Szórás során a részecskék a beérkező napfényt (elektromágneses hullám), a beesési hullámhosszal megegyező hullámhosszon sugározzák ki a tér minden irányába. Bár a hullámhossz megegyezik, de az intenzitás és a visszavert sugárzás térbeli eloszlása eltérő.

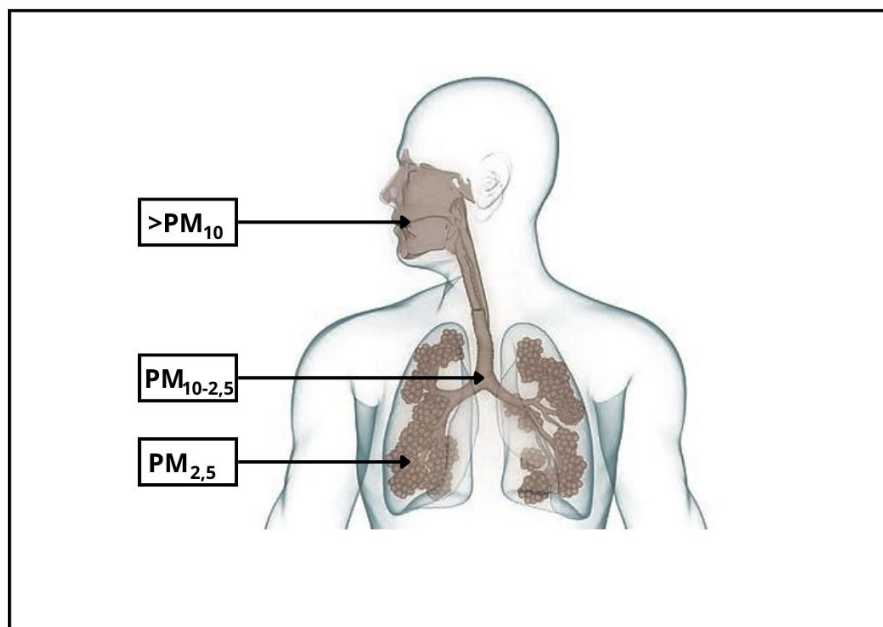
Ennek köszönhetően ez a folyamat a légkörre hűtő hatással lesz. Ez a jelenség domináns az $1\text{ }\mu\text{m}$ -nél kisebb karakterisztikus átmérővel rendelkező ún. ultrafinom részecskékre. Elnyelés, azaz abszorpció során, a Napból érkező sugárzás átalakul kémiai energiává vagy hővé, amely folyamat fűti a légkört. Ez a jelenség a durva mérettartományba eső részecskékre jellemző. Összegezve elmondható, hogy a szórás és a magasabb légrétegekben történő elnyelés csökkenti a földfelszínre érkező sugárzás mennyiségét, ezáltal hűti, míg az alacsonyabb légrétegekben bekövetkező abszorpció fűti a légkört.

Az indirekt, másnéven közvetett hatás esetén, megváltozhatnak a felhőképződési mechanizmusok, és ezáltal változnak a felhők tulajdonságai. A feláramló légtömeg hőmérséklete csökken, ami a vízgőz kritikus túltelítettségéhez vezethet, ami hatására megvalósul a kondenzáció a részecskék felszínén. Azt, hogy az adott részecske mennyire vesz részt ebben a folyamatban, több tényező is befolyásolhatja. Ilyen tényező a részecske mérete vagy különböző kémiai tulajdonságai, pl. a higroszkóposság. Mivel az antropogén hatás jelentősen megnöveli a részecskék számbeli koncentrációját a globális háttérhez képest, így az antropogén forrásból származó részecskékből képződő felhők több és kisebb méretű cseppekből állnak, mint a nem antropogén forrásból származók. Az ily módon létrejövő felhők belsejében a kisebb felhőcseppek hatására a többszörös szóródás jelensége játszódik le, ami növeli a felhő albedóját. Ezeknek a felhőknek a csapadékképződési határfoka is kisebb, hosszabb élettartamúak, és így hosszabb ideig fejtik ki a légköri hűtő hatásukat.

2.1.2. Élettani hatások

A légköri aeroszol részecskék hosszú idő óta elsősorban az élettani hatásuk miatt állnak a tudományos érdeklődés középpontjában. A légzőszervi- és keringési rendszer különböző megbetegedéseit a részecskék kiválthatják vagy a már meglévő tüneteket súlyosbíthatják. Ezáltal kialakulhat enyhe légúti elváltozás, allergia, légzésfunkció romlás, nőhet a légzőszervi, szív- és érrendszeri tünetek, valamint a tüdőrák kialakulásának és súlyosbodásának kockázata. Egy, a WHO (*World Health Organization* – Egészségügyi Világszervezet) által készített tanulmány alapján, a $\text{PM}_{2,5}$ részecskék hatásának köszönhetően, 2016-ban 4,2 millió idő előtti halálozás történt [7]. A részecskék mérete a légzőrendszeri depozíció szempontjából fontos szerepet tölt be, mely az 1. ábrán jól látható. Az inhalábilis, azaz a hörgőkig normális légzési mód mellett belélegezhető részecskeméret-tartomány az 1 nm -tól néhány $10\text{ }\mu\text{m}$ -ig terjedő intervallum. A respirábilis, azaz a légzőhólyagokig is eljutó

részecskék jellemző mérettartománya az 5 nm-estől az 5 μm -es átmérőig terjed. Az, hogy egy belélegzett részecske meddig jut el a légzőrendszerben, a részecskeméreten kívül számos egyéb paramétertől is függ. Ilyen paraméterként említhető a részecske sűrűsége és töltése, valamint az egyén légzési módja is. A légzőrendszer első szakasza, a felső légutak, azaz a száj, orr, garat, gége jó szűrőként működnek. A részecskeszennyezésektől leginkább az orr képes megtisztítani a belélegzett levegőt, mivel egy nagyságrenddel jobb szűrő, mint a száj, ezért is ajánlott szennyezett vagy poros levegőben az orron át lélegezni. A belélegzett részecskék egy része kiülekszik a légzőrendszerben, egy másik, általában kicsiny hányada bekerülhet a véráramba, a maradék részt pedig kilélegezzük [8].



1. ábra: A különböző mérettartományú aeroszol részecskék légzőrendszeri kiülepedése

A WHO ajánlása alapján 2005-től, majd 2021-től a következő, 1. táblázatban összefoglalt levegőminőségi irányelvek léptek életbe a 10 μm -nél kisebb (PM_{10}) és a 2,5 μm -nél kisebb ($\text{PM}_{2,5}$) részecskék koncentrációját tekintve [9].

1. táblázat: PM_{10} és $PM_{2,5}$ koncentrációjára vonatkozó határértékek 2005-ben és 2021-ben a WHO ajánlása alapján

Megnevezés	Időtartam	2005	2021
$PM_{2,5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	éves	10	5
	24 órás	25	15
PM_{10} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	éves	20	15
	24 órás	50	45

A táblázatban feltüntettem a 2005-ös irányelveket is, mert az első tézispontomban bemutatott kísérlet során még ez volt érvényben.

A WHO arra a következtetésre jutott, hogy a $PM_{2,5}$ -nek egészségügyi szempontból nagyobb jelentősége van, mint a nagyobb részecskéknek. Ugyanis az említett frakcióba eső részecskék a tüdőperifériára is lejuthatnak, ahol felhalmozódva a gázcserélőképességét rontják, valamint a tüdőt is károsítják. A kisebb részecskék kémiai összetétele is eltérő, ugyanis nagy részük vízzoldható, sok bennük a szerves anyag, nagyobb a toxicitásuk, mint a jellemzően többnyire nem vízzoldható, szervesen nagyobb részecskéké. Emellett a részecskék felületén megtapadhatnak toxikus, karcinogén, mutagén anyagok, valamint baktériumok, vírusok és akár gombák is, melyek az adszorpciónak köszönhetően a szervezetbe kerülhetnek [10]. A szervezetbe jutva az aeroszol részecskék gyulladáshoz, érszűkülethez, légúti betegségekhez (pl. légcsőgyulladás, tüdőhegesedés, asztma) vezethetnek [11]. A véráramba bekerülő részecskék más szervekhez is eljuthatnak [12]. A részecskék jelenléte a véráramban a fibrinogén-szint emelkedéséhez vezethet, mely a véralvadékonyságot fokozza és növeli a trombózis kockázatát [13]. A tüdőben lévő idegsejteket is aktiválni képesek az aeroszol részecskék, mely hatására a légzési mintázat módosulhat. A dolgozatomban bemutatott első kísérletben az aeroszol részecskék légzőrendszeri hatását vizsgáltam, mely során orvosbiológiai méréseket is végeztem. A kísérletben megvizsgáltam több, a tüdő jellemzésére szolgáló légzésmechanikai paramétert is. Először a kísérleti állatok kilégzésvégi tüdőterefogatát (EELV) mértem. EELV alatt a nyugalmi légzéskor, a kilégzés végén mérhető tüdőterefogatot értjük, azaz megadja a nyugodt kilégzés végén a tüdőben maradó gáz terfogatát. Ezután kényszerített oszcillációs méréseket végeztem, mely mérés során légúti ellenállást (R_{aw}), a légzőrendszer szöveti csillapítási (G) és elasztancia (H) tényezőit állapítottam meg. A R_{aw} a légutak áramlási ellenállását jellemző érték. A mért G paraméter a légzőrendszeri szövetekben fellépő belső súrlódásból fakadó energiavesztést tükrözi. A H tényező pedig a légzőrendszer szöveteinek

tágulékonyaságáról ad információt. Összegezve, az említett paraméterekkel a légzőrendszer funkcionális és mechanikai állapotáról kaphatunk átfogó képet.

2.2. Gyógyszerhatóanyagok nanonizálása

A gyógyszertechnológiai fejlesztések középpontjában többek között a különböző diszperziós eljárások, a nanonizálás, a nanoszuszpenzió fejlesztés és az amorfizációs eljárások állnak. A káros mellékhatások csökkentése, a pozitív élettani hatások maximalizálása új gyógyszerformulák létrehozását, azaz gyógyszertechnológiai fejlesztéseket igényelnek. Nanonizálás során nanoméretű szemcseméretet hozunk létre. Nanoméretű részecskéképzés során két módszert különítünk el. Az úgynevezett „*bottom up*” módszert, azaz a nanoméretű szemcsék felépítését, valamint a „*top down*” módszert, azaz a nagyobb szemcseméret csökkentését a nanotartományba.

A kis szemcseméret nagyobb felületet eredményez, így a gyengén oldódó hatóanyag oldódási hatásfoka jobb lesz, ezáltal biológiai hasznosulása is javul. A jobb oldódási hatásfoknak köszönhetően a pozitív hatás eléréséhez szükséges dózis csökken. A csökkent dózis előnyei a gyorsabb felszívódási idő és a kevesebb bejuttatott anyagmennyiség, ami együttesen a káros mellékhatások csökkenését is eredményezi. A nanonizált gyógyszerhatóanyag a célzottan kezelendő területeken gyorsabban fejti ki a hatását [14]. Alkalmazásukkal az eddig általánosságban elterjedt tabletták nehézkes, orális bevétele is komfortosabbá tehető. Ilyen alternatív módszer lehet a pulmonális, azaz légzőszervrendszeri vagy dermális, azaz bőrön keresztüli hatóanyag bejuttatás.

2.2.1. Impulzuslézeres abláció (PLA)

A pasztillált gyógyszerhatóanyagok lézeres nanonizálására az impulzuslézeres abláció hatékonyan alkalmazható. Egy nagyteljesítményű impulzuslézer nyalábját a céltárgyra fókuszálva, a besugárzás hatására, a felületre merőlegesen plazmaállapotú anyagfelhő lép ki. Ezt a jelenséget ablációnak nevezzük. Az abláció egy összetett fizikai folyamat, mely egyaránt függ az alkalmazott lézer paramétereitől (hullámhossz, energiasűrűség, impulzushossz) és a céltárgy optikai, termikus és morfológiai tulajdonságaitól [15] [16] [17] [18]. Az abláció egyik feltétele, hogy a gerjesztett tömbi anyag az adott lézernyaláb hullámhosszán megfelelő optikai abszorpcióval rendelkezzen ahhoz, hogy kellő mennyiségű energiát legyen képes elnyelni a

robbanásszerű anyageltávozás létrejöttéhez. Azt a legkisebb energiasűrűséget, amely a részecskéképződés kialakulásához feltétlenül szükséges, ablációs küszöbnek (F_{th}) nevezzük. A keletkezett anyagfelhő összetétele a lézernyaláb energiasűrűségétől, impulzusának hosszától, valamint a céltárgy optikai és termikus tulajdonságaitól nagymértékben függ. Doktori munkám kísérletei során kétféle impulzuslézert használtam nanorészecskék előállításához. Egy nanoszekundumos (10^{-9} s) excimer- és egy femtoszekundumos (10^{-15} s) titán-zafír lézert. Az ablációs folyamat a két lézer esetében eltér, ezért célszerű e két folyamat külön-külön történő áttekintése.

A nanoszekundumos lézeres felfűtés során a lézerrel gerjesztett elektronrendszer és a rács atomjai termikus egyensúlyban vannak, mivel a megvilágítási idő hosszabb, mint az elektron-rács alrendszer kölcsönhatási ideje, amely pár pikoszekundum (10^{-12} s) időtartományba esik [19]. Ennél fogva a lézersugárral gerjesztett anyag felmelegszik, megolvad és nanoszekundumos időskálán elpárolog, végezetül plazma alakul ki. A kialakuló magas nyomások miatt az ablációs felhőben nemcsak gáz, gőz, hanem nagy mennyiségű olvadékcsepp is megjelenik. A lézerplazmát inert gázba vezetve nanorészecskék alakulnak ki, az ablált anyagból származó gőz kondenzációja nyomán [20].

Abban az esetben, ha femtoszekundumos ultrarövid lézerimpulzusokat alkalmazunk, az elektron alrendszer gerjesztése jóval gyorsabb, mint a termalizációs idő. Emiatt a femtoszekundumos lézerimpulzus hatására az anyagban egy magas hőmérsékletű elektron-gáz jön létre, melynek a hőmérséklete jóval meghaladja a rács hőmérsékletét. Ezt az állapotot az úgynevezett két hőmérsékletű ablációs modell írja le [21]. A besugárzott térfogatban az anyag a szokásos fázisátalakulások (olvadás, párolgás) nélkül kerül gázhalmazállapotba, mivel az atomokat-molekulákat összetartó kötésekből a lézeres besugárzás hatására az elektronoknak egy része kiszakad. Így az anyag fragmentálódik, azaz aprózódik, és a lézerimpulzus után pikoszekundumokkal később az elektron-rács rendszer egy hőmérsékletre kerül, mely során megjelennek a fragmentumokból kialakult szilárd, folyadék és gőz fázisok. Az így létrejött ablációs felhőt inert gázba vezetve, szintén beindulnak a kondenzációs folyamatok, amelyek nanorészecskéket hozhatnak létre homogén nukleáció során vagy már a kialakult fragmentumok további növekedésével [22]. Összegezve a lézeres abláció során a kilépő anyagfelhő tartalmazhat ionokat, atomokat, molekulákat vagy akár nano-, mikrométer nagyságú részecskéket is [23].

2.3. Aeroszolképződéssel járó fogászati kezelések

A COVID-19, azaz koronavírus-okozta megbetegedés, 2019-ben Kínából indult világjárvány. A betegséget kiváltó SARS-CoV-2 olyan RNS-vírus, mely lipidburokkal rendelkezik [24]. Már a kezdeti publikációk is elsődlegesen cseppfertőzéssel való terjedést feltételeztek. Nemzetközi irodalomban megjelent cikkek alapján a vírus megtalálható az orrváladékban és nyálban [25], székletben [26], könnyben [27]. A koronavírus a levegőben akár 3 órán keresztül, míg különböző felületeken kiülepedve akár napokon át is életképes maradhat [28]. A vírus különböző méretű aeroszol részecskékhez kapcsolódhat, ami 60 és 300 nm közötti kombinált részecskeméretet eredményez [29]. Az említett intervallum alsó határa (60 nm), a COVID-19 legkisebb méretéből adódik, míg különböző hordozó részecskékkel kapcsolódva a vírusrészecske elérheti a felső határt (300 nm-t), amelyre az amerikai Nemzeti Munkavédelmi és Egészségvédelmi Intézet (*National Institute for Occupational Safety and Health*) szabványokat is kibocsátott [25] [30]. Mivel hosszasan fertőzőképes, így a levegőben lebegő váladékcseppek (tüsszentés, beszéd, köhögés általi részecskék) fontos kockázati tényezőt jelentenek a vírusterjedés szempontjából [31]. A SARS-CoV-2 a megfertőzött egyénnél általában lázat, fejfájást, izomfájdalmat, köhögést és légzési zavarokat okoz [32].

A világjárvány ideje alatt hazánkban is megjelentek különböző, az orvosi ellátást korlátozó intézkedések az olyan szakterületeken, ahol a vírusterjedés kockázata jelentős volt. Ilyen volt többek között a fogászat is. Fogászati beavatkozás során a forgó eszközök hűtésére használt vízpermet, azaz aeroszol, egy meghatározó rizikófaktor, mert a páciens váladékával keveredik, így, ha a kezelt személy vírussal fertőzött, jó eséllyel a kezelő személyzet is fertőzötté válhat. Ezért rendeletekkel szabályozták az elvégezhető beavatkozások körét, valamint ajánlások jelentek meg a beteget ellátó személyzet védőruházatáról, a rendelők fertőtlenítéséről és a piacon új aeroszol elszívó fogászati berendezések jelentek meg.

2.4. Részecskék méreteloszlása és a méretük szerinti osztályozása

A részecskék mérete talán a legfontosabb tulajdonság, amely meghatározza viselkedésüket az adott közegben, ugyanis a különböző méretű részecskék különböző módon viselkednek, és más-más fizikai törvények hatnak rájuk. A részecskék mérete alapvetően befolyásolja a légköri tartózkodási idejüket, a felhőképződésben és így a sugárzási egyensúlyban betöltött szerepüket, valamint fontos paraméter az élettani hatásuk szempontjából is. A légköri aeroszol részecskék mérete széles skálán, néhány nanométertől akár

100 mikrométerig is terjedhet. Ezen tartományon belül az aeroszol tulajdonsága és viselkedése nagymértékben változik. A folyadékfázisú részecskék általában gömb alakúnak feltételezhetők, mivel a felületükön lejátszódó kondenzáció hatására nőnek. Egy egységnyi sűrűségű gömb alakú részecske esetében a méret egyszerűen, a geometriai átmérővel jellemezhető. A nem gömb alakú részecskék, például a szálak és agglomerátumok, esetében nehezebb meghatározni egy általános jellemző méretet. Az ilyen részecskék esetében a részecskeméret és -forma számos meghatározása létezik, attól függően, hogy milyen mérési technikát alkalmaznak vagy hogy az adott alkalmazásban milyen részecske-tulajdonság a fontos. A megfelelő részecskeméret-meghatározás elsősorban az elvégzett mérés típusától függ. Például az aerodinamikai átmérő többek között az aerodinamikai részecskeszűrőből származó adatok elemzésére használható. A diffúziós átmérőt diffúziós mérésnél, a mobilitási átmérőt a differenciális mobilitáselemző készüléknél, az optikai átmérőt pedig az optikai részecskeszámlálónál használják. Az aerodinamikai egyenértékű átmérő egy olyan szabványos sűrűségű (1 g/cm^3) gömb átmérője, amelynek gravitációs ülepedési sebessége megegyezik a szóban forgó részecskéével. Az aerodinamikai átmérő feltételezi az aeroszol részecskék adott alakját (pl. gömb formátum) és sűrűségét (standard sűrűség), valamint lehetővé teszi a különböző alakú és sűrűségű részecskék ülepedésének összehasonlítását. Az aerodinamikai átmérő hasznos a $0,5 \text{ }\mu\text{m}$ -nél nagyobb részecskék viselkedésének leírására a légutakban, valamint a szűrők, ciklonok vagy impaktorok esetén, ahol az inerciális viselkedés dominál. A rendkívül kicsi, néhány nanométeres nagyságrendű részecskék mozgását a Brown-mozgás írja le. Az ilyen részecskék esetében az aerodinamikai átmérő nem feltétlenül releváns paraméter, helyette a diffúziós egyenértékű átmérőt használjuk. A diffúziós egyenértékű átmérő egy olyan gömb alakú részecske átmérője, amely ugyanolyan diffúziós együtthatóval rendelkezik, mint a szóban forgó részecske. Hasonlóan, az elektromos mobilitási átmérő egy olyan gömb alakú részecske átmérője, amelynek elektromos mobilitása megegyezik a szóban forgó részecskéével. Az optikai átmérő egy olyan részecske átmérője, mely ugyanolyan válaszreakcióval rendelkezik, mint az optikai elven működő mérőműszer kalibrálására használt részecske [33].

A részecskék tömegén, térfogatán vagy felületén alapuló egyenértékű átmérőket is definiáltak, amelyek hasznosak lehetnek az összetett alakú, szerkezetű vagy belső üregekkel rendelkező részecskék leírásánál. A térfogategyenértékű átmérő a vizsgált részecskével azonos térfogatú gömb alakú részecske átmérője. Egy szabálytalan részecske esetében a térfogategyenértékű átmérő az az átmérő, amely megegyezik a cseppfolyósodott teljesen szabályos homogén kitöltésű gömbi részecske átmérőjével. Egy részecske tömeg egyenértékű

átmérője egy olyan nem porózus gömb átmérője, amely a szóban forgó részecskével azonos tömegű, ömlesztett részecskeanyagból áll. A burokegyenérték átmérőt egy olyan gömb átmérőjeként határozzák meg, amely egy ömlesztett részecske anyagából áll, és ugyanolyan belső üregtérfogatot tartalmaz és ugyanolyan tömegű, mint a kérdéses részecske. Egy olyan kör átmérője, amelynek területe megegyezik a részecske keresztmetszetének síkba vetített területével, adja a vetített terület-egyenértékű átmérőt.

A részecskék méretét a keletkezési folyamatok és a légkörben lejátszódó fizikai és kémiai folyamatok együttesen határozzák meg. A részecskeméret befolyásolja az aeroszol különböző káros hatásait is, mint például: a légzőszervi egészségkárosodást vagy a különböző felületeken való lerakódást. A regionális és globális éghajlatra gyakorolt hatások szintén erős függést mutatnak a részecskemérettől. Ezért a részecske méreteloszlásának mérése kiemelten fontos a légköri aeroszol eredetének és különböző hatásainak megértéséhez. Az aeroszolhalmazban lévő részecskék a legritkább esetben állnak szabályos és azonos méretű részecskékből. Egy olyan részecskepopulációt, amelyben minden részecske közel azonos méretű, monodiszperz eloszlásúnak nevezzük. Monodiszperz aeroszol halmazok jellemzően a laboratóriumban, kontrollált körülmények között előállított részecskék, amelyek részecskeátmérője jellemzően néhány százalékos szórást mutat (geometriai átlag átmérő $\leq 1,25$) [34]. A nagyobb szórással (geometriai átlag átmérő $> 1,25$) rendelkező részecskehalmazt polidiszperz eloszlásúnak nevezzük. A részecske eloszlás mennyiségi leírásához szükség van a méreteloszlásuk matematikai leírására. A részecskeméret-eloszlás leírásához a részecskeméretet súlyozni kell a részecskék számával, tömegével, felületével, térfogatával vagy más tulajdonsággal. Az aeroszolhalmazt mérő műszerek nemcsak abban térhetnek el egymástól, hogy milyen egyenértékű méretet mérnek, hanem abban is, hogy a részecskeméretet hogyan súlyozzák a méreteloszlás-függvény ábrázolásához. A különböző súlyozási tényezőkkel rendelkező méreteloszlások jelentősen eltérhetnek egymástól. Ha a populációban lévő aeroszol részecskéket megmérjük és egy detektoregység segítségével megszámloljuk, majd a részecskéket diszkrét, összefüggő méretosztályokba (bin-ekbe) csoportosítjuk, a méreteloszlás a következő módon ábrázolható: a részecskék száma az y-tengelyen, a részecskék mérete az x-tengelyen. Az egyes bin-ekben lévő részecskék számát a bin szélességétől való függés megszüntetése érdekében általában a bin szélességével normalizálják.

A részecskeméret-eloszlás bemutatására a logaritmikusan normális ábrázolást szokás használni a normális eloszlás helyett [33]. A logaritmikusan normális eloszlás esetén a részecskeméretnek nem lehetnek negatívak, ugyanis az említett függvény feltétele, hogy a

valószínűségi változó logaritmus (log(x)) Gauss, azaz normális eloszlású. Míg a normális eloszlás az átlaggal és szórással jellemezhető, addig a logaritmikusan normális eloszlást a GMD (*Geometric Mean Diameter* – geometriai átlag átmérő) és GSD (*Geometric Standard Deviation* – geometriai standard deviáció) értékek írják le (1., 2. egyenlet). Mivel a logaritmikusan normális eloszlás esetén a részecskeméret-eloszlás logaritmus szimmetrikus, így a lognormális eloszlás átlaga és mediánja egyenlő [35].

$$\log(GMD) = \frac{\sum_{i=1}^N n_i \cdot \log(d_i)}{\sum_{i=1}^N n_i} \quad (1)$$

$$\log(GSD) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N n_i \cdot \left(\log\left(\frac{d_i}{GMD}\right)\right)^2}{\sum_{i=1}^N n_i - 1}}, \quad (2)$$

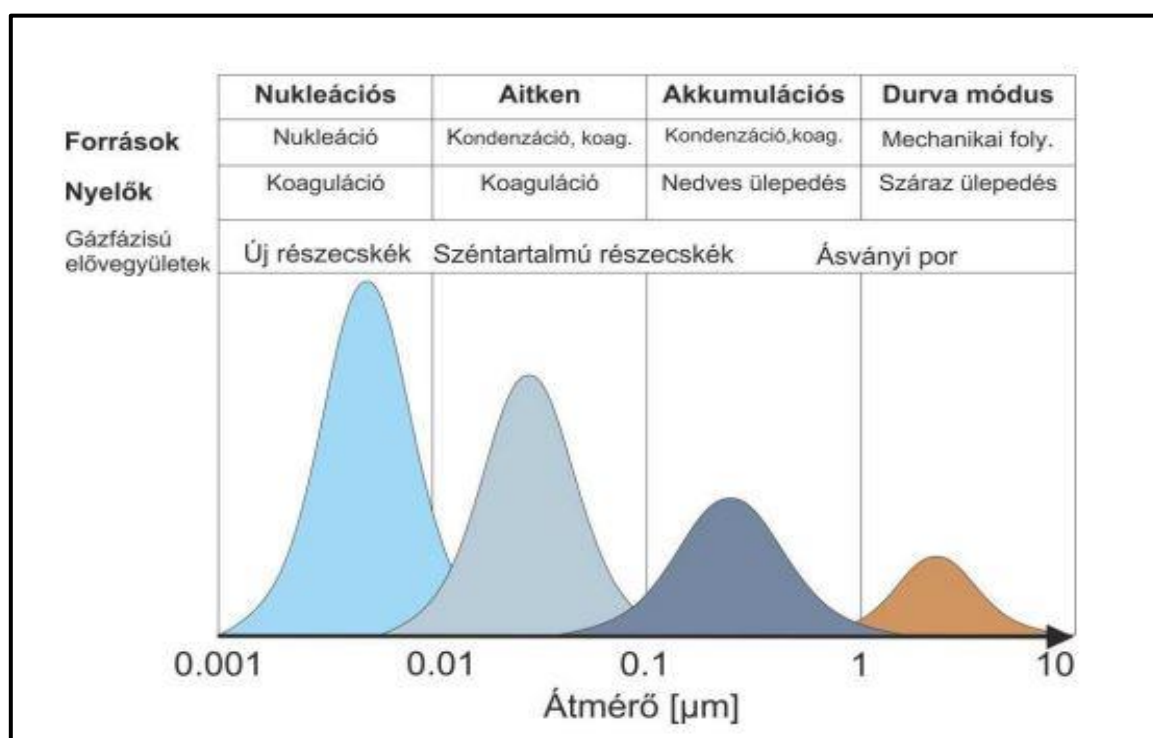
ahol N a mintában lévő részecskék teljes száma, d_i a részecskeátmérők mediánja és n_i a d_i átmérőjű részecskék száma. A GSD dimenzió nélküli szám, mivel az átmérők arányát mutatja és értéke mindig nagyobb 1-nél [33] [35].

Logaritmikusan normális eloszlás esetén az adatokat egy logaritmikusan normális x-tengelyen ábrázoljuk. A legelterjedtebb módszer, amikor a részecskék koncentrációját a részecskék méretének, még hozzá a mérethez tartozó bin, függvényében ábrázoljuk. Mivel a különböző műszerek különböző bin-szélességeket használhatnak, így az összehasonlíthatóság érdekében célszerű a $dN/d\log D_p$ ábrázolás, mely a 3. egyenletben látható.

$$\frac{dN}{d \log D_p} = \frac{dN}{\log D_{p,u} - \log D_{p,l}}, \quad (3)$$

ahol dN a részecskekoncentráció vagy más néven az adott tartományba eső részecskék száma, D_p a részecskeátmérők mediánja, $d\log D_p$ a bin szélesség logaritmusának különbsége, $D_{p,u}$ a felső csatorna átmérője, míg $D_{p,l}$ a kisebb csatorna átmérője [35]. Ebben az esetben a koncentrációt elosztjuk az adott bin szélességével, így egy normalizált koncentrációt ($dN/d\log D_p$) kapunk, mely független a bin szélességétől.

Whitby 1978-ban a légköri aeroszol méreteloszlását logaritmikusan normális eloszlásfüggvénnyel írta le és három karakterisztikus mérettartományt különböztetett meg, amelyeket nukleációs, akkumulációs és durva módusoknak nevezett el [36]. Napjainkban inkább négy módot szokás elkülöníteni (2. ábra). Whitby még a nukleációs és Aitken módust nem különítette el. Az említett négy módus, a nukleációs, amely esetén $d < 0,01 \mu\text{m}$, az Aitken, ahol $d \approx 0,01\text{--}0,1 \mu\text{m}$, és az akkumulációs $d \approx 0,1\text{--}1 \mu\text{m}$, valamint a durva módus, ahol $d > 1 \mu\text{m}$ [37]. A $d < 1 \mu\text{m}$ átmérőt összefoglaló néven (ultra)finom tartománynak is nevezi a szakirodalom.



2. ábra: Légköri aeroszol tulajdonságai (módusok, adott módus forrásai, nyelői és elővegyületeik, valamint részecskeméret) [1]

A részecskék mérete utal képződési mechanizmusaik, forrásaik és nyelőik jellegére (2. ábra). A nukleációs módusban a részecskék a légköri prekursor gázok fotokémiai reakciói és az égés hatására jönnek létre. Elsősorban a légköri viszonyok között alacsony telítési gőznyomású, kevésbé illékony gőzök kondenzációja a jellemző részecskeképződési folyamat [38]. A fotokémiai reakciók gyors lejátszódásának köszönhetően a nukleáció átmeneti jellegű, inkább a források (pl. autópálya) közvetlen közelében figyelhetők meg és ciklikus megjelenés jellemző rájuk. A nukleációs módusban lévő részecskék mérete tovább növelhető

kondenzációval, mely mérettel már az Aitken módusba sorolhatóak. Az Aitken és akkumulációs tartományban heterogén kondenzációval összetett részecskék is képződhetnek. E mechanizmus során a szilárd részecske felszínére kondenzálódik gőz, amely burkot alkot a felületén. Az akkumulációs mérettartományban játszódik le a felhőképződés alapjelensége, a cseppképződés, amikor is a kondenzációs magvakon burkot képez a túltelített levegő vízgőztartalma. Ez a mérettartomány tartalmazza a finom részecskék tömegének nagy részét. Az akkumulációs módus főleg égéstermékekből, azaz antropogén forrásból származó részecskékből áll. A durva módusra elsősorban elsődleges, azaz a felporzással és különböző diszperziós folyamatokkal közvetlenül a légkörbe kerülő részecskék jelenléte jellemző. Fő természetes forrásai a felszíni aprózódás (talajrészecskék, ásványporok), erdőtüzek, vulkáni tevékenység, biológiai eredetű részecskék (pollenek, baktériumok, spórák) és a meteoritpor. Antropogén forrásai pedig az ipari folyamatok (pl. cement- vagy alumíniumgyártás), mesterséges erózió (pl. gumibroncsok morzsaléka, felvert por) vagy építkezések [39]. A finom módusba jellemzően közvetve, azaz valamilyen kémiai reakció pl. nukleáció, kondenzáció révén keletkező részecskék tartoznak. A finom módus részecskéit sokkal nagyobb figyelem övezi, mint a durva módusba tartozókat, mivel a finom részecskék egészségügyi (légzőszervi) hatásai komoly kockázattal járnak. Míg a finom részecskék mintavétele az illékonyaságuk és összetett kémiai összetételük miatt okoz gondot, addig a durva részecskék mintavétele a gyors kiülepedésük miatt okoz nehézséget.

A részecskék légköri tartózkodási ideje is méretfüggő. A nukleációs és Aitken módusba tartozó részecskék száma a koaguláció és kondenzáció, valamint a turbulens mozgások általi ülepedés miatt, a durva módusba tartozó részecskék száma pedig a gravitációs ülepedés révén a légkörben gyorsan csökken. Így a durva részecskék légköri tartózkodási ideje elég rövid, csupán néhány óra. A rövid tartózkodási időnek köszönhetően a részecskék a forrásuk közelében hullanak ki a légkörből. 0,1 mikrométer környékén a gravitációs ülepedés már nem hat, a turbulens ülepedés pedig a részecskék méretével fordítva arányos, emiatt itt a száraz ülepedésnek minimuma van. Az akkumulációs módusban a nyelő folyamatok sebessége kicsi, ezért a légköri tartózkodási idő itt a leghosszabb. Az említett módusba tartozó részecskék főleg nedves ülepedéssel távoznak a légkörből, légköri tartózkodási idejük átlagosan kb. 5-7 nap. A légkörben való tartózkodási idejüket a meteorológiai körülmények (pl. páratartalom, szél) is nagyban befolyásolják és ennek köszönhetően a forrástól akár több ezer kilométerre is kerülhetnek.

3. Célkitűzés

A részecskék mérete és a részecskehalmoz populációeloszlásának vizsgálata mindhárom, a bevezetőben említett kutatási területen kiemelten fontos célkitűzés. A disszertációmba foglalt munkáimban célul tűztem ki a részecskék darabszám- és méreteloszlás-koncentráció meghatározását különböző kísérleti körülmények között.

Dolgozatom első részében megvizsgáltam a légköri eredetű részecskék légzőrendszeri hatásait állatmodellben. A méréseket patkányokon végeztük, mely légzőrendszeri kutatásokhoz elfogadott transzlációs modell. Céлом volt a Debrecenben gyűjtött részecskeminta inhaláltatása az állatokkal, szigorúan felépített protokoll alapján, etikai engedély birtokában (I-74-50/2012). A részecskék méreteloszlását és darabszám-koncentrációját folyamatosan monitoroztam. Ebben a kísérletben céлом volt továbbá az állatok légzőrendszerébe jutott, inhaláltatott minta biológiai hatásait is vizsgálni.

Disszertációm második részében három különböző nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyag nanoszekundumos lézeres ablációját végeztem. A vizsgált részecskék szerkezete roncsolódásmentesen csökkenthető ablációval, ezáltal gyógyszertechnológiai fejlesztésekben is alkalmazható nanonizációs módszerről beszélhetünk. A kisebb méretű gyógyszerhatóanyagok szervezetbe juttatása könnyebb, gyorsabb felszívódást eredményez és kevesebb mellékhatással jár. Céлом volt megvizsgálni a generált nanorészecskék karakterisztikus méretét és a generált részecskehalmoz méreteloszlás spektrumát. A kísérletek második szakaszában a meloxicám gyógyszerhatóanyag femtoszekundumos lézeres ablációját végeztem el és az így generált részecskehalmoz populációeloszlásának meghatározását tűztem ki célul. Az 1 μm alatti részecskék pulmonológiai szempontból meghatározóak.

Végül a fogászati kezelés során keletkező aeroszol részecskék vizsgálatát végeztük. A vírusterjedés szempontjából magas rizikófaktor miatt, a COVID-19 járvány kitörését követően különböző intézkedések léptek életbe a fogászati kezelések vonatkozásában. A koronavírus terjedésének mérséklése érdekében különböző aeroszol elszívó fogászati berendezések kerültek forgalomba. Céлом volt megvizsgálni a fogászati kezelés során keletkező aeroszol méreteloszlását és darabszám-koncentrációját, valamint azt, hogy a keletkezett halmaz koncentrációját milyen hatékonyan csökkentik a vizsgálatok során alkalmazott elszívó rendszerek.

4. Módszerek

4.1. Méreteloszlás meghatározására alkalmazott műszerek

4.1.1. Pásztázó mozgékonyág szerinti részecske-szeptarátor (SMPS)

A dolgozatomhoz végzett kísérletek során a méreteloszlás meghatározására pásztázó mozgékonyág szerinti részecske-szeptarátort (SMPS) használtam. A műszert jelen alfejezetben szeretném részletesen bemutatni, mivel a disszertációm minden tézispontjában fontos szerepet tölt be az említett paraméter meghatározása.

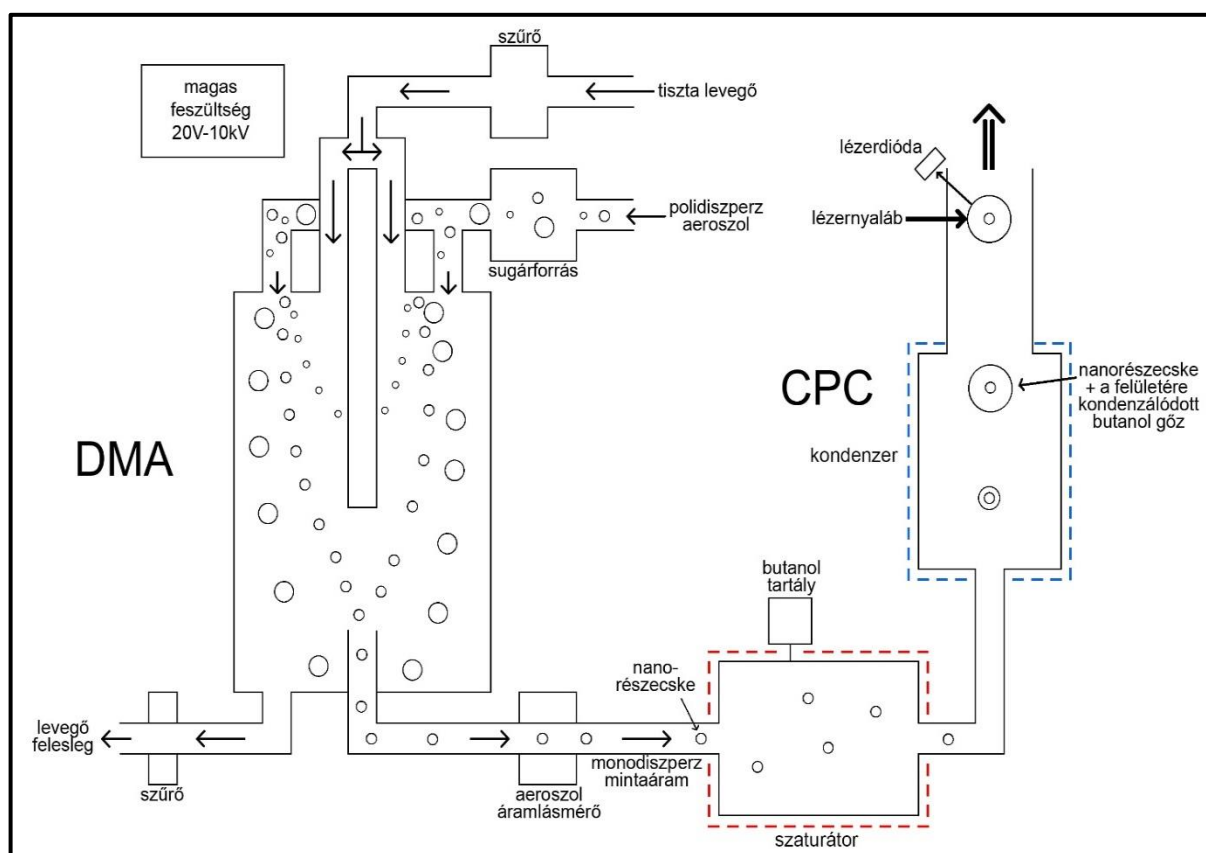
Kísérleteim során a Szegedi Tudományegyetem Fotoakusztikus Kutatócsoportjában 2 különböző gyártmányú SMPS-t használtam. Az egyik a GRIMM System (Németország) gyártmányú Aerosol Technik 5400 SMPS+C típusú, a másik pedig a TSI (Minnesota, USA) gyártmányú SMPS-3938 típusú mérőműszer volt, melyek működési paramétereit a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: Az általam használt GRIMM és TSI gyártmányú SMPS mérőműszerek technikai adatai

	GRIMM	TSI
Mérettartomány	5 nm-3 μm	1 nm-1 μm
Koncentráció	$1 \cdot 10^7$ db/cm ³	$1 \cdot 10^7$ db/cm ³
Kondenzáló gőz	1-butanol	1-butanol
Minta áram	0,3-1,5 l/min	0,2-5 l/min
Pajzs levegő	3 l/min	2-30 l/min
Mérési ciklus hossza	450 s	10-600 s
Sugárforrás	²³¹ Am	⁸⁵ Kr

Az SMPS moduláris szerkezetű mérőműszer, amely két egységből áll. A DMA (*Differential Mobility Analyzer*) a részecskéket, azok elektromos mozgékonyága szerint szeparálja. A CPC (*Condensation Particle Counter*) a méretszeparált részecskék szám-koncentrációját a részecskék gerjesztése során fellépő szórás intenzitása alapján határozza meg. A DMA-ban található egy neutralizáló egység, mely az aeroszol egyensúlyi töltésseloszlásáért felel. A vizsgált mérettartomány műszerenként eltérően, jellemzően kb. 1 nm-től 1 μm -ig terjed. Az SMPS sematikus rajzát a 3. ábra mutatja. Érdemes megjegyezni, hogy egyes források a

DMA-t és a neutralizálót külön egységként kezelik, így az SMPS-t 3 egységből álló műszerként jellemzik. Dolgozatomban a mérőműszer 2 egység szerinti felosztását mutatom be.



3. ábra: SMPS mérőműszer sematikus rajzon szemléltetett működési elve

4.1.1.1. Differenciális mozgékonyaság analizátor (DMA)

A DMA-ban egy radioaktív sugárforrás egyensúlyi töltéseloszlást hoz létre a részecskéken. A műszerbe bejutott polidiszperz aeroszol részecskék egyensúlyi töltéseloszlását a radioaktív sugárforrás biztosítja. A radioaktív forrás a GRIMM SMPS-ben az ^{231}Am , mely α -sugárzó, míg a TSI SMPS-ben ^{85}Kr , ami β -sugárzó. A sugárforrás és a levegő részecskéinek ütközése által a levegő molekuláinak egy része ionizálódik, majd ezekkel az ionizált molekulákkal ütköznek a műszerbe szívott aeroszol részecskék. Az ütközések által jön létre az egyensúlyi töltéseloszlás, melyet a Maxwell-Boltzmann-eloszlással írhatunk le. A kondenzátorra kapcsolt feszültség hatására a töltött részecskék a belső henger (elektród) felé az elektromos mozgékonyaságuknak megfelelő sebességgel és adott pályán mozognak [40]. Az

elektromos mozgékonyosság (Z) a részecske méretének és töltésének függvénye, amelyet a 4. egyenlet alapján írhatunk le [41]:

$$Z = \frac{n \cdot e \cdot C_c}{3 \cdot \pi \cdot \eta \cdot D_p}, \quad (4)$$

ahol n a részecskén lévő elemi elektromos töltések száma, e az elemi töltés ($1,602 \cdot 10^{-19}$ C), C_c a részecskemérettől függő korrekciós tényező (Cunningham-faktor), η a levegő dinamikus viszkozitása, D_p pedig a részecskeméret; mértékegysége $\frac{\text{m}^2}{\text{V} \cdot \text{s}}$. A DMA-ban található belső henger körül száraz, részecskementes, nagy tisztaságú levegőt (pajzs levegő) áramoltatunk adott áramlási sebességgel, mely megakadályozza a DMA-n belüli párolgást [42]. A vizsgálandó részecskehalmozatot a pajzs levegő és az elektród közé vezetjük. A DMA fala és az elektród közötti potenciálkülönbség változtatásával különböző eltérítő feszültség érhető el. Adott eltérítő feszültség esetén a belső henger alján található kilépő résen csak a meghatározott pályán mozgó, azaz meghatározott méretű, monodiszperz aeroszol léphet ki. A kisebb részecskék, melyek elektromos mozgékonyasága nagyobb, útjuk során a belső elektródnak ütköznek, a nagyobb méretű, azaz kisebb mozgékonyaságú részecskék pedig a tehetetlenségük miatt a levegőfelesleggel ürülnek ki a rendszerből. A DMA-val csak a töltött részecskék különíthetők el, azonban, ha ismert a részecskeméret-függő egyensúlyi töltéeloszlás, akkor meghatározható a töltetlen részecskéket tartalmazó koncentráció is. A feszültség változtatásával a teljes mérettartomány mérhető, ezáltal meghatározható a részecskeszám méreteloszlás.

Az SMPS rendszerhez különböző méretű DMA egység csatlakoztatható, mely meghatározza, hogy milyen mérettartományú részecskék detektálhatóak a műszer segítségével. A GRIMM gyártmányú SMPS-hez Vienna típusú M- és L-DMA kapcsolható. Az általunk használt M-DMA az 5-350 nm-es mérettartományban tud mérni, míg az L-DMA a 10-1000 nm-es tartományban. A TSI gyártmányú SMPS-hez 4 féle DMA csatlakoztatható, melyek együttesen az 1-1000 nm-ig terjedő mérettartományt fedik le. A méretszeparált, monodiszperz részecskehalmozatot a CPC egységbe kerül.

4.1.1.2. Kondenzációs részecskeszámláló (CPC)

A CPC, azaz kondenzációs részecskeszámláló, a monodiszperz részecskehalmozatot darabszám-koncentrációját optikai elven határozza meg. A gerjesztő lézernyaláb által keltett

szórás intenzitásából optikai módszer segítségével meghatározható az egyes mérettartományok számkoncentrációja. A részecskék kis mérete a módszernek alsó mérési határt szab, ugyanis az ultrafinom mérettartományban a részecskék jelentősen kisebbek, mint a gerjesztő nyaláb hullámhossza. A DMA-ból kilépő részecskéket a CPC-be közvetlenül átvezetve nem lehet detektálni, ezért először a méretük növelése szükséges, amely egy munkafolyadék – az általam alkalmazott műszerekben 1-butanol – gőzének kondenzációjával érhető el. A kereskedelmi forgalomban kapható mérőműszerekben az 1-butanol mellett, jellemzően még vizet vagy izopropanolt használnak munkafolyadékként. A monodiszperz részecskehalmoz áthalad a szaturátoron (~35 °C-ra fűtött csövön), ahol 1-butanol gőzzel keveredik és kialakul a hőmérsékleti egyensúly. Ezt követi egy hűtött szakasz (~10 °C), ahol az 1-butanol gőz túltelítetté válik és a részecskék (amik jelen helyzetben kondenzációs magvaknak tekinthetők) felületére kondenzálódik. Így a részecskék mérete optikailag jól detektálható tartományba (kb. 10 µm) növekszik.

Az optikai detektálás során az aeroszolhalmoz egy lézernyalábon halad át merőlegesen, s a szórt fény intenzitását egy fotodetektor segítségével detektálja. A fényszórásból származó impulzusok száma arányos a részecskék számával. A készülék alsó detektálási határának azt a méretet tekinthetjük, amelynél a CPC a részecskék 50 %-át képes kimutatni, ezt d_{50} -nek nevezzük. Az általunk használt 3752 típusú eszköz esetén ez az érték 4 nm.

A következő egyenlet (5. egyenlet) alapján határozható meg a CPC által mért teljes részecskeszám-koncentráció (TNC) vagy más néven CPC koncentráció, mely mértékegysége

$$\frac{db}{cm^3}.$$

$$TNC = \frac{n}{t \cdot v \cdot 1000}, \quad (5)$$

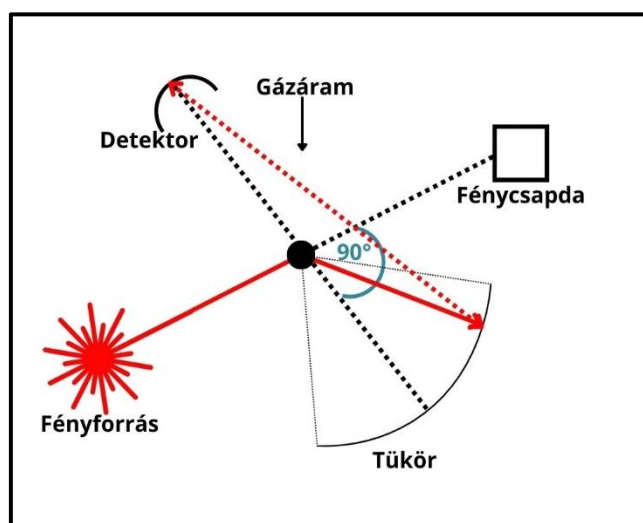
ahol n a részecskeszám, t a mintavételi idő, v a térfogatáram.

4.1.2. Optikai elven működő részecskeszámláló (OPC)

Az aeroszol spektrométer egy olyan kompakt, hordozható mérőműszer, melyet a levegőben lévő részecskék folyamatos monitorozására, valamint a részecskeszám eloszlásának mérésére terveztek. A műszer a durva frakció mérésére használható. A beépített gravimetriás

szűrőnek köszönhetően az optikai mérés után, a filteren összegyűlt részecskeminta további fizikai, kémiai mérése is lehetővé válik. Kísérleteimben, a filteren összegyűlt minta további mérését nem végeztem el, mert kísérleteim során valós idejű méréseket végeztem, valamint kémiai elemzést nem volt céлом egyik mérési összeállításnál sem végezni.

A műszer által mért adatok megjeleníthetőek részecske-koncentrációként (részecske/l) és tömegkoncentrációként is ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), az eszköz futtatásához használt Grimm Windows szoftver segítségével. Az optikai elven működő részecskeszámláló működési elve a 4. ábrán látható.



4. ábra: OPC mérőműszer működési elve

Az OPC az egyes részecskékről szóródó fényt detektálja, melyek áthaladnak egy fókuszált lézernyalábon. A műszer fényforrása 655 nm-es hullámhosszú, 40 mW optikai teljesítményű lézerdióda. A minta térfogatárama állandó, 1,2 l/perc. Azaz az elemezni kívánt mintát, egy térfogatáram-szabályozott szivattyú, 1,2 l/perc sebességgel juttatja be a mérőműszer detektoregységébe. A szivattyú az állandó térfogatáram mellett a megfelelő tisztaságú öblítő levegőt is biztosítja. A kalibrációs tesztnél, ez a részecskementes levegő adja a referencia-, azaz nullpontot. A műszer a légköri nyomást és hőmérsékletet is monitorozza, mely értékek segítségével az adatok utólagos korrekciója is kiszámolható a kívánt referencia térfogatra. A műszerbe került minta analízisa a fényszórás mérésével történik. Minden egyes műszerbe beszívott részecske áthalad a fényforráson és fényimpulzust hoz létre. A vizsgált aeroszol részecskék esetén homogén, gömbi alakot feltételezve, a szóródást a Mie-törvény határozza meg, amely szerint az impulzus nagysága egyenesen arányos a részecske méretével. A

műszerben a szórt fényt közvetlenül ($81-99^\circ$ szórási szög) vagy közvetve, egy tükörről visszaverődve ($30-150^\circ$ szórási szög) egy fotodióda detektálja. A detektor a beeső lézersugárra (fényforrás) 90° -os szögben helyezkedik el, ezt nevezzük 90° -os szórási szögnek. Ez a beállítás növeli a detektor által összegyűjtött impulzusok számát és optimalizálja a jel-zaj arányt. Így a nagyon kicsi részecskék ($0,25\ \mu\text{m}$) is detektálhatóak. A detektordióda jele a megfelelő erősítés után különböző méretű csatornába kerül. Az általam használt mérőműszer (Grimm, Model 1.109) 31 mérési csatornára van felosztva, a mérési tartománya pedig $0,25-32\ \mu\text{m}$ között van. Így mérhető a részecskék méreteloszlása, melyből kiszámolható az aeroszol teljes koncentrációja. Összességében elmondható, hogy az impulzusok számlálásával a részecskeszám, a szórt fény intenzitásából a részecske optikai átmérője, méreteloszlása és az aeroszol teljes koncentrációja határozható meg.

A mérések előtt a műszer egy ön-tesztet végez, mely során az optikai, pneumatikai és elektronikai tényezőket ellenőrzi egy részecskementes öblítőlevegő átfújásával. Ez kb. 30 másodpercet vesz igénybe. Ezután indul a mérés, mely során a műszer LCD kijelzőjén jelennek meg a mért adatok, illetve PC csatlakoztatása esetén, a számítógép monitorján a mért adatokon túl, a beállításoknak megfelelő görbe is kirajzolódik. A műszer technikai paramétereit a 3. táblázatban foglaltam össze.

3. táblázat: GRIMM OPC, Model 1.109 működési paramétereit

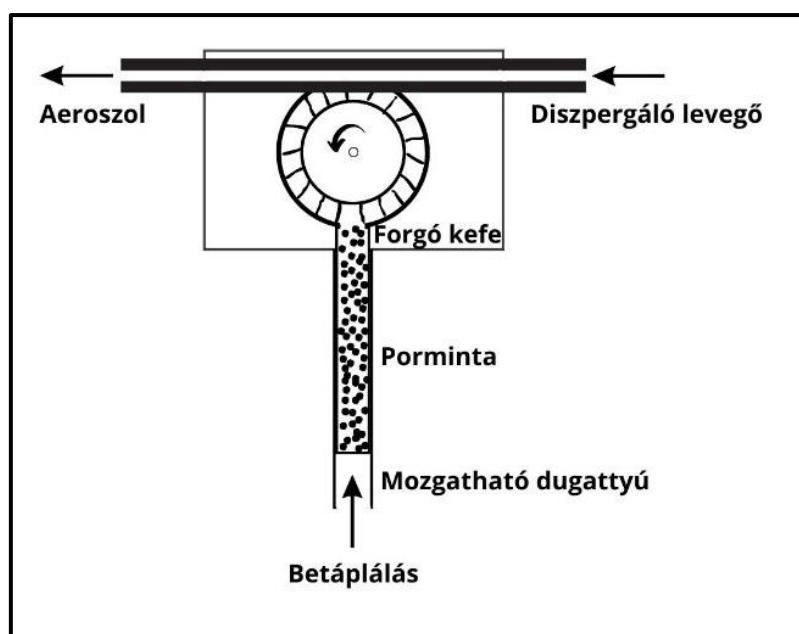
Lézer hullámhossza	$\lambda=655\ \text{nm}$
Csatornák száma	31 db
Koncentráció	$1-2 \cdot 10^6\ \text{db/cm}^3$
Minta térfogatárama	1,2 l/min
Öblítő levegő térfogatárama	0,3 l/min

4.2. Aeroszol felporzásra alkalmazott műszer

4.2.1. PALAS RBG 1000 diszperzer

Az első kísérleti elrendezésében, mely az 5. fejezetben kerül részletes bemutatásra, a fluidizációt vagy más néven gázdiszperziós eljárást választottam a gyűjtött minták levegőbe történő elosztatásához. A felporzáshoz a PALAS által gyártott RBG 1000 száraz diszperzert használtam (5. ábra). A berendezés rozsdamentes acélból készült. A műszer belsejében található

egy forgó kefe, amely alatt a mintagyűjtő helyezkedik el. A mozgatható dugattyú adott sebességgel tolja ki a mintatömeget a mintagyűjtőből a forgó kefe alsó részére, ahol a tömörített mintahalmaz fellazul és a nagy sebességű légáramnak köszönhetően a kefe felületéről, aeroszol formájában, a kivezető fűvókán keresztül távozik a generátorból. A rendszer működéséhez nagy sebességű diszpergáló levegőre van szükség, mert a kis részecskék felporzása nagy energiát igényel. A generált aeroszol tömegkoncentrációjának stabilnak kell lennie az expozíciós kísérlet teljes ideje alatt. A koncentráció stabilitása elsősorban a mintatartó töltetének homogenitásától és a dugattyú mozgatási sebességétől függ. A homogén töltetet úgy tudtam elérni, hogy a mintatartót előzetesen fokozatosan töltöttem a mintával, és folyamatos mechanikai rezgéssel tömörítettem.



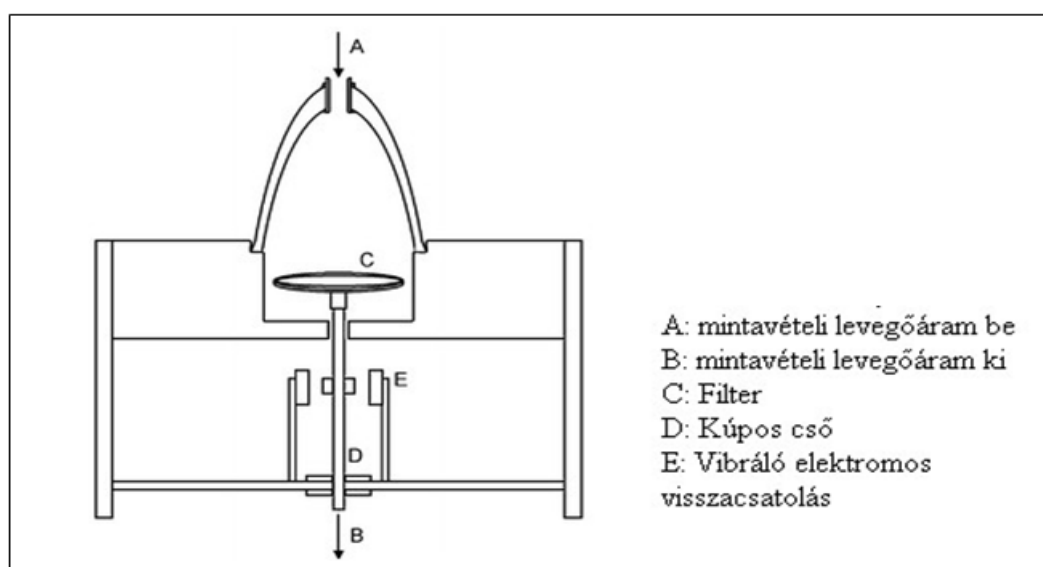
5. ábra: PALAS RGB 1000 kefés diszperzer sematikus rajza

4.3. Tömegkoncentráció meghatározására alkalmazott műszer

4.3.1. Kúpos elemű oszcilláló mikromérleg (TEOM)

A tömegkoncentráció meghatározására Thermo Fisher Scientific gyártmányú TEOM (*Tapped Element Oscillating Microbalance*), azaz kúpos elemű oszcilláló mikromérleget használtam, mely sematikus rajza a 6. ábrán látható. A műszerben a beszívott aeroszoleleg egy kvarcoszcillátorra rögzített filteren halmozódik fel. A kvarcoszcillátor sajátfrekvenciája

a filteren gyűjtött aeroszol minta tömegével módosul. Ahogy változik az aeroszol tömege a kúpos elemen, úgy változik meg a rezgő kvarcszál frekvenciája. A kvarcoszcillátor frekvenciájának mérésével a részecskék tömegkoncentrációja egyértelműen meghatározható. A szűrőre rakódott aeroszol tömeg és a szűrőn áramló levegő térfogatának hányadosa adja a részecskék tömegkoncentrációját. A TEOM on-line módszer, azaz mintavétel közben teszi lehetővé a tömegkoncentráció meghatározását. Térfogatáram igénye 3 l/min és 1 l/min között állítható. Előnye, hogy gyors, akár percenkénti időfelbontású mérést is lehetővé tesz.

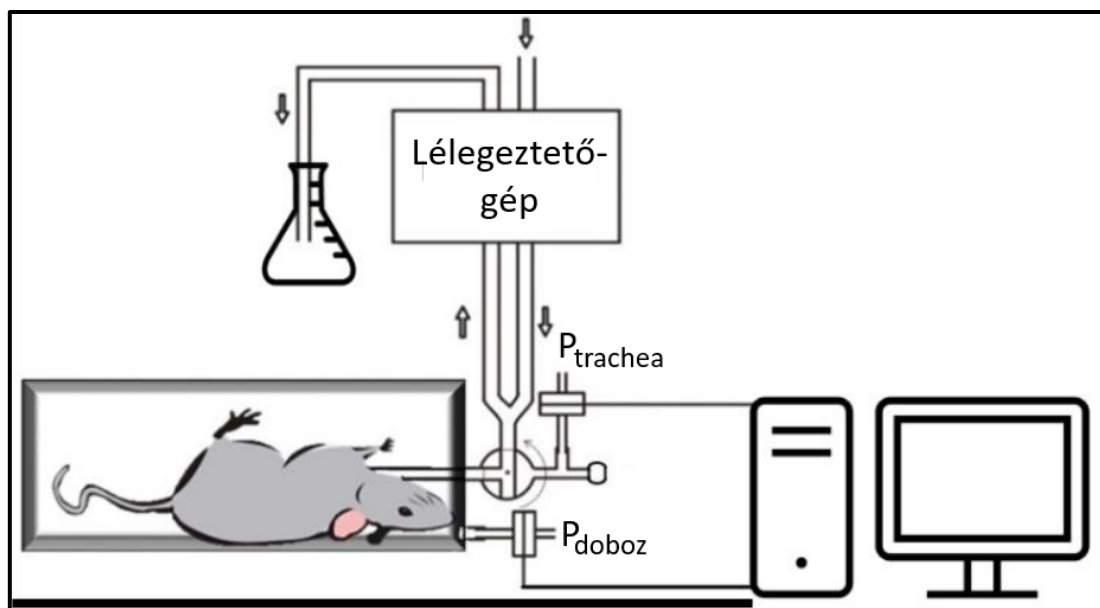


6. ábra: TEOM mérőműszer sematikus rajza

4.4. Tüdőmechanikai paraméterek meghatározására alkalmazott műszerek

4.4.1. Teljestest pletizmográfia

A teljestest pletizmográfiával a funkcionális reziduális térfogat (FRC) határozható meg. FRC alatt a nyugodt kilégzés végén a tüdőben maradó gázelegy mennyiségét értjük. A mérés során a vizsgált alanyt egy zárt, merev falú, ismert térfogatú dobozba helyezzük. A dobozhoz és az állat légcsövéhez (tracheájához) nyomásmérőket csatlakoztatunk, a 7. ábra szerint.

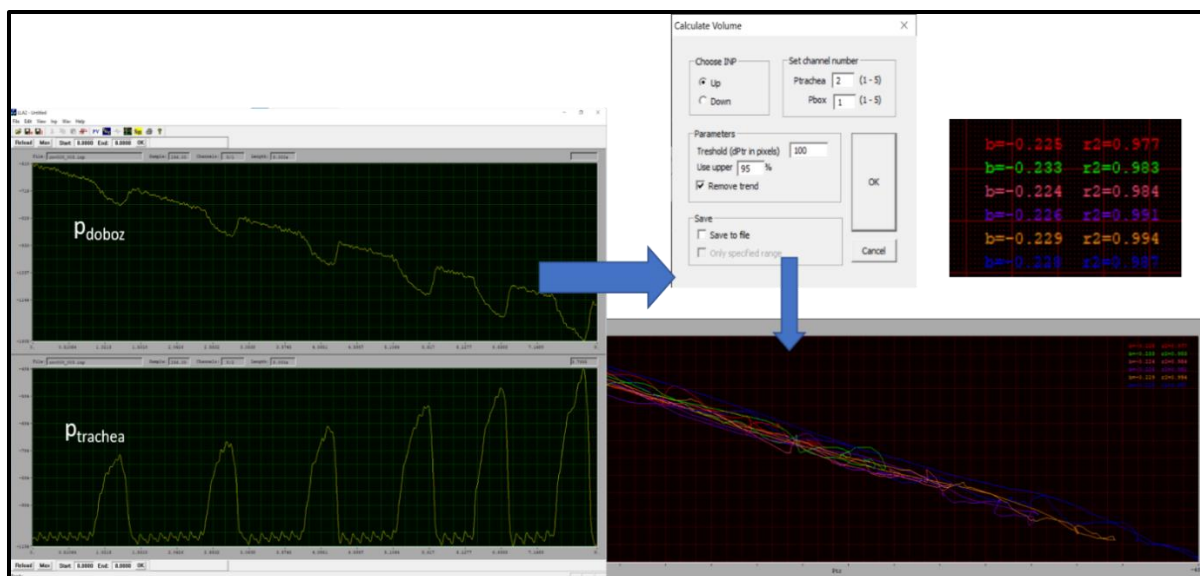


7. ábra: A teljes test pletizmográfiás mérés sematikus rajza

A mérés alapja a Boyle-Mariotte törvény (6. egyenlet), mely szerint adott hőmérsékleten a nyomás fordítottan arányos a térfogattal.

$$P_1 \cdot V_1 = P_2 \cdot V_2, \quad (6)$$

ahol P_1 a trachea nyomás, V_1 a mellkasi gáztér, P_2 a dobozban mért nyomás és V_2 a dobozban lévő levegő térfogata. A mellkas mozgása a zárt dobozban nyomásváltozást eredményez. Belégzés során a tüdő, egyben a mellkas térfogata megnő, ennek következtében a dobozban lévő levegő térfogata csökken, tehát belégzés során P_2 megnő. Kilégzés alatt a mellkas térfogata csökken, így a dobozban lévő levegő térfogata nő meg, ezáltal a P_2 csökken. Vizsgálat során a dobozt kilégzés végi állapotban elzárva az alany spontán légzési erőfeszítéseket tesz. Mivel ismerjük a zárt doboz méreteit és a dobozba helyezett alany méreteit, így a kettő különbségeként kiszámítható a dobozban lévő levegő térfogata. Mérésünk során P_1 (a tracheában mérhető nyomás) és P_2 (a dobozban mérhető nyomás) értékét is rögzítjük, így már kizárólag a mellkasi térfogat ismeretlen. Minden felvétel 10 másodperc hosszúságú, mely alatt az állat néhány spontán légzési erőfeszítést tesz. Minden kilégzésvégi nyomásszinten 3 értékelhető felvételt rögzítettünk egy erre a célra fejlesztett célprogrammal (8. ábra).



8. ábra: A teljes test pletizmográfias mérések során rögzített nyomásjelek, majd a két nyomásjel egymás függvényében történő ábrázolásánál kapott egyenes meredeksége (jobb felső panelen „b” paraméter)

A kilégzésvégi tüdőtérfogat (EELV) meghatározására az alábbi, 7. egyenletet alkalmazzuk:

$$EELV = -s \cdot \beta \cdot (V_{doboz} - V_{alany}) - V_{holttér} \quad (7)$$

ahol β a korrekciós faktor ($\beta = (P_{atm} - P_{víz})/P_{atm}$) a levegő vízgőztartalmára, s a doboznyomás és a tracheanyomás (P_1 és P_2) közti regressziós egyenes meredeksége, $V_{holttér}$ pedig a nyomásmérő és a trachea közötti instrumentális lélegeztetési holtter térfogata.

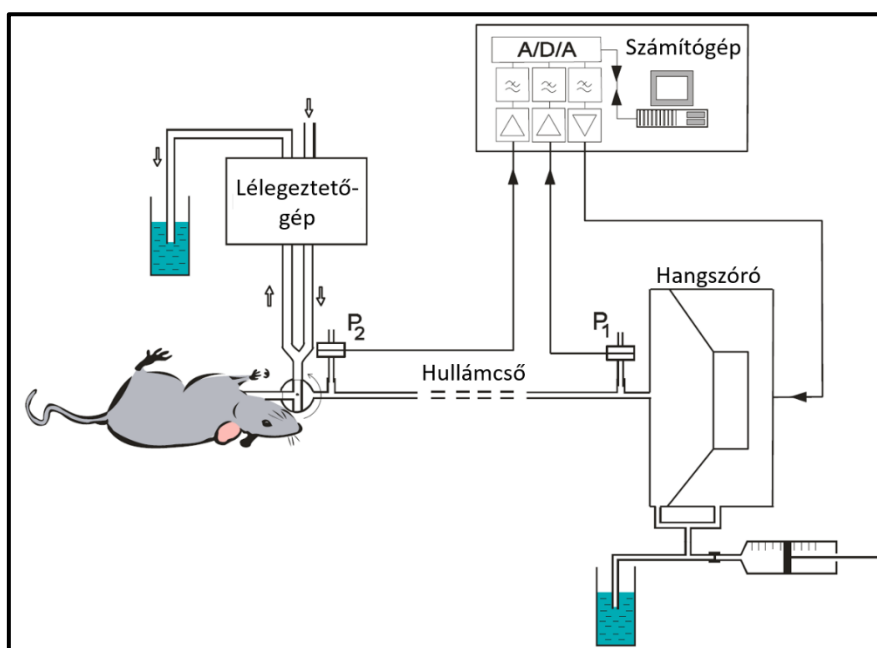
4.4.2. Kényszerített oszcilláció (FOT)

A légzőrendszer bemeneti impedanciáját (Z_{rs}), kényszerített oszcillációs technika alkalmazásával mértük (9. ábra), a gépi lélegeztetésben közbeiktatott rövid (6 s) kilégzési szünetekben, a korábban részletezettek szerint [43].

A Z_{rs} -t, azaz a légzőrendszeri impedanciát a következő, 8. egyenlet alapján adhatjuk meg:

$$Z_{rs} = \frac{Z_0 \cdot \sinh(\gamma L)}{\frac{P_1}{P_2} \cosh(\gamma L)}, \quad (8)$$

ahol P_1/P_2 a hullámcső nyomásátviteli függvénye (P_1 és P_2 frekvenciatartománybeli hányadosa), Z_0 a hullámcső és töltőgáz (levegő) karakterisztikus impedanciája (a geometria, mechanikai és termodinamikai anyagállandókból), L a cső hossza, γ pedig a komplex terjedési hullámszám [44].



9. ábra: A kényszerített oszcillációs mérés sematikus rajza

A lélegeztetőgépet leállítottuk a kilégzés végén és a tracheához csatlakoztatott kanül csapját úgy állítottuk be, hogy a légzőrendszert a gerjesztő nyomásjelet előállító hangszóróval nyissuk össze. A hangszóró egy számítógéppel generált, kis amplitúdójú ($< \pm 1$ vízcm) pszeudorandom (23 db, egymással relatív prím frekvencia, 0,5 Hz és 20,75 Hz között) gerjesztőjelet adott le egy ismert mechanikai paraméterekkel bíró (100 cm hosszú, 2 mm belső átmérőjű) hullámcsövön keresztül. A mérési elrendezésben két nyomásmérőt használtunk,

melyek a hullámcső hangszóró felőli (P_1) és trachea felőli végénél (P_2) mérték a nyomást. A P_1 és P_2 jelek rögzítésénél 25 Hz-es aluláteresztő szűrőt és 256 Hz-es mintavételi frekvenciát alkalmaztunk. A nyomásátviteli függvények (P_1/P_2) kiszámításához, az apnoe alatt gyűjtött 6 másodperces felvételekből, Fourier-transzformációt alkalmaztunk, 4 másodperces időablakkal és 95%-os átfedéssel.

A légcsőkanül és a csatlakozó csövek bemeneti impedanciáját is megmértük, és kivontuk az egyes Z_{rs} spektrumokból. A légutak és azok szöveteinek mechanikai tulajdonságait a Z_{rs} spektrumra illesztett modellből határoztuk meg a mért és modellezett impedanciaértékek közötti súlyozott különbségek minimalizálásával. A modell magában foglal egy frekvenciafüggetlen légúti ellenállást (R_{aw}) és légúti inertanciát (I_{aw}) sorosan kapcsolva egy konstans fázisú viszkoelasztikus szöveti egységgel, melyet a szöveti csillapítás (G) és szöveti rugalmasság (H) alkot. A modell a következő, 9. egyenlet alapján írható le:

$$Z_{rs} = R_{aw} + j \cdot \omega \cdot I_{aw} + \frac{(G - j \cdot H)}{\omega^\alpha}, \quad (9)$$

ahol R_{aw} a frekvenciafüggetlen légúti ellenállás, I_{aw} a légúti inertancia, G a szöveti csillapítás, H a szöveti elasztancia, j az imaginárius egység, ω a szögfrekvencia ($2\pi f$), α pedig ($2/\pi$) az arctangens (H/G) kitevőre emelve [45].

Az R_{aw} és az I_{aw} elsősorban a vezető, konduktív légutak ellenállását és inertanciáját tükrözik, mivel patkányoknál a mellkasfal hozzájárulása ezekhez a paraméterekhez csekély [46]. A G és H szöveti paraméterek a légzőrendszer csillapító és rugalmassági tényezőit tükrözik. A szöveti csillapítás a légzőszövetek belső súrlódásból eredő energiavesztésének tulajdonítható, a magasabb értékek fokozott heterogenitással vagy a ventilációs-perfúziós illeszkedés csökkenésével járnak együtt. A szöveti elasztancia, azaz szöveti rugalmasság, a tüdő azon képességének tulajdonítható, hogy mennyire képes a szövet a normál állapotába visszahúzódní. A magasabb értékek merevebb tüdőt, tehát alacsonyabb compliance-t (az egységnyi nyomásváltozásra bekövetkező tüdőtérfogat változás) jeleznek. Fontos megjegyezni, hogy a szöveti paraméterek magukban foglalják nem csak a tüdőt, hanem a teljes légzőrendszert, így beleértve a mellkasfalat (bordák, bordaközi izmok), illetve a rekeszizmot is. Ezeknek a paramétereknek, patkányokban, a mellkasfal és a rekeszizom kb. 40-50 %-át teszi ki [47].

5. Kísérleti eredmények és értékelésük

5.1. Városi eredetű aeroszolrészecskék inhalációja patkánymodellben

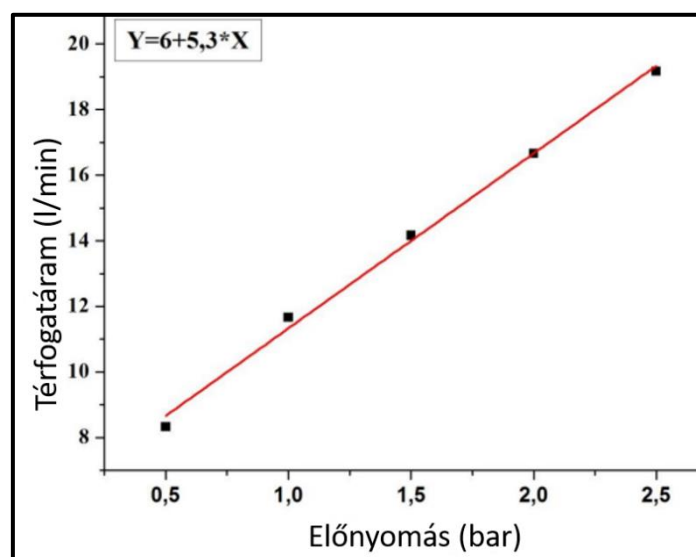
Dolgozatom ezen részében, a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet munkatársaival közösen, patkányokon végzett, városi eredetű aeroszolminta inhalációs vizsgálatainak módszereit ismertetem. A kísérleti munka során, Debrecenben gyűjtött városi eredetű aeroszolmintát lélegeztettünk be felnőtt, egészséges patkányokkal. Feladatom középpontjában, a rediszpergált minta darabszám-koncentrációjának és méreteloszlásának meghatározása, a légúti és tüdőszöveti paraméterek vizsgálata, a mérőrendszer összeállítása és az inhalációs mérések elvégzése, valamint a mérési adatok kiértékelése állt. A kísérlet részeként, az expozíciót követően, különböző mérésekkel vizsgáltuk az állatok légzőrendszerét, és vontunk le következtetést az inhaláltatott minta egészségügyi hatásairól.

5.1.1. Az aeroszol generálási módszer és a mérési elrendezés

5.1.1.1. Generálási módszer

A felporzáshoz a PALAS által gyártott RBG 1000 száraz diszperzert használtam. A berendezést a 4.2.1. fejezetben részletesen ismertettem. Mivel az aeroszol egészségügyi hatásai a tömegkoncentrációtól és a méreteloszlástól is függenek, ezért a rendszerünkbe beépítettem egy-egy műszert, e két paraméter folyamatos monitorozására. A tömegkoncentráció meghatározására *Thermo Fisher Scientific* gyártmányú *TEOM (Tapered Element Oscillating Microbalance)*, azaz kúpos elemű oszcilláló mikromérleget használtam, mely részletes leírását a 4.3.1. fejezet tartalmazza. A részecskék méreteloszlását optikai elven működő *GRIMM System* gyártmányú *Aerosol Technik 1.109* típusú részecskeszámlálóval határoztam meg (*Optical Particle Counter – OPC*). A mérőműszer működési elvét, operatív paramétereit a 4.1.2. fejezetben részletesen ismertettem. A mérések során a műszer térfogatáram igénye az 1,2 l/min mintaáram és a 0,3 l/min öblítő levegő összege (1,5 l/min) volt. Az izokinetikus mintavétel (azonos méret- és tömegeloszlás) feltételeként fontos a TEOM és az OPC műszerek térfogatáramának összehangolása. A TEOM és az OPC legjobban 1,5 l/min térfogatáramon hangolható össze, tehát a két műszer térfogatáram igénye összesen 3 l/min. Ahhoz, hogy az

atmoszférikus mintavételi feltételt biztosítom a kamrában, 3,5 l/min térfogatárammal vezetem be a rediszpergált aeroszolelegyet, és beépítettem egy nyílt végű kivezetést. A mérések során használt PALAS diszperzerben a levegő térfogatárama 0,5 m³/h és 1,25 m³/h között változtatható a 0,5 bar és 2,5 bar közötti előnyomás tartományában. A műszer, az atmoszférikus nyomáshoz képest, 0,5 bar nyomás alatt nem használható, mivel a minimális térfogatáram alatt a kefe és a betáplálási rendszer működése leáll. A 10. ábráról leolvasható az általam kimért, adott előnyomáshoz tartozó térfogatáram, ami alapján meghatároztam a 0,5 bar nyomáshoz tartozó térfogatáram értéket (8,65 l/min).



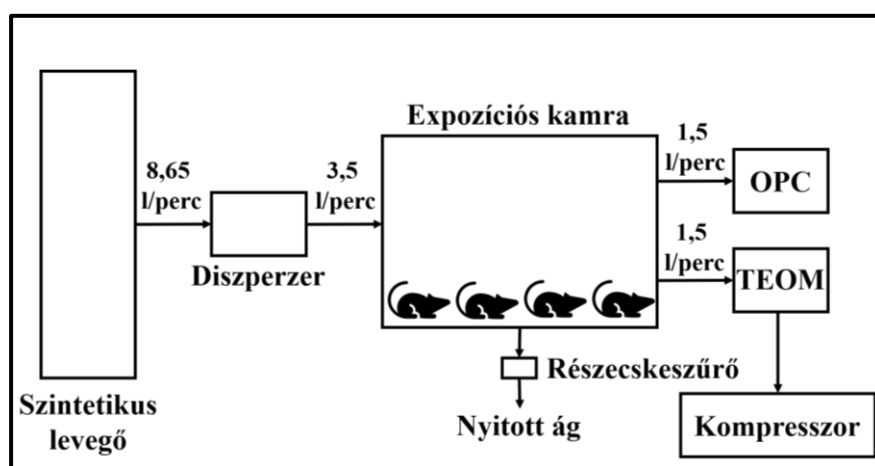
10. ábra: Térfogatáram az előnyomás függvényében a PALAS diszperzerben

5.1.1.2. Kísérleti elrendezés

A patkány inhalációs kísérleteket a 11. ábrán látható mérési elrendezésben valósítottam meg. A diszperzer előnyomását 0,5 bar-ra, a diszpergáló levegő térfogatáramát 8,65 l/min-re állítottam be az expozíciós kamrában. Hat patkányt kezeltem városi részecskemintával, heti 5 napon, napi 6 órában, 6 héten keresztül. Illetve a vizsgálatainkba bevontunk további 6 kontroll patkányt is, amik szobalevegőt lélegeztek be, mint ahogy a kezelt egyedek is a napi 6 órás expozíció letelte után.

Az állatkísérletes kutatások szigorú (európai és hazai) törvényi szabályozás alá esnek, mely a kísérletbe bevonható állatok körére, a kísérletet végző személyekkel szemben elvart

képzettségre, a laboratórium működési szabályzatára, valamint az úgynevezett 3R elv használatára is kiterjed [48]. A 3R alatt a finomítás (*refinement*), helyettesítés (*replacement*) és csökkentés (*reduction*) értendő. Finomítás, azaz az állati fájdalom és szenvedés csökkentése, tehát a kevesebb szenvedést okozó módszer alkalmazásának előtérbe helyezése. A helyettesítés annak vizsgálatát írja elő, hogy az állatkísérletes modell helyettesíthető-e más módszerekkel vagy modellekkel. Csökkentés alatt a kísérletben felhasznált állatok számának minimalizálását értjük. A teljesítményelemzés statisztikai módszerének segítségével kiszámítható egy előre meghatározott mértékű hatás észleléséhez szükséges minimális elemszám mértéke egy észszerű valószínűségi szinten. A 3R elv rögzíti, hogy az előzetes elemszámbecslés mellett folyamatos adatelemzést szükséges elvégezni, és statisztikai módszerekkel kimutatható szignifikanciaszint (legtöbbször $p=0,05$) elérése esetén további állatok használata nem indokolt. Eredményeinknél igazolódott a szignifikáns eltérés, mind a provokációs teszténél ($p<0,006$), mind a hörgőmosófolyadék vizsgálatnál ($p<0,05$).



11. ábra: A inhalációs kísérlet sematikus rajza

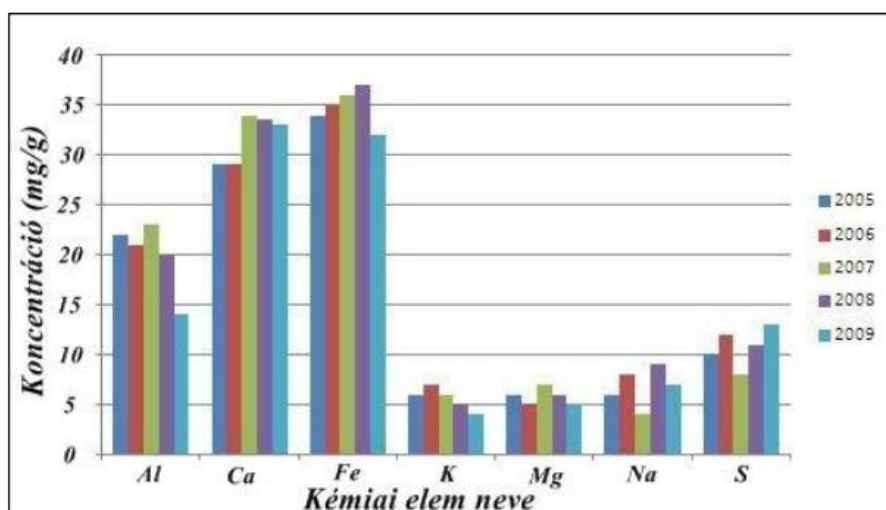
Fontos megjegyezni, hogy egészséges fiatal felnőtt patkányokat vizsgáltam. Számos korábbi vizsgálatban azonban a PM hatásait már vizsgálták olyan állatmodellben, melyben allergén túlérzékenységgel vagy vírusos fertőzéssel [48] váltottak ki tüdőbetegséget újszülött [49] [50] vagy idős [51] patkányokban. Az expozíciós kamrát egy porszűrővel ellátott nyitott ággal láttam el. Ez egyrészt azért volt fontos, hogy a kamrában lévő levegő a kísérleti állatok normál gázcseréjét, másrészt a műszerek atmoszférikus nyomáson történő működését is biztosítsa. A nyitott ág végén részecskeszűrőt használtam annak érdekében, hogy az

inhaláltatott minta ne kerüljön ki a laborba. Az expozíciós kamra belsejében a páratartalom stabilizálása céljából zeolitot helyeztem, melynek kiváló vízmegkötő-képességét használtam ki.

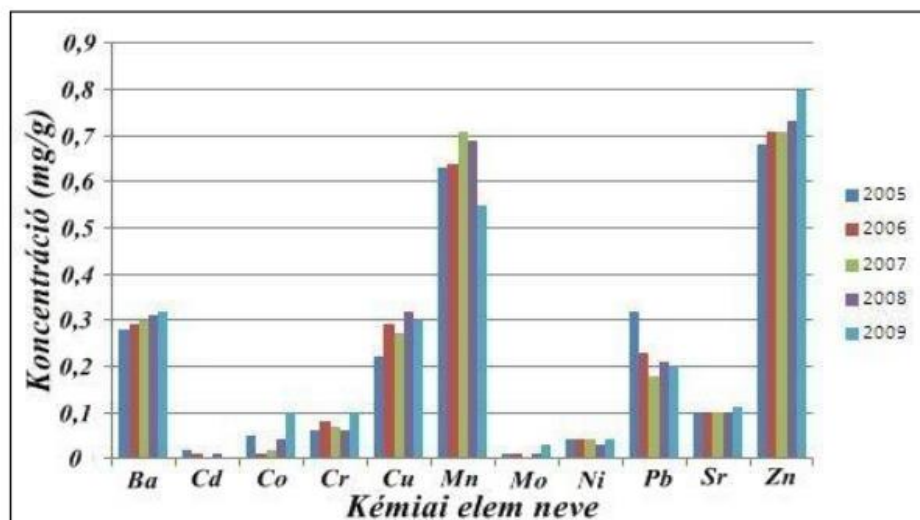
A mérések során alkalmazott minta mennyiségét a hatályban lévő PM_{10} riasztási küszöbérték ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) figyelembevételével határoztam meg. Ezek alapján célul tűztam ki annak megvizsgálását, hogy a kísérlet ideje alatt hatályban lévő PM_{10} riasztási küszöbértékkel rendelkező és az élettani hatások szempontjából kiemelt jelentőségű ($<1 \mu\text{m}$) légköri nanorészecskék belélegzése milyen élettani hatással van patkányokra.

5.1.2. Aeroszolminta

Kísérletünk során a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék munkatársai által gyűjtött aeroszolmintát választottuk. A mintavételi helyszín közelében közutak, vasútállomás, vasúti csomópont, forgalmas felüljáró és lakóházak is találhatóak, így a gyűjtött aeroszolra ezek a szennyezőforrások jellemzőek. A minta az E.ON (Debrecen) kombinált ciklusú erőművének levegőszűrő rendszeréből származik, melyet a 2005-2009 közötti időszakban gyűjtöttek. A rendszer 180 darab filc szűrőt tartalmaz, melyekből a részecskéket nagyteljesítményű porszívókkal nyerik ki, majd szitasorozattal méret szerint szelektálják. A minta kémiai összetételét a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékének munkatársai grafitkemencés atomabszorpciós spektroszkópiával vizsgálták. A mérések eredményei a 12. és 13. ábrán láthatók.



12. ábra: Minta elemi összetétele 5 egymást követő évben



13. ábra: Minta elemi összetétele 5 egymást követő évben

Az azonos mintavételi helyről és azonos időben vett mintákon végzett mérések eredményei szerint az aeroszolminta összetétele négy forrásból származik: a talajból (Al, Si, Ca, Fe, Ti), a közlekedésből (Cu, Zn, Pb), az olaj- és a szénégetésből (S). Az összes azonosított emisszió-forrás jellemző az európai városokra, így a tanulmány eredményei általánosíthatók, tehát az aeroszolminta alkalmas a célul kitűzött mérések elvégzésére.

A minta megfelelő tárolásának szigorú szabályai vannak, annak érdekében, hogy a minta tulajdonságaiban ne lépjen fel változás. Más-más szabály vonatkozik a különböző mintatípusokra, pl. aeroszolmintára, szennyvízmintára vagy csapadékmintára. Az általunk használt aeroszolminta esetén, a kondenzáció végett, a mintát állandó hőmérsékleten (hűtve), zárt edényzetben és fénytől elzárva kellett tárolni. Fontos, hogy a tároló edényzet (fala) és a minta ne lépjen egymással kölcsönhatásba, így a deszorpciós és adszorpciós folyamatok elkerülhetők [52]. Kellő odafigyeléssel a minta jól tárolható hosszabb távon is, anélkül, hogy szignifikáns változás lépne fel a fizikai, kémiai, biológiai tulajdonságait tekintve.

A Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológia Kara, valamint a Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kara között 2013-ban kezdődött egyeztetés a méret szerint szelektált, különböző szennyezőforrásokra jellemző speciális mintákkal végzendő inhalációs kísérletekről. Ekkor történt a minta elemi összetételének újbóli meghatározása. Az említett kísérlet 2014-ben zajlott, és feltétele volt, hogy az inhaláltatni kívánt minta elemi összetétele ismert legyen.

5.1.3. Orvosbiológiai mérések

5.1.3.1. Légzésmechanikai paraméterek mérése

Az orvosbiológiai méréseket a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet munkatársaival közösen valósítottuk meg. A 6 hetes expozíciós periódust követően a légzőrendszer mechanikai állapotát kétféleeljárással vizsgáltuk meg.

A mérési protokoll első lépéseként a kísérleti állatokat előkészítettük. Miután megmértük a patkányok testtömegét, ezzel arányos mennyiségű hasüregbe adott injekcióban (intraperitoneálisan) adott Na-pentobarbitállal elaltattuk őket. Az indító dózis 45 mg/ttkg volt, melyet félóránként intravénásan adagolt 12 mg/ttkg fenntartódózissal egészítettünk ki. Az altatást követően a nyaki képletek helyi fájdalomcsillapítására közvetlenül a bőr alatti kötőszövetbe juttatott (szubkután) lidokaint alkalmaztunk. A légcsőmetszés (tracheosztómia) elvégzéséhez a nyakon egy bemetszést végeztünk úgy, hogy a légcsőhöz szabadon hozzáférhessünk. A légcső alatt fonalat vezettünk át és a trachea 2 porca között vágást ejtettünk, melybe a tubust behelyeztük. Ezt az előzőleg behelyezett fonallal rögzítettük. Ezután a patkányok endotracheális tubusát lélegeztetőgéphez csatlakoztattuk.

Második lépésként a kísérleti állatok kilégzésvégi tüdőtérfogatót (EELV) teljesest-pletizmográffal határoztuk meg.

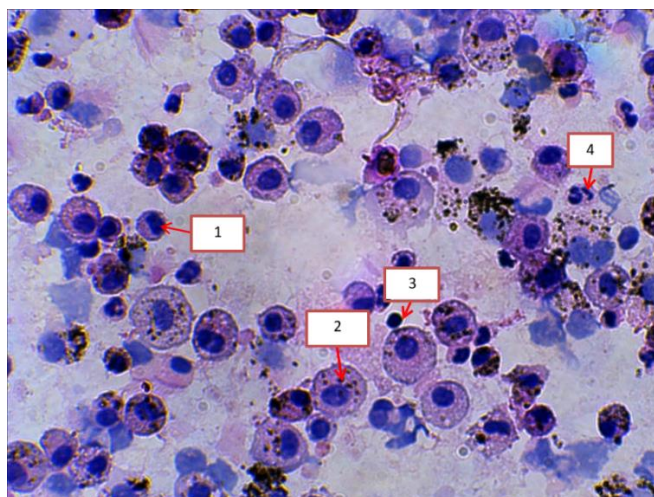
Az állatokat a pletizmográfból eltávolítva folytattuk azok előkészítését a további vizsgálatokhoz. Ennek részeként a patkányok lábhajlatának borotválása után először a combverőeret (*arteria femoralis*) tártuk fel, melyet 2 ponton fonallal elkötöttünk és a köztes részbe katétert vezettünk, melyen keresztül folyamatosan mérhető volt az állatok vérnyomása. Az artéria után a combvénán (*vena femoralis*) is elvégeztük ezt a műveletet, de itt a katéter arra szolgált, hogy a későbbiekben különböző szereket tudjunk a patkányok szervezetébe juttatni. Ilyen volt a véralvadást gátló heparin (250 ml fiziológiás sóoldat + 0,5 ml heparin), az izomrelaxáns pipecuronium (0,2 mg/ttkg) vagy a provokációs tesztekhez használt metakolin. Harmadik lépésként kényszerített oszcillációs méréseket végeztünk, mely mérés során légúti ellenállást és a légzőrendszer szöveti csillapítási-, valamint elasztancia tényezőit állapítottuk meg.

Négy kontroll, alapvonali oszcillációs mérést követően a légúti túlérzékenység méréseire bronchoprovokációs tesztekkel végeztünk. Ehhez metakolint juttattunk növekvő

koncentrációban intravénásan a patkány érrendszerébe infúziós pumpával (4, 8 és 16 $\mu\text{g/ttkg/perc}$). Minden dózis alatt a légzésmechanikai méréseket és a vérgáz vizsgálatot elvégeztük. A provokációs tesztet követően 30 perc várakozás után újabb méréseket végeztünk annak ellenőrzésére, hogy a mechanikai paraméterek visszatértek-e az alapvonalis értékekre. A bronchoprovokációs tesztek során kapott R_{aw} válaszokból lineáris interpolációval meghatároztuk az R_{aw} 50%-os emelkedésének megfelelő provokációs metakolin dózist (PD_{50-Raw}).

5.1.3.2.A tüdő gyulladásos válaszáinak meghatározása

A kísérlet végén, bronchoalveoláris mosófolyadékot nyertünk úgy, hogy előmelegített fiziológiás sóoldatot juttatunk a lélegeztetőgépről leválasztott állat egyik tüdejébe, miközben az ellenoldali főhörgőt peán segítségével lefoglaltuk. Az újbóli lélegeztetés után a mosófolyadékot visszanyertük, melyből kenetek készültek. A kenetektől optikai mikroszkóp segítségével megszámlálható az egy adott látótérben található sejtes elemek típusonkénti mennyisége 40x-es nagyítás mellett (14. ábra).



14. ábra: Lavage vizsgálat, sejtes elemek mikroszkópos képe (1: makrofág, ami nem kebelezett be részecskét, 2: makrofág, ami részecskét kebelezett be, 3: limfocita, 4: neutrofil)

Eutanáziát követően, a tüdőt szövettani vizsgálat céljára kimetszettük. A patkányon középvonali sternotómiát végeztünk, majd a tracheakanülön keresztül a hörgőmosás során elzárt tüdőbe formalinos fixálóoldatot töltöttünk 20 vízcm-es hidrosztatikus nyomás

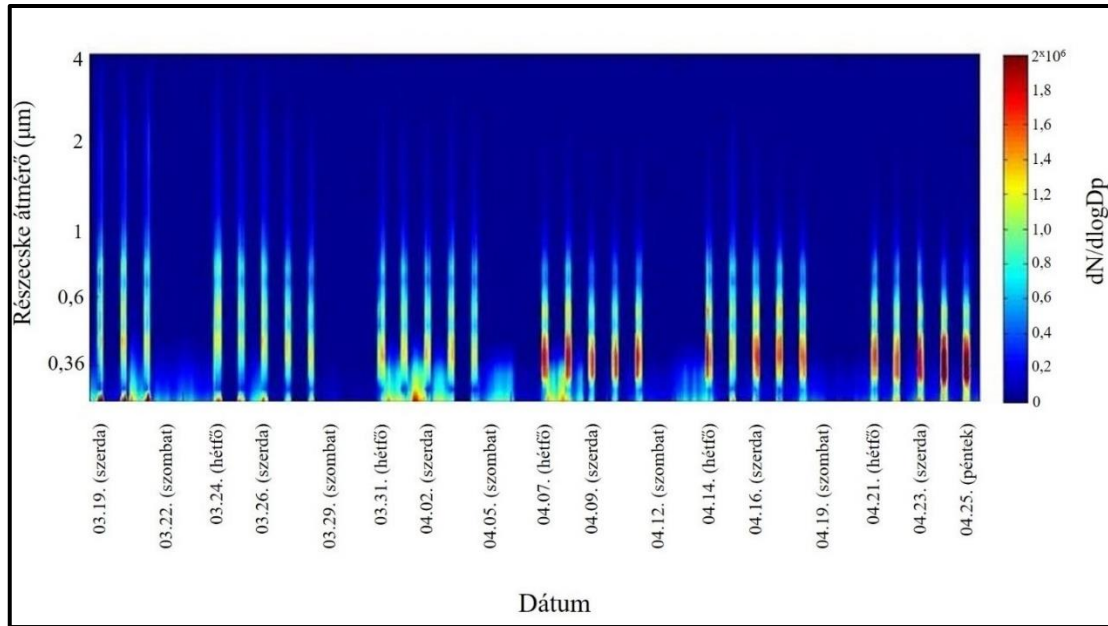
alkalmazásával. A formalinnal feltöltött tüdőt a főhörgővel együtt kiemeltük és formalin-oldatba helyeztük, későbbi szövettani és elektronmikroszkópos feldolgozás céljából.

5.1.3.3. Adatok elemzése

Az adatok normalitásának tesztelésére Kolmogorov-Szmirnov statisztikai próbát alkalmaztunk. Az aeroszolexpozíció alapvonali eredményekre kifejtett hatásának vizsgálatához kétmintás t-próbát végeztünk. A metakolin provokáció hatásának elemzésére kétszemponos ismételt méréses varianciaanalízis (ANOVA) módszert használtunk, ahol az aeroszol expozíciót és a metakolin dózist tekintettük magyarázó változónak. A hörgőmosás során mért sejtszámok összehasonlítására Mann-Whitney-próbát végeztünk, mivel ezen adatok nem normális eloszlásúak voltak. A próbákat SigmaPlot programmal végeztük. Minden próbánál 5%-os szignifikanciaszintet választottunk.

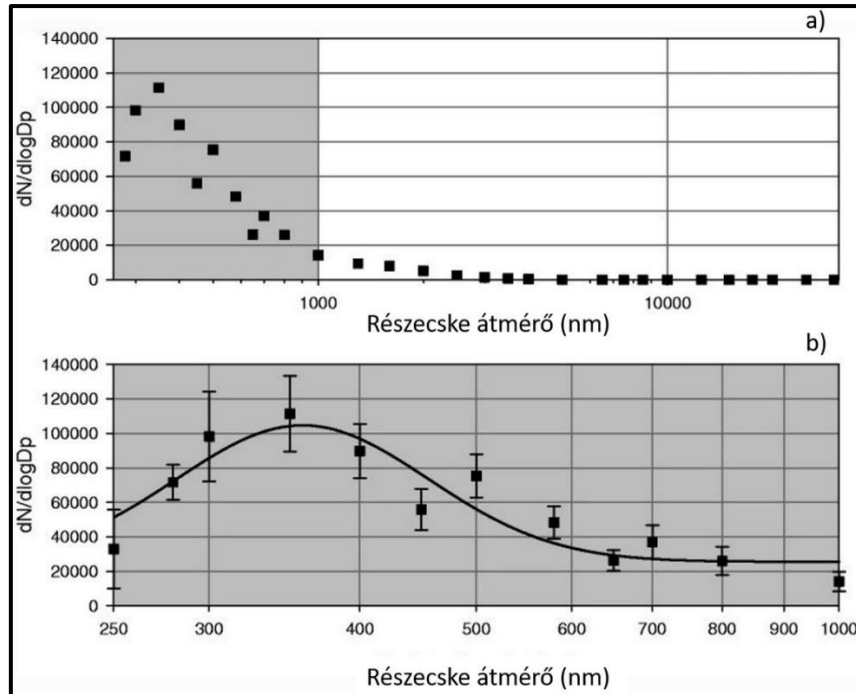
5.1.4. Mérési eredmények

A 6 hetes expozíció során célunk az volt, hogy az expozíciós kamrába jutó részecskék méretét, az élettani funkciókat leginkább befolyásoló $<1\ \mu\text{m}$ mérettartományban tartsuk. Az expozíciós idő alatt a kamrába juttatott részecskehalmoz jellemző méreteloszlása és a teljes mérési időtartam alatt felvett populációeloszlás hő térképe a 15. ábrán látható. Az ábráról leolvasható, hogy az expozíciós időszakokban (09:00-15:00) a kamrában levő részecskék döntő többsége 350 és 600 nm közé esett, és 10% alatti volt a felporzott részecskék azon része, melyek átmérője $1\ \mu\text{m}$ feletti volt. Az expozíciós szünetekben, amikor nem volt mesterséges részecske felporzás, azt a levegőt vizsgáltam, amit a kontroll és a kezelt állatok is lélegeztek. Ahogy az ábráról leolvasható, ezekben a szakaszokban a részecske-darabszám több nagyságrenddel kisebb volt, mint a kezelés alatt.



15. ábra: 6 hetes kísérlet során felvett méreteloszlás spektrum, ahol jól elkülönül a heti 5 nap kezelés

A részecskék méreteloszlását OPC mérőműszerrel határoztuk meg. Az előző ábrához (15. ábra) kiegészítésként, az egyszerűbb átláthatóság érdekében, a 16. ábra szolgál.

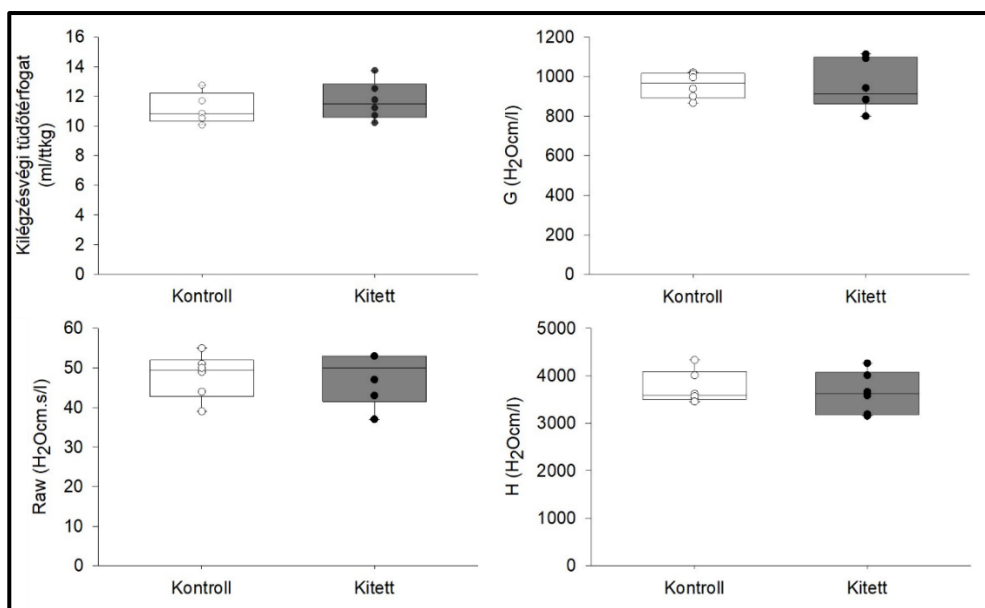


16. ábra: Részecskék átlagos méreteloszlása a) 200-70000 nm-es skálán, b) 250-1000 nm-es skálán a kísérlet alatt

A 16. ábra a) részén látható az expozícióra jellemző méreteloszlás 200 nm-70 μm -ig terjedő skálán, míg a b) részen az előző skáláról kinagyított, a kísérlet szempontjából hangsúlyosabb, 250-1000 nm-es szakasz látható. A bemutatott ábra a kísérletre általánosítható. A 16. ábra b) részén lévő Gauss-görbe illesztéséből megállapítható a geometriai átlag átmérő, mely így $391,2 \pm 21,3$ nm-nek adódott.

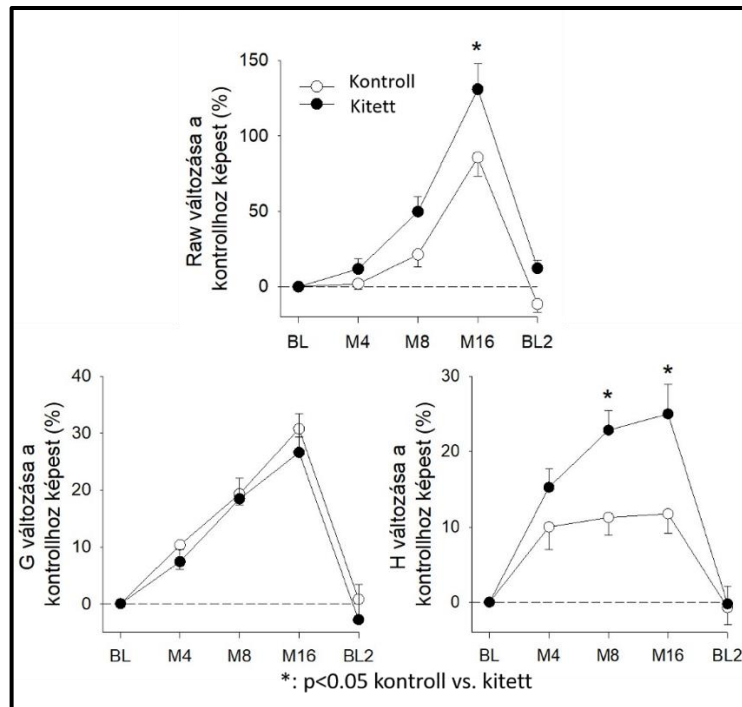
5.1.4.1. A légzőrendszert jellemző eredmények

A légzőrendszer jellemző paramétereit a 4.4.2. pontban definiált R_{aw} , G , illetve H értékekkel jellemeztük. A mérések eredményeiből a következő következtetéseket vontuk le: az alapvonali mérések eredményeiben, nem figyelhető meg statisztikailag szignifikáns eltérés, sem a kilégzésvégi tüdőtérfogat, sem az R_{aw} , G , illetve H értékek esetében (17. ábra).



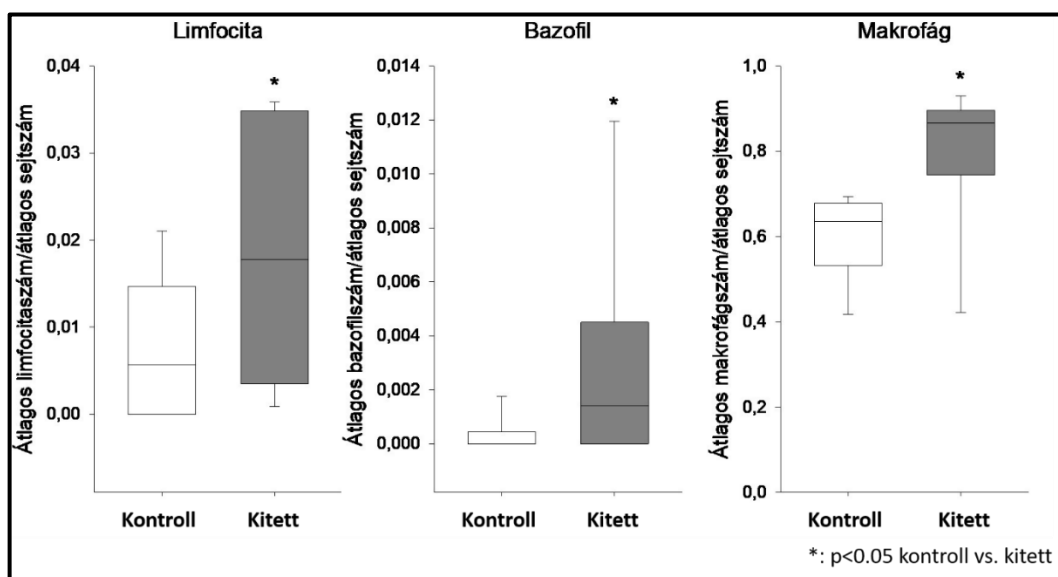
17. ábra: Légzőrendszert jellemző paraméterek a két csoportban a kezelés előtt (alapvonali mérések)

Metakolin provokáció hatására mindkét csoportban a légúti és szöveti paraméterek dózisfüggő emelkedését tapasztaltuk, azonban az aeroszolnak kített csoportban, a légúti ellenállás és a szöveti elasztancia értéke szignifikánsan magasabb emelkedést mutatott, a kontroll csoporthoz képest (18. ábra).



18. ábra: Metakolin provokáció hatására a R_{aw} , G, H tényezők változása a kontroll és kitett csoportban, ahol BL (baseline) és BL2 az alapvonalat, míg az M a metakolin különböző dózisait jelöli

A bronchoalveoláris mosófolyadék vizsgálata során, a sejtes elemeket számoltam, mind a kitett, mind a kontroll csoport tagjainál. A kitett csoportban szignifikáns emelkedést tapasztaltam a limfocita, makrofág és bazofil sejtek számában a kontroll csoporthoz képest (19. ábra).



19. ábra: Sejtes elemek száma a kontroll és kitett csoport esetén

5.1.5. Összefoglalás

A kísérlet során a tömegkoncentráció és a részecskék méreteloszlása stabil volt. A célkitűzésbe foglalt ($D_p < 1 \mu\text{m}$, $\sim 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) értékeket a teljes mérési időtartam alatt sikerült biztosítani. A tüdőben zajló funkcionális változások jellemzésére, a kilégzésvégi tüdőtérfogatot együtt vizsgáltuk a kényszerített oszcilláció módszerével meghatározott légúti és légzőrendszeri szövetek mechanikai tulajdonságaival. Ez a technika, egyedülálló információt szolgáltat a légutak áramlási ellenállásáról (R_{aw}) és részletes leírást ad a légzőrendszer szöveti csillapítás (G) és rugalmassági (H) tényezőiről. A mért G paraméter a légzőrendszeri szövetekben fellépő belső súrlódásból fakadó energiaveszteséget tükrözi, a H pedig a tüdő szöveiteinek tágulékonyágáról ad információt. A 6 hetes PM_{10} expozíció után, mely során a határértéket betartottuk, nem igazolódott számottevő különbség a légzőrendszer alapvonali mechanikai tulajdonságaiban ($EELV$, légúti és szöveti mechanikai paraméterek) annak ellenére, hogy szövettanilag igazoltan az acináris és alveoláris hámszövetek falában részecskék rakódtak le. Eredményeink megerősítik, hogy enyhe légúti gyulladás nem jár az alapvonali tüdőfunkció jelentős romlásával [52].

Azokban a patkányokban, amelyek PM_{10} -nek voltak kitéve, megfigyelhető volt a kolinerg bronchoprovokáció hatására kialakult R_{aw} válaszok szignifikáns növekedése, illetve a PD_{50-Raw} értékének szignifikáns csökkenése, mely a légúti túlérzékenység kialakulását igazolja. A hörgőmosó-folyadékban megnövekedett makrofágok, limfociták és bazofilek száma is enyhe légúti gyulladásra utal.

A szövettani elemzés bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a részecskék lerakódnak a hörgők nyálkahártyáján és fagocitózis történik az alveolus falban. Azok a sejtek, amelyeket a gyulladásos mediátorok szabadítanak fel, nagymértékben hozzájárulnak a légúti túlérzékenység kialakulásához [53].

Hasonlóan a jelen tanulmányhoz, korábbi tanulmányok is megállapították, hogy a környezeti eredetű aeroszol részecskék hörgőgyulladást eredményeznek [54] és légúti túlérzékenység kialakulásához vezetnek [55] [49]. Eredményeink azzal a fontos információval egészítik ki a korábbi eredményeket, hogy enyhe légúti tünetek már riasztási küszöbérték körüli koncentrációnak való kitettséget követően is kialakulhatnak, akár felnőtt, egészséges tüdejű egyedekben is.

A jövőre vonatkozó tervek között szerepel a kísérlet kiterjesztése. Ennek során egyik célunk, hogy szeretnénk a méréseinkre bevont állatok körét mind a két nemre kiterjeszteni. Másik célunk pedig a kezelés hosszútávú hatásainak vizsgálata. Azaz a 6 hetes expozíció után nem egyből tervezzük az orvosbiológia mérések elvégzését, hanem pár hét elteltével. Így egy sokkal átfogóbb képet kaphatunk a légköri eredetű minta légzőrendszeri hatásáról.

5.1.6. Eredmények tézispontszerű megfogalmazása

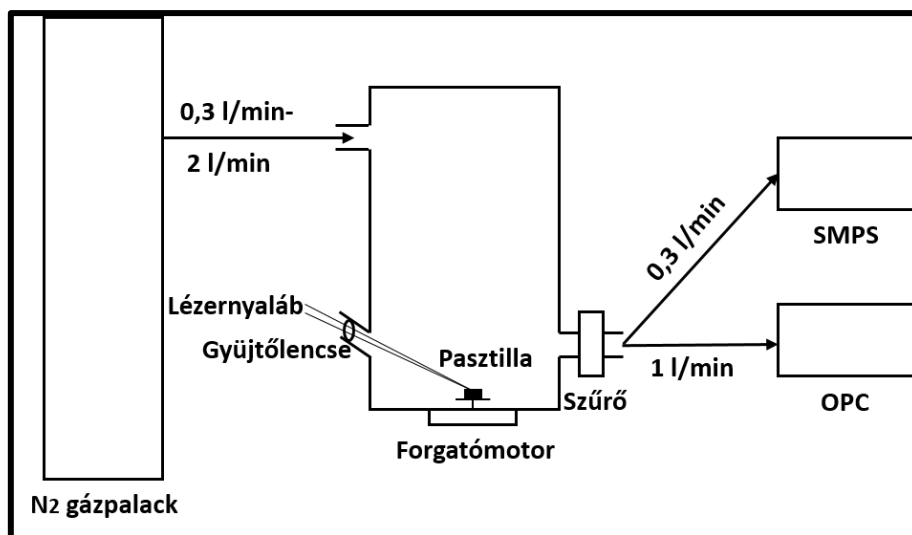
Mérési elrendezést állítottam össze városi környezetben gyűjtött aeroszolminta laboratóriumi, kontrollált körülmények közötti, egészséges patkányokon végzett inhalációs vizsgálatához. A mérési elrendezéssel 6 hetes expozíciós idejű kísérletet végeztem. Légzésfunkciós és tüdő-kórszövettani vizsgálatokkal igazoltam, hogy az EU szabványokban rögzített, PM₁₀-re vonatkozó riasztási küszöbérték alatti és városi környezetre jellemző méreteloszlású aeroszol elegyek légúti túlérzékenységet és enyhe légúti gyulladást okoztak felnőtt patkányokban.

5.2. Nanoszekundumos lézeres gerjesztésű, nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyag részecskék méreteloszlás spektrumának vizsgálata

Dolgozatom ezen részében, három különböző nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő (NSAID – *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*) gyógyszerhatóanyag nanoszekundumos lézer ablátumának vizsgálati eredményeit ismertetem. A kísérleteket a Szegedi Tudományegyetem Fény-Anyag Kutatócsoport munkatársaival együttműködve végeztem. A pasztillált hatóanyagból a lézeres gerjesztés hatására kisméretű részecskék keletkeznek, amelyek akár inhalációs úton is nagy hatásfokkal juttathatók be a szervezetbe. A kisméretű gyógyszerhatóanyag részecskék előnye az egyszerű bevitel, a gyors felszívódás, a mellékhatások csökkentése. A lézeres nanonizációt már korábban is sikeresen alkalmazták gyógyszerhatóanyagokon folyadékban [56]. Dolgozatom jelen fejezetében az NSAID gyógyszerhatóanyagok lézeres nanonizálásának alkalmazhatóságát gázkörnyezetben mutatom be. A kísérleti eredmények középpontjában a generált nanorészecskék karakterisztikus méretének és a generált részecskehalmoz méreteloszlás spektrumának meghatározása és elemzése áll.

5.2.1. A generálási módszer és a mérési elrendezés

A pasztillált gyógyszerhatóanyagok lézeres nanonizálására a bevezetőben részletesen ismertetett impulzuslézeres ablációt alkalmaztam. A lézeres besugárzás hatására kialakuló plazmaállapotú anyagfelhő és gázkörnyezet kölcsönhatása során kialakuló nanorészecskék darabszám-koncentrációját és méreteloszlását a 20. ábrán látható mérési elrendezésben valósítottam meg. A darabszám-koncentráció és a méreteloszlás vizsgálatát a 10 nm–10 μ m mérettartományban két eltérő mérési módszert alkalmazó mérőműszerrel is elvégeztem. A kisebb, mint 1 μ m mérettartományban az elektrosztatikus mobilitás elvén működő SMPS, míg az 1 μ m feletti mérettartományban az optikai elven működő OPC mérőműszert használtam. A mérőműszerek működési elvét és operatív mérési paramétereit a 4.1 fejezetben részletesen ismertettem. A mintavételi idő a mérések során 5 perc volt. Minden mérést háromszor ismételtam meg. A bemutatott mérési eredmények, a három mérés átlagát reprezentálják. A két mérőműszer átfedő mérettartományában (350–1084 nm) a két eltérő mérési elv összehasonlító analízisét végeztem el.



20. ábra: A lézeres ablációval előállított gyógyszerhatóanyag részecskék darabszám-koncentrációjának és méreteloszlásának vizsgálatára alkalmazott mérési elrendezés sematikus rajza

A 20. ábrán bemutatott mérési elrendezésben a lézeres abláción alapuló részecskekeltéshez, három különböző hullámhosszú lézernyalábot használtam az UV, a látható (VIS) és a közeli (NIR) hullámhossz tartományban. UV besugárzás során egy kripton-fluorid (KrF) excimer lézert (LLG Twinamp, félértékszélessége (FWHM) 18 ns, hullámhossza (λ) 248 nm, ismétlési frekvenciája (f) 10 Hz), a VIS és NIR tartományban pedig egy Nd:YAG lézer első és második felharmonikusát (Quantel, FWHM=6 ns, λ =532 nm/1064 nm, f=10 Hz) alkalmaztam. Céltárgyként az SZTE Gyógyszerésztudományi Kar munkatársai által, egy hidraulikus préssel, 175 MPa nyomáson készített, tiszta gyógyszerhatóanyag-tablettát használtam. A mérések során a gerjesztő lézerek energiasűrűségét 1,5-15 J/cm² között változtattam. Minden esetben vizsgáltam, hogy mekkora maximális energiasűrűséggel ablálható a gyógyszerhatóanyag-pasztilla, annak szétesése nélkül. Az egyes gyógyszerhatóanyagoknál alkalmazott energiasűrűségek ezen vizsgálatok eredményeinek figyelembevételével kerültek meghatározásra. Ezután a lézernyalábokat egy ~1 mm²-es felületre fókuszáltam, így biztosítva az ablációs küszöb eléréséhez szükséges energiasűrűséget. A tablettákat egy forgatható mintatartóra rögzítettem (20. ábra). A gerjesztő lézernyalábokat, 45°-os beesési szögben, 17,5 cm fókusztávolságú gyűjtőlencse segítségével fókuszáltam a minták felszínére. A keltett részecskéket állandó térfogatáramú nitrogén (N₂) gázáramban oszlattam el és így vezettem a mérőműszerekhez. A mérések atmoszférikus nyomáson és hőmérsékleten történtek.

5.2.1. Vizsgált hatóanyagok

Vizsgálataim során három, vízben nehezen oldódó, NSAID gyógyszerhatóanyagot vizsgáltam, melyek a következők voltak: ibuprofen, meloxicám és nifluminsav.

5.2.1.1. Ibuprofen (α -Metil-4-(izobutil) fenilecetsav)

Az ibuprofen egy, a propionsav-származékok csoportjába tartozó, nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer, amely fájdalomcsillapító, lázcsillapító és gyulladásgátló tulajdonságokkal rendelkezik. Különböző ismert fájdalomcsillapítók (pl. Nurofen®, Advil®, Algoflex®) fő hatóanyaga. Vizelettel gyorsan, főleg metabolitok és azok konjugátumai formájában, ürül ki a szervezetből [57]. Túladagolás vagy allergia esetén előfordulhat magas vérnyomás, gyomorégés, kiütés, de szélsőséesebb esetekben belsővérzés, máj- és vesekárosodás is. A WHO alapvető gyógyszereket tartalmazó listáján is szerepel. Természetes formájában, szobahőmérsékleten száraz fehér porként jelenik meg, vízben szinte oldhatatlan, szerves oldószerekben (mint pl. etanol, metanol, aceton) azonban nagyon jól oldódik. A kísérletekben, kereskedelmi forgalomban kapható, Sigma-Aldrich gyártmányú, 99%-os tisztaságú ibuprofen részecskéket alkalmaztam, melyet a Gyógyszerésztudományi Kar munkatársai préselték tablettává. A részecskék átlagos mérete $D_{0,5}=15,5\ \mu\text{m}$ volt. Az átlagos méret ($D_{0,5}$) azt mutatja, hogy a szemcsék 50%-a milyen méret alá esik.

5.2.1.2. Meloxicám (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-benzotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid)

A meloxicám az oxikámok csoportjába tartozik, nem-szteroid gyulladáscsökkentő. A meloxicám egyszeri adagban történő alkalmazása után a szuszpenzió esetében 2 órán belül, a szájon keresztül alkalmazott szilárd gyógyszerformák (kapszula és tabletták) esetében pedig 5-6 órán belül eléri a maximális plazmaszintet. A meloxicám túlnyomóan metabolitok formájában ürül ki a szervezetből és egyenlő mértékben fordul elő a vizeletben és a székletben. Káros mellékhatásai közt említhetjük a fejfájást, kiütést, az emésztőrendszeri mérgezést és súlyosabb esetben a vérzést. A többi NSAID-hoz hasonlóan szintén fokozhatja a szívroham és sztrók esélyeit, valamint súlyos vesekárosodást is okozhat [57]. Sárga porként jelenik meg szobahőmérsékleten. Rosszul oldódik vízben. A méréseimben az Egis gyógyszergyár által forgalmazott 99% tisztaságú meloxicám hatóanyagot alkalmaztam, tablettába préselve, melyben a részecskék átmérőjének irodalmi értéke $D_{0,5}=3,78\ \mu\text{m}$ [58] [59].

5.2.1.3. Nifluminsav (2-[[3-(trifluorometil)fenil] amino] -3-piridinekorboxil sav)

A nikotinsav-származék nifluminsav, nem-szteroid gyulladásgátló, amely gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatását mind a foszfolipidáz-A2, mind a COX-2 enzimek gátlásán keresztül fejti ki. A vegyület felezési ideje 2-4 óra. A szervezetből gyorsan, 48 órán belül zömmel a vizeleten keresztül ürül ki. Káros mellékhatása lehet a gyomorégés vagy gyomorfájdalom, hányinger, hasmenés, fejfájás, allergiás reakció, valamint kis mértékben fokozhatja a szívinfarktus vagy sztrók kialakulását [57]. Szobahőmérsékleten halványsárgás színű por, mely vízben nehezen oldódik. Kísérleteim során, a Richter Gedeon Nyrt. által forgalmazott 99%-os tisztaságú nifluminsav részecskéket alkalmaztam préselve, amelyben a részecskék átlagos mérete $D_{0.5}=18,9\ \mu\text{m}$ volt [60] [61] [62].

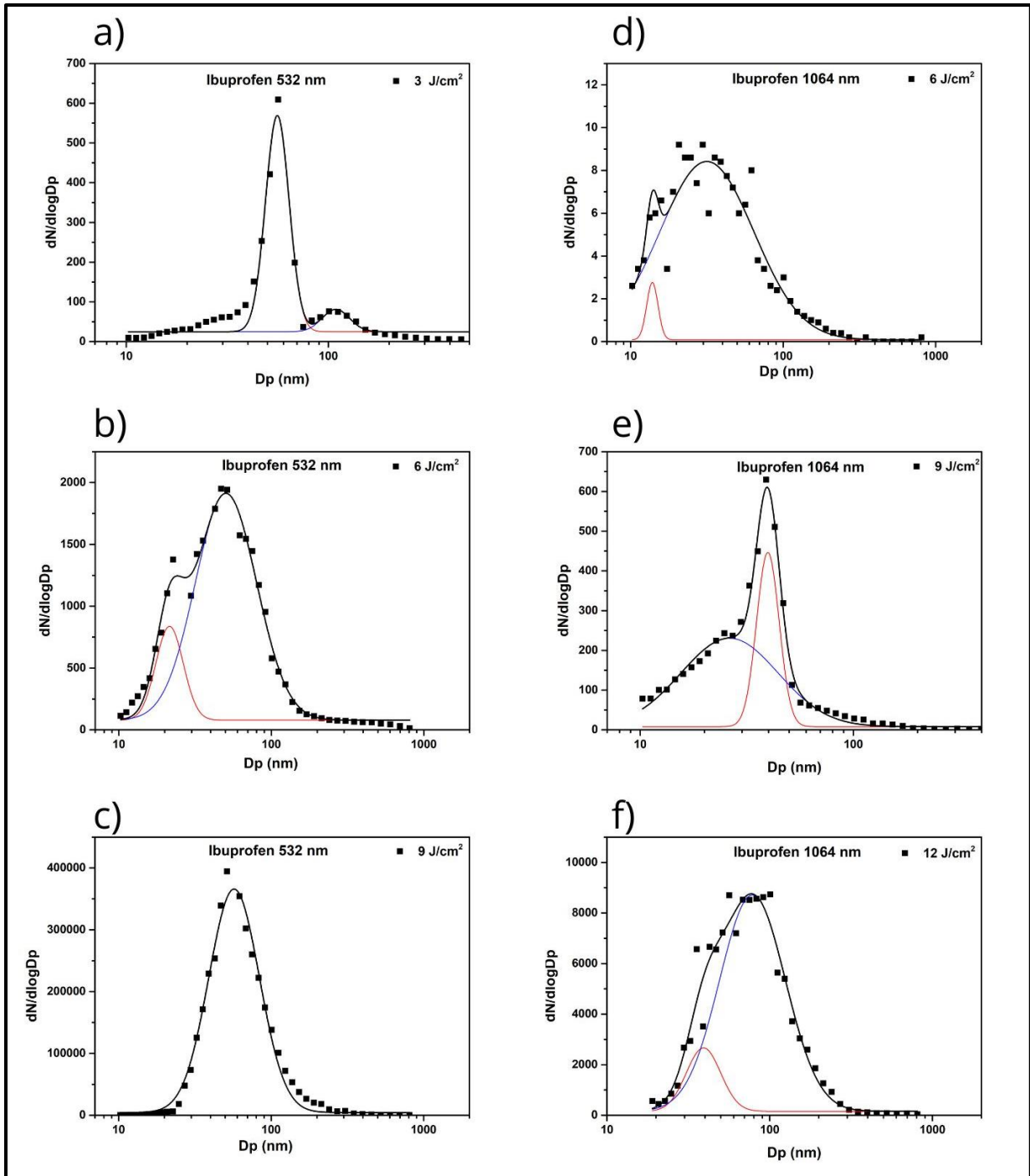
5.2.2. Mérési eredmények

A kutatásban résztvevő munkatársak spektroszkópiai vizsgálatok alapján bizonyították, hogy az általunk létrehozott részecskék 1064 és 532 nm-es hullámhosszúságú lézernyalábok alkalmazása esetén – függetlenül az alkalmazott energiasűrűségek nagyságától – kémiai egyezést mutatnak a kiindulási anyagokkal. Ezzel szemben a KrF excimer lézer UV ($\lambda=248\ \text{nm}$) nyalábjával generált részecskék kémiai szerkezete minden energiasűrűség és gyógyszerhatóanyag esetén sérült, ezért a 248 nm-es gerjesztésű mérések eredményeit a dolgozatban nem mutatom be.

Függetlenül az alkalmazott gerjesztési hullámhossztól és energiasűrűség értékektől, a generált részecskehalmozatok jellemzően $1\ \mu\text{m}$ alatti részecskéket tartalmaztak (21-23. ábra). A különböző gyógyszerhatóanyagok, eltérő energiasűrűségeken és hullámhosszon történő gerjesztése során, a keltett részecskehalmozatok darabszám-koncentrációját, valamint a populációeloszlásának jellemzésére a mért értékekből származtatott TNC, GSD és GMD paramétereket használtam. A különböző, diszkrét méreteken mért darabszám-koncentráció adatok és a mért értékekre illesztett görbék a 21-23. ábrán láthatóak. A kvantitatív jellemzésre használt mennyiségeket a mért adatok szimmetrikus, logaritmikusan normális függvénnyel történő illesztésének segítségével határoztam meg. A méreteloszlás adatok log-normális skálán egy, illetve két módussal illeszthetők. Az ábrákon vékonyabb vonallal láthatóak az adott módusok illesztései, vastagabb vonallal pedig a hozzájuk tartozó kumulatív görbe. Ahol kérdéses volt az illesztés során a módusok száma, ott a nagyobb R^2 értékkel rendelkező illesztést használtam a módusszerkezet meghatározásánál. Az R^2 érték minden egyes

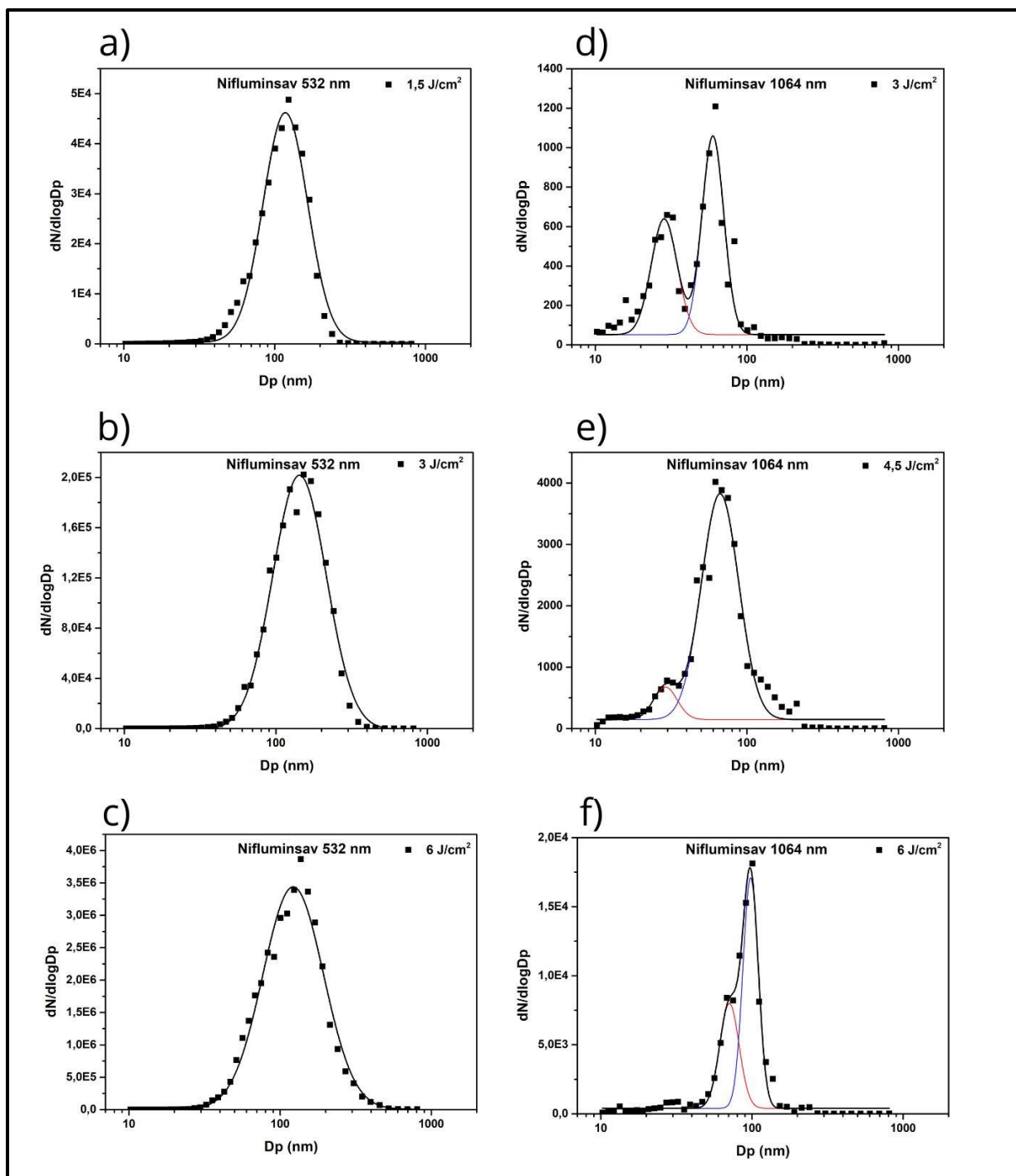
illesztésnél nagyobb volt, mint 0,95. A módus paramétereket (TNC, GSD, GMD) a 4. táblázatban összegeztem. A mért eredményekből egyértelműen megállapítható, hogy az energiasűrűség növelésével a generált részecskehalmaz teljes darabszám-koncentrációja minden minta esetében nő (4. táblázat). A mérési eredmények általánosan igazolták, hogy a pasztillált gyógyszerhatóanyagokból lézeres ablációval keltett részecskehalmaz jellemzően kisebb, mint 1 μm -es karakterisztikus átmérőjű részecskékből áll.

A 21. ábrán jól látható, hogy az ibuprofen módusainak medián középértéke (GMD) mindkét vizsgált hullámhossz esetén és minden energiasűrűség mellett 100 nm alatt van (4. táblázat). 532 nm-es gerjesztés esetén 3 J/cm² és 6 J/cm² energiasűrűség alkalmazásánál bimodális (kétmódusú), míg 9 J/cm² energiasűrűség esetén unimodális (egymódusú) eloszlást tapasztaltam (21. ábra). 1064 nm-es gerjesztés esetén azonban minden alkalmazott energiasűrűség esetén bimodális eloszlást mértem. Az energiasűrűség emelésével, függetlenül az alkalmazott gerjesztési hullámhossztól, a koncentráció növekedését figyelhetjük meg. Függetlenül attól, hogy a mért méreteloszlás spektrum unimodális vagy bimodális eloszlású, 532 nm-es hullámhosszú gerjesztés esetén, minden energiasűrűségnél megfigyelhető egy maximum érték az 50-60 nm-es mérettartományban. Ha a dominánsabb módusokat vizsgáljuk, láthatjuk, hogy mindkét hullámhosszon a módusok maximumértékei az energiasűrűség emelésével az x-tengelyen jobbra tolódnak (nagyobb karakterisztikus méretű részecskék keletkeznek). Az ibuprofen gyógyszerhatóanyagból lézeres ablációval generált részecskehalmaz módus szerkezetének karakterisztikus paramétereit a 4. táblázatban foglaltam össze.



21. ábra: Ibuprofen részecskék méreteloszlása a-c) 532nm-en 3 J/cm², 6 J/cm², 9 J/cm² energiasűrűségen, d-f) 1064 nm-en 6 J/cm², 9 J/cm², 12 J/cm² energiasűrűségen

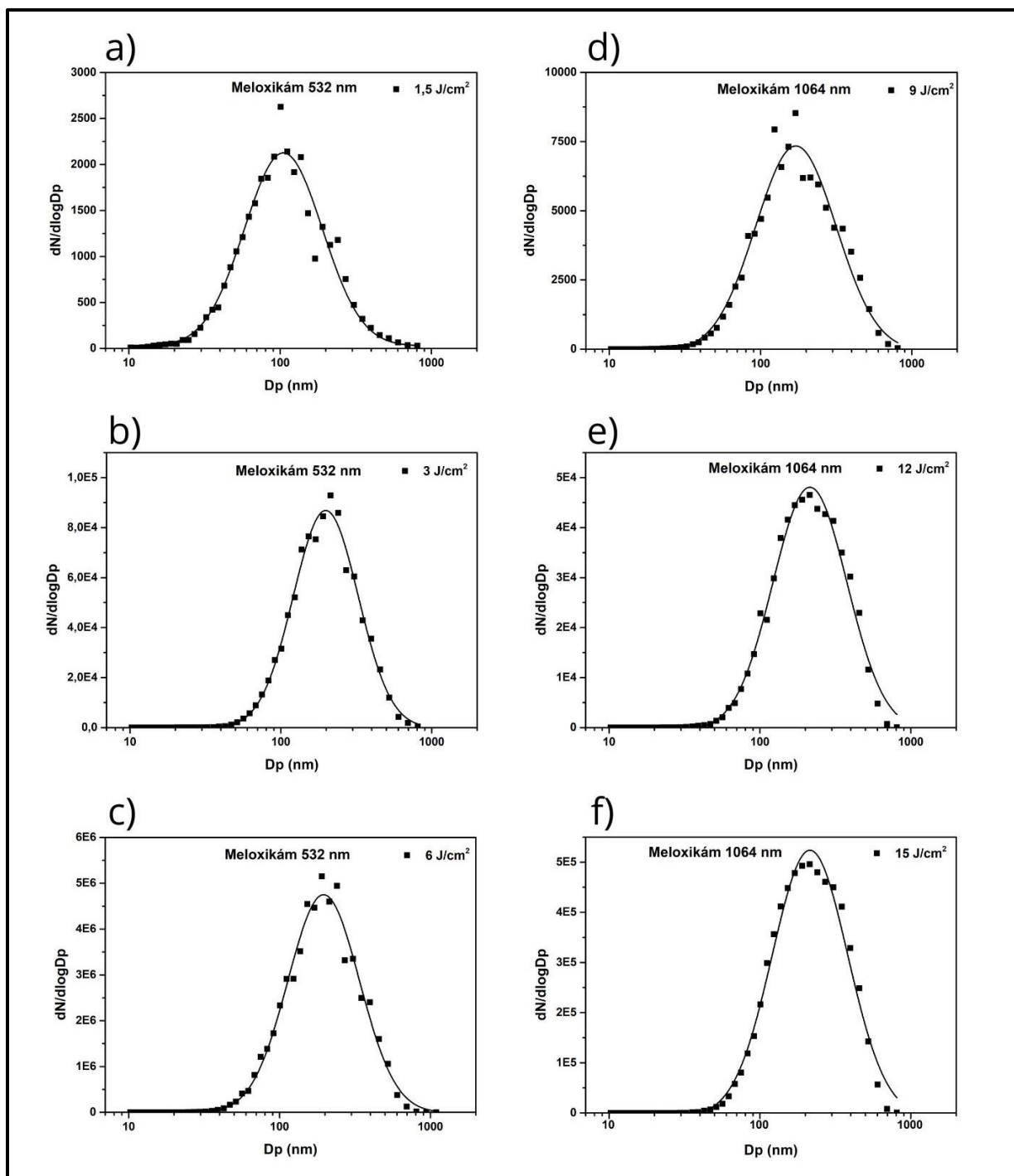
A 22. ábráról leolvasható, hogy a nifluminsav esetében is igaz az az állítás, hogy az energiasűrűség növelésével a teljes darabszám-koncentráció növekedése figyelhető meg.



22. ábra: Nifluminsav részecskék méreteloszlása a-c) 532 nm-en 1,5 J/cm², 3 J/cm², 6 J/cm² energiasűrűsége, d-f) 1064 nm-en 3 J/cm², 4,5 J/cm², 6 J/cm² energiasűrűsége

532 nm-es gerjesztés esetén mindhárom energiasűrűséghez tartozó függvény unimodális eloszlást mutat, melyek GMD értékei 130-170 nm közé esnek. 1064 nm-es gerjesztés esetén azonban minden energiasűrűséghez bimodális eloszlás rendelhető. A

módusok medián értékei (GMD) az energiasűrűség növelésével emelkednek, azaz a populációeloszlásban a nagyobb részecskék válnak dominánssá.



23. ábra: Meloxicám részecskék méreteloszlása a-c) 532 nm-en 1,5 J/cm², 3 J/cm², 6 J/cm² energiasűrűségen, d-f) 1064 nm-en 9 J/cm², 12 J/cm², 15 J/cm² energiasűrűségen

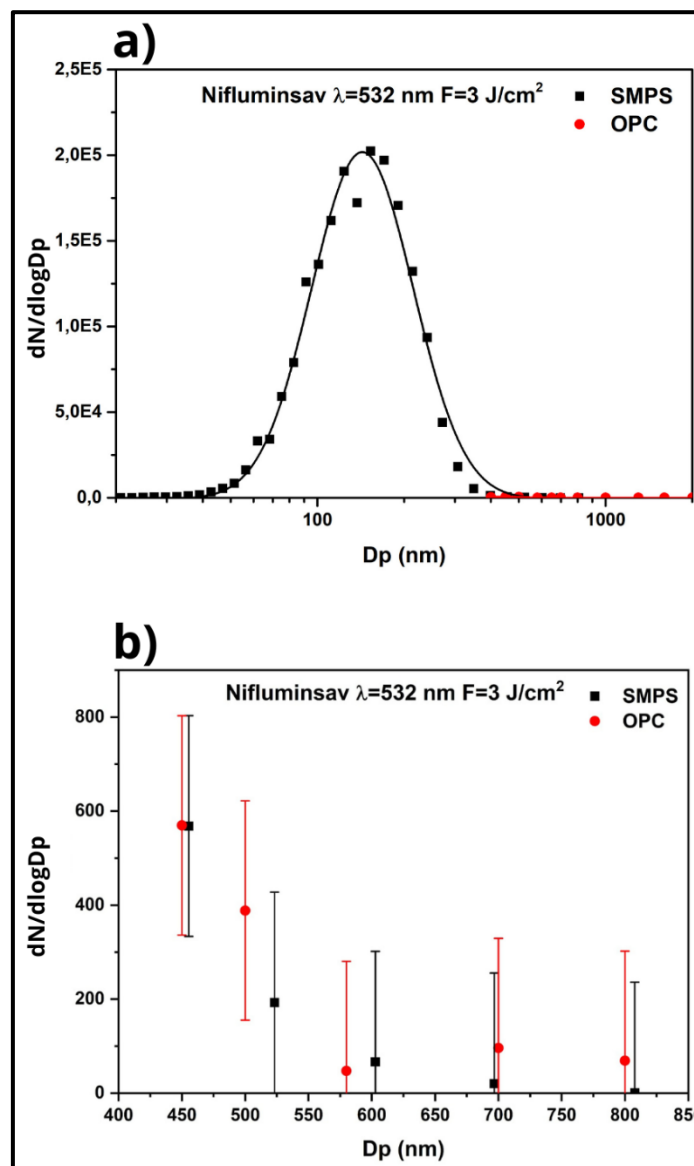
A 23. ábrán a meloxicám gyógyszerhatóanyag pasztilla impulzuslézeres gerjesztésekor keletkező részecskehalmaz, két hullámhosszon és eltérő energiasűrűségek mellett mért méreteloszlás spektruma látható. A meloxicám gyógyszerhatóanyag lézeres gerjesztése esetén

a keletkezett aeroszolhalmaz minden esetben unimodális eloszlást mutat. Itt is megállapítható, hogy az energiasűrűség növelésével nő a keltett részecskék darabszám-koncentrációja. A meloxicám ablálása során detektáltuk a legnagyobb méretű részecskéket, és itt volt a legnagyobb medián középérték is (GMD=214,18 nm).

4. táblázat: A méreteloszlás kvantitatív jellemzésére használt mennyiségek TNC (teljes darabszám-koncentráció), GSD (geometria standard deviáció) és GMD (geometria átlag átmérő) gyógyszerhatóanyagok ablációja során

	GMD	GSD	TNC		GMD	GSD	TNC
Ibuprofen 532 nm				Ibuprofen 1064 nm			
3 J/cm ² módus 1.	57,42	17,44	7,69·10 ⁴	6 J/cm ² módus 1.	13,72	3,54	3,79·10 ²
3 J/cm ² módus 2.	109,09	54,87	3,51·10 ⁴	6 J/cm ² módus 2.	32,82	55,03	3,44·10 ³
6 J/cm ² módus 1.	23,36	11,02	2,22·10 ⁵	9 J/cm ² módus 1.	39,77	11,57	3,89·10 ⁴
6 J/cm ² módus 2.	50,34	58,51	5,86·10 ⁵	9 J/cm ² módus 2.	26,35	36,19	7,37·10 ⁴
9 J/cm ²	58,38	55,51	8,92·10 ⁷	12 J/cm ² módus 1.	41,55	27,68	7,12·10 ⁵
				12 J/cm ² módus 2.	78,93	90,25	2,89·10 ⁶
Nifluminsav 532 nm				Nifluminsav 1064 nm			
1,5 J/cm ²	117,8	97,84	9,27·10 ⁶	3 J/cm ² módus 1.	28,61	13,95	1,35·10 ⁵
3 J/cm ²	143,52	142,22	4,67·10 ⁷	3 J/cm ² módus 2.	59,67	23,99	1,66·10 ⁵
6 J/cm ²	122,41	139,96	9,14·10 ⁸	4,5 J/cm ² módus 1.	28,61	12,01	2,17·10 ⁵
				4,5 J/cm ² módus 2.	66,96	49,8	7,88·10 ⁵
				6 J/cm ² módus 1.	70,73	25,42	1,03·10 ⁶
				6 J/cm ² módus 2.	97,76	27,51	1,52·10 ⁶
Meloxicám 532 nm				Meloxicám 1064 nm			
1,5 J/cm ²	106,14	157,22	7,30·10 ⁵	9 J/cm ²	171,05	267,51	2,54·10 ⁶
3 J/cm ²	198,35	243,86	2,46·10 ⁷	12 J/cm ²	214,18	305,02	1,53·10 ⁷
6 J/cm ²	196,19	269,44	1,38·10 ⁹	15 J/cm ²	214,18	310,82	1,68·10 ⁸

Az OPC-vel párhuzamosan végzett mérések eredményei igazolták, hogy minden vizsgált gyógyszerhatóanyag esetén, függetlenül a gerjesztés hullámhosszától és az alkalmazott energiasűrűségtől, a generált részecskehalmoz nem tartalmaz $1\text{ }\mu\text{m}$ -nél nagyobb részecskéket (24.a ábra). A két mérőműszer átfedő mérettartományában (350-1084 nm) felvett adatok kielemzésével pedig megállapítottam, hogy a mérési módszerek közötti különbségek ellenére, a mért adatok átfedése a mérőműszerek kumulatív hibahatárán belül van (24.b ábra).



24. ábra: a) Nifluminsav részecskék méreteloszlásának összehasonlítása OPC és SMPS mérőműszerekkel, b) az átfedő mérettartomány nagyítva látható a szórás feltüntetésével

Minden mérési beállítás esetén egyezést mutatott a 2 műszer eredménye, így erről az összehasonlításról a dolgozatban csak ezt az egy reprezentatív példát mutatom be.

5.2.3. Összefoglalás

Három gyógyszerhatóanyag, ibuprofen, meloxicám, nifluminsav lézeres ablátumának mikrofizikai jellemzését végeztem el, eltérő hullámhosszú gerjesztések és különböző energiasűrűségek alkalmazása mellett. A spektroszkópiai vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a generált részecskék 1064 nm és 532 nm-en kémiai egyezést mutatnak a kiindulási anyagokkal, az energiasűrűségek nagyságától függetlenül, míg 248 nm-en minden energiasűrűség és gyógyszerhatóanyag esetén sérült az ablált részecskék szerkezete a kiindulási anyagéhoz képest [16].

A generált részecskehalmozatok darabszám-koncentrációjának és méreteloszlás spektrumának meghatározására két különböző mérési elven működő, részben átfedő mérettartománnyal rendelkező, mérőműszert alkalmaztam. A mérési eredmények igazolták, hogy a több mikrométeres (ibuprofen $d=31\ \mu\text{m}$, meloxicám $d=7,6\ \mu\text{m}$, nifluminsav $d=37,8\ \mu\text{m}$) karakterisztikus méretű részecskehalmozatból nagy nyomáson pasztillált tömbi gyógyszerhatóanyag lézeres gerjesztése során keltett részecskék karakterisztikus mérete jellemzően a kisebb, mint $1\ \mu\text{m}$ -es mérettartományba esik. A kiindulási részecskék az inhalábilis, azaz a bronchusokig normális légzési mód mellett reális valószínűséggel belélegezhető részecskeméret-tartományba ($1\ \text{nm}$ -től $10\ \mu\text{m}$ -ig terjedő intervallum), míg a generált részecskék a respirábilis, azaz a légzőhólyagokig is lejutó mérettartományba ($5\ \text{nm}$ -től az $5\ \mu\text{m}$ -es átmérőig terjedő halmazba) esnek [8]. A módszerrel elérhető a gyógyszerhatóanyagok méretének csökkentése úgy, hogy a részecskék szerkezete nem sérül. Továbbá mérésekkel igazoltam, hogy a méreteloszlás mérésére alkalmazott két különböző mérési elvű mérőműszer, az átfedő mérettartományban az egyes mérőműszerek hibahatárán belüli, jó egyezést mutat.

A kísérlet egyik lehetséges folytatásaként az 5.3. fejezetben bemutatott femtoszekundomos lézeres gerjesztést tűztük ki célul, mely még kiegészíthető a gázfázisú közegben történő gerjesztés mellett a folyadék fázisú közegben történő gerjesztéssel is.

5.2.4. Eredmények tézisponyszerű megfogalmazása

Mérési elrendezést állítottam össze, nagy nyomáson pasztillált nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyagok lézeres gerjesztéssel keltett részecskehalmazának méreteloszlás és darabszám-koncentrációjának meghatározására. A lézeres ablációval előállított gyógyszerhatóanyag-részecskék méreteloszlásának vizsgálatára két, eltérő mérési módszert alkalmaztam. A mérési eredmények igazolták, hogy a generált részecskehalmaz részecskéinek mérete jellemzően $<1\mu\text{m}$ (10-450 nm), valamint azt, hogy a két mérőmódszer átfedő mérettartományában a mért adatok a mérési hibahatáron belüli egyezést mutatnak.

5.3. Femtoszekundumos lézeres gerjesztéssel előállított meloxikám gyógyszerhatóanyag részecskék karakterisztikus méretének és méreteloszlás spektrumának vizsgálata

Dolgozatom ezen részében, a Szegedi Tudományegyetem Fény-anyag Kutatócsoport munkatársaival közösen végzett, meloxikám gyógyszerhatóanyag femtoszekundumos (fs) ablációs vizsgálatának eredményeit mutatom be. A fs-os lézeres abláció széles körben alkalmazott eljárás, mely alkalmas a szubmikrométeres méretű részecskék előállítására különféle anyagokból vákuumban, gázban vagy folyadékban. A lézeres ablációval történő nanorészecske képződést már korábbi tanulmányokban is vizsgálták a lézer beállítási paraméterei, a vizsgált anyag tulajdonságai és a környezeti feltételek függvényében. Míg a korábbi kutatások főként fémekre [63] és fémötvözetekre [64] irányultak, az elmúlt évtizedben egyre több tanulmány jelent meg a szerves anyagok lézeres ablációjával történő részecskeképződésről is [65] [66] [67] [68]. A lézeres abláció hatására a vizsgált anyagból kisméretű, jellemzően $<1\mu\text{m}$ karakterisztikus méretű részecskék keletkeznek, melyek pulmonológiai szempontból meghatározó jelentőséggel bírnak. A gyógyszerfejlesztés során egyre több gyógyszert sorolnak be vízben rosszul oldódó kategóriába. A részecskeméret csökkentése által az oldódási sebesség, a transzport folyamatok és a biológiai hasznosulás mértéke javítható. Munkám során a keletkezett részecskehalmoz karakterisztikus méretét és méreteloszlás spektrumát a 22. ábrán vázolt mérési elrendezésben, a 4.1. fejezetben már részletesen ismertetett SMPS mérőműszerrel vizsgáltam.

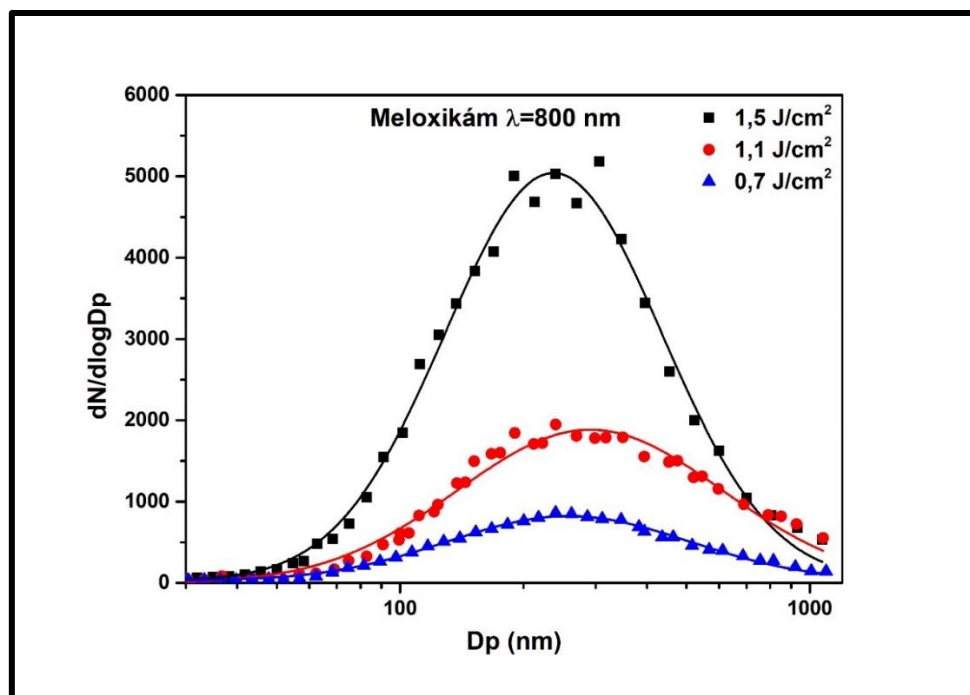
A 22. ábrán látható mérési elrendezésben a gyógyszerhatóanyag-pasztilla ablálásához 800 nm-es hullámhosszú, erősített, 135 fs impulzushosszú titán-zafir lézert (*Spectra-Physics RainbowTM CEP4, Spectra-Physics, USA*) használtam. Az általunk beállított és használt gerjesztési paraméterek a következők voltak: 135 fs impulzusidő, 1-10 Hz közötti ismétlési frekvencia, $0,7\text{--}1,5\text{ J/cm}^2$ energiasűrűség (F). A lézererősítőn áthaladó lézernyalábok egy síktükörről verődnek vissza és egy akromatikus lencsén keresztül fókuszálva jutnak a nagy nyomáson pasztillált meloxikám tabletta felületére.

5.3.1. Vizsgált hatóanyag

A kísérlet során meloxicám (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-benzotiazin-3-karboxamid- 1,1-dioxid) pasztillát vizsgáltunk, az anyag tulajdonságait az 5.2.1.2. fejezetben ismertettem. A vizsgálathoz az Egis gyógyszergyár által forgalmazott meloxicám hatóanyagot használtuk alapanyagul, melyből a SZTE Gyógyszerésztudományi Kar munkatársai készítettek pasztillát. A pasztilla 0,3 g meloxicám porból, 175 MPa nyomáson, hidraulikus prés segítségével készült.

5.3.2. Mérési eredmények

Munkatársaim az ablált részecskéket Raman-spektroszkópiával vizsgálva, bizonyították, hogy a kiindulási anyag és az általunk létrehozott részecskék kémiai szerkezete nem változott meg. Az ablált részecskék méreteloszlás spektrumát a 25. ábra mutatja.



25. ábra: Meloxicám részecskék méreteloszlása 800 nm-es gerjesztés esetén, különböző energiasűrűségeken

Minden beállítás mellett 3 mérési ciklust végeztem, s ezek átlagolt adatai szerepelnek az ábrán. Jól látható, hogy a vizsgált részecskék dominánsan a 100-600 nm közötti tartományba

esnek. Az energiasűrűség növelésével a darabszám-koncentráció növekedése figyelhető meg. A kapott méreteloszlás adatok mindhárom vizsgált energiasűrűség esetén, log-normál skálán, unimodális görbével illeszthetők. A 25. ábráról leolvasható, hogy a meloxikám tabletta ablálása során $1\text{ }\mu\text{m}$ feletti részecskéket minimálisan generáltunk. Az $1\text{ }\mu\text{m}$ -nél nagyobb részecskék méreteloszlásának és darabszám-koncentrációjának pontos meghatározására ebben a mérési sorozatban az OPC mérőműszer nem állt rendelkezésre. A méreteloszlás karakterisztikus jellemzésére ebben a mérési sorozatban is a TNC, GSD és GMD értékeket használtam. A mért adatokból meghatározott paramétereket az 5. táblázatban foglaltam össze.

5. táblázat: Az illesztett függvényből számolt TNC, GSD és GMD értékek meloxikám ablációja során

Energiasűrűség (J/cm^2)	GMD	GSD	TNC
Meloxikám, 800 nm-es gerjesztés			
1,5	236,41	372,39	$1,66 \cdot 10^7$
1,1	291,19	575,43	$7,27 \cdot 10^6$
0,7	259,51	492,43	$3,12 \cdot 10^6$

5.3.3. Összefoglalás

Meloxikám gyógyszerhatóanyag pasztillált formáját 800 nm-es hullámhosszú és 135 fs-os impulzus szélességű gerjesztéssel, három eltérő energiasűrűség mellett gerjesztettük. A különböző energiasűrűség mellett felvett méreteloszlás spektrumok minden esetben unimodális eloszlással jellemezhetők. A mérési eredmények igazolták, hogy a generált részecskehalmoz döntően $<1\text{ }\mu\text{m}$ karakterisztikus mérettel rendelkező részecskékből áll. Mivel a generált részecskék az 5 nm-5 μm -ig terjedő respirábilis, azaz légzőhólyagokig lejutó mérettartományba esnek, így elmondható, hogy az alkalmazott technika alkalmassá teheti a különböző gyógyszerhatóanyagok inhaláció útján történő nagy hatékonyságú bejuttatását a szervezetbe. Igazoltam továbbá, hogy az energiasűrűség változtatásával a generált részecskehalmoz méreteloszlásának karakterisztikus jellemzői szintén változtathatók és hogy az alkalmazott energiasűrűség növelésével a teljes darabszám-koncentráció emelkedése figyelhető meg.

Mivel a femtoszekundumos gerjesztés sikeres volt, így terveink között szerepel az 5.2. fejezetben bemutatott másik két gyógyszerhatóanyag-pasztilla, az ibuprofen és nifluminsav, fs-os lézeres ablációs vizsgálata.

5.3.4. Eredmények tézisponyszerű megfogalmazása

Az általam tervezett méreteloszlás mérésére szolgáló elrendezésben, a pulmonológiai szempontból kiemelt fontosságú $1\ \mu\text{m}$ alatti mérettartományban vizsgáltam pasztillált gyógyszerhatóanyagból lézeres ablációval keltett részecskehalmaz darabszám-koncentrációját és méreteloszlását. A mérések eredményeivel igazoltam, hogy a generált részecskék a $<1\ \mu\text{m}$, jellemzően a 100-600 nm-es, mérettartományba esnek. Igazoltam továbbá, hogy az általam felvett méreteloszlás spektrumokra minden alkalmazott energiasűrűség esetén logaritmikusan normális eloszlás-függvény illeszthető, melynek paraméterei függenek az energiasűrűség értékektől.

5.4. Fogászati kezelések során használt orvostechnikai eszközök által keltett részecskehalmazok darabszám-koncentrációjának és méreteloszlásának összehasonlító vizsgálata

Az aeroszolképződéssel járó orvosi beavatkozások a COVID-19 járvány kitörését követően a vírusterjedéshez tartozó kockázatok miatt kerültek a tudományos érdeklődés homlokterébe. A járvány kitörését követően több aeroszolbiztonsági előírást is életbe léptettek. A fogászati kezelések mindennapi gyakorlatában alkalmazott fűrőfejek és fogköeltávolító eszközök hűtése vízbefúvással történik. A COVID-19 koronavírus lipid burokkal rendelkező, egyszálú RNS-vírus, mely emberről emberre cseppfertőzéssel terjed. A fogászati beavatkozás során az orvos és a beteg közt tipikusan kisebb, mint 0,5 m a távolság. Ezt figyelembe véve és tekintettel arra, hogy ezek a beavatkozások jelentős aeroszolképződéssel járnak, a SARS-CoV-2 fertőződés szempontjából kiemelt rizikófaktort jelentenek [69]. A COVID-19 járvány kitörése óta egyre hangsúlyosabb szerepet kapnak a fogászati kezelés során generálódó aeroszolrészecskék kontrollálására szolgáló eszközök. A járvány kitörése előtt empirikus adatok nem álltak rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a kezelés során milyen koncentrációjú aeroszol keletkezik és a keletkezett halmaz koncentrációját milyen hatékonyan csökkentik az aeroszolszabályzó rendszerek. Ajánlások már történtek a fogászati elszívó (HVE – *high volume evacuator*) használatára, de annak tényleges hatékonyságát mérésekkel nem támasztották alá [70] [71] [72]. A dolgozat ezen részében, a fogászati fűrőfejek és a fogkö eltávolításhoz használt eszközök által keltett aeroszolhalmazok darabszám-koncentráció és méreteloszlás spektrumának vizsgálatára alkalmazott mérési elrendezést és a mérési eredményeket fogom ismertetni.

5.4.1. Aeroszol generálás és mérési módszerek

A fogászati beavatkozások során keltett aeroszokok elsődleges forrása a fűrőfej és a fogkö-eltávolító berendezés turbinájának hűtésére szolgáló vízpermet [73]. A levegőben eloszlatott vízpermetaeroszol közvetlenül a fúvókáról vagy a páciens intraorális, azaz szájon belüli szöveteiről visszaverődve kerülhet a beavatkozás során a beteg és a kezelő orvos közötti kritikus zónába. A méréseket két reprezentatív beállítás, az alsó és a felső fogsor elülső fogain, a fogászati kezelések során szokványos beállítások mellett végeztük. A két beállításnál vagy a

turbina (fogászati fúrófej) vagy a fogkő eltávolítására alkalmazott, ún. depurátor által keltett részecskehalmozat vizsgáltam. A részecskeforrások kritikus zónában keltett darabszám-koncentrációját és méreteloszlását minden esetben fogászati nyálelszívó berendezés mellett, illetve egyes beállítások esetén HVE vagy speciális aeroszol elszívó (AE – *aerosol exhaustor*) alkalmazása esetén vizsgáltam. A különböző mérési beállításokat a 6. táblázatban foglaltam össze. A turbina esetében azért volt szükség kétféle beállításra, mert a turbina használata során, azt forgatva, több irányból történik a fúrás, így két végpontot vettünk alapul. Az egyik, amikor először a nyálkahártyának vagy fognak ütközik a vízpermet (IS, lefelé), a másik, amikor pedig közvetlen a levegőbe kerül, akadály nélkül (DS, felfelé). A depurátor esetében azonban a használat során mindig a fog nyaki része felé irányul a permet, ott nem volt szükség két beállításra.

6. táblázat: A mérések során alkalmazott beállítások, valamint a generáló- és elszívórendszerek konfigurációi

	Turbina/depurátor iránya	Fogászati elszívó (HVE)	Részecske elszívó (AE)	Nyálszívó (SE)
IS-HVE	lefelé	✓		✓
IS-AE	lefelé		✓	✓
DS-HVE	felfelé	✓		✓
DS-AE	felfelé		✓	✓
US-HVE	lefelé	✓		✓
US-AE	lefelé		✓	✓

5.4.1.1. Turbina

A kísérletünk során használt turbina a megfelelő hűtés elérése érdekében, 4 nyílason juttat ki vízpermetet, egészen a fúró hegyéig. A turbina előtt egy kompresszor van, ami a megfelelő levegőáramot biztosítja. A műszerben két egymás melletti csövön áramlik a

kompresszor által továbbított, sűrített levegő és a víz. Ez a víz-levegő elegy az általunk megválasztott beállítás alapján továbbítódik a kézidarabba (*Gentle Silence, KaVo Dental, Németország*) [74]. A méréseket a beavatkozások során tipikusan alkalmazott 3250 Hz (195000 rpm) és 5 bar kompresszor nyomás mellett végeztük.



26. ábra: Turbina (*Gentle Silence, KaVo Dental, Németország*), (ábra forrása: <https://www.avtecdental.com/>)

5.4.1.2. Depurátor (Ultrasonic scaler)

A műszer (*Woodpecker UDS K-LED, Woodpecker, Kína*) elsősorban a fogak tisztítására alkalmazható, valamint a fogbetegségek megelőzésének és kezelésének eszköze. Az automatikus frekvenciakövetésnek köszönhetően a berendezés egyenletesen, s mindig a megfelelő frekvencián működik [75].



27. ábra: Depurátor (*Woodpecker UDS K-LED, Woodpecker, Kína*), (ábra forrása: <https://amerdental.com/>)

5.4.1.3. Fogászati nyálszívó (Saliva ejector)

A nyálszívót a kísérlet során minden beállítás mellett használtuk. Az eszköz biztosítja a fogászati kezelések alatt a tiszta műtési területet, ugyanis segítségével történik a nyál- és a beavatkozás közben keletkező kisebb törmelékek eltávolítása. A nyálszívót általában J alakúra szokás hajlítani és így kampósan az ajakra akasztható. A szájüregben lévő része a bemeneti oldal, a kimeneti oldal pedig egy rugalmas csövön keresztül pumpához kapcsolódik, mely lehetővé teszi az elszívást.



28. ábra: Nyálszívó, (ábra forrása: <https://www.fogaszbolt.hu/>)

5.4.1.4. Fogászati elszívó (High Volume evacuator)

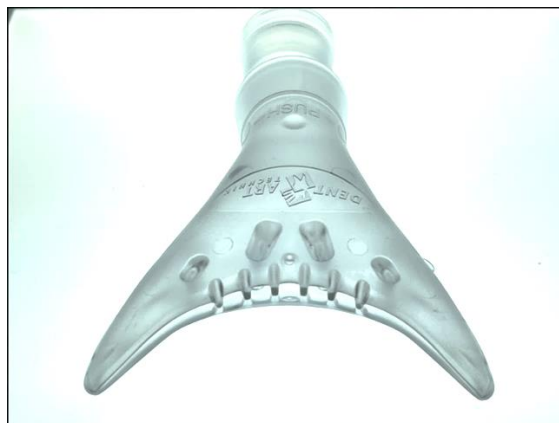
Az általunk használt rendszer (N1, *Dürr Dental*, Németország) része az elszívó motor, mely száraz elszívást használ, azaz egy csőrendszeren keresztül továbbítja az elszívófejhez olyan levegőt, melyet egy szeparátor cseppmentesít. Az elszívófej egy egyszer használatos műanyag profil, amely az elszívórendszerhez illeszthető. Az eszköz hatékony nyál, vér és a mikrorészecskék elszívását tekintve.



29. ábra: Egyszer használatos, műanyag fogászati elszívófej, (ábra forrása: <https://cargus.com/>)

5.4.1.5. Részecske elszívó (Aerosol exhaustor)

Az elszívófej (DentArt Technik, Magyarország) a legtöbb fogászati exhaustor típusra csatlakoztatható. A szájterpeszre való rögzítésnek köszönhetően, biztosítja a beavatkozás során a könnyű hozzáférhetőséget a fogorvos számára a kezelt felülethez. Használata redukálja a fogászati kezelés során keletkező aeroszol mennyiséget [76].



30. ábra: Részecske elszívó, (ábra forrása: <https://dentarttechnik.hu/>)

5.4.1.6. Mérési elrendezés

A méréseinket egy általános paraméterekkel rendelkező, 1 ablakos és 1 ajtós fogászati rendelőben ($4,15 \times 2,6$ m) végeztük. A beteg szimulálására egy oktató (Mannequin) fantomfejet használtunk, fekvő pozícióban. Nemzetközi szakirodalom alapján 25-33 cm közé esik a fogászati beavatkozás során ajánlott páciens és orvos közötti munkatávolság [77]. Az orvos által viselt védőfelszerelés csökkentheti a látási viszonyokat, így az ilyen felszerelésben folytatott munkavégzés során a Mannequin fejtől maximálisan 20 cm-es távolság ajánlott. A kísérlet során vizsgált fogászati eszközök által generált vízcseppek darabszám-koncentrációját SMPS-sel határoztam meg. A műszer a 4.1.1. fejezetben ismertetett módon, 1 nm és 1 μ m közötti tartományban tud mérni. A vizsgálni kívánt mérettartományt a megfelelő impaktor választással és ezáltal a megfelelő térfogatárammal, valamint a mérési idő változtatásával lehet módosítani. Az általam használt beállítás mellett, méréseim során az 1,02-982,2 nm-es tartományt vizsgáltam, és egy mérési ciklus 326 s volt. A spektrométert egy 93,5 cm magas asztalon helyeztük el, ezáltal a mérőműszer mintavevő csőve a Mannequin fej felett 20 cm-rel helyezkedett el. Mind a turbina, mind az ultrahangos fogköeltávolító esetében is egy olyan

eszköz-tartó berendezést használtunk, mely lehetővé tette az eszközök fix pozícióban tartását és a mérések reprodukálhatóságát. A 31. ábrán látható a mérési elrendezés.

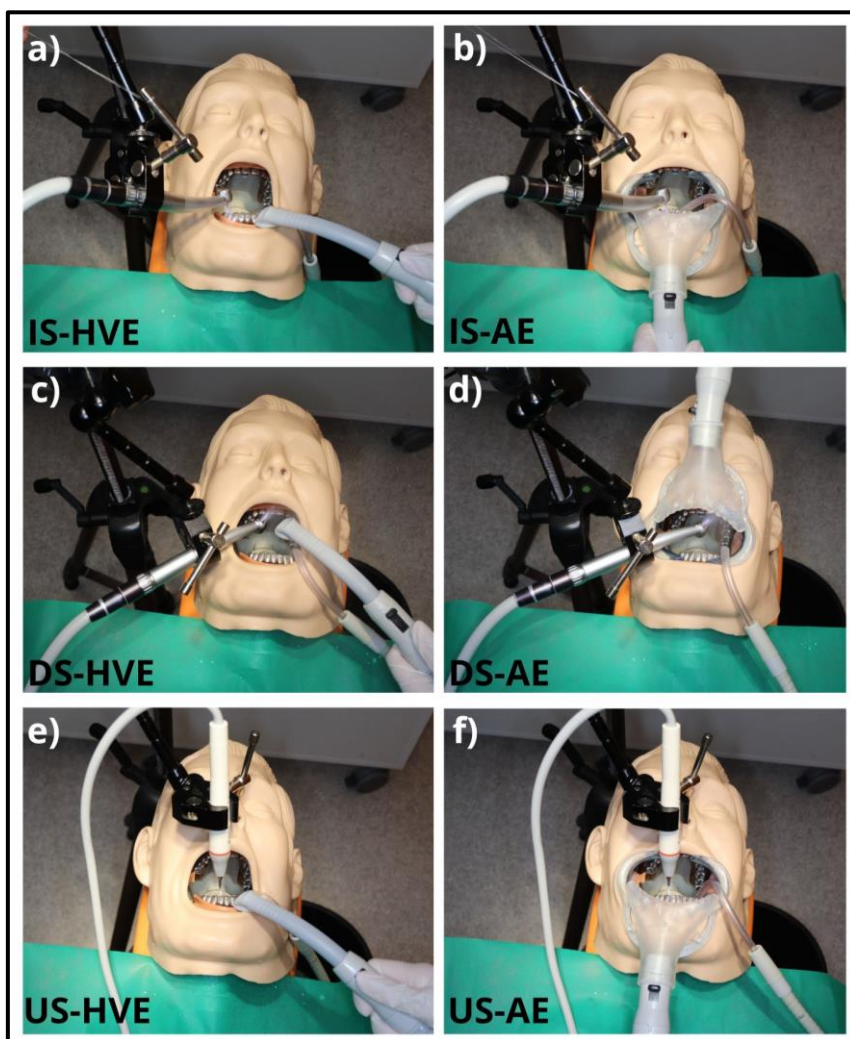


31. ábra: Az általunk használt mérési elrendezés az orvosi rendelőben

5.4.2. Mérési eredmények

A kísérleteket a 6. táblázatban leírt konfigurációkban és az 5.4.1.6 fejezetben ismertetett mérési elrendezésben valósítottam meg. A különböző beállításokat és mérőeszköz konfigurációkat a 32. ábra mutatja. A mérések során alkalmazott beállítások mellett, egy teljes méreteloszlás spektrum felvételéhez 326 s szükséges. A mérések reprodukálhatóságának növelése és a tranziens jelenségek kiküszöbölése érdekében 3 egymást követő és a kezdeti tranziens jelenségeket nem tartalmazó spektrum átlagát használtam a mérések eredményének kiértékelésénél. A mérés előtt a fogászati rendelőben szellőztetés történt, majd 12 órán keresztül légtisztítás (AC3256/20, Philips) zajlott. Első mérésként háttérmérést végeztem, majd ezt követték a 32. ábrán bemutatott beállítások. A különböző beállítások mérése közt, minden

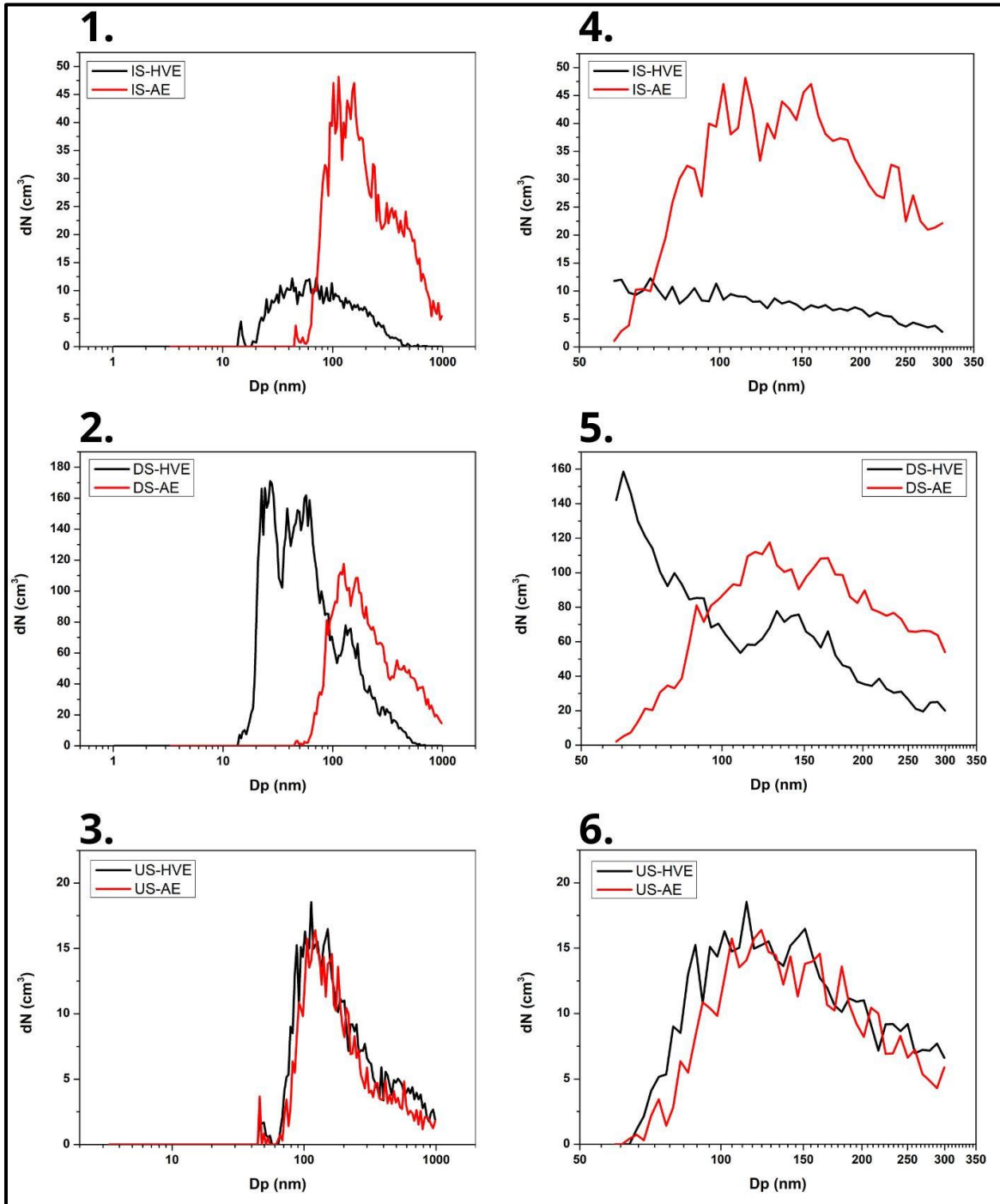
esetben szellőztettünk (3 mérési ciklusig) nyitott ablak és ajtó mellett, azzal a kiegészítéssel, hogy egy ventilátort is működtettünk a szellőztetés irányába fordítva.



32. ábra a) fűrőfej lefele irányítva+high volume evacuator, b) fűrőfej lefelé irányítva+ aerosol exhaustor, c) fűrőfej felfelé irányítva+high volume evacuator, d) fűrőfej felfelé irányítva+ aerosol exhaustor, e) fogkő eltávolító+high volume evacuator, f) fogkő eltávolító+aerosol exhaustor

A különböző beállításokhoz és műszer konfigurációkhoz tartozó méreteloszlás spektrumokat a 33. ábra szemlélteti. A mért darabszám-koncentráció adatokat két mérettartományban külön-külön elemeztem. Elsőként meghatároztam a TNC-t a mérőműszer teljes mérettartományában, azaz 1,02-982,2 nm között, valamint vizsgáltam a 60-300 nm-es szakaszt (TNC₆₀₋₃₀₀). Az utóbbi mérettartomány azért kapott külön kiemelt figyelmet, mert a szakirodalomban ez a mérettartomány a vírusterjedés kockázata szempontjából kiemelt jelentőséggel bír [78]. A vírus akár 3 órán keresztül is élet- és fertőzőképes maradhat [28], ezért

javasolt a 10-15 perces szellőztetés 2 páciens kezelése között [79]. Az általam használt részecskeszámláló előre kiosztott mérési csatornákkal rendelkezik, így az irodalomban szereplő, vírusterjedés szempontjából releváns mérettartományt (60-300 nm) a kiosztott csatornák által, 59,4-299,6 nm-en tudtam vizsgálni. Az eredményeket a 33. ábra szemlélteti.



33. ábra: Az általam használt beállítások méreteloszlás spektrumai a teljes, illetve a 60-300 nm-es intervallumon

A 33. ábra első és negyedik diagramján látszódik, hogy a fúrófejet lefele irányítva, HVE használatával (IS-HVE), a többi beállításhoz képest sokkal kisebb teljes darabszám-koncentrációt mértem, és a részecskék mérete is kisebb. Ellenben, ha csak AE-t használunk (IS-AE), akkor a koncentráció sokkal nagyobb és a görbe eltolódik a vízszintes tengelyen jobbra, azaz nagyobb részecskéket detektálunk. Ez azt jelenti, hogy AE használata mellett nagyobb karakterisztikus méretű részecskéket mértünk.

Ha a fúrófejet felfelé irányítjuk és használjuk az aeroszol elszívót (DS-HVE), akkor a kisebb részecskék darabszám-koncentrációja magasabb és a nagyobb részecskék koncentrációja jóval kisebb, mintha csak az AE-t (DS-AE) használjuk. Abban az esetben, amikor csak AE-t használunk, nem keletkezik vagy csak nagyon minimális számú kisméretű részecske mérhető, viszont a vízszintes tengelyen a jobbra tolódás itt is egyértelműen megfigyelhető.

Az ultrahangos fogköeltávolító berendezés esetén számottevő különbség nincs a két használt módszer között. Jó közelítéssel ott is felfedezhető, hogy HVE nélkül (US-AE) a görbe a vízszintes tengelyen minimálisan jobbra tolódik el.

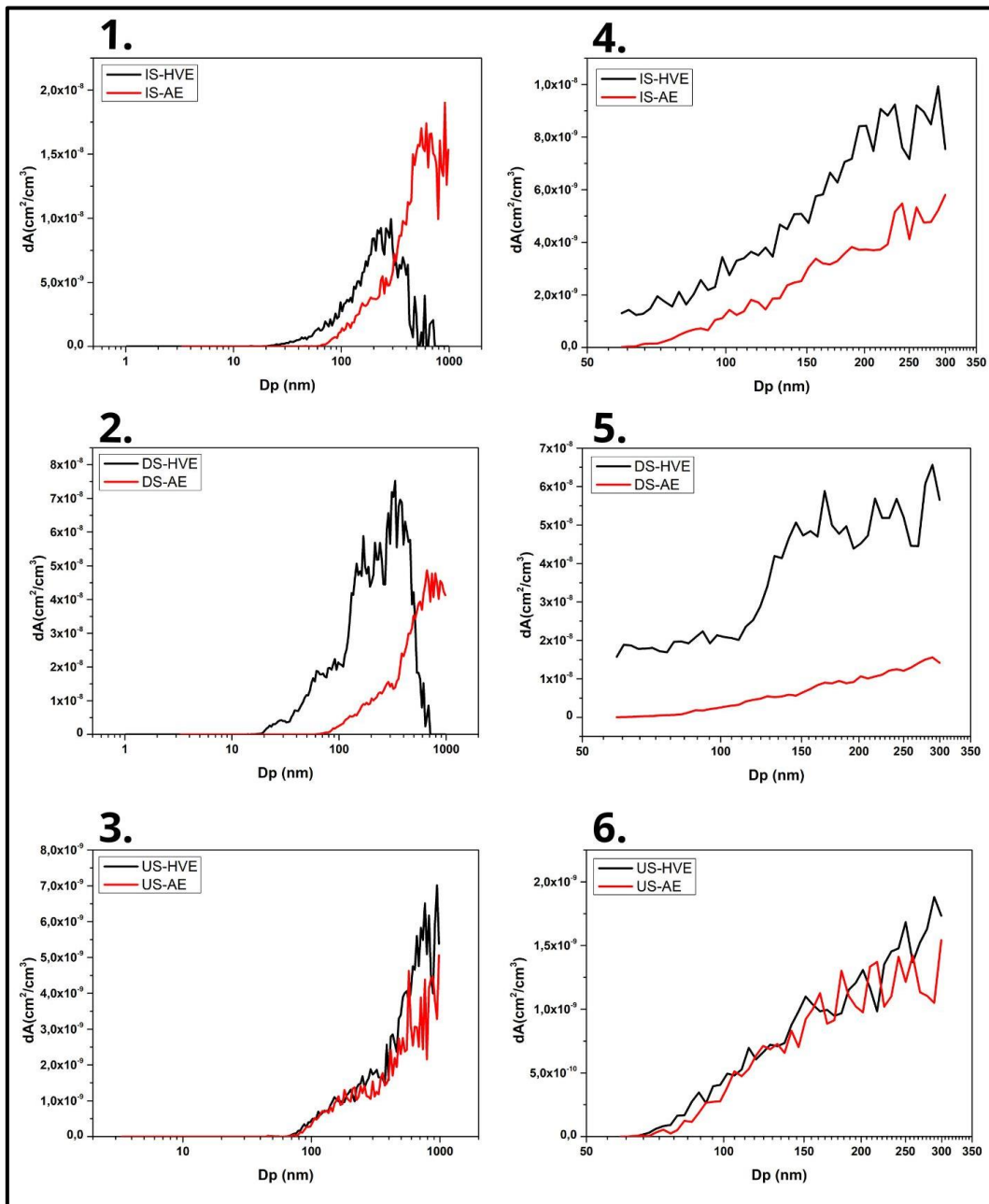
7. táblázat: Az általam használt beállítások mellett mért TNC és TNC_{60-300} , TAC és TAC_{60-300} értékek

Beállítás	TNC ($1/\text{cm}^3$)	TNC_{60-300} ($1/\text{cm}^3$)	TAC (cm^2/cm^3)	TAC_{60-300} (cm^2/cm^3)
Háttér mérés	697	243	$1,2 \cdot 10^{-7}$	$7,05 \cdot 10^{-6}$
IS-HVE	626	352	$3,14 \cdot 10^{-7}$	$2,25 \cdot 10^{-7}$
IS-AE	1951	878	$6,73 \cdot 10^{-7}$	$4,93 \cdot 10^{-7}$
DS-HVE	7680	3086	$2,83 \cdot 10^{-6}$	$1,66 \cdot 10^{-6}$
DS-AE	4742	2188	$2,05 \cdot 10^{-6}$	$1,28 \cdot 10^{-6}$
US-HVE	621	245	$2 \cdot 10^{-7}$	$1,46 \cdot 10^{-7}$
US-AE	510	193	$1,5 \cdot 10^{-7}$	$1,05 \cdot 10^{-7}$

A generált részecskehalmaz teljes darabszám-koncentrációját a mérőműszer teljes- és a szűkített mérettartományára (TNC_{60-300}) vonatkozóan a 7. táblázatban foglaltam össze. Gömb

alakú részecskéket feltételezve a műszer által mért adatokból kiszámoltam a teljes felületi koncentráció (TAC – *Total Area Concentration*) a következő módon. A mérőműszer által mért részecskeátmérőkből a sugár (r) egyszerűen meghatározható ($r=d/2$). A részecskéket gömb alakúnak feltételezzük, így a következő, 10. egyenlet alapján kiszámoltam a felszínt (A):

$$A = 4 * r^2 * \pi \quad [cm^2], \quad (10)$$



34. ábra: Az általam használt beállítások mellett mért felület-koncentráció diagramok a teljes-, illetve a 60-300 nm-es intervallumon

A cm^2 -ben kapott eredményt megszoroztam a műszer által mért dN ($1/\text{cm}^3$) értékkel, így megkaptam a dA (cm^2/cm^3)-t. A dA értékeket ábrázoltam (34. ábra), végül a dA értékeket összegezve megkaptam a TAC-t. Ha a TNC és TAC (33. és 34.) ábrákat összehasonlítjuk, jól látható, hogy a felület-koncentráció eloszlása a nagyobb méretű részecskék irányába tolódik el. Ez a jelenség egyszerűen magyarázható az átmérő-felület közötti dimenzió váltással. A felület négyzetesen arányos a részecskék sugarával, ezért nagyobb sugarú részecskék jelenléte nagy mértékben növeli a felület-koncentrációt.

5.4.3. Összefoglalás

A fent ismertetett kísérletekben, a fogászati kezelések során képződött víz részecskehalmozat karakterizálását végeztem az SMPS mérőműszer teljes mérési tartományában és kifejezetten a vírusterjedés szempontjából releváns tartományban. Vizsgálataim a különböző beállítású (közvetlen és közvetett) turbina és depurátor működése közben generált víz részecskehalmozat darabszám-koncentrációjának és méreteloszlásának vizsgálatára korlátozódtak. A fogászati műszer típusa és beállításának módja valóban kulcsfontosságú tényező volt az aeroszolképződésben. A legkevesebb aeroszolt a fogköeltávolító berendezés termelte, ezt követte a közvetett, majd a közvetlen módon irányított turbina. A vizsgálat elsődleges célja annak meghatározása volt, hogy a különböző beállítások mellett keltett részecskehalmozat a fogászati gyakorlatban alkalmazott exhaustorok milyen mértékben képesek szűrni. Abban az esetben, amikor a fűrófejet lefelé irányítottuk, a fogászati elszívó (HVE) bizonyult jobb hatásfokú elszívónak. Amikor a turbinát felfelé irányítva használtuk, a részecske elszívó (AE) használata mellett detektáltunk kevesebb részecskét. A depurátor használata során számottevő különbség nem figyelhető meg a két elszívó hatásfoka között, minimálisan a részecske elszívó (AE) használatával értünk el jobb eredményt.

A jövőben, etikai engedély birtokában, célunk a méréseket valós, fogászati beavatkozás közben is elvégezni. Ezáltal valós képet kaphatunk, hogy a páciensek kezelése közben a különböző fogászati műszerek használata közben milyen méretű részecskék keletkeznek.

5.4.4. Eredmények tézispontszerű megfogalmazása

Mérési elrendezést állítottam össze fogászati kezelések során használt fűrófej és fogköeltávolító berendezés turbinájának hűtésére szolgáló vízpermet méreteloszlás és darabszám-

koncentrációjának vizsgálatára az 1 mikrométer alatti és a SARS-CoV-2 vírusterjedés szempontjából releváns 60-300 nm-es mérettartományban. A mérési eredményekkel igazoltam, hogy a vizsgált fizikai paraméterek függenek az elszívó fejek típusától és azok beállításának módjától. A legkevesebb aeroszolt a fogkőeltávolító berendezés termelte, míg a legtöbb aeroszol a közvetlen módon irányított turbina használata közben keletkezett. A kísérleti eredmények igazolták, hogy a lefelé irányított fűrófej használata közben a fogászati elszívó, míg a felfelé irányított fűrófej esetén a részecske elszívó bizonyult hatékonyabbnak. A fogkőeltávolító berendezés esetén a két elszívó hatásfoka közt jelentős eltérést nem tapasztaltunk.

6. Összefoglalás

Az aeroszol kifejezés a gázfázisú közegben elosztatott szilárd vagy folyékony részecskék halmazára utal. Az aeroszol részecske egyik legfontosabb tulajdonsága a mérete. A légköri aeroszol részecskék mérete széles skálán, néhány nanométertől akár 100 mikrométerig is terjedhet. A részecskeméret befolyásolja a belélegzett aeroszol mellékhatásait is, mint például a légzőszervi egészségkárosodást vagy a különböző felületeken való lerakódást. A regionális és globális éghajlatra gyakorolt hatások szintén a részecskemérettől függenek, ezért a részecskeméret-eloszlás mérése fontos a légköri aeroszol eredetének és hatásainak megértéséhez. Az aeroszol részecskék klimatikus hatása több szempontból is összetett, ugyanis van direkt- és indirekt-, hűtő- és fűtő hatásuk is. A részecskék a direkt hatásukat a fénysugárzás szórásán és elnyelésén, indirekt hatásukat pedig a felhőképződésben és az albedó megváltoztatásán keresztül érik el. A részecskék előidézhetik vagy súlyosbíthatják a légzőszervi- és keringési rendszer különböző megbetegedéseit. Ezáltal kialakulhat enyhe légúti elváltozás, allergia, légzésfunkció romlás, nőhet a légzőszervi, szív- és érrendszeri tünetek, tüdőrák kialakulásának és súlyosbodásának kockázata. Arról már többször beszámoltak, hogy a légköri eredetű aeroszolz részecske milyen hatással van a szervezetre, viszont az EU szabványban rögzített PM₁₀-re vonatkozó riasztási küszöbértéket betartva, az egészségügyi kockázat szempontjából rizikósabb PM₁ mérettartomány szervezetre gyakorolt hatásáról kevés tanulmányt találtunk a kísérletünk tervezése során.

A részecskék negatív, szervezetünkre ártalmas tulajdonságait említik legtöbbször a szakirodalomban, viszont a hátrányukat előnyükre is lehet fordítani. Ahogy a bevezetőmben is írtam, a részecskék légzőrendszeri kiülepedése leginkább a méretüktől függ. Megfelelő mérettartományú, azaz nanonizált részecskéket létrehozva olyan gyógyszerek készíthetők, melyek célzottan, s leggyorsabban a légzőrendszer megfelelő régiójában tudják a hatásukat kifejteni.

A COVID-19 kirobbanását követően a jelentős részecskéképződéssel járó egészségügyi beavatkozások korlátozását vezették be a vírusterjedés kockázatának csökkentése céljából. Ilyen korlátozás alá tartoztak a fogászati kezelések is (kivéve a sürgős ellátást igénylő esetek). Egyre több típusú részecske elszívó jelent meg kereskedelmi forgalomban, melyek hatékonyságáról gyakorlati tapasztalat nem állt rendelkezésre.

A doktori értekezésemben különböző forrásból származó aeroszol részecskék karakterizálást végeztem. Az adott méréshez megfelelő mérési elrendezést terveztem és állítottam össze. Megvizsgáltam a városi eredetű aeroszolzrészecskék légzőrendszeri hatását; különböző nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyagok lézeres ablátumának mikrofizikai tulajdonságait; végül a fogászati kezelések során használt eszközök által keltett részecskéket karakterizáltam. Eredményeimet a következő tézispontokban ismertetem.

6.1. Eredmények tézispontszerű megfogalmazása

T1. Városi eredetű aeroszolzrészecskék inhalációja patkánymodellben

Mérési elrendezést állítottam össze városi környezetben gyűjtött aeroszolminta laboratóriumi, kontrollált körülmények közötti, egészséges patkányokon végzett inhalációs vizsgálatához. A mérési elrendezéssel 6 hetes expozíciós idejű kísérletet végeztem. Légzésfunkciós és tüdő-kórszövettani vizsgálatokkal igazoltam, hogy az EU szabványokban rögzített, PM₁₀-re vonatkozó riasztási küszöbérték alatti és városi környezetre jellemző méreteloszlású aeroszol elegyek légúti túlérzékenységet és enyhe légúti gyulladást okoztak felnőtt patkányokban.

T2. Nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyagok lézeres ablátumának mikrofizikai jellemzése

Mérési elrendezést állítottam össze, nagy nyomáson pasztillált nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyagok lézeres gerjesztéssel keltett részecskehalmozásának méreteloszlás és darabszám-koncentrációjának meghatározására. A lézeres ablációval előállított gyógyszerhatóanyag-részecskék méreteloszlásának vizsgálatára két, eltérő mérési módszert alkalmaztam. A mérési eredmények igazolták, hogy a generált részecskehalmozás részecskéinek mérete jellemzően <1 μm (10-450 nm), valamint azt, hogy a két mérőmódszer átfedő mérettartományában a mért adatok a mérési hibahatáron belüli egyezést mutatnak.

T3. Meloxikám gyógyszerhatóanyag femtoszekundomos ablálása során keletkező részecskehalmozás karakterisztikus vizsgálata

Az általam tervezett méreteloszlás mérésére szolgáló elrendezésben, a pulmonológiai szempontból kiemelt fontosságú 1 μm alatti mérettartományban vizsgáltam pasztillált

gyógyszerhatóanyagból lézeres ablációval keltett részecskehalmaz darabszám-koncentrációját és méreteloszlását. A mérések eredményeivel igazoltam, hogy a generált részecskék a $<1\mu\text{m}$, jellemzően a 100-600nm-es mérettartományba esnek. Igazoltam továbbá, hogy az általam felvett méreteloszlás spektrumokra minden alkalmazott energiasűrűség esetén logaritmikusan normális függvény illeszthető, melynek paraméterei függenek az energiasűrűség értékektől.

T4. Fogászati kezelések során használt orvostechnikai eszközök által keltett részecskehalmazok darabszám-koncentrációjának és méreteloszlásának összehasonlító vizsgálata

Mérési elrendezést állítottam össze fogászati kezelések során használt fűrőfej és fogkő-eltávolító berendezés turbinájának hűtésére szolgáló vízpermet méreteloszlás és darabszám-koncentrációjának vizsgálatára a mikrométer alatti és a SARS-CoV-2 vírusterjedés szempontjából releváns 60-300 nm-es mérettartományban. A mérési eredményekkel igazoltam, hogy a vizsgált fizikai paraméterek függenek az elszívó fejek típusától és azok beállításának módjától. A legkevesebb aeroszolt a fogkőeltávolító berendezés termelte, míg a legtöbb aeroszol a közvetlen módon irányított turbina használata közben keletkezett. A kísérleti eredmények igazolták, hogy a lefelé irányított fűrőfej használata közben a fogászati elszívó, míg a felfelé irányított fűrőfej esetén a részecske elszívó bizonyult hatékonyabbnak. A fogkőeltávolító berendezés esetén a két elszívó hatásfoka közt jelentős eltérést nem tapasztaltunk.

7. Summary

The term aerosol refers to a collection of solid or liquid particles dispersed in a gas phase medium. One of the most important properties of an aerosol particle is its size. Atmospheric aerosol particles can range in size from a few nanometres up to 100 micrometres. Particle size also influences the side effects of inhaled aerosol, such as respiratory health effects or deposition on different surfaces. The effects on regional and global climate also depend on particle size, so measuring particle size distributions is important for understanding the origin and effects of atmospheric aerosol. The climatic effects of aerosol particles are complex in several ways, as they have direct and indirect, cooling and heating effects. The direct effect is achieved through the scattering and absorption of light radiation, while the indirect effect is achieved through cloud formation and albedo alteration. Particles can cause or aggravate various diseases of the respiratory and circulatory systems. The effects of aerosol particles on the mammalian body have been studied previously. However, the high health hazard of PM_1 below the alert threshold level for PM_{10} (established by EU standards) has not been investigated yet. The health risks of aerosol particles are mostly mentioned in the literature, but they can have advantages as well. The deposition of particles in the respiratory system mostly depends on their size. The creation of nanonized particles allows the preparation of medicines that can exert their effects locally and rapidly in the target site of the respiratory system.

During COVID-19, restrictions were introduced in areas of expertise where there is significant particle generation to reduce the risk of virus spread. Dental treatment was also restricted (except for emergency care). More and more types of aerosol exhaustor appeared, but their efficiency was unknown.

In my doctoral thesis, I did a characterization of aerosol particles from different sources. I examined the effect of urban particulate matters on the respiratory system; the microphysical properties of various non-steroidal anti-inflammatory drugs which were produced by laser ablation; finally, I characterized the particles which were produced during dental treatments.

7.1. Thesis points

T1. Exposure to urban particulate matter in rats

I designed a measurement setup for inhalation test of urban dust sample on healthy rats under laboratory- and controlled conditions. The exposure time was 6 weeks. I verified with

respiratory function and lung histopathology tests that aerosol mixtures below the alarm threshold for PM₁₀ fixed in EU standards and with a size distribution typical of urban environments, caused respiratory hypersensitivity and mild respiratory inflammation in adult rats.

T2. Microphysical characterization of laser ablation of non-steroidal anti-inflammatory drugs

I designed a measurement setup to determine the size distribution and number concentration of non-steroid anti-inflammatory drugs produced by laser ablation. I used two different measuring instruments to study the size distribution of particles. I verified with measurements that the data measured by the two types of instruments, fit well in the same size range, and the size range of the generated particles was $<1\mu\text{m}$ (10-450 nm).

T3. Characteristic study of meloxicam produced during femtosecond laser ablation

I examined the particle number concentration and size distribution of the particles which were created by laser ablation from the pastilled pharmaceutical active substance. The results of the SMPS measurements verified that the size of the generated particles was 100-600 nm. I also proved that the Lognormal function can be fitted to the size distribution spectra (for all energy densities (F)), the parameters of this function depend on the F values.

T4. Comparative study of the number concentration and size distribution of particles which were produced by devices used during dental treatments

I created a measurement setup to analyze the size distribution and number concentration of the water spray for cooling the head of the (dental)turbine and depurator used during dental treatments. I monitored the smaller than sub-micron and the 60-300 nm size range, which is relevant for the spread of the SARS-CoV-2 virus. With the measurement results, I proved that the examined physical parameters depend on the type of exhaustor and their settings. The least amount of aerosol was produced by the ultrasonic scaler, while most aerosol was generated during the use of the directly controlled turbine. The experimental results demonstrated that the high volume evacuator was more efficient when using the turbine indirectly, while the aerosol exhaustor was more efficient when using the turbine directly. No significant difference was observed between the efficiencies of the two exhaustor for the ultrasonic scaler.

8. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Ajtai Tibornak a segítségét.

Köszönettel tartozom a SZTE-Fotoakusztikus Kutatócsoport munkatársainak, akik közül kiemelném:

- Dr. Szabó Annát, aki figyelmesen átolvasta a dolgozatomat és szakmai tanácsaival rengeteget segített, támogatott
- Dr. Filep Ágnes, aki még BSc-s hallgatóként bevont a Fotoakusztikus Kutatócsoportba és egy nagyon érdekes kísérlet megtervezésével felkeltette az érdeklődésemet a kutatói élethez
- Dr. Pintér Mátét, akitől nagyon sokat tanultam az általunk használt műszerekről, az adatok kiértékeléséről
- Hodovány Szabolcsot, akivel a legtöbb kutatásom végeztem mindig jókedvvel
- Füle-Ducsay Nórát, aki tartotta a lelket bennem.

Hálával tartozom jelenlegi főnökömnek, Prof. Dr. Peták Ferencnek, aki nem engedte, hogy feladjam és szakmai tudásával támogatta dolgozatom. Köszönöm jelenlegi munkatársaimnak Ivánkovitsné Kiss Orsolyának, Somogyi Petrának, Dr. Ballók Bencének, Dr. Fodor Gergelynek és Dr. Tolnai Józsefnek a támogatást.

Hálával tartozom:

- Dr. Antal Márknak és a Smile Dent csapatának
- Az SZTE Fény-anyag Kutatócsoport munkatársainak
- Dr. Tóth Zsoltnak

Köszönöm a közös munkát és a szép eredményeket publikációs szerzőtársaimnak.

Szeretném megköszönni a sok biztatást, közös mérgelődést és minden élethelyzetben való támogatást a páromnak, családomnak és barátaimnak.

Végül pedig Neked, ott fenn, kedves Cinci barátnőm. Miattad kezdtem el a PhD képzést és neked is dedikálom ezt a sikert!

Irodalomjegyzék

- [1] N. Utry, *A légköri aeroszol inherens és látszólagos abszorpciós jellemzőinek és az abszorpciós spektrum jelentéstartalmának fotoakusztikus vizsgálata*, Szeged, 2015.
- [2] A. Gelencsér, *Koromrészecskék a légkörben – a levegőszennyezéstől a globális éghajlat-módosításig*, 2020.
- [3] T. C. Bond és e. al., „Bounding the role of black carbon in the climate system: A scientific assessment,” *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*. 118.11: 5380-5552, 2013.
- [4] M. Pintér, N. Utry, T. Ajtai, G. Kiss-Albert, B. Jancsek-Túrocz, K. Imre, A. Palágyi, L. Manczinger, C. Vágvölgyi, E. Horváth, N. Kováts és A. Gelencsér, „Optical properties, chemical composition and the toxicological potential of urban particulate matter,” *Aerosol and Air Quality Research*. 17.6: 1515-1526, 2017.
- [5] A. Gelencsér, Á. Molnár és K. Imre, *Levegőkörnyezet és az emberi tevékenység*, 2010.
- [6] D. V. Spracklen, K. S. Carslaw, M. Kulmala, V. M. Kerminen, S. L. Sihto, I. Riipinen és e. al., „Contribution of particle formation to global cloud condensation nuclei concentrations,” *Geophysical Research Letters*. 35.6., 2008.
- [7] „Ambient (outdoor) air pollution,” 19 12 2022. [Online]. Available: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health). [Hozzáférés dátuma: 14 05 2024].
- [8] I. Balásházy, *Aeroszokok légúti kiülepedésének és a kis dózisok biofizikai hatásainak vizsgálata*, MTA Doktori érekezés , 2010.
- [9] „<https://www.who.int>,” 22 09 2021. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/what-are-the-who-air-quality-guidelines>. [Hozzáférés dátuma: 02 10 2023].
- [10] „PM10 csökkentési program,” [Online]. Available: <http://pm10.kormany.hu/>. [Hozzáférés dátuma: 30 05 2024].
- [11] P. Magyar, I. Hutas és E. Vastag, „A tüdő és a légzőrendszer anatómiája,” *Pulmonológia*, pp. 3-13, 1998.

- [12] G. Oberdörster, E. Oberdörster és J. Oberdörster, „Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles,” *Environmental Health Perspectives*. 113.7: 823-839., 2005.
- [13] U. Aebi és et.al, *Impact of engineered nanoparticles on health: Considerations for benefit - risk assessment*, Luxemburg: Publications Office of the European Union, 2011.
- [14] S. Onoue, S. Yamada és K. Chan, „Nanodrugs: pharmacokinetics and safety,” *International Journal of Nanomedicine*. 1025-1037., 2014.
- [15] R. Srinivasan és V. Mayne-Banton, „Self-developing photoetching of poly (ethylene terephthalate) films by far-ultraviolet excimer laser radiation,” *Applied Physics Letters*. 41.6: 576-578., 1982.
- [16] G. Mahan, H. Cole, Y. S. Liu és H. Philipp, „Theory of polymer ablation,” *Applied Physics Letters*. 53.24: 2377-2379., 1988.
- [17] P. Dyer, D. Karnakis, P. Key és J.P.Tait, „Excimer laser ablation of low and high absorption index polymers,” *Applied Surface Science*. 96: 596-600., 1996.
- [18] J. Meyer, J. Kutzner, D. Feldmann és K. Welge, „Time-resolved experiments on the photoablation of polystyrene and PMMA by ArF-laser radiation,” *Applied Physics B*. 45: 7-12., 1988.
- [19] J. Csontos és e. al, „Ultrafast in-situ null-ellipsometry for studying pulsed laser—Silicon surface,” *Applied Surface Science*. 421: 325-330., 2017.
- [20] M. Bereznai, P. Heszler, Z. Tóth, O. Wilhelmsson és M. Boman, „Measurements of nanoparticle size distribution produced by laser ablation of tungsten and boron-carbide in N₂ ambient,” *Applied Surface Science*. 252.13: 4368-4372., 2006.
- [21] Y. N. Ovchinnikov és V. Z. Kresin, „Relaxation cascade in solids: microscopic theory,” *The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems*. 32: 297-302., 2003.
- [22] Z. Paszti, G. Peto, Z. E. Horvath és A. Karacs, „Laser ablation induced formation of nanoparticles and nanocrystal networks,” *Applied Surface Science*. 168.1-4: 114-117., 2000.
- [23] T. Gera, *Gyógyszerhatóanyagok kezelése impulzuslézeres ablációval gáz környezetben*, Doktori értekezés, 2022.

- [24] „Eljárásrend a 2020. évben azonosított új koronavírussal kapcsolatban,” 16 03 2020.
[Online]. Available: <https://www.nnk.gov.hu/index.php/lakossagi-tajekoztatok/koronavirus/567-eljarasrend-a-2020-evben-azonositott-uj-koronavirussal-kapcsolatban-2020-03-16>. [Hozzáférés dátuma: 02 05 2024].
- [25] P. Zhou, X. Yang, X. Wang és e. al, „Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin,” *BioRxiv.*, 2020.
- [26] M. Holshue, C. DeBolt, S. Lindquist és e. al, „First case of 2019 novel coronavirus in the United States,” *The New England Journal of Medicine*. 382.10: 929-936., 2020.
- [27] J. Xia, J. Tong, M. Liu és a. et, „Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection,” *Journal of Medical Virology.*, 2020.
- [28] N. V. Doremalen és e. al., „Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) as compared with SARS-CoV-1,” *New England Journal of Medicine*. 382.16: 1564-1567., 2020.
- [29] W. Leung és Q. Sun, „Charged PVDF multilayer nanofiber filter in filtering simulated airborne novel coronavirus (COVID-19) using ambient nano-aerosols,” *Separation and Purification Technology*. 245: 116887., 2020.
- [30] N. Zhu és e. al, „A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019,” *New England Journal of Medicine*. 382.8: 727-733., 2020.
- [31] R. Wax és M. Christian, „Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients,” *The Canadian Journal of Anesthesia.*, 2020.
- [32] N. Chen, M. Zhou, X. Dong és a. et, „Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study,” *The Lancet*. 395.10223: 507-513., 2020.
- [33] P. Kulkarni, P. A. Baron és K. & Willeke, *Aerosol measurement: principles, techniques, and applications.*, 2011.
- [34] N. A. Fuchs és A. G. Sutugin, „Generation and use of monodisperse aerosols,” *Aerosol Science*, 1-30., 1966.
- [35] TSI, „Aerosol statistics lognormal distributions and dN/dlogDp,” [Online]. Available: https://tsi.com/getmedia/1621329b-f410-4dce-992b-e21e1584481a/PR-001-RevA_Aerosol-Statistics-AppNote?ext=.pdf. [Hozzáférés dátuma: 11 11 2024].

- [36] K. T. Whitby, „The physical characteristics of sulfur aerosols.,” *In Sulfur in the Atmosphere (pp. 135-159)*, 1978.
- [37] F. Raes, R. Van Dingenen, E. Vignati, J. Wilson, J.-P. Putaud, J. Seinfeld és P. Adams, „Formation and cycling of aerosol in the global troposphere,” *Atmospheric Environment*. 34.25: 4215-4240., 2000.
- [38] M. Kulmala, I. Riipinen, M. Sipilä, H. E. Manninen, T. Petäjä, H. Junninen, M. Dal Maso, G. Mordas, A. Mirme, M. Vana, A. Hirsikko, L. Laakso, R. M. Harrison, I. Hanson, C. Leung, K. E. J. Lehtinen és V.-M. Kerminen, „Toward direct measurement of atmospheric nucleation,” *Science*. 318.5847: 89-92., 2007.
- [39] J. H. Seinfeld és S. N. Pandis, „Atmospheric chemistry and physics: from air pollution to climate change,” *John Wiley & Sons*, 2016.
- [40] R. Flagan, „History of electrical aerosol measurements,” *Aerosol Science and Technology*. 28.4: 301-380., 1998.
- [41] W. Hinds, *Properties, Behavior, and Measurement of Airborne Particles*, Wiley, New York: Aerosol Technology, 1999.
- [42] V. Vakkari, „Flow-switching differential mobility particle sizer,” *Flow-switching DMPS manual*, pp. 1-42, 2008.
- [43] F. Peták és a. et., „Methacholine-induced bronchoconstriction in rats: effects of intravenous vs. aerosol delivery,” *Journal of Applied Physiology*. 82(5), 1479-1487. 1997.
- [44] H. Franken és a. et., „Oscillating flow of a viscous compressible fluid through a rigid tube: a theoretical model,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, (5), 416-420. 1981.
- [45] Z. Hantos és a. et., „Input impedance and peripheral inhomogeneity of dog lungs,” *Journal of Applied Physiology*, 72(1), 168-178. 1992.
- [46] F. Peták és a. et., „Repeated measurements of airway and parenchymal mechanics in rats by using low-frequency oscillations,” *Journal of Applied Physiology*, 84(5), 1680-1686. 1998.
- [47] R. Südy, H. G. Fodor, A. D. S. Rocha., Á. Schranc, J. Tolnai, W. Habre és F. Peták, „Different contributions from lungs and chest wall to respiratory mechanics in mice, rats, and rabbits,” *Journal of Applied Physiology*, 127(1), 198-204. 2019.

- [48] A. Lambert, J. Mangum, M. DeLorme és J. Everitt, „Ultrafine carbon black particles enhance respiratory syncytial virus induced airway reactivity, pulmonary inflammation and chemokine expression,” *Toxicological Sciences*. 72.2: 339-346., 2003.
- [49] S. Balakrishna, J. Saravia, P. Thevenot, T. Ahlert, S. Lominiki, B. Dellinger és S. Cormier, „Environmentally persistent free radicals induce airway hyperresponsiveness in neonatal rat lungs,” *Particle and Fibre Toxicology*. 8: 1-13., 2011.
- [50] J. Chan, M. Fanucchi, D. Anderson, A. Abid, C. Wallis, D. Dickinson, B. Kumfer, I. Kennedy, A. Wexler és L. V. Winkle, „Susceptibility to inhaled flame-generated ultrafine soot in neonatal and adult rat lungs,” *Toxicological Sciences*. 124.2: 472-486., 2011.
- [51] A. Elder, R. Gelein, J. Finkelstein, C. Cox és G. Oberdorster, „Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacterial toxin,” *Inhalation Toxicology*. 4: 227-246., 2000.
- [52] C. Dong, X. Yin, J. Ma, L. Millecchia, Z. Wu, M. Barger, J. Roberts, J. Antonini, R. Dey és J. Ma, „Effect of diesel exhaust particles on allergic reactions and airway responsiveness in ovalbumin-sensitized brown Norway rats,” *Toxicological Sciences*. 88.1: 202-212., 2005.
- [53] D. Laskin, L. Morio, K. Hooper, T. Li, B. Buckley és B. Turpin, „Peroxides and macrophages in the toxicity of fine particulate matter in rats,” *Research Reports: Health Effects Institute*, pp. 1-51, 2003.
- [54] F. Alessandrini, I. Beck-Speier, D. Krappmann, I. Weichenmeier, S. Takenaka, E. Karg, B. Kloo, H. Schulz, T. Jakob, M. Mempel és H. Behrendt, „Role of oxidative stress in ultrafine particle-induced exacerbation of allergic lung inflammation,” *American journal of respiratory and critical care medicine*. 179.11: 984-991., 2009.
- [55] Y. Miyabara, T. Ichinose, H. Takano, H. Lim és M. Sagai, „Effects of diesel exhaust on allergic airway inflammation in mice,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 102.5: 805-812., 1998.
- [56] B. Hopp, E. Nagy, F. Peták, T. Smausz, J. Kopniczky, C. Tápai, J. Budai, I. Z. Papp, Á. Kukovecz, R. Ambrus és P. Szabó-Révész, „Production of meloxicam suspension using pulsed laser ablation in liquid (PLAL) technique,” *Journal of Physics D: Applied Physics*. 51.16: 165401., 2018.

- [57] „<https://ogyei.gov.hu/>,” [Online]. Available: <https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis>. [Hozzáférés dátuma: 17 11 2023].
- [58] S. Noble és J. Balfour, „Meloxicam,” *Drugs*. 51.3: 424-30, 1996.
- [59] „<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54677470>,” [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54677470>. [Hozzáférés dátuma: 17 11 2023].
- [60] „<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Niflumic-acid>,” [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Niflumic-acid>. [Hozzáférés dátuma: 17 11 2023].
- [61] „<https://www.pharmacompass.com/>,” [Online]. Available: <https://www.pharmacompass.com/active-pharmaceutical-ingredients/niflumic-acid/analytical-solutions/edqm-standards>. [Hozzáférés dátuma: 17 11 2023].
- [62] „<https://www.mims.com/>,” [Online]. Available: <https://www.mims.com/malaysia/drug/info/niflumic%20acid?mtype=generic>. [Hozzáférés dátuma: 17 11 2023].
- [63] Z. Wu, M. Wang, N. Zhang és X. Zhu, „Femtosecond laser ablation of silicon in air and vacuum,” *Chinese Optics Letters*. 9.9: 093201., 2011.
- [64] S. Pershin, V. Lednev és A. Bunkin, „Laser ablation of alloys: Selective evaporation model,” *Physics of Wave Phenomena*. 19.4: 261-274., 2011.
- [65] T. Asahi, T. Sugiyama és H. Masuhara, „Laser fabrication and spectroscopy of organic nanoparticles,” *Accounts of chemical research*. 41.12: 1790-1798., 2008.
- [66] J. Sylvestre, M. Tang, A. Furtos, G. Leclair, M. Meunier és J. Leroux, „Nanonization of megestrol acetate by laser fragmentation in aqueous milieu,” *Journal of Controlled Release*. 149.3: 273-280., 2011.
- [67] W. Ding, J.-P. Sylvestre, G. Leclair és M. Meunier, „Laser Fragmentation as an Efficient Size-Reduction Method for Pulmonary Drug Discovery: Proof-of-Concept Study of Beclomethasone Dipropionate,” *International Journal of Theoretical and Applied Nanotechnology*. 1.1: 99-104., 2012.
- [68] S. Kenth, J. Sylvestre, K. Fuhrmann, M. Meunier és J. Leroux, „Fabrication of paclitaxel nanocrystals by femtosecond laser ablation and fragmentation,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 100.3: 1022-1030., 2011.

- [69] M. Antal és e. al., „A COVID–19-vírusfertőzés klinikai felismerését szolgáló új információk és a fej-nyaki régióban dolgozó egészségügyi személyzet védekezésének lehetőségei,” *Orvosi Hetilap*. 161.17: 660-666., 2020.
- [70] W. Kohn, A. Collins, J. Cleveland és e. al., „Guidelines for infection control in dental health-care settings,” *The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports*, %1. kötet52, p. 1–61, 2003.
- [71] W. Kohn. és e. al., „Guidelines for infection control in dental health care settings,” *The Journal of the American dental association*. 135.1: 33-47., 2003.
- [72] *Interim Infection Prevention and Control Guidance for Dental Settings During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic.*, Centers for Disease Control and Prevention, 2020.
- [73] M. O'Donnell. és e. al., „Bacterial contamination of dental chair units in a modern dental hospital caused by leakage from suction system hoses containing extensive biofilm,” *Journal of Hospital Infection*. 59.4: 348-360., 2005.
- [74] „dokumen.tips,” [Online]. Available: [dokumen.tips_kavo-gentlesilence.pdf](https://dokumen.tips/_kavo-gentlesilence.pdf). [Hozzáférés dátuma: 23 08 2023].
- [75] „<https://www.woodpecker.cz/>,” [Online]. Available: https://www.woodpecker.cz/Documents/UDS-K%20LED_English.pdf. [Hozzáférés dátuma: 23 08 2023].
- [76] „<https://dentarttechnik.hu/>,” [Online]. Available: <https://dentarttechnik.hu/?f=szolgalatasok&id=12>. [Hozzáférés dátuma: 23 08 2023].
- [77] J. Burton. és G. Bridgman., „Presbyopia and the dentist: the effect of age on clinical vision,” *International Dental Journal*. 40.5: 303-312., 1990.
- [78] W. Leung és Q. Sun, „Charged PVDF multilayer nanofiber filter in filtering simulated airborne novel coronavirus (COVID-19) using ambient nano-aerosols,” *Separation and Purification Technology*. 245:116887., 2020.
- [79] T. McMichael., „COVID-19 in a Long-Term Care Facility—King County, Washington, February 27-March 9, 2020,” *The Morbidity and Mortality Weekly Report*. 69., 2020.

Saját publikációk

Az 1. tézisponthoz kapcsolódó publikáció:

Filep, Á., Fodor, G. H., Kun-Szabó, F., Tiszlavicz, L., Rázga, Z., Bozsó, G., Bozóki, Z., Szabó, G., Peták, F. (2016). Exposure to urban PM1 in rats: development of bronchial inflammation and airway hyperresponsiveness. *Respiratory Research*, 17, 1-11.

IF: 3,841

A 2. tézisponthoz kapcsolódó publikáció:

Gera T, Nagy E, Smausz T, Budai J, Ajtai T, Kun-Szabó F, Homik Z, Kopniczky J, Bozóki Z, Szabó-Révész P, Ambrus R and Hopp B (2020). Application of pulsed laser ablation (PLA) for the size reduction of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Scientific Reports* 10, 15806.

IF: 4,379

A 3. tézisponthoz kapcsolódó publikáció:

Nagy, E., Andrásik, A., Smausz, T., Ajtai, T., Kun-Szabó, F., Kopniczky, J., Bozóki, Z., Szabó-Révész, P., Ambrus, R., Hopp, B. (2021). Fabrication of submicrometer-sized meloxicam particles using femtosecond laser ablation in gas and liquid environments. *Nanomaterials*, 11(4), 996.

IF: 5,719

A 4. tézisponthoz kapcsolódó publikáció:

Kun-Szabó, F., Gheorghita, D., Ajtai, T., Hodovány, S., Bozóki, Z., Braunitzer, G., Antal, M. Á. (2021). Aerosol generation and control in the dental operator: an in vitro spectrometric study of typical clinical setups. *PLoS One*, 16(2), e0246543.

IF: 3,752