

R. Turk, J. Macan*

NEALKOHOLNA BOLEST MASNE JETRE KAO POSLJEDICA PROFESIONALNE IZLOŽENOSTI ORGANSKIM OTAPALIMA

UDK 613.63:616.36
PRIMLJENO: 10.9.2009.
PRIHVAĆENO: 12.4.2010.

SAŽETAK: Prema novijim istraživanjima izloženost organskim otapalima na radnom mjestu je mogući neovisni čimbenik rizika za razvoj nealkoholne bolesti masne jetre (NAFLD), posebno ako izloženost prelazi zakonski propisane granične vrijednosti. Kod kliničke procjene oštećenja jetre zbog izloženosti otapalima valja uzeti u obzir sinergizam prvenstveno s metaboličkim, ali i drugim čimbenicima rizika, kao što su lijekovi, alkohol, virusi, životna dob i prehrana. U uvjetima izloženosti dopuštenim koncentracijama organskih otapala NAFLD se može razviti kao bolest vezana uz rad. U izloženoj radnoj populaciji potrebna je redovita zdravstvena kontrola funkcije jetre, te pravovremen odabir posebno rizičnih osoba i njihovo isključivanje iz daljnje izloženosti otapalima kako bi se spriječila moguća trajna oštećenja.

Ključne riječi: organska otapala, profesionalna izloženost, nealkoholna bolest masne jetre, bolesti vezane uz rad

UVOD

Moguće toksično oštećenje jetre zbog izloženosti organskim otapalima na radnom mjestu je pitanje s kojim se liječnici specijalisti medicine rada i stručnjaci iz područja zaštite na radu često susreću i na koje je teško dati jednoznačni odgovor (*Mitchel, 1987.*). Osim što predstavlja dijagnostički problem zbog brojnih okolišnih čimbenika i životnih navika koji istovremeno djeluju na funkciju jetre, ima i javno zdravstveni aspekt jer su organska otapala još uvijek jedan od najčešćih kemijskih čimbenika profesionalne izloženosti u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj.

Pretpostavka da organska otapala mogu imati hepatotoksične učinke u uvjetima profesionalne izloženosti temelji se na biokemijskim, eksperimen-

talnim i epidemiološkim dokazima. Većina otapala, nakon ulaska u organizam, podložna je intenzivnom metabolizmu u jetri gdje se mogu detektirati visoke koncentracije samih otapala i njihovih metabolita. Tako na primjer biotransformacijom stirena putem jetrenih mikrosomalnih oksigenaza miješane funkcije nastaje njegov reaktivni međuspoj stiren-7,8-oksidi koji se može kovalentno vezati za makromolekule u jetri i lipidne membrane i dovesti do hepatocelularne nekroze (*Bond, 1989.*). Pokusima na štakorima kojima je stiren umiješan u hranu u visokim dozama od oko 400 mg/kg/dan, također, je utvrđeno da uzrokuje hepatocelularnu nekrozu praćenu povišenom razinom jetrenih transaminaza (*Srivastava i sur., 1982.*). Međutim, epidemiološka istraživanja mogućih hepatotoksičnih učinaka stirena u profesionalno izloženih radnika dala su proturječne rezultate ako su kod interpretacije rezultata uzeti u obzir drugi mogući uzroci oštećenja jetre kao što su alkohol, povi-

*Mr. sc. Rajka Turk, mr. pharm. (rturk@imi.hr), dr. sc. Jelena Macan, dr. med., Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Centar za kontrolu otrovanja, Ksaverska cesta 2, 10000 Zagreb.

šena tjelesna težina ili virusne bolesti (*Brodkin i sur., 2001.*), a naročito ako se izloženost kretala u okvirima dopustivih graničnih vrijednosti izloženosti (GVI) prema Pravilniku o graničnim vrijednostima izloženosti opasnim tvarima pri radu i o biološkim graničnim vrijednostima. Postoje i „povijesni“ razlozi zašto se izloženost otapalima kauzalno povezuje s oštećenjem jetre. Naime, do 70-ih godina prošlog stoljeća u industriji su se još uvijek uveliko upotrebljavali klorirani organski spojevi, odnosno otapala kao što su kloroform i ugljikov tetraklorid za koja je dokazano da akutno i kronično otrovanje uzrokuje masne degeneracije, nekroze, ciroze te benigne i maligne primarne tumore jetre (*Brautbar i sur., 2002.*). Razvoj standarda sigurnosti na radu postupno je isključio, a kasnije i zakonski zabranio uporabu takvih visokotoksičnih spojeva, najprije u proizvodima za široku potrošnju, a kasnije i u industrijskim proizvodima. Kao zamjena, danas su u uporabi različiti aromatski i alifatski ugljikovodici, najviše derivati benzena, obično u smjesi s alkoholima, ketonima i esterima, ovisno o namjeni proizvoda, odnosno potrebnim tehničkim karakteristikama pojedinog tehnološkog procesa. U novije vrijeme i ova se otapala sve više zamjenjuju vodom ili hidrofилnim spojevima (alkoholi, glikoli), ali potpuna zamjena zbog zahtjeva proizvodnje nije uvijek moguća.

Izloženost organskim otapalima u pravilu definira da na takvom radnom mjestu postoje posebni uvjeti rada, što između ostalog obuhvaća periodične preglede radnika koji rutinski uključuju kontrolu razine jetrenih enzima, odnosno aktivnost aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i gama glutamil transpeptidaze (GGT) u serumu. Iako se smatra da su navedeni pokazatelji prvenstveno odraz nedavne izloženosti, prema nekim autorima povišene vrijednosti jetrenih enzima mogu ukazivati i na prethodnu izloženost hepatotoksičnim tvarima iz radnog okoliša koja je u međuvremenu prekinuta ili značajno reducirana (*Kaukiainen i sur., 2004.*). Pitanje je, međutim, mogu li se kod dugotrajne izloženosti otapalima u koncentracijama koje značajno ne prelaze GVI, ovim testovima detektirati suptilne holestatske i metaboličke

promjene koje mogu biti rani znakovi toksičnog oštećenja jetre (*Chen i sur., 1997.*). Kao jedan od mogućih ranih pokazatelja oštećenja jetre predloženo je određivanje koncentracije žučnih kiselina u serumu, što bi moglo biti naročito značajno u otkrivanju osoba koje su iz različitih razloga posebno osjetljive na hepatotoksični učinak otapala (*Brautbar i sur., 2002.*).

Posljednjih godina se izloženost hepatotoksičnim tvarima iz radnog i životnog okoliša povezuje s novijim kliničkim entitetom nazvanim „nealkoholni steatohepatitis“ (NASH) iako za sada još nije izrijekom definiran kao profesionalna bolest, niti je sasvim utvrđeno značenje profesionalne izloženosti kemijskim štetnostima za njegov razvoj (*Neuschwander-Tetri i sur., 1996.*).

NEALKOHOLNA BOLEST MASNE JETRE I NEALKOHOLNI STEATOHEPATITIS

Nealkoholna bolest masne jetre (NAFLD - od eng. nonalcoholic fatty liver disease) najčešća je kronična bolest jetre, a javlja se prvenstveno u sklopu metaboličkog sindroma (pretilost, dijabetes, hipertrigliceridemija, hipertenzija) u podlozi kojeg je rezistencija na inzulin (*Cave i sur., 2007., Smirčić-Duvnjak, 2004.*). Postoje tri klinička oblika, odnosno stadija NAFLD-a: steatoza jetre, steatohepatitis i fibroza/ciroza jetre. Dok je steatoza jetre reverzibilan poremećaj, pojava upale (nealkoholnog steatohepatitisa – NASH-a) može dovesti do kroničnog oštećenja jetre praćenog progresivnom fibrozom. NAFLD je jedan od najčešćih uzroka kronično povišenih jetrenih enzima. Procjenjuje se da postoji velik broj nedijagnosticiranih slučajeva te da njezina prevalencija u općoj populaciji iznosi čak 10-40% (*Angollo, 2002.*). Nealkoholni steatohepatitis je stanje histološki karakterizirano makrovezikularnom steatozom i lobularnim hepatitisom s nekrozom ili hepatocita i/ili fibrozom, dakle slikom nalik na alkoholni hepatitis, ali u odsutnosti zloporabe alkohola. Većina bolesnika s NASH-om nema simptoma i bolest se otkriva slučajno. Najčešći znak bolesti su hepatomegalija i patološki labo-

ratorijski nalazi koji uključuju povišene serumске transaminaze (obično 2-4 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), dok su ostali pokazatelji jetrene funkcije u pravilu uredni. U većine bolesnika razina ALT je viša od AST, iako s razvojem fibroze AST može biti značajnije povišen (*Duvnjak i sur., 2003.*). Kod jednog broja bolesnika u kojih je NAFLD potpuno histološki verificirana nisu utvrđene povišene vrijednosti ALT (*Morfad i sur., 2003.*). Iako se u početku smatralo da je NASH benigna bolest, brojnim studijama dokazano je postojanje povećanog rizika za razvoj ciroze, zatajenja jetre i hepatocelularnog karcinoma. Sam naziv "nealkoholna steatohepatitis" prvi put se u medicinskoj literaturi pojavljuje 1980. godine kao zasebni klinički entitet u kojem je histološki nalaz biopsije jetre identičan kao kod alkoholnog hepatitisa, ali kod bolesnika koji ne piju značajne količine alkohola (manje od 40 g etanola tjedno); (*Ludwig i sur., 1980.*).

POVEZANOST NASH-a I PROFESIONALNE IZLOŽENOSTI ORGANSKIM OTAPALIMA

Prije desetak godina počelo je intenzivnije istraživanje već ranije uočene sličnosti kliničkih, laboratorijskih i histoloških značajki NASH-a i oštećenja jetre opisane u radnika kronično izloženih organskim otapalima (*Redlich i sur., 1997.*). Naime, kronična profesionalna izloženost otapalima je često praćena asimptomatskim povišenjem aktivnosti jetrenih enzima i kao kod NASH-a, također uz više vrijednosti ALT u odnosu na AST, za razliku od oštećenja jetre uzrokovano zlorabom alkohola. Zajedničke histopatološke karakteristike su makrovezikularne masne promjene, degeneracija hepatocita te različiti stupnjevi upalnih promjena (*Redlich i sur., 1994.*). Nije, međutim, poznato mogu li i kod izloženosti otapalima promjene progredirati u fibrozu i cirozu jetre što je moguće kod NASH-a.

Jedno od prvih istraživanja učestalosti NASH-a u radnika u industriji provedeno je u Brazilu, u visokoindustrijaliziranoj sjeveroistočnoj regiji, tijekom 1994. godine, a uključilo je,

između ostaloga, utvrđivanje markera virusnog hepatitisa te razine jetrenih enzima i lipida u serumu 1.500 radnika petrokemijske industrije koji su 5 i više godina bili izloženi brojnim otapalima, uključujući i potvrđene hepatotoksične tvari kao što su vinil klorid i klorirani ugljikovodici (*Cotrim i sur., 1999.*). Od 112 radnika kod kojih su nađene povišene vrijednosti AST i/ili ALT, u 32 nisu nađeni drugi etiološki uzroci (alkohol, virusna bolest jetre, dijabetes, povišena tjelesna težina), te je nakon provedene biopsije jetre u 20 radnika postavljena dijagnoza NASH. Tada je deset radnika s potvrđenom dijagnozom NASH preseljeno izvan te industrijske regije i zaposleno na radnim mjestima gdje nisu bili izloženi otapalima. Kod navedenih deset radnika mjesečno su kontrolirani jetreni enzimi, a biopsija jetre ponovljena je nakon 8-14 mjeseci. U svih deset radnika došlo je do postupnog snižavanja vrijednosti aminotransferaza i GGT u serumu te poboljšanja histološkog nalaza, prvenstveno povlačenje steatoze i smanjenje portalne upale i fibroze. Autori su zaključili da NASH može nastati kao posljedica izloženosti hlapljivim spojevima u petrokemijskoj industriji. Preporučeno je da se za izloženu radnu populaciju redovito provodi kontrola funkcije jetre i u slučaju patoloških nalaza, ako je moguće, prekine izloženost promjenom radnog okoliša. Iste godine objavljeni su rezultati švedskog istraživanja koje je obuhvatilo svega 30 bolesnika s dijagnozom masne degeneracije jetre. Izloženost organskim otapalima u trajanju od najmanje godinu dana utvrđena je pomoću upitnika. Autori su zaključili da postoji povezanost izloženosti otapalima i nastanka oštećenja jetre (*Lundquist i sur., 1999.*). Najveća zamjerka ovim istraživanjima je svakako to što profesionalna izloženost nije dobro definirana, jer nisu provedena mjerenja onečišćenja radnog okoliša, odnosno utvrđene koncentracije organskih otapala u radnoj atmosferi.

Postoji, također, dvojba da li je izloženost otapalima neovisni čimbenik rizika nastanka NASH-a, ili je povezan s prekomjernom tjelesnom težinom, hiperlipidemijom i dijabetesom tipa 2. Cotrim (2004.) i suradnici proveli su komparativno istraživanje kliničkog i patološkog pro-

fila NASH-a u 84 bolesnika kojima je postavljena dijagnoza NASH, podijeljenih u tri skupine. U prvu skupinu je uključen 31 bolesnik s više od 5 godina profesionalne izloženosti otapalima (benzen, ksilen, etilen, dimetilformamid, vinil klorid itd.), u drugu skupinu 30 bolesnika koji su također bili izloženi otapalima u radnoj anamnezi, ali su ujedno bolovali od dijabetesa, hiperlipidemije i imali prekomjernu tjelesnu težinu, dok je treću skupinu sačinjavalo 23 bolesnika s jednakim metaboličkim statusom kao bolesnici druge skupine, ali bez utvrđene profesionalne izloženosti otapalima. Iako se radilo o relativno malom broju ispitanika, rezultati ukazuju da je izloženost otapalima neovisni čimbenik rizika nastanka NASH-a. Ista skupina autora je 2005. godine objavila preliminarno istraživanje povezanosti rezistencije na inzulin i nastanka NAFLD-a u radnika izloženih otapalima u petrokemijskoj industriji. U 40 radnika izloženih otapalima tijekom 5 i više godina kojima je potvrđena dijagnoza NAFLD utvrđivana je rezistencija na inzulin metodom određivanja HOMA indeksa (HOMA – od eng. homeostasis model assessment); (Muačević-Katanec, 2004.). Kod 29 oboljelih nije nađena rezistencija na inzulin, a u 11 nisu nađeni niti metabolički čimbenici rizika za nastanak NAFLD-a. Od 22 bolesnika (od ukupno 32 kod kojih je pretraga učinjena) kojima je biopsijom jetre utvrđen steatohepatitis s fibrozom, njih 17 nije imalo rezistenciju na inzulin. Rezultati ukazuju da NAFLD kod radnika u petrokemijskoj industriji ne mora imati u podlozi rezistenciju na inzulin, što može objasniti zašto se histološke promjene u izloženih radnika povlače nakon prestanka izloženosti (Cotrim i sur., 2005.).

Istraživanje provedeno u skupini od 666 radnika u petrokemijskoj industriji u Bugarskoj, također, je povezalo izloženost otapalima (benzen, ksilen, etilen, etilenoksid, acetonitril, butadien itd., i to u koncentracijama i do deset puta iznad tadašnjih GVI vrijednosti) u trajanju od 10 i više godina s povišenjem jetrenih transaminaza (prevalencija 18%), hiperlipidemijom (prevalencija do 25%) praćenim hepatomegalijom i sniženom razinom glutaciona u serumu (Michailova i

sur., 1998.). Neupitno je, dakle, da profesionalna izloženost otapalima u koncentracijama koje višestruko premašuju GVI značajno povisuje rizik za nastanak oštećenja jetre. Puno značajnija, međutim, su ona istraživanja koja pokušavaju utvrditi postoji li povećan rizik i kod izloženosti smjesi organskih otapala u koncentracijama unutar sada zakonski propisanog GVI, što je većinom karakteristično za suvremene radne uvjete. Takvo je, na primjer, istraživanje učinka otapala na funkciju jetre provedeno u Venezueli na 77 radnika u petrokemijskoj industriji koji su najmanje jednu godinu bili izloženi smjesi otapala, a izmjerene koncentracije benzena, etilbenzena, ksilena i toluena u radnoj atmosferi bile su unutar GVI. Utvrđeno je da nije bilo povišenja jetrenih enzima i žučnih kiselina u serumu niti fenola u urinu u odnosu na kontrolnu skupinu. Povišena aktivnost GGT povezana je s prekomjernom tjelesnom težinom i pijenjem alkohola, a ne s izloženosti otapalima (Fernández-D'Pool i sur., 2001.).

Prema tome, osim kod posebno osjetljivih osoba, održavanje profesionalne izloženosti otapalima unutar zakonski definirane granične vrijednosti izloženosti (GVI) će u najvećoj mjeri spriječiti nastanak oštećenja jetre, kao i bilo kojeg drugog oštećenja zdravlja koje može nastati kao posljedica profesionalne izloženosti. Treba, međutim, uzeti u obzir i poznatu veliku interindividualnu osjetljivost na toksične učinke otapala te sumnje na moguće aditivne ili čak sinergističke učinke drugih čimbenika rizika za razvoj NAFLD-a, što može rezultirati povećanim rizikom i kod izloženosti koncentracijama otapala koje se kreću unutar dopuštenih granica za profesionalnu izloženost (Droz i sur., 1989.). Prema tome, u uvjetima istovremenog djelovanja profesionalne izloženosti organskim otapalima u dopustivim koncentracijama i ostalih uzročnih čimbenika u razvoju metaboličkog sindroma (dijabetes tipa 2, hiperlipidemija, pretilost, lijekovi, virusi), nastala oštećenja jetre mogu se smatrati bolestima vezanim uz rad, tj. profesionalna izloženost otapalima može se smatrati jednim od uzročnih čimbenika ovog poremećaja.

ZAKLJUČAK

Može se zaključiti da je profesionalna izloženost organskim otapalima neovisni čimbenik rizika za nastanak nealkoholne bolesti masne jetre pri izloženosti koncentracijama koje višestruko prelaze zakonski propisane granične vrijednosti izloženosti. Mjere zaštite na radu koje osiguravaju da se razina izloženosti zadrži unutar sada važećih dopuštenih vrijednosti, osim u iznimnim slučajevima, su djelotvorne u sprečavanju razvoja oštećenja jetre uzrokovane organskim otapalima. U izloženoj radnoj populaciji potrebna je redovita zdravstvena kontrola funkcije jetre, te pravovremen odabir posebno rizičnih osoba i njihovo isključivanje iz daljnje izloženosti otapalima kako bi se spriječila moguća trajna oštećenja.

LITERATURA

- Angulo, P.: Non-alcoholic fatty liver disease, *NEJM*, 346, 2002., 1221-1231.
- Bond, J.A.: Review of the toxicology of styrene, *CRC Rev. Toxicol.*, 19, 1989., 227-249.
- Brautbar, N., Williams, J.: Industrial solvent and liver toxicity: Risk factor, risk assessment and mechanisms, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 205, 20002., 479-491.
- Brodkin, C.A., Moon, J-D., Camp, J., Echeverria, D., Redlich, C.A., Willson, R.A., Chekowsky, H.: Serum hepatic biochemical activity in two populations of workers exposed to styrene, *Occup. Environ. Med.*, 58, 2001., 95-102.
- Cave, M., Deaciuc, I., Mendez, C., Song, Z., Joshi-Barve, S., Barve, S., McClain, C.: Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition, *J. Nutr. Biochem.*, 18, 2007., 184-195.
- Chen, J-D., Wang, J-D., Tsai, S-Y., Chao, W-I.: Effects of occupational and nonoccupational factors on liver function tests in workers exposed to solvent mixtures, *Arch. Environ. Health*, 52, 1997., 270-274.
- Cotrim, H.P., Andrade, Z.A., Parana, R., Portuga, I. M., Lyra, L.G., Freitas, L.A.: Nonalcoholic steatohepatitis: A toxic liver disease in industrial workers, *Liver*, 19, 1999., 299-304.
- Cotrim, H.P., De Freitas, L.A.R., Freitas, C., Braga, L., Sousa, R., Carvalho, F., Parana, R., Santos-Jesus R., Andrade Z.: Clinical and histopathological features of NASH in workers exposed to chemicals with or without associated metabolic conditions, *Liver Int.*, 24, 2004., 131-135.
- Cotrim, H.P., Carvalho, F., De Freitas, L.A.R.: Nonalcoholic Fatty Liver and Insulin Resistance Among Petrochemical Workers, *JAMA*, 294, 2005., 1618-1620.
- Droz, P. O., Wu, M. M., Cumberland, W. G., Berode, M.: Variability of biological monitoring of solvent exposure. I. Development of population physiological model, *Br. J. Ind. Med.*, 46, 1989., 447-460.
- Duvnjak, M., Virović, L.: Nealkoholni steatohepatitis, *Acta Medica Croatica*, 57, 2003., 189-199.
- Fernández-D'Pool J., Oroño-Osorio, A.: Liver function of workers occupationally exposed to mixed organic solvents in a petrochemical industry, *Invest. Clin.*, 42, 2001., 87-106.
- Kaukiainen, A., Vehmas, T., Rantala, K., Nurminen, M., Martikainen, R., Taskinen, T.: Results of common laboratory tests in solvent-exposed workers, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 77, 2004., 39-46.
- Ludwig, J., Viggiano, T.R., McGill, D.B., Oh, B.J.: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease, *Mayo Clin. Proc.*, 55, 1980., 434-438.
- Lundqvist, G., Flodin, U., Axelson, O.: A case-control study of fatty liver disease and organic solvent exposure, *Am. J. Ind. Med.*, 35, 1999., 132-136.
- Michailova, A., Kuneva, T., Popov, T.: A comparative assessment of liver function in workers in the petroleum industry, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 71, 1998. (Suppl), 46-9.

Mitchel, J. W.: Screening for hepatic damage, *J. Occup. Med.*, 31, 1987., 266-267.

Mofrad, P., Contos, M.J., Haque M.: Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values, *Hepatology*, 37, 2003., 1286-1292.

Muačević-Katanec, D.: Dijagnoza metaboličke inzulinske rezistencije, *Medicus*, 13, 2004., 91 – 94.

Neuschwander-Tetri, B. A., Bacon, B. B.: Nonalcoholic Steatohepatitis, *Med. Clin. North Am.*, 80, 1996., 1147-1166.

Pravilnik o graničnim vrijednostima izloženosti opasnim tvarima pri radu i o biološkim graničnim vrijednostima, N.N., br. 13/09.

Redlich, C.A., Cullen M.R.: Nonalcoholic steatohepatitis, *Ann. Int. Med.*, 127, 1997., 410.

Redlich, C.A., Brodtkin, D.: Occupational liver disease, U: Rosenstock, L., Cullen, M.R., ur. *Clinical Occupational and Environmental Medicine*, Philadelphia: WB Saunders, 1994., 423-436.

Smirčić-Duvnjak, L.: Patofiziologija metaboličkog sindroma, *Medicus*, 13, 2004., 15-25.

Srivastava, S.P., Das, M., Mushtaq, M.: Hepatic effects of orally administered styrene in rats, *J. Appl. Toxicol.*, 2, 1982., 219-222.

Wright, C., Rivera, J. C., Baerz, J. H.: Liver function testing in a working population: three strategies to reduce false positive results, *J. Occup. Med.*, 30, 1988., 693-697.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS A RESULT OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ORGANIC SOLVENTS

SUMMARY: Recent epidemiological studies indicate that occupational exposure to organic solvents may be an independent risk factor for the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), particularly if occupational exposure limits are exceeded. Clinical assessment of hepatotoxicity of industrial solvents must take into account synergism with metabolic risk factors, but also other factors like medications, alcohol, viruses, age and nutrition. If occupational exposure to solvents remains within the permissible limits NAFLD may still develop as a work-related disease. It is essential that liver function testing is included in the periodic medical assessment of solvent-exposed workers, and that high risk individuals are identified and excluded from further exposure in order to prevent the development of irreversible liver damage.

Key words: *organic solvents, occupational exposure, nonalcoholic fatty liver disease, work-related disease*

*Subject review
Received: 2009-09-10
Accepted: 2010-04-12*