

A VÉDŐOLTÁSOK RÖVID TÖRTÉNETE ÉS AZ OLTÁSELLENES MOZGALMAK VESZÉLYEI

A BRIEF HISTORY OF VACCINOLOGY AND THE DANGERS OF ANTI-VACCINE MOVEMENTS

Ternák Gábor

MD, PhD, egyetemi tanár, Siklói Kórház, Siklós
ternak.gabor@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Korai feljegyzések bizonyítják, hogy a pusztító járványok elleni küzdelem, illetve ezek megelőzése, mindig nagy jelentőséggel bírt a korabeli társadalmakban. A betegségek részletes tünettanát leíró megfigyelők, szemtanúk, természetesen nem tudhatták az észlelt betegségek okait, illetve a járványos betegségek átvitelének módját, de megfigyeléseik hasznos támpontot nyújtottak a betegségek lehetséges azonosításához és a terjedési útvonalak megállapításához. A fekete himlő terjedésével kapcsolatban Edward Jenner megfigyelése volt az első mérföldkő, amely megalapozta a modern védőoltások bevezetésének alapjait. A kórokozó vírusok és baktériumok azonosítása, illetve ezek előlt vagy legyengített változatainak védőoltásként történő alkalmazása tette lehetővé a pusztító járványok megállítását. A genetika és a molekuláris biológia további fejlődése során kialakult a genetikai információt hordozó molekulák védőoltásként történő alkalmazása, mely jelentős távlatokat nyitott a betegségek elleni küzdelemben. A közlemény felhívja a figyelmet arra, hogy a védőoltások beszüntetését követelő mozgalmak jelentős mértékben járulhatnak hozzá a már korábban visszaszorított járványok újabb elterjedéséhez.

ABSTRACT

Early historical records show that the fight against and prevention of devastating epidemics was always of great importance to societies throughout the ages. Observers and eyewitnesses who described the detailed symptomatology of diseases could not, of course, have known the causes of the diseases they observed or the mode of transmission of epidemic diseases, but their observations provided useful clues to the possible identification of diseases and the routes of their transmission. Edward Jenner's observations of the spread of smallpox were the first milestone that laid the foundation for the introduction of modern vaccination. The identification of the pathogen viruses and bacteria and the use of killed or inactivated pathogens as vaccines made it possible to stop devastating epidemics. Further advances in genetics and molecular biology have led to the use of molecules carrying genetic information as vaccines, opening up significant new perspectives in the fight against disease. The article draws attention to the fact that movements calling for the cessation of vaccination could make a significant contribution to the re-emergence of epidemics that have already been contained.

Kulcsszavak: járványok, fekete himlő, védőoltások, kórokozók, genetika, molekuláris biológia

Key words: epidemics, smallpox, vaccines, pathogens, genetics, molecular biology

BEVEZETÉS

Az emberi civilizáció története egyúttal a járványos betegségek és az ellenük folyó szüntelen küzdelem története is. Az első, ismeretlen eredetű járvány leírása az ókori Egyiptomból származik. Egy i. e. 1350-ből datálódó feljegyzés szerint Egyiptom Megiddó tartományának kormányzója, Biridija, panaszos levelet írt III. Amenhotep fáraónak, mely szerint a halál emészti fel a terület lakosságát, amely lassan elfogy (Amarna Tablets, 244, URL1). A betegség tünetei és az elhunytak száma nem ismeretes. Az ún. athéni járvány i. e. 430–426 között a spártaiak által ostromlott Athén városában pusztított, és a Thuküdidész által leírt igen részletes beszámoló szerint egy súlyos tünetekkel járó és gyors halálhoz vezető megbetegedés okozta, mely az akkori Líbiából és Egyiptomból Pireusz kikötőjén keresztül érkezett Athénba. Becslések szerint 75 000–100 000 körül lehetett a halálos áldozatok száma. A leírt tünetek alapján feltételezik, hogy hastífusz (typhus abdominalis) vagy valamilyen vérzéses láz okozta a tüneteket (Littmann, 2009). A középkorban pusztító járványok, mivel semmilyen védekezési, illetve gyógyítási lehetőség nem volt, magas halálozással jártak. A jelentős halálozással járó, de 1972-re már sikeresen eradikált fekete himlő nyomait megtalálták az i. e. 3000 körül élt V. Ramszesz fáraó múmiáján is. Eredetileg ez a betegség az amerikai kontinensen az őslakosok között nem volt jelen, csak Európából érkezett oda, és az őslakos indián populáció 90%-át irtotta ki (Patterson–Runge, 2002).

A történelem egyik legpusztítóbb járványa, a pestis (plague, fekete halál) első leírása a Bibliában olvasható (1Sám 5, 9–12). Az ókori forrásokból származó beszámolók hitelesen írják le a fontosabb tüneteket. A pestisjárványok ezen megjelenését az első pandémiaként említik. A második pandémia 1347 körül érkezett meg Európába az Ázsiából kiinduló szárazföldi, illetve tengeri kereskedelmi utak mentén, és a betegség kórokozóját (*Yersinia pestis*) hordozó patkányok bolhája fertőzte meg az embereket, de a betegség emberről emberre is továbbterjedhet (Zietz–Dunkelberg et al., 2004; Schmid et al., 2015). Ez a járvány a korabeli Európa lakosságának negyedét–harmadát (15–23,5 millió ember) pusztította el. Velencében 100 000-en, Párizsban 50 000-en haltak meg. A harmadik pandémia Kínából indult ki, és a következő évtizedekben más kontinensekre is áttért. Számos lokális pestisepidémiát is leírtak elsősorban az ázsiai országokban, és a pestis jelenleg is előfordul Afrikában, Ázsiában és az amerikai kontinensen is, szerencsére sporadikusan. A Feröer-szigetekre 1875-ben behurcolt kanyaró (morbilli, measles) a lakosság negyedét irtotta ki (Klass–Ratner, 2022).

A Covid-járvány megmutatta, hogy az emberiség gyakorlatilag védtelen az újabb, emberekre adaptálódott vírusokkal szemben. A száz évvel korábban megjelent ún. „spanyolnátha”, mely 1918–1920 körül pusztított, halálos áldozatainak a számát 50–100 millióra, míg a még mindig zajló Covid19-járvány eddigi halálos áldozatainak a számát 5–12 millióra becsülik (URL2).

A magas halálozással járó középkori járványok Magyarországot sem kímélték. A 17. században pestisjárvány pusztított; az Oroszország felől érkezett kolerajárvány 1831-ben érte el az ország északkeleti részét, és következményei okozták az érintett területeken az ún. kolerázadást. 1872–74 között az egész országra kiterjedő járvány pusztított, és a becslések szerint ekkor kb. 400 000 ember betegedett meg, ebből kb. 250 000-en bele is haltak a betegségbe (URL3). Kazinczy Ferenc is kolerában halt meg.

A VÉDŐOLTÁSOK MEGJELENÉSE

A védőoltások (vakcinák) első megjelenését Edward Jenner felfedezésétől számítjuk (Jenner, 1798), aki a tehénhimlő pörkjéből előállított első „védőoltást” sikeresen alkalmazta a fekete himlő megelőzésére, de a 11. századból ismert kínai feljegyzések szerint a himlőhólyag beszáradt pörkjének az orrüregbe juttatásával is meg tudták akadályozni a súlyos betegség kialakulását. Egyéb ókori forrásokban is fellelhetőek a fekete himlő megelőzésére alkalmazott módszerek leírásai. A vakcináció koncepciója vélhetően abból a homeopátiás elgondolásból származhat, hogy egy betegséget okozó „mérreg” kis adagjának bevétele megvéd a súlyos betegség kialakulásától (Plotkin, 2005). Az ún. „varioliázció” (variolation) volt az első olyan védőoltás, amelyet a brit és az amerikai csapatok körében bevezettek, és sikerült jelentősen csökkenteni a fekete himlő által okozott megbetegedések és halálos esetek számát. Viszont ezek a beavatkozások nemritkán súlyos szövődményeket okoztak, ezért a katonák idegenkedtek az oltások felvételétől (Fenn, 2001).

A kórokozók (baktériumok, vírusok) felfedezése és azonosítása magával hozta a védőoltások kifejlesztésére irányuló erőfeszítések, vizsgálatok kiterjesztését és felgyorsítását. A kórokozók legyengítésével végzett védőoltások koncepciójának kifejlesztése Louis Pasteur nevéhez fűződik, aki a csirkék hasmenéses betegségét (chicken cholera) okozó baktérium (*Pasteurella multocida*) hatásának vizsgálata közben megfigyelte, hogy a régóta laboratóriumban álló baktériumtenyészetek nem okoztak hasmenést, és a friss tenyészetek ismételt beadása sem okozott hasmenést azokban a csirkékben, amelyek korábban már kaptak a régi tenyészetekből. Tulajdonképpen ez a megfigyelés alapozta meg a gyengített vagy inaktivált kórokozókkal végzett védőoltások kifejlesztését (Pasteur, 1880). Ennek a hipotézisnek a helyességét igazolta az anthrax (lépfene, pokolvar), illetve a veszettség

(rabies) ellen a szintén Pasteur által kifejlesztett védőoltások hatékonysága is (Pasteur–Chamberland, 1881). Albert Calmette és Camille Guérine 1927-ben a szarvasmarhák tuberkulózisát okozó baktérium (*Mycobacterium bovis*) sorozatos, táptalajról táptalajra történő átvitelével (passázis) előállított egy baktériumtörzset (BCG-törzs), amely alkalmas volt a tuberkulózis elleni védetség kialakítására. Az újszülöttek BCG-oltása megszüntette a nagy tuberkulózis járványokat, ahol ezt rendszeresen tudták alkalmazni. A kórokozók gyengítésének ez a módszere vezetett később a veszettség, illetve a sárgaláz elleni védőoltások kifejlesztéséhez. Elölt kórokozókkal végzett kísérletek eredményeként sikerült már a 19. század végén hatékony oltásokat kifejleszteni a hastífusz (typhus abdominalis), a kolera (cholera) és a pestis (plague) ellen. Az elölt vírusokat alkalmazva fejlesztették ki a járványos gyermekbénulás (poliomyelitis) és az influenza elleni védőoltásokat, valamint a különböző agyvelőgyulladást okozó patogén vírusok és a májgyulladás (hepatitis A) elleni védőoltásokat is. Megfigyelték, hogy a különböző módon előállított védőoltások hatékonysága nem egyforma, ami azt jelentette, hogy az élő, gyengített kórokozók erősebb ellenanyag-képződést váltottak ki a beoltott személyből, mint a teljesen elölt kórokozók. Erre egyik legjobb példa, hogy a 20. század közepén fellépő gyermekbénulás járványt az elölt vírust alkalmazó ún. Salk-vakcina (1955) nem igazán tudta megállítani, míg a később (1963) kifejlesztett Sabin-cseppek révén, melyek az élő, gyengített vírust tartalmazták, a betegséget hazánkban gyakorlatilag sikerült eradikálni.

A patogén vírusok tenyésztését sokáig csirkeembriókban, illetve más kísérleti állatokban végezték, de később rájöttek arra, hogy bizonyos szövettenyészetek is alkalmasak a vírusok szaporítására, így lehetőség nyílt a szövettenyészeteken szaporított vírusokból készült oltóanyagok előállítására is.

A kutatók már a 20. század elején megfigyelték, hogy hatékony oltóanyag előállításához elegendő egyes baktériumok fehérjeburkát felhasználni, és így került sor a diftéria (torokgyík), illetve a tetanusz (merevgörcs) elleni hatékony védőoltások bevezetésére. A vírusok bizonyos részecskéi (alkatrészei) is alkalmasak voltak erre a célra, így került sor az influenza és az ún. Japán-B agyvelőgyulladás elleni védőoltások előállítására.

A molekuláris biológia fejlődése lendületet adott az újabb védőoltások kifejlesztésére, aminek egyik első terméke a B-típusú májgyulladás (hepatitis B) elleni hatékony védőoltás előállítása volt. Az eljárás lényege, hogy élesztősejtekbe vitték be a hepatitisz-B vírus egyik felszíni fehérjéjét kódoló molekulát (gént), amely az élesztősejten belül „termelte” azt a vírusfehérjét, amely az oltóanyag előállításához szükséges. Hasonlóképpen, különböző kórokozók genetikai kódját másfajta sejtekbe ültetve sikerült többféle oltóanyagot előállítani. Ehhez az eljáráshoz tartozik az ún. „rekombináns” vakcinák előállítása is, az eljárás lényege, hogy legyengített vagy betegséget nem okozó kórokozóba ültetnek genetikai kódot, mely így a betegséget okozó vírus vagy baktérium fehérjeanyagát állítja

elő, és ez elegendő a szervezet védekező mechanizmusának beindításához, az ellenanyagok képződéséhez.

A genetikai információt átviteli módjának, illetve mechanizmusának részletes leírása meghaladja ennek a cikknek a kereteit, de fontos annak ismerete, hogy a sejtek genetikai információjának fő hordozói az ún. dezoxiribonukleinsav (DNS) -molekulák, melyek spirális alakzatban elrendezett hosszú, kettős szálak képező nagy molekulák, és amelyeket egy megcsavarodott létrához hasonlíthatunk. Egyik legfőbb jellegzetességük, hogy képesek önmagukat reprodukálni. A két hosszú molekulaszál összekapcsoló „létrafokok” mentén történik a szétválás, és mindegyik „fél” DNS-hez, bonyolult molekuláris mechanizmusokon keresztül, a sejt „legyártja” és kiegészíti a hiányzó felet. Ennek a bonyolult molekuláris folyamatnak az igen fontos szereplői a ribonukleinsav (RNS) -molekulák, melyekből többféle is van, különböző folyamatokban vesznek részt, és ezek is hordoznak genetikai információt. A Covid-elleni oltással kapcsolatban hallott mindenki először az ún. mRNS (messenger-RNS) alapú oltásról, amely a Covid-vírus genetikai információját vitte át oltóanyag formájában az emberre, és az emberi szervezet „legyártotta” azt a vírusfehérjét, amellyel szemben ellenanyag termelődik, és ez biztosítja a Covid elleni védelmet. Ennek az eljárásnak a felfedezője (Karikó Katalin) megérdemelten kapott Nobel-díjat.

A számos, sikeresen alkalmazott védőoltáson kívül máig nem tudunk hatékony védőoltásokat előállítani olyan betegségek ellen, mint például a vérbaj (szifilisz), a „C” típusú májgyulladás (hepatitis C), az afrikai vérzéses lázak vagy az AIDS (szerzett immunhiányos tünetegyüttes), bár ez utóbbival kapcsolatban biztató kísérletek folynak. Hasonlóképpen kezdeti fázisban van még az egysejtű paraziták (például malária) elleni védőoltások kifejlesztése is. Ezen nehézségek ellenére manapság negyvennél több hatékony védőoltással rendelkezünk, és hazánkban a kötelező védőoltások miatt igen magas a lakosság védettsége a legtöbb fertőző betegséggel szemben.

AZ OLTÁSELLENES MOZGALMAK

Az oltásellenes mozgalmak már az első, a fekete himlő elleni védőoltás bevezetésétől kezdve léteztek. Jenner felfedezése előtt az ún. „variabilizáció” bevezetése, mely a himlőhólyag tartalmának az egészséges emberbe való átvitelét (inokulációját) jelentette, heves vitákat váltott ki. A variabilizáció technikáját Lady Mary Wortley Montagu 1717-ben Törökországban látta, és igyekezett rávenni a brit kormányt, hogy a gyermekek megóvása érdekében minél szélesebb körben alkalmazzák (Boylston, 2012).

Jenner felfedezését követően már az oltást használták a variabilizáció helyett, amely sokkal kevesebb mellékhatással járt. Nagy-Britanniában a kötelező vé-

dőoltások alkalmazásáról szóló törvény megalkotását követően (1853) mindjárt megalakult az oltásokat ellenzők ligája is. Azzal érveltek, hogy az oltás hatástalan és veszélyes, illetve a kötelező bevezetés „orvosi despotizmushoz” vezet. A vakcinaellenes mozgalom egyik fő aktivistája a híres író, George Barnard Shaw volt (Shaw, 1902).

A hastífusz kórokozóját 1880-ban Karl Joseph Eberth fedezte fel, és hamarosan sikerült hatékony védőoltást is kifejleszteni, amely különösen fontos volt a katonaság számára, mivel sok katona halt meg hastífuszban (Gradmann et al., 2019). Az első búr háború kitörésekor (1899) a híres regényíró, Arthur Conan Doyle, aki megalkotta Sherlock Holmes figuráját, és aki orvos (szemész) is volt, harcolt azért, hogy az oltást az angol katonák számára bevezessék, de az első szállítmányt, mivel nem hittek a hatékonyságában, a tengerbe dobták. Az angol csapatok körében kitört tífuszjárványban sok katona meghalt, ezért a következő szállítmány már célba ért, és a megbetegedések száma drasztikusan csökkent (Cirillo, 2014).

A 20. század folyamán bevezetett hatékony védőoltások lehetővé tették, hogy a legtöbb gyermekkori fertőző betegség visszaszoruljon, különösen azokban az országokban, ahol az oltási fegyelem hatékony volt, és a lakosság átoltottsága meghaladta a 90-95%-ot. Hazánkban az oltási fegyelem betartásának köszönhetően, többek között, gyakorlatilag eltűnt a kanyaró (morbilli), a torokgyík (diphtheria), a szamárköhögés (pertussis), a járványos gyermekbénulás (poliomyelitis), a tetanusz (merevgörcs), a rózsahimlő (rubeola) stb. A kötelező, csecsemőkori BCG-oltás hatására jelentősen csökkent a tuberkulózis előfordulása is. A látványos eredmények hatására sokan úgy gondolhatták, hogy ez a helyzet végleges, az oltások feleslegesek. Ezt a hamis biztonságérzetet tovább gerjesztették a már említett oltásellenes mozgalmak (anti-vaxxing movements), amelyek a védőoltásokkal kapcsolatos (téves)eszméiket szabadon terjesztették.

Az oltási fegyelem lazulásának egyik tragikus következménye volt a felbomlóban levő Szovjetunió területén az 1990-es évek elején kitört torokgyík (diphtheria), járvány, melynek során több mint 140 000 megbetegedést jegyeztek fel, és négyezren haltak meg (Vitek–Wharton, 1998). Az ún. anti-vaxxing mozgalom egyik híres „eredménye” volt az a közlemény is, amely azt állította, hogy a kanyaró, a mumpsz és a rózsahimlő (rubeola) megelőzésére szolgáló MMR-védőoltás okozza az autizmust (Wakefield, 1998), melynek hatására a szülők nem engedték beoltani a gyermekeiket kanyaró (morbilli) ellen. Ennek következtében jelentősen megnövekedett a fertőzöttek aránya, és a vírus által okozott igen súlyos és nem gyógyuló agyvelőgyulladásban szenvedő gyermekek száma is. A cikkről hamarosan kiderült, hogy nem valódi kutatásokra épült hamisítvány, amelyet gyorsan vissza is vontak, de az agyvelőgyulladásban szenvedő gyermekeken ez már nem segített.

A Covid19-járvány elleni specifikus védekezést a viszonylag gyorsan előállított védőoltások bevezetése tette lehetővé, de a vírus gyors változása miatt ezek a

védőoltások nem jelentettek olyan fokú védelmet, mint a stabil vírusok ellen alkalmazott vakcinák, melyek hosszú időre szóló védelemet biztosítottak (kanyaró, rózsahimlő, sárgaláz, fekete himlő stb.). A Covid19-oltások ellen kibontakozó mozgalmak élén nemritkán híres emberek, „celebek” álltak, ahogy hazánkban is, akik a saját, nem ritkán halállal végződő súlyos betegségük által bizonyították a védőoltások fontosságát. Jelenleg a híradások gyakran számolnak be arról, hogy az oltási fegyelem hiánya miatt egyes európai országokban a gyermekkori fertőző megbetegedések (kanyaró, szamárköhögés stb.) száma jelentősen megnövekedett.

IRODALOM

- Boylston, Arthur (2012): The Origins of Inoculation. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 105, 7, 309–313. DOI: 10.1258/jrsm.2012.12k044, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3407399/>
- Cirillo, Vincent J. (2014): Arthur Conan Doyle (1859–1930): Physician during the Typhoid Epidemic in the Anglo-Boer War (1899–1902). *Journal of Medical Biography*, 22, 1, 2–8. DOI: 10.1177/0967772013493239, <http://tinyurl.com/5fnan3e9>
- Fenn, Elizabeth A. (2001): *Pox Americana: The Great Smallpox Epidemic of 1775–82*. New York: Hill and Wang, ISBN 978-0809078219
- Gradmann, Christoph – Harrison, Mark – Rasmussen, Anne (2019): Typhoid and the Military in the Early 20th Century. *Clinical Infectious Diseases*, 69, Suppl 5, S385–S387. DOI: 10.1093/cid/ciz672, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6792098/#:~:text=From%201914%2C%20young%20soldiers%20in,per%20100%20000%20by%201917>
- Jenner, Edward (1798): *An Enquiry into the Causes and Effects of Variolae Vaccinae, a Disease Discovered in some Western Countries of England, Particularly Gloucestershire and Known by the Name of Cow Pox*. Printed for the Author by Sampson Low, No 7, Berwick Street, Soho, London, <https://tile.loc.gov/storage-services/service/rbc/rbctos/2017gen36460/2017gen36460.pdf>
- Klass, Perri – Ratner, Adam J. (2022): “The Sombre Aspect of the Entire Landscape” – Epidemiology and the Faroe Islands. *The New England Journal of Medicine*, 386, 13, 1202–1205. DOI: 10.1056/NEJMp2120194, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2120194>
- Littman, Robert J. (2009): The Plague of Athens: Epidemiology and Paleopathology. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 76, 5, 456–467. DOI: 10.1002/msj.20137, <https://www.academia.dk/Med-Hist/Sygdomme/PDF/ThePlagueOfAthens-EpidemiologyAndPaleopathology.pdf>
- Pasteur, Louis (1880): De l’atténuation du virus du cholera des poules. *Comptes rendus des séances de l’Académie des sciences*, 91, 673–680. https://www.academie-sciences.fr/archivage_site/fondations/lp_pdf/CR1880_p673.pdf
- Pasteur, Louis – Chamberland, Charles Édouard (1881): Sur la vaccination charbonneuse. Pathologie générale. – Compte rendu sommaire des expériences faites à Pouilly-le-Fort, près Mehin, sur la vaccination charbonneuse ; par M. Pasteur, avec la collaboration de MM. Chamberland et Roux. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences*, 92, 1378–1383. <https://www.biodiversitylibrary.org/item/23682#page/1480/mode/lup>
- Patterson, Kristine B. – Runge, Thomas (2002): Smallpox and the Native American. *The American Journal of the Medical Sciences*, 323, 4, 216–222. DOI: 10.1097/00000441-200204000-00009
- Plotkin, Stanley A. (2005): Vaccines: Past, Present and Future. *Nat Med*. 11, Suppl 4, S5–S11. DOI: 10.1038/nm1209, <https://www.nature.com/articles/nm1209>

- Schmid, Boris V. – Büntgen, Ulf – Easterday, W. Ryan et al. (2015): Climate-Driven Introduction of the Black Death and Successive Plague Reintroductions into Europe. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 112, 10, 3020–3025. DOI: 10.1073/pnas.1412887112, <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1412887112>
- Shaw, George Bernard (1902): Mr. Bernard Shaw on Vaccination. *The British Medical Journal*, 2, 2181, 1283. <https://www.bmj.com/content/2/2181/1283.1>
- Vitek, Charles R. – Wharton, Melinda (1998): Diphtheria in the Former Soviet Union: Reemergence of a Pandemic Disease. *Emerging Infectious Diseases*, 4, 4, 539–550. DOI: 10.3201/eid0404.980404, <http://tinyurl.com/a9h58ryz>
- Wakefield, A J. (1998): Autism, Inflammatory Bowel Disease, and MMR Vaccine. *The Lancet*, 351, 9112, 1356. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)79083-8, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)79083-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)79083-8/fulltext)
- Zietz, Björn P. – Dunkelberg, Hartmut (2004): The History of the Plague and the Research on the Causative Agent *Yersinia pestis*. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 207, 2, 165–178. DOI: 10.1078/1438-4639-00259, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463904702771?via%3Dihub>
- URL1: Amarna Tablet 244. <https://www.kchanson.com/ANCDPCS/meso/amarna244.html>
- URL2: <https://www.gavi.org/vaccineswork/historys-seven-deadliest-plagues>
- URL3: <https://www.life.hu/egeszseg/20160913-az-utolso-nagy-kolerajarvany-magyarorszagon-1872-szeptember-14-en-tort-ki.html>