

**„Én már a parton vagyok.” Kertai Pál gondolatai ÁNTSZ-ről,
zenéről és az ideális higiénikusról. Interjú**
„I am already on the shore” Paul Kertai’s reflections. Interview

KORMOS GYULA

„Eredetileg zenész akartam lenni, karmester volt az álomom, de éreztem, hogy annyira tehetségtelen vagyok a zenéhez, mindenkinek jobb, ha máshová megyek – oda, ahol valami hasznosat is tudok tenni és nem egy rossz, kopott zongoratanárként járom a világot. Tanáraim szerint is tehetségtelen voltam. Apai ágról azonban az egész család pedagógus volt. A lányom is pedagógus – valahogy ez a pedagógiai vér keveredik nálunk az orvosival. Családi örökség, de nem genetikailag, ez volt a szellem.

Érdekes kérdés, hogy miért szeretek tanítani? Most is tanítok rendszeresen: fogorvosokat, gyógyszerészeket és némi orvostörténelemre a szerencsétlen egészségügyi ellenőröket, akiknek nagyon sok mindent kell tanulniuk, és akikért aggódom, hogy hol tudnak majd elhelyezkedni, amikor egy évfolyamban százan végeznek. Hol lesz az ÁNTSZ-ben ennyi hely? Mert kellene ennyi hely, de hol lesz?

Életem legkedvesebb időszaka a debreceni évek időszaka. 1974-ben jöttem el ide, azelőtt összesen kétszer jártam Debrecenben és tipikus budapesti voltam a feleségemmel együtt. Nagyvárosiak, színház- és operabérletekkel, akkoriban Debrecen pedig még kisváros volt, de nagyon hamar nagyon megszerettük. Élénk itt a kulturális élet, jó a színház, szeretem a kiállításait és nagy szeretet fogadott mind a tanítványaim, mind a professzortársaim részéről. Ma már nem tudnék visszamenni Budapestre, mert számomra élethetetlen. Friss házasként sétálgatva Budán a Városmajor utcában, jó, ha tízpercenként jött egy autó.

A népegészségügy végeredményben, a közegészségügy, a járványügy a társadalom-egészségüggyel együtt, német minta. Magyarországon vannak ezzel kapcsolatban fogalmi zavarok, nem véletlenül. Mi a német mintát másoltuk le, aztán volt egy szovjet átmenet a második világháború után, amit mi soha nem tudtunk igazán befogadni és most úgy tűnik, hogy az angolszász modellt vesszük át. Az egykori német szavakat angolra cseréljük, de ugyanazt jelentik. A népegészségügynek vissza kell állítani becsületét, mert a második világháború után, amikor társadalom-egészségügynek hívták, ez a terület ki volt átkozva (akkor az anya és csecsemővédelmet, idősek védelmét, a gümőkór és a nemi betegségek elleni küzdelmet jelentette). A közegészségügy-járványügy, ami a rendszerváltásig tartott, az is csinált prevenciót, tehát a prevenció nem tűnt el szovjet időkben sem, csak egy sokkal szűkebb területre korlátozódott. Az akkori szakemberek is mindig a megelőzést hangsúlyozták. Az új tisztiorvosi törvény a rendszerváltás után mély tisztelettel elfogadta a közeg-járványügy addigi dolgait, eredményeit, de bevont még más területeket is, ahol szintén azt érezte, hogy megelőzésre van szükség.

Magyarország a világháború után 10 évig sereghajtó volt a fertőző betegségek okozta halálozások terén. Aztán ahogy ezeket legyőztük, az emberek várható életkora lassan kezdett kitolódni, sántítva követtük ebben Nyugat-Európát. Ez után jöttek elő az idős emberek betegségei: szív-érrendszeri megbetegedések, kettes típus diabétesz, magas vérnyomás.

1970-ben azonban Prágában összeültek a kelet-európai járványtani szakemberek, akik elutasították a nyugati tendenciákat és a következő határozatot hozták: a nem fertőző betegségek járványtanát nem kell művelni, mert ez veszélyes, mert ez elvonja az epidemiológusok figyelmét a fertőző betegségekről. Itt és ekkor elvesztettünk egy nagyon fontos csatát. Nyugaton haladt tovább a fertőző és nem fertőző betegségek epidemiológiája, nálunk sajnos nem.

Az ideális higiénikus a prevenció szolgálatában áll, egy szűkebb területre jól bedolgozza magát (például fertőző betegségek, levegő-víz-talaj egészségügye), de rálátása van a többire is még felszínesen. A higiénikusság elméleti alappal bíró gyakorlati hivatás, mint ahogy az egész orvostudomány ilyen. Nem lehet gyakorlatot csinálni elmélet nélkül. El kell sajátítani az alapokat: az élettant, a mikrobiológiát, újabban a szociológiát is.

Publikálni sem árt, mert most itt van az angolszász hatás, miszerint elindult a harc az impakt faktoros és különböző indexes cikkekért, ami nagymértékben befolyásolja az elméleti munkák irányát. Megtörtént például, hogy jött egy fiatal, aki az egyik témára rávágta, hogy mennyire érdekes, majd rögtön a második kérdése az volt, hogy ha megírjuk, akkor hány impakt faktoros folyóiratba tudjuk vajon beküldeni? Miközben a téma sem volt még kidolgozva, lehet, hogy az égvilágon semmi sem jön ki, lehet, hogy menetközben jövünk rá, hogy nem lehet kivitelezni. De nem érdekli a téma fontossága vagy érdekessége, a kutatás szépsége, hanem az, hogy hány impakt faktor járhat érte. Nem tehet róla. Így nevelték, egy ilyen versenyszellembé került bele. Pedig egy higiénikusnak az az igazi teljesítménye, hogy hogyan javult meg a lakosság egészségi állapota azon a területen, ahol dolgozik. A tudományt nem kell mellőzni, hanem teret kell adni a helyben, a területen dolgozók részére is, hogy életük egy bizonyos szakaszában bekapcsolódhassanak valamilyen tudományos tevékenységbe, ne csak az országos intézetekben dolgozók kiváltsága lehessen a tudományos kutatás.

Az orvosokat tisztelik az emberek még ma is. Az oltási fegyelemben például elsők vagyunk Európában, mert tisztelik az orvosokat. Még tisztiorvos koromban jött egy angol küldöttség hozzánk, mert nem hitték el az oltások teljesítési százalékát (az átoltottsági adatokat). Kimentek például roma-telepekre ellenőrizni és elkérve az oltási lapokat látták, ahogy a fiókból húzták ki azokat és mutatták meg az orvosoknak. Ez a bizalom, ez a tisztelet őket is, engem is megdöbbsentett és meghatott. Azt mutatja, hogy óriási volt a bizalmi tőke az ÁNTSZ iránt és én úgy látom, a ma ott dolgozók sem herdálják el ezt a tőkét.

Erősíteni lehetne ezt a bizalmat azzal, hogyha visszaadnák az elvesztegetett dolgainkat, például a laborjainkat, amelyek minden megyében a büszkeségeink voltak, mert azokból jöttek az igazi diagnózisok, igazi eredmények. Olyan emberek dolgoztak, hogy az nem igaz és ezt most mind vissza kellene adni. Én nem tudom, hogy visszaadják-e, van-e rá pénz és akarat. Én a magam részéről visszatérnék az 1991-ben megszületett ÁNTSZ-hez. Persze én már nem ismerem a kulisszatitkokat. Én már a parton vagyok, onnan figyelek. Nem tudom, mi folyik belül, nem tudom, mi készítette őket arra, hogy elvegyenek feladatokat. Nekem az a meggyőződésem, hogy egy új tisztifőorvosi törvényt kell készíteni, mert számos rendelettel módosították már ezt a törvényt, ami borzasztó. Azért is kellene már egy új törvény, mert a jelenlegi már átláthatatlan. Az ÁNTSZ-t, OTH-t eredendően nem politikai pályának szántuk - ellenkezőleg, de sajnos az lett. A politika játékszere lett. Egy konzervatív öregember azt mondja, hogy tudjuk, miért, mire hozták létre ezt a szervezetet. Azt kell csinálni, ami le van írva azzal a rengeteg tapasztalattal, gyakorlattal, amit ez a szervezet felhalmozott - maradjon ezen a sínen, nyilván, ahol kell, frissítve, modernítve.

A versek ma is mélyen megráznak. A modern verseket már nem nagyon értem, de nem baj, mert a régiek annyi örömet adnak. Tudom, hogy Ady a legnagyobb, de hozzám Kosztolányi áll legközelebb. Tudom, hogy Shakespeare a legnagyobb színdarabíró, de Arthur Miller szól leginkább nekem. Erre akkor jöttem rá, mikor láttam a Sixtus Kápolnában Michelangelo festményeit. Úristen, ember ilyent alkothatott? Túl monumentális, ijesztő, elnyom – én ilyent sose tudnék alkotni. Hozzám a miniatúr képek állnak közelebb. A zenében Wagnert nagyon szeretem, volt idő, amikor műveinek minden részletét ismertem, de nem ő kedvencem, hanem a halk és nekem szóló Debussy.

Az ember fiatalabb korban 5-10 évre tervezett. Most jó, ha egy hónapra merek, de ez nem szenvedés, ez így van. A tervem az lenne, hogy most a laboratóriumban dolgozva befejezzem a jelenlegi kísérleteimet, amíg az egészségem engedi, még talán megtartom az előadásokat és a számomra rendkívül fárasztó vizsgákat, amelyek nálam szóban vannak, mert nem értek egyet azzal az új iránnyal, hogy szinte minden szigorlat írásbeli. Aztán amikor azt érzem majd, hogy nagyon fáradt vagyok, amikor nagyon nehezen megy a fölkelés reggel, és ebéd után nagyon vonz a dívány, hogy egy kicsit aludjak, akkor abba hagyom. De még nem vonz a dívány...”

*Végső búcsúként, mintegy életművének és reményeinek összefoglalóját, közöljük **Kertai** professzor azon beszédének a zárórészét, amelyet a **ÁNTSZ** megalakulásának 24. évfordulóján mondott az összegyűlt tisztifőorvosok előtt.*

Gondolatok a tisztifőorvosok ünnepi ülésén, 2015 **Reflections on the festive meeting of the medical officers, 2015**

PROF. KERTAI PÁL

Arról szeretném meggyőzni Önöket, hogy a jövőben bármilyen kormány is lesz az ország élén, kénytelen lesz a Szolgálatot ismét rehabilitálni, és egyre több feladatot visszaadni és végleg rábízni.

Azt hiszem, hogy bármilyen világnézetű kormányzat, amelyik a magyar nép egészségi állapotát javítani akarja, csak egyet tehet. Ismét létrehoz, helyesebben feltámaszt egy olyan szakértői testületet, amely független, dekoncentrált szervezetet alkot, hatósági jogkörrel rendelkezik és legalább minden megyében egy, jól felszerelt laboratóriumot működtet. Egyedül ez a tisztiorvosi kar képes ugyanis arra, hogy meghatározza a feladatokat, intézeteiben felméréseket és kutatásokat végezzen, azokat a gyakorlatba ültesse, szakszerűen végrehajtsa és kiegyenlítse a még fennálló egyenlőtlenségeket. Egyedül ez a szervezet képes arra, hogy szüntelenül tovább képezze magát, és szolgálja népünk egészségét.

Napjainkban a régi, bukásra ítélt szabályok látszanak ismét megvalósulni. Ha ez végleg bekövetkezne, súlyos károkat okozna a magyar népegészségügynek – ez pedig egy kormánynak sem lehet érdeke. Ezért hiszek a józan észben, és eredeti törvényünk visszaállításában.

*Prófétikus gondolatok. Reméljük megvalósulnak... Végső búcsúként közöljük **Kertai** professzor azon beszédének a zárórészét, amelyet a **ÁNTSZ** megalakulásának a 24. évfordulóján mondott az összegyűlt tisztifőorvosok előtt, minegy életművének és reményeinek összefoglalóját*

Záró megjegyzések/ Closing remarks

PROF. EMER. KERTAI PÁL:

Arról szeretném meggyőzni Önöket, hogy a jövőben bármilyen kormány is lesz az ország élén, kénytelen lesz a Szolgálatot ismét rehabilitálni, és egyre több feladatot visszaadni és végleg rábízni.

Azt hiszem, hogy bármilyen világnézetű kormányzat, amelyik a magyar nép egészségi állapotát javítani akarja, csak egyet tehet. Ismét létrehoz, helyesebben feltámaszt egy olyan szakértői testületet, amely független, dekoncentrált szervezetet alkot, hatósági jogkörrel rendelkezik és legalább minden megyében egy, jól felszerelt laboratóriumot működtet.

Egyedül ez a tisztiorvosi kar képes ugyanis arra, hogy meghatározza a feladatokat, intézeteiben felméréseket és kutatásokat végezzen, azokat a gyakorlatba ültesse, szakszerűen végrehajtsa és kiegyenlítse a még fennálló egyenlőtlenségeket. Egyedül ez a szervezet képes arra, hogy szüntelenül tovább képezze magát, és szolgálja népünk egészségét.

Napjainkban a régi, bukásra ítélt szabályok látszanak ismét megvalósulni. Ha ez végleg bekövetkezne, súlyos károkat okozna a magyar népegészségügynek – ez pedig egy kormánynak sem lehet érdeke. Ezért hiszek a józan észben, és eredeti törvényünk visszaállításában.

Prófétikus gondolatok. Reméljük megvalósulnak....

Kertai Pál Professzor úrtól búcsúzunk Farewell from Professor Paul Kertai

PROF. ÁDÁNY RÓZA

Kertai Pál utóda, a DOTE Közegészségtani és Járványtani Intézet
(ma Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet)
igazgatója

2016. május 25.-én, a reggeli órákban mély megdöbbenéssel értesültünk arról, hogy Kertai Pál Professzor Úr váratlan hirtelenséggel távozott közülünk. Hallgatói szigorlatokat készített elő, kirakta az asztalra a tételeket, de a hallgatókat már nem hívta be a terembe...

A hír hallatán a döbbenet hitetlenkedéssel társult, hisz semmi nem utalt rá, hogy félbemaradnak nagy sikerrel kecsegtető kísérletei, elárvul a „kisház” dolgozói szobája, ahova olyan tisztelettel és szeretettel jártunk, s ahol mindig olyan kedves érdeklődéssel fogadott bennünket. Egy kiváló embertől, egy karizmatikus oktatótól, egy a tudomány nyitott kérdései és új eredményei iránt mindig rendkívüli érdeklődést mutató kutatótól, egy hazánkban meglehetősen mellőzött szakterületet példaértékű felkészültségével, színes egyéniségével, lelkesedésével és elkötelezettségével felminősítő szakembertől kell búcsúzunk.

Kertai Pál Professzor Úr 1927. december 20-án született Veszprém megye kis falujában, Tótvázsonyban, de iskoláit már Budapesten végezte. Apai nagyanyja – fiaiban meghíúsult álmát – kis unokája révén akarta megvalósulva látni. Szeretettel terelgette az orvosi pálya felé: Paul de Kruif „Bacillusvadászok” című könyvét ajándékozta neki 10. születésnapjára, s 15. születésnapjára már Pólya Jenő épp akkor megjelent „Az orvostudomány regénye” című könyvét kapta meg tőle. „Nagyanyám győzött” – nyilatkozta Professzor Úr.

Professzor Úr az akkori Pázmány Péter Tudományegyetem Orvosi Karán 1951-ben szerzett orvosi diplomát summa cum laude minősítéssel. Egyetemi tanulmányai alatt nemcsak a szakmai ismeretek, de az oktatói/kutatói/emberi példák iránt is rendkívüli fogékonyságot mutatott, s pályája emlékezetében több mint fél évszázad múltán is hálás tisztelettel idézte fel mindazokat a professzorokat (Mansfeld Gézát, Faragó Ferencet, Dabis Lászlót), akik a későbbi pályájának alakulását meghatározó, azt megalapozó értékeket közvetítettek számára.

Végzés után hat éven keresztül a Budapesti Tudományegyetem Kórélettan Intézetében dolgozott, ahol táplálkozáskórtannal és a pajzsmirigy kórélettanával foglalkozott. Sós József professzortól – elmondása szerint - egész életútját meghatározó indíttatást kapott: miszerint a politikát ki kell zárni a munkahely falai közül, felkészülten és elkötelezetten kell oktatni, eredményesen kell művelni a „kísérletes közegészségtan”-t, s emellett szeretni, építgetni kell magunkban és másokban a „homo ludens”-t.

1958-tól az Országos Közegészségügyi Intézet Élettani és Kóréletani, valamint Biológiai Gyógyszerellenőrző Osztályának vezetője, később a Település-egészségügyi Főosztály főosztályvezetője lett. Ebben a beosztásában felelős volt az Intézet levegő-, víz-, talaj-, település- és iskola-egészségügyi tevékenységéért, de emellett kutatási tevékenysége is kiszélesedett: a levegő és az ivóvíz szennyező anyagainak, valamint a zajnak és az ionizáló sugárzásnak a hatását tanulmányozta állatkísérleti modellekben, illetve a bakteriális endotoxinoknak a neuroendokrin rendszerre kifejtett hatását vizsgálta. Meghatározta a pajzsmirigy-hormonok élettartamát a szérumban, igazolta a bakteriális endotoxinok zsírsanyagcserére kifejtett hatását, kimutatta a granulocita-mobilizáló faktor és az endogén pirogén azonosságát. 1964-ben kandidátusi, majd 1974-ben akadémiai doktori fokozatot szerzett. Kutatói pályája kiteljesedett, de mint oly sokszor említette: „Az oktatás nagyon hiányzott – én azt a Sós-intézetben nagyon-nagyon megszerettem.”

Ezt az óriási hiányérzetet szüntette meg kinevezése a Debreceni Orvostudományi Egyetem Közegészségtani és Járványtani Intézetének élére 1974-ben. „Én itt Debrecenben megtaláltam a mennyországot.” – mondta „Pályám emlékezete” címmel, 84 évesen, tartott előadásában.

Egyetemi előadásait zsúfolásig telt tantermekben, oktatási időn kívül is, a társaságát kereső hallgatóságnak tartotta. Kertai-teadélutánokon a közegészségtan professzorában a humanista tudóst, a kultúra iránt fogékony és annak közvetítésére példátlan adottságokkal rendelkező embert is megismerhették a hallgatók. Előadásain olyan „arcok” jelentek meg, akikről eddig azt sem tudtuk, hogy egy évfolyamra járunk.

Már az 1970-es években a XXI. század elején „újnak”, „modernnek” tartott megelőző orvostant és népegészségtant oktatta – az egészség komplex, biológiai és társadalmi meghatározottságát. Új kutatási terület felé nyitott: a kémiai karcinogenezis vizsgálatát alapozta meg és vitte sikerre Debrecenben. A kémiai rákkeltők hatásának jellemzését munkatársaival állatkísérletekben számos megközelítésben elvégezte. A kémiai úton előidézett, majd transzplantált leukémiák, máj-, vese- és agytumorok növekedésének és áttétképzésének kvantitatív vizsgálatára általa kidolgozott módszerek az elmúlt évek kollaborációs kutatásaiban is eredményesen kerültek alkalmazásra. Több száz tudományos közleménye jelent meg magyar, angol, német és olasz nyelven.

Ezen időszak alatt, részben átfedő periódusokban az MTA Egészségtudományi Bizottságának elnöke, a Magyar Higiénikusok Társaságának alelnöke, a Magyar Élettani Társaság és a Magyar Táplálkozástudományi Társaság vezetőségi tagja, a Népegészségügy főszerkesztője, az Egészségtudomány, valamint a Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology folyóiratok szerkesztőségi bizottságainak tagja volt.

1989 az az év, amely munkásságában új fejezetet nyitott. A Magyar Tudományos Akadémia ad hoc bizottságának tagjaként hatvan oldalas tanulmányt írt az akkor már súlyos epidemiológiai és demográfiai krízis jeleit mutató magyar népegészségügyi helyzetről, melyet négy oldalas összefoglalóval egészített ki. „elérkezett az idő a közegészségügyi-járványügyi hálózat korszerűsítésére és hatékonyságának fokozására” – konkludált.

Az akkori egészségügyi szakpolitika szaván fogta: miniszteri biztosként kapta feladatul a magyar tisztiorvosi rendszer „felélesztését régi formájában”, melyet természetesen nem a régi formájában akart „felélesztetni”, de egy hatósági feladatok mellett széleskörű népegészségügyi szolgáltatásokat nyújtó intézményhálózattá kívánt formálni. Irányította az „Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat”-ot életre hívó törvény kidolgozását, s a Magyar Köztársaság első tiszti-főorvosaként lehetőséget kapott a Szolgálat megszervezésére, és az első népegészségügyi program megalkotására. Számára ez megtisztelő feladatot jelentett, szolgálatot a Szolgálatért, de ugyanakkor nem csekély áldozatot követelt. A munka egész embert igényelt, ezért 1993-ban lemondott tanszékvezetői beosztásáról, ideiglenesen elhagyta a katedrát, amin teljes életet élt és erre való készletét és képességet közvetített. De tiszti-főorvosként is tanított: nem orvostanhallgatókat, hanem népegészségügyi szakembereket szakmára, tisztességre, áldozatvállalásra, hű kötelelességteljesítésre. Aki egyszer munkatársává lett soha nem felejt, s élete nagy ajándékának érzi, hogy ismerhette, s többé-kevésbé megismerhette.

1995-ben visszatért az Intézetünkbe – pro forma nyugdíjasként, majd 1999-től emeritus professzorként vett részt a Megelőző Orvostani Intézet oktató- és kutatómunkájában biológiai léte utolsó pillanatáig.

Kitüntetésekkel kapott, a Munka Érdemrend arany fokozatát (1984), a Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztjét (1995), Fodor József-díjat (1972, 1996), Hőgyes Endre-díjat (1994), Johan Béla-émlékérmét (1998), Debrecen város Hatvani-díját (2003), Batthyányi-Strattmann László-díjat (2011) – de a legnagyobb elismerésként azt hiszem a szüntelenül felé áradó szeretetet, nagyrabecsülést élte meg.

Kertai Pál nagy formátumú, lenyűgöző szakmai és kulturális műveltséggel bíró ember volt. Hibátlan? Óh, dehogyan. A „hibátlan” emberek szürkék, unalmasak, nyomtalanul távoznak. Akik hibáiról beszélnek azok konfliktus-kerülést, túlzó aggodalmaskodást, eltúlzott szerénységet emlegetnek.

Konfliktuskerülő volt? Igen, érzékeny helyzetekben kerülte a konfrontációt, – kivéve tiszti-főorvosként a népegészségügy jövőjét meghatározó kérdésekben, ezért két infarktussal fizetett – egyébként mindig konszenzusra törekedett. Fontosnak tartotta a meggyőzést, azok meggyőzését, akikkel együtt akart élni, dolgozni.

Aggodalmaskodó volt? Igen, aggódott szeretteiért: az Ő feleségéért, az Ő lányáért, az Ő ÁNTSz-éért. „Pályám emlékezeté”-ben mondta: „A tisztiorvosi rendszer összeomlott. Fogalmunk sincs, mit hoz a jövő, a jövőtől való félelem a keserűségem”. Ugyanakkor említett szeretteire, azok teljesítményére, eredményeire volt igazán büszke is.

Eltúlzott szerénység? Ő annyi dicséretet kiérdemelt, hogy azok ellenkezés nélküli fogadásával a kreatív kritika „szerénytelenség”-el vádolta volna. Egy esetre emlékszem, amikor ünneplést nem hártott: 1994. április 24.-én, a Népjóléti Közlöny azon különszámának, mely „A hosszútávú egészségfejlesztési politika alapelveiről szóló program (A népegészségügy prioritásai az ezredfordulóig)” című - azóta is Kertai-programként emlegetett - 1030/1994. Kormányrendeletet tartalmazta. Tortát szeltünk, pezsgőt bontottunk az Intézet Könyvtárában, s Ő felhőtlenül boldognak tűnt, s arra a bejelentésre, hogy a „népegészségügyi program megjelenését és Kertai Pált ünnepeljük” csak annyit mondott „Köszönöm, nagyon köszönöm”.

Kertai Pál rendkívüli intellektusú, nagy műveltségű, az emberek felé figyelemmel, jó szándékkal forduló, szerethető ember volt. Sokan keresték társaságát emeritusz professzorként is, s a Vele való társalgás – akár szakmáról, akár kultúráról, akár a mindennapok közéleti eseményeiről - mindenkinek nagy élményt jelentett. Élete, munkássága értelmezhetővé tette a kételkedők számára is Kosztolányi kitételét: „Ilyen az ember. Egyedüli példányNem élt belőle több...”.

Élete utolsó pillanatáig dolgozott - felejthetetlen, karizmatikus oktatóként, elkötelezett és eredményes kutatóként. A Debreceni Egyetem ikonikus oktatójaként generációk őrzik és örökítik át emlékét.

Ne búcsúzzunk Tőle, hanem fogadjuk meg magunkban, hogy ha kétkedünk, elbizonytalanodunk döntési helyzetekben, elgondolkodunk azon, hogy Ő most mit tanácsolna?

S ne feledjük - ami fontos volt Neki, annak újraélesztéséért felelősek vagyunk.

Tegyünk meg mindent azért, hogy

Nyugodjon békében

Egy régi munkatárs emlékezése An old coworker's resemblance

PROF. DURA GYULA

c. egyetemi tanár, az Országos Környezetegészségügyi Intézet ny. főigazgatója

Elhunyt Prof. Dr. *Kertai Pál*. Személyében a megelőző orvostan nagyra becsült professzorát gyászoljuk, akit óriási tisztelet övezett, amit talán csak az iránta érzett szeretet és megbecsülés múlhatott felül.

Nagy ívű, páratlanul termékeny tudományos és orvos-szakmai pályájának indulása részben az Országos Közegészségügyi Intézethez kötődik. Az Intézet Élettani és Kóréletteni osztályát vezette 1958-tól tanszékvezető egyetemi tanári kinevezéséig.

Akkor ismertem meg, amikor tudományos segédmunkatársként az OKI-ba kerültem. Nem kereste a népszerűséget, mégis mindenki tisztelte és becsülte nagy szakmai felkészültségét, hatalmas tudását.

Szívesen beszélgetett mindenkivel. Szeretett kérdezni és a saját gondolatait, tapasztalatait is szívesen megosztotta másokkal. Személyiségének közelségében az ember a szakmai, tudományos és társadalmi élet fősodrában érezhette magát. Előadásaival, bármilyen megszólalásával a hallgatóságot megragadta hallatlanul széleskörű tájékozottságával, hihetetlenül mély szakmai tudásával, és nemcsak a tudományokban, hanem a közéletben való jártasságával és otthonos mozgásával a művészetek, az irodalom, a történelem világában. Írásai is a legkiválóbb tudósok közé emelik.

Élmény volt számomra professzor úr első általam 1973-ban olvasott könyvében, a *Korunk biológiájában* az a megközelítés, ahogy a nagy biológiai felfedezések és kutatási módszerek kitalálásának érdekfeszítő történetét, körülményeit bemutatva adja a korszerű orvosi-biológiai ismereteket. Miközben a tudomány történetének kiemelkedő kutatóival, tudósaival, gondolkodóival ismerteti meg az olvasót, hallatlan enciklopédikus tudást közvetít az élet-tudományok iránt érdeklődőknek.

Az OKI-ban az 1960-as, 1970-es években végzett kutatásaira visszaemlékezve imponáló volt a kiegyensúlyozottság, amit a golyvaprolifaxis témában egyrészt a gyakorlati közegészségügyi felügyelet gyakorlása terén, a konyhasó jódozásának ellenőrzésével végeztek és végeztettek, másrészt pedig az a magas-szintű tudományos munka, amit a strumigén anyagok pajzsmirigy funkcióra gyakorolt hatásának vizsgálata, a transzplacentáris hatások kutatása terén folytatott.

A nagy lendülettel, robbanásszerűen fejlődő kemizáció lehetséges kedvezőtlen hatásainak közegészségügyi jelentőségét korán felismerte. A hazai viszonyok között az 1960-as években

egyre szélesebb-körű használatra került detergenesek, mosó- és tisztítószeresek, műanyagok (monomerjei, adalékanyagai) potenciális veszélyességének kimutatására a kísérletes élettani módszerekből kísérletes higiénés vizsgálati rendszert hozott létre.

Ez a kísérletes higiénés szakterület, amelyet e folyóirat jelenlegi felelős szerkesztője a vegyi anyagok okozta funkcionális elváltozások korai kimutatásával higiénés toxikológiai szakterületté bővített, évtizedekre meghatározta a vegyi anyagok és készítmények hazai környezet- és egészségügyi biztonsági vizsgálatainak irányát és szolgálta a kémiai közegészségügyi biztonságot.

Kertai professzor úr szakmai hitvallásának, küldetésének tekintette a lakosság egészségének javítása érdekében az idő előtti halálozás, illetve az elkerülhető egészségkárosodás okainak feltárását, a nem fertőző betegségek megelőzését.

Országos tisztifőorvosként 1994-ben példaértékű programot indított, amit egyszerűen azóta is *Kertai*-programnak neveznek. "A népegészségügy prioritásai az ezredfordulóig" nevű program öt nemzeti célt nevesített, és tíz feladathoz húsz nemzeti program tartozott.

Az Országos Közegészségügyi Intézetben akkoriban egyre szaporodtak a hagyományos településegészségügyi témák mellett az épített környezet kockázati tényezőinek elemzését igénylő kérdések. A *Kertai* program fő céljai, az egészség értéként kezelése, az egészséges és biztonságos települési- és lakókörnyezet kialakításának igénye, a szennyezett környezetre visszavezethető, az egészségben megmutatkozó egyenlőtlenségek mérséklése és az 1996-ban indított, az OKI irányította Nemzeti Környezet-egészségügyi Akcióprogram (NEKAP) törekvései nemcsak egybeestek, hanem egymást támogató, lendületes, eredményes folyamatot indítottak el.

Kertai professzor úr élete, tudományos kutatói, oktatói, a közegészségügyi fejlődést előmozdító tevékenysége szakmai generációknak mutat irányt. Az utolsó, vele kapcsolatos személyes élményem is mélységes odaadó figyelméről, őszinte érdeklődéséről szól. A Fiala Higiénikusok XII. Fóruma, konferenciája előtt néhány nappal telefonon a közegészségügyi intézményrendszer helyzetéről, a környezetegészségügyi kihívásokra adandó lehetséges válaszokról beszélünk. Fájdalmas tudomásul venni, hogy a dialógust többé már nem folytathatjuk...

Emlékét kegyelettel őrizzük.

Nyugodjék békében!

Egy OKI osztály történetének tizenhat éve Sixteen years in the history of a department of the National Institute of Public Health

FARKAS ILDIKÓ

Kertai Pál utóda, az OKI Kísérletes Higiénés Osztály volt vezetője

Még nem telt el egy év azóta, hogy Kertai Pál közvetlen utódától, Csaly Lászlótól búcsúztunk, és most újra gyászolunk. Emlékezünk arra, aki megalapozta a magyar környezet-egészségügyben az in vitro és in vivo kísérletes toxikológiai és epidemiológiai tudományos módszerek alkalmazását.

Kertai Pál 1958-ban az OKI-ba érkezve osztályvezetőként elsősorban a jódhiány okozta közegészségügyi problémákkal foglalkozott. A prof. Sós József által 1946-ban alapított golyvakutató állomás vezetőjeként Szabó Gézától vette át az akkori nevén Tájégszégügyi Osztályt.

Fő feladata a betegségek kóroktanának tanulmányozása volt. Akkor három diplomás (Remenár Lászlóné, Sajgó Mihályné és Tuzson Pálné) mellett legnagyobb ajándékként megkapta Szuchovszky Ilonát is, aki asszisztensként, titkárnőként közvetlenül segítette felelősségteljes munkájában, s aki csak azért hagyta el az osztályt, hogy tovább Kertai Pál mellett maradjon ennek országos tisztifőorvosi működése idején. Ilike az osztály fő támasza volt. A kezdeti négy fős létszám idővel még négy diplomással bővült (vegyész, biológus, orvos), és 16 főnyi asszisztencia segítette munkájukat.

A növekedés oka a rohamosan fejlődő mezőgazdasági és ipari termelés volt, amely olyan korábban nem ismert anyagokat és eljárásokat hozott emberközelbe, amelyeknek szervezetünkre gyakorolt közvetlen vagy közvetett hatását nem ismertük. Az osztály részt vett az úgynevezett engedélyezési eljárások módszertanának kidolgozásában, majd a forgalomba hozatal feltételeinek ellenőrzésében. Kertai doktor és csapata szinte rákényszerült új és új területek kutatására.

Jól jelzik a kutatási területek kiegészülését az osztálynév módosulásai: a kezdeti Tájégszégügyi és Kóréletani, majd Kóréletani Osztályból Kertai vezetése alatt Élettani és Kóréletani Osztály (1960); és 1972-től már Kísérletes Higiénés Osztály lett. A feladatok bővülése miatt nagy arányú fejlesztés vált szükségessé személyi, elhelyezési és műszerezettségi téren, amelynek koordinálása az osztályvezető feladata volt.

A műszerpark intenzív bővülése 1960-ban egy kimográfal indult. Ezt követte a pH mérő, egy Uvifot fotométer, egy lángfotométer, egy hűthető centrifuga és egy spektromom laborcentrifuga.

1961-ben új munkaterületként vezették be a sugárbiológiai kutatásokat. 1964-ben Szolnok megyei igényekből kiindulva vezették be a caries profilaxis kutatását. Ugyanebben az évben kezdődött a szövettenyésztés.

1966-ban az osztály munkájában ismét új témák jelentek meg: a központi idegrendszeri tevékenység és a nem specifikus rezisztencia vizsgálata; az endotoxinok ellenálló képességet fokozó hatásának kutatása; a humángenetikai felmérések és a kromoszóma analízis.

1968-tól két fő területre, az idegen anyagok biológiai hatásának és a fertőzés élettanának tanulmányozására sűrítődött a munka. Az endotoxinok és a zsírsavcsere kapcsolatának vizsgálatában világszínvonalú új eredmények születtek.

1968-ban Kertai dr. főosztályvezető lett. Ebből az időszakából kiemelendő a vízellátásban használt műanyagok vizsgálata. Megjelent a diklórfenolizomerek pajzsmirigyműködésre gyakorolt hatásának kutatása, a klórfenoxiecetsav származékok és a policiklikus szénhidrogének in vitro analízise.

Kertai dr. elkészítette és megvédte kandidátusi értekezését (1964), majd segítette Földvári Péter (1971) és egy vietnámi vendégmunkatárs (1972) tudományos fokozatának elnyerését. Orvosegyetemi oktatásból érkezve fontosnak tartotta a orvosok bevonását a gyakorlati közegészségügyi munkába. Megalapította az OKI tudományos diákkörét, melynek változóan 8-10 fő volt a létszáma, és melynek tagjai a rendszeres főosztály referálónkon mutatták be a konferenciákra készült munkáikat.

Kertai az oktatást, továbbképzést különösen fontosnak tartotta, halk szavú, de lelkes, kitűnő előadóként tanított a HOT-on, izotóp tanfolyamon, részt vett egészségügyi mérnökök továbbképzésében és a kórleletani oktatásban az orvos- és fogorvos-karon. Az osztályán dolgozó orvosok klinikai laboratóriumi vagy közegészségtan és járványtan szakvizsgát tettek.

Kertai több ETT szakbizottságnak is tagja volt. Fontosnak tartotta a hazai együttműködések mellett a nemzetközi munkakapcsolatokat. Ő maga a római Inst. Superiore di Sanitában töltött közel négy hónapot, de munkatársai számára is biztosított hazai és külföldi tanulmányutakat.

Kapcsolatai, jó érzékű meglátásai tették lehetővé a toxikológiai vizsgálatok bővítését (a hisztológiai laboratórium munkáját, a szövettenyésztés bevezetését, a központi és perifériás idegrendszer tanulmányozását és az endotoxinok ellenálló képességet fokozó hatásának vizsgálatát). A gyakorlati területi munkák közül a jódnak, illetve a fluornak a golyva- és a fogszuvasodás profilaxisban játszott szerepének tisztázása állt az első helyen. Rutin vizsgálatként végezték az ivóvíz, a jódozott só és a vér jódtartalmának, valamint a fluorozott só fluortartalmának meghatározását.

Az osztály a növekedés bizonyos fokán osztódott. Önállóvá vált a Czeizel Endre vezette humángenetikai labor (1967), Rudnai Péter 1978-tól a nem fertőző epidemiológiai kérdésekkel foglalkozó osztály munkatársa, majd vezetője lett.

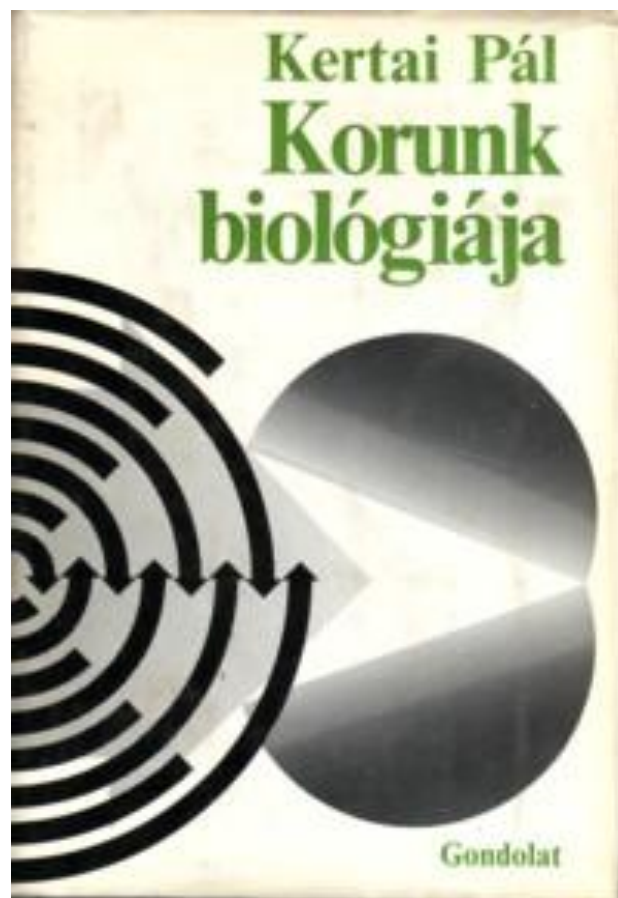
1974-től Kertai Pál professzor munkáját a Debreceni Orvostudományi Egyetemen folytatta, s az OKI-ban az osztályát Csalay László vette át. E sorok írója 1988-ban örökölte meg a „Kertai hagyatékot”, és bővítette allergológiai módszertannal, majd kialakította az aerobiológiai mintavételezés országos hálózatát, és bevezette a rendszeres aerobiológiai jelentést.

Kertai Pál Professor úr tanítványa lehettem I was Professor Paul Kertai's disciple

PÁSTI GABRIELLA

Járási tisztifőorvos, Berettyóújfalusi Járási Hivatal Népegészségügyi Osztály

Harmadikos gimnazista voltam talán, amikor egy pályázatot írtam kibernetikával kapcsolatban és ehhez az egyik forrásirodalom Kertai Pál: Korunk biológiája volt. Ekkor találkoztam Professor Úr nevével először. Abban az időben ez volt a legmodernebb könyv a biológia iránt érdeklődő diákok számára.



A könyv, amely sokunk számára a modern biológiát jelentette

Elsőéves orvostanhallgató voltam, amikor egy ötödéves barátom a klinikatelepen mélyen meghajolva, rendkívüli tisztelettel köszöntött egy urat. Kérdeztem is tőle, hogy ki volt ez az úr, akit (tőle szokatlan módon) köszöntött. Kertai professzor – válaszolta. Az a Kertai, aki a „Korunk biológiájá”-t írta? - Igen, válaszolt a barátom. Értettem már, hogy kinek szólt a köszöntés.

Módis tanár úr volt a gyakorlatvezetőm anatómiából, akit nagyon tiszteltem és szerettem, ő volt a Tudományos Diákköri Tanács titkára. Megkérdezett, hogy szeretnék-e diákkörös lenni, kutatni. Mondtam, hogy igen, rákutatással szeretnék foglalkozni. Azt javasolta számomra, hogy a Közegészségtani és Járványtani Intézetben érdeklődjek. Ismét Kertai Professzorral hozott össze a sors. Egyik évfolyamtársam, amikor megtudta, hogy a Közegészségtani Intézetben leszek TDK-s, azt kérdezte tőlem: - Mond, azt fogod kutatni, hogy milyen mélyre kell a halottakat temetni? Elképzelhetetlenül új területnek számított a daganatkutatás a közegészségtanban. A kémiai karcinogézis kutatását Kertai Professzor indította el Debrecenben.

4 éven keresztül voltam szakkörös az intézetében. Nem Professzor Úr, hanem Boján adjunktus úr szakköröse lettem. Professzor Úr viszont minden szakköröst számon tartott és különös figyelemmel kísérte munkánkat. Nemzetközi TDK konferenciára készültem, a tanácskozás előtt az előadásomat el kellett mondanom az Intézet oktató gárdája előtt. Az angol nyelvű előadást követően Professzor Úr a könyvtárból átment a belőle nyíló dolgozó szobájába, majd visszajött azzal, hogy megnézte a szótárban; jól ejtettem a 'cadmium' szót, jó helyen volt a hangsúly. (Megjegyzem, úgy tudom, franciául jobban beszélt, mint angolul!!).

Az egyetemen volt egy baráti kör, ahol rendszeresen beszélgethettünk Professzor Úrral, mindenféléről: zenéről, művészetekről, a nagyvilág dolgairól. Ámulattal hallgattuk ezeken a „Kertai tea-délutánokon”.



„Kertai tea-délután” a hallgatókkal

Ötöd éven hallgattuk a közegészségtant; az előadások 90 %-át Ő tartotta. A Pathologia előadó terme annyira tele volt, hogy még a lépcsőn is ültünk. Rendkívüli felkészültsége, színes előadásai lenyűgöztek bennünket. Később már oktatóként is szívesen beültünk előadásaira. Számomra példaképül szolgál a mai napig az, amit tőle láttam: sokat olvasott, a

nemzetközi szakirodalmi ismereteinek a naprakészsége lenyűgöző. Az utóbbi években, ha találok olyan tudományos cikket, amiről meg voltam győződve, hogy Professor Urat is érdekelheti, e-mailen megküldtem neki (remélve azt, hogy hátha én is tudok valami újat „mondani”).

A diplomám megszerzését követően az Intézetben nem volt ugyan üres állás, de Professor Úr valahogy mégis elintézte (azt mondta, hogy kölcsönként állást), hogy legyen helyem. Professor Úr, Boján Ferenc adjunktus úr, Tatár Kiss Zsuzsanna, Rády Péter, Ember István, Arany István, Uzvölgyi Éva tanársegédek alkották a fiatal közösséget, amihez csatlakozhattam. Böbe néni (Szöllösi Erzsébet adjunktusnő) és Zsolnai tanár úr a közegészségtan egészen más területével foglalkozott.

Rendszeresen részt vettünk a Magyar Onkológusok Társasága kongresszusain, ilyenkor összesúgtak mögöttünk, hogy „Kertai professzor és a kis csapat!”. Jó érzés volt csapattagnak lenni. Heccelődtünk egymással, csipkedtük egymást, „vidám barakk” volt. Professor Úr gyakran „elkeresztelte” a TDK-s hallgatókat (akik jöttek, mentek, sokan voltak az évek során), pl. Mezősi Emesét Mezőfi Emesének, ilyenkor azonnal lecsaptunk, felvettük a szótárunkba az általa egyszer is hibásan mondott nevet és már csak úgy emlegettük az illetőt, ahogy, ha csak egyszer is Professor Úr említette. Sokszor már Ő is azt hitte, hogy ez a rendes neve a hallgatónak. Néha csak a keresztnév változott.

Egyszer, emlékszem, anélkül, hogy szóltam volna neki, „belógtam” kb. egy óra hosszára városba, napközben. Amikor visszajöttem, Professor úr a szemüvegét az orra hegyére tolvá, fejét lehajtva, csak annyit mondott:” Kerestem, Gabi, nem volt a helyén”. Ez volt nála a letolás. Hatásos volt, így is...

Rajzolta a betűket, egy spirál füzetbe írta gyöngy-betűkkel a tisztiorvosi törvényt töltőtollal. Országos tisztifőorvosként minden hétfőn megtartotta az előadást a hallgatók számára, szétnézett a sejttenyésztő laboratóriumban is, megtanakodta velünk az ÁNTSZ nevet (volt olyan verzió is, hogy ANTOSZ legyen a rövidítés).

1998 nyarán váltottam, és amit addig oktattam, azt a gyakorlatban is elkezdtem végezni Hajdúböszörményben. Rácsodálkoztam, hogyan tudta az egyetemi katedráról ilyen tökéletesre megalkotni ezt a szervezetet?!

Persze, jóval korábban is megtapasztaltam, hogy mindenre tudja a választ. Végzés után két csoportot is kaptam. Az egyik csoportom rendkívül kíváncsi volt, a szemináriumokon folyton kérdeztek. (Már a hideg rázott minden óra előtt, hogy most mire nem tudom majd a választ). A gyakorlatias kérdésekre persze nem tudtam válaszolni, az elméleti részekből is egy-két „leckével” jártam előttük. Mindig megkérdeztem Professor Úrtól a válaszokat, és ő mindig tudta, annak ellenére, hogy nem dolgozott a gyakorlatban.

Országos tisztifőorvosként meglátogatott minden (101) városi intézetet és mindre emlékezett. Emlékezett arra is, hogy a hajdúböszörményi városi intézet udvarán tiszafák voltak. Sajnos, meg kellett érnie, hogy fokozatosan összeomlott a tisztiorvosi rendszer. Kb. egy évvel ezelőtt nekem azt mondta, hogy „Én ugyan már nem érem meg, de Gabi igen, hogy minden visszarendeződik majd”. Remélem, így lesz, igyekeznünk kell nekünk, utódoknak, hogy újra éllesszük az általa megalkotott ÁNTSZ-t.

Nincs már sajnos Ő, akinek elpanaszkodhatom, hogy már megint mi történik az ÁNTSZ „árnyékával”.

Egyik tisztifőorvos társam egyszer mondta nekem, hogy „De jó neked, Gabi! Te közel vagy Debrecenben Kertai Professor Úrhoz!”. Igen, nekem megadatott az is, hogy néhányszor meghívhattam a feleségével együtt az otthonomba és készíthettem számukra vacsorát. Professor Úr ezt úgy viszonzták, hogy taxival jöttek értem és elvittek a kedvenc éttermükbe vacsorázni. Rendkívüli, feledhetetlen vacsorák voltak ezek. Hálás vagyok a sorsnak, hogy a tanítványa lehettem, tanulhattam tőle. A gyermekeim is borzasztóan büszkék voltak arra, hogy vendégül láthatjuk a Kertai házaspárt és élvezték a társaságukat. Azzal, hogy Ő eltávozott közülünk nemcsak az utolsó polihisztort, a humanista szerény tudóst, de az utolsó gentleman-t is elveszítettük.

2016. május 25-én Budapesten voltam az epidemiológusok munkaértekezletén. Kikapcsoltam a mobiltelefonomat. Visszakapcsolva, láttam, hogy Kertai Professor Úr telefonjáról van egy nem fogadott hívás. Próbáltam visszahívni. A felesége keresett...

Megírtam sms-ben a lányomnak a rossz hírt, ezt válaszolta: „Nagyon sajnálom. Feledhetetlen Ember volt”.

Ünnepeljük azt, hogy Professor úr 10 éve vezeti az Intézetet.

A tanítvány búcsuja A disciple's farewell

VARGA CSABA

Tanszékvezető egyetemi docens PT ÁOK Orvosi Népegészségtani Intézet
Környezet –egészségtani Tanszék

Tisztelt Kertai család! Kedves kollégák, barátok, tisztelők!

Köszönöm a családnak, hogy a tanítványok nevében szólhatok. De szeretném őszinte részvételemet a pécsi Népegészségtani Intézet nevében, és saját nevemben is kifejezni.

"Nincsen annál szomorúbb és szorítóbb érzés, mint amikor megváltozik a természet rendje, és apák búcsúztatják gyermekeiket, mesterek tanítványaikat, idősebb kollegák a fiatalabbakat." Ezeket mondta Kertai professzor úr korán eltávozott tanítványára, Ember Istvánra emlékezve.

Akkor tehát most helyre állt volna a rend?

Úgy hiszem, ha már ennek el kellett jönnie, a legméltóbb módon történt. Szellemi frissességét és integritását megőrizve, vizsgáztatásra készülődve. Szép gesztus a sorstól: a Teremtőtől, vagy a Természettől, kinek-kinek ízlése szerint. Mert ha a tanárember, az egyetemi oktató archetípusát akarjuk felidézni, először Ő jut az ember eszébe. Nekem ugyan nem adatott meg, hogy az egyetemi éveim alatt hallgatója lehessen, de amikor munkatársként intézetébe fogadott, minden egyes tantermi előadását egy újszülött rácsodálkozásával hallgattam végig. De nem csak én. Tisztifőorvosok, tehát képzett gyakorlati szakemberek jelentek meg rendre az előadásokon, és hallgatták meg szakmájuk időszerű kérdéseinek merőben új megközelítési módjait. Ezt senki nem várta el tőlük, mégsem kímélték a fáradságot és az időt. Nyilván jó okuk volt rá.

Halálhíre engem is éppen szigorlatoztatás közben ért. Megszólalt a mobil, de kinyomtam, hiszen a vizsga szent és sérthetetlen, első az oktatás. Ezt is tőle tanultuk, így szocializálódtunk. Aztán a vezetőkes csörgött agresszíven, fel kellett hát vennem. Ekkor tudtam meg...

De a vizsgának folytatódnia kellett, bármi is történt, bármennyire is megrázott...

Szerénység és szakmai alázat, rendkívüli műveltség, iskolateremtő polihisztor – róla ezek a kulcsszavak jutnak eszünkbe először.

Mikor jómagam debreceni gimnazistaként, nyiladozó értelemmel olvastam professzor úr első könyvét, a "Korunk biológiáját", még nem tudtam, hogy itt a közelemben formálódik egy olyan közösség, a Kertai-iskola, melynek egyszer majd magam is tagja lehetek, ha csupán utolsóként, legfiatalabbként is. Nem felejthetem el egykori váratlan megjelenését Dimitrov

utcai szegényes hajlékunkban, pelenkamosásunk közben. Ő azonban felülemelkedett a lepusztult környezeten. Természetesen akkor szegről-végről már ismertük egymást, már voltak nemzetközi publikációim, de személyes megkeresésére és invitálására azért nem számíthattam.

Professzor úr tudvalevőleg már a 70-es évektől olyan tehetséges fiatalokat gyűjtött maga mellé, akik a világot akarták megváltani, de legkisebb programként legalábbis a daganatkutatást és a magyar közegészségügyet. Az aranykort a tanítványok nagy nemzedéke jelentette: a nagyszájú, "farmernadrágos fiatalok": Arany, Ember, Rády, majd a még fiatalabbak: Pásti, Szállási, Uzvölgyi doktorok.

Pezsgő élet folyt a laboratóriumokban, a kísérletes higiéné új útjait keresve és azt molekuláris szinten meg is találva. "Nagy élet volt ... a szív dobolt." szokta idézni Zorán dalát Arany professzor. Később mindannyian bizonyították, hogy a nemes vetőmag termékeny talajra hullt. Mindezt további karrierjük mutatja, vagy az egyetemi-kutatóintézeti szférában, többnyire az Egyesült Államokban, vagy éppen a hazai közegészségügy szervezetében.

Én már egy kicsit későn érkeztem 1990-ben, de még mindig egy összetartó, tehetséges társaság akol melege fogadott. Ilyen-olyan okokból aztán végül mindegyik tanítvány elkerült a debreceni intézetből, ki közelebbre, ki távolabbra. Én távoztam utoljára, de előtte még termékeny, publikációkban gazdag éveket töltöttünk professzor úrral, többnyire az állatház tenyésztő szobáinak fülledt levegőjében és az állatműtő étergőzében: Gyöngyivel, az asszisztenssel, Jucikával és Piroskával, az állatgondozókkal.

A rendszerváltás, a szabadság léghőre persze parázs eszmei-politikai vitákat is hozott a kollégák között. Kis vitakörünkben Kertai professzor úr, Kövér András professzor úr, Ember adjunktus, Gál Marika, Míny Bea és jómagam sok mindenben messze nem voltunk egy véleményen, de minden vitánk a szeretet légkörében zajlott, és olyan nem volt, hogy haraggal álltunk volna fel az asztaltól. S ennek oka elsősorban professzor úr higgadt bölcsességében keresendő.

A szétszórattatásban aztán végül két tanítvány is Pécssett kötött ki, így nem véletlen, hogy professzor urat az utóbbi két évtizedben igen szoros szálak fűzték a pécsi Közegészségtani, ill. a későbbi Népegészségtani Intézethez. Kongresszusainkra szívesen jött, igen jól érezte magát közöttünk, hiszen érzékelhette szeretetünket és tiszteletünket. Minden kerek évfordulót megünnepeltünk több tanítvány és gyakorlati szakember, tisztelői jelenlétében. Legendás szerénységével ezek ellen persze mindig vehemensen tiltakozott. Rengeteg anekdota került elő ilyenkor a régi időkől, melyeket a titokban lefényképezett, aranyköpéseket tartalmazó cetlik kivetítése tett feledhetetlenül vidámmá. De rendszeres munkakapcsolatban is maradtunk, én pl. majd 50-éves fejjel is tanulhattam tőle új állatkísérletes technikát, melyet

aztán csak a háta mögött nevezhettem el róla, mert úgysem engedte volna meg. Megtetszenek találni a szakirodalomban.

Szerénység és alázat. Volt mire szerénynek lennie, most kerestem utána: már az 50-es és 60-as években két Nature közlemény szerzői között találjuk. Azokat a tanulmányokat a kommunista Magyarországról küldték be hazai szerzők! Szinte hihetetlen. Sohasem említette, annál inkább a tanítvány Pásti Gabriella első szerzős Nature-cikkét. Ő inkább arra volt büszke. Alázata pedig első sorban a tudománnyal szembeni alázat volt. Néhány intézeti rendszabály azokból az időkből: "A laboratórium olyan puritán legyen, mint egy református templombelső, színes plakátoknak nincs helye a fehér falakon!", vagy: "Ne szóljon ott a rádió, ahol kísérleti állatok százait áldozzuk fel a tudomány oltárán!"

Persze az embert is tisztelte, nem csak a tudományt. Szociáldemokrata múltja, elvei és gondolkodása arra predesztinálták, hogy tisztelje az egyszerű embert, "a dolgozót is, ki dolgaért remeg". Sohasem helyezte magát senki fölé, bemutatkozása ennyi volt: "Kertai Pál vagyok".

Professzor úr távozása személyes életemben is nagy úrt támaszt. Kit fogok ezután felhívni, ha motoszkál bennem egy ismerős dallam, kinek fogom sután eldúdolni, elfütyülni, hogy aztán azonnal kapjam a választ: "Csabám, ez a Seherezádé, tudod Rimszkij-Korszakovtól. Feltétlenül hallgasd meg a Bécsi Filharmonikusokkal is!" Vagy kivel beszélhetem meg egy-egy új olvasmányélményemet, melyhez akár komplett recenzióknak beillő háttérinformáció-tömeget kaptam, legyen az a porosz-francia háború, vagy épp a Tanácsköztársaságot követően fellángoló antiszemitizmus kérdése. Ki mesél nekem egy-egy hosszabb autós úton Wagnerről, Kantról vagy éppen Ortegaról, Fukuyamáról?

Tudása, műveltsége lenyűgöző volt, de azt hiszem, ezzel senkinek sem mondok újat. Külön öröm volt, ha nagy ritkán én tudtam neki valami újat mondani, vagy egy izgalmas zeneművet a figyelmébe ajánlani. Tudvalévőleg rendszerint bajban volt a nevekkel. Ebben az évek során én is társává lettem. Néha elképesztő kombinációkon keresztül jutottunk csak el közösen a megfejtésig. Már ezt a játékot sem játszhatjuk tovább.

Mikor Karácsony előtt nála jártam, büszkén mutatta a botanikus kertben létre hozott korszerű kis állatházát és mesélt lelkesen az új kísérletekről. Aztán már csak februárban találkoztunk, mint kiderült utoljára. Személyesen akart segíteni, ahogy mindig, hogy gyorsabban haladjanak az ügyeim. Örült nekem, de nem volt vidám, és feltűnően nehezen mozgott. Kérdéseim elől kitért, felesége állapota foglalkoztatta, nem a sajátja. Akkor sem panaszkodott, ahogy soha sem.

És most jött ez a telefon...

Professzor úr! Köszönjük, hogy megalapozta emberi, szakmai, szellemi fejlődésünket, hogy elindított bennünket ezen a sokszor rögös, de azért gyönyörű pályán, köszönjük ezt

mindannyian, a tanítványai. "Per aspera ad astra." (Göröngyös az út a csillagokig.) De nekünk talán kicsit könnyebb volt, hiszen mi igen jó alapokkal indulhattunk.

Mi tanítványok úgy érezzük, egy családtagot veszítettünk el. Gyakran mondta: "gyerekek, mindig úgy kell azt elfogadni, ahogy megtörtént", és ez az optimizmus mindönkre hatott. Most azonban valami olyan történt, amit nem lehet elfogadni, mert elvesztettük professzor urat, és ezzel számunkra lezárult egy korszak.

Köszönjük a valóságban vagy virtuálisan együtt töltött éveket. Ahogy mondani szokás, miénk volt a megtiszteltetés. Professzor úrnak örökös helye van nem csak a magyar tudomány panteonjában, de egy számunkra sokkal fontosabb helyen: itt bent, mélyen a szívünkben is. Isten Önnel professzor úr, nyugodjon békében!

Az Állami Közegészségügyi Szolgálat búcsúja

The farewell of the State Hygienic Service

AMBERGER ERZSÉBET

volt tisztifőorvos, Sopron

Alig egy éve, 2015. május 6.-án bensőséges találkozóra került sor Professor Úr és az általa első körben, 1991-ben kinevezett tiszti főorvosok részvételével. A találkozót nagyon szerényen professor Úr motiválta, szavaival élve így: „én most már lassan búcsúzkodom az élettől és szeretném még a szép emlékeimet feltámasztani.”

Megható volt látni, ahogy tiszteletére az egykori tiszti főorvosok összesereglettek, számosan betegen is.

Bár életkorát ismertük, mégsem gondoltuk, hogy távozása ennyire közel van. Törékeny alkatából sugárzó energiája, szellemi és fizikai fittsége, a felénk megnyilvánuló atyai törődése azt a hiú reményt sugallta, mindig velünk lesz.

Hozzánk intézett beszéde, - most itt a ravatala mellett állva - úgy érzem, a testamentuma volt; újabb 25 évre határozva meg a tiszti orvoslás előtt álló feladatokat.

Szomorú és fájó, hogy Kertai Pál professor Úrtól az új Magyarország első országos tiszti főorvosától, az ÁNTSZ szellemi atyjától, a tisztiorvosi kar nevében mégis búcsúznom kell.

Valamennyiünket lesújtott halálának híre. A veszteség érzése, szavakba alig foglalható. Fájó és szomorú ez a búcsú még akkor is, ha a Tisztiorvosi Szolgálat a megélt negyed századából alig négy évig tudhatta első számú vezetőjének ezt a kivételes embert.

Amikor majd valaki Kertai Pál professor Úr életrajzát megírja, óhatatlanul párhuzamot vonni kényszerül a nagy magyar közegészségtanásznak, Fodor Józsefnek életével. Szinte biztosra veszem, hogy ebben az életrajzi írásban, szerepelni fog az a megállapítás, hogy a magyar közegészségügy kiemelkedő egyénisége volt, aki egy személyben testesítette meg a nagy szakmai alázatot követelő tudományos kutatást és a sokirányú érdeklődést, a népegészségügy hordozta nemzeti és társadalmi felelősségtudatot, s ebbe a párhuzamba beletartozik a tiszti orvoslás kérdése is.

Amikor 1989-ben Professor Urat kérték fel a Tisztiorvosi Szolgálat létrehozásának előkészületeire, nem találhattak volna nálánál alkalmasabb személyt.

Kertai professor Úr személyisége, végtelen szerénysége, tanítani való egyszerűsége, embersége, utánozhatatlan előadói képessége, hallatlan szakmai felkészültsége példa valamennyiünk számára.

Ennek is volt köszönhető, hogy olyan szervezet első vezetői lehettünk, ahol a legfontosabb feltétel a szakmai hozzáértés, az emberi és vezetői alkalmasság, a szolgálat céljaival való azonosulni tudás volt.

Professzor Úr

- Hitte és vallotta, hogy a megelőző orvoslás letéteményese az 1991-ben újjászületett tisztiorvosi kar, amelyet a korábban jól megépített intézményrendszer fundamentumára helyeztek.
- Hitte és vallotta, hogy a mai közegészségügyi-járványügyi kockázatok alattomosabbak a korábbiaknál, amelyek új megközelítést, új módszereket, új cselekvéssort kívánnak.
- Hitte és vallotta, hogy a tisztiorvoslásban meg van mindaz a tudás, amit a közegészségtan tudománya az ember javára megállapított és megállapít.
- Hitte és vallotta, hogy szükség van erre a szervezetre, amelynek elkötelezetten kell képviselni a köz - egészségét, és számos előadásában utalt arra, hogy azért felelősséget is vállalni tud.

Neki köszönhető, hogy 1991 és 1995 között a megelőző orvoslást tudományosan és a minden napi gyakorlatban művelők elhitték, hogy küldetésük van. Személye hitelesítette ezt az érzést.

Intelme, ami a szolgálatból való távozása után is velünk maradt, így szól: „Nem szabad elfelejtenünk, hogy céljaink, terveink, döntéseink mögött mindig ott állnak az erkölcsi követelmények és következmények is. Talán rohanó világunkban nem árt néha egy-egy percre megállni és elgondolkodni; mi végre is dolgozunk a magyar közegészségügyért”

80. születésnapján, és az ÁNTSZ 20. születésnapján elhangzott előadásaiban múltunk nagyjai szájába is adott idézetekkel irányította a figyelmet az éppen időszerű kérdésekre. Ezek az idézetek kivétel nélkül ültek, s nem lehetett nem asszociálni Máté evangélista magvető példázatára; „Akinak van füle, hallja.”

Áprily Lajos írta:

„A lélek, mikor búcsúzva bontja szárnyait,
Visz magával a földről valamit.
Eszmét, melyet világra ő hozott,
Virágot, melyet ő virágoztatott.”

Professzor Úr a tisztiorvoslás málladozó mozaikképéből hatalmas darabot visz magával a föld alá. Csak remélni merjük, hogy lesz majd valaki, aki kiássza ezeket a mozaik darabokat és újra összeilleszti az elmúlt két évtizedben színevesztett elemeket.

Professzor Úr emléke olyan kedves, szép és jó a mi szívünknek, hogy még a megváltoztathatatlant is felülírja.

Emléke a szívünkben kitörölhetetlenül élni fog.

Köszönjük, hogy volt nekünk.

Nyugodjon békében.

Búcsú Obituary

DEBRECZENI LÁSZLÓ

volt helyettes megyei tisztifőorvos, Baranya-megye

Hosszú évek kihagyása után 2011 szeptemberében találkoztam Vele és Veletek. Nagy öröömre szolgált az a találkozás. Felidézte bennem azt az érzést, amit az ÁNTSZ létrejöttékor éreztem, hogy ebben a szolgálatban a pionírok lelkületével és lendületével tenni lehet a magyar egészségügyért, népünk egészségéért. Az a gárda az ő irányításával rég nem látott lelkesedéssel látott munkához.

Nagy megtiszteltetés és korábbi kényszerű életpályámhoz képest igazi kárpótlás volt a sorstól, hogy Baranya megye helyettes tisztifőorvosaként én is ott lehettem abban a csapatban. Ezt Kertai professzor úrnak (és Surján miniszter úrnak) köszönhettem, amit eléggé megköszönni soha nem szűnök meg

Elfelejthettem a forradalmat követő börtön éveimet, a sok megaláztatást és mellőzést és úgy éreztem a "helyemen vagyok". Igyekeztem is megszolgálni a bizalmat. Szakmai pályafutásom legizgalmasabb és legtartalmasabb időszaka volt az a tíz év a Szolgálatban. És micsoda remek kollégák között! Ez alkalommal kapta meg professzor úr a Batthyányi-Strattman díjat. Életművét ezzel ismerte el az egészségügyi kormányzat.

Micsoda előadással válaszolt ő erre a gesztusra! Pedig már túl volt a 80-on. Elméje fiatalosan funkcionált. Életem adományai közé tartozik, hogy sokszor hallhattam szakmai előadásait, magyarázatait. A Gondviselés kegyelme, hogy évek múlva is hallhattuk és csodálhattuk testi, szellemi és lelki frissességét.

Öröömöm másik forrása a tavaly májusi alkalommal annak a tiszteletnek és nagyrabecsülésnek a megtapasztalása volt, amivel a Szolgálat hajdani és jelenlegi munkatársai őt körülvették. A múltat átfogó, a jelent értékelő és a (fenyegetésekkel teli) jövőt előre vetítő előadása a "rég" Kertai professzor úr világos, logikusan felépített és rendkívül rokonszenvesen interpretált előadásainak hangulatát idézte fel bennem.

Nem sejtettük akkor váteszi jövőndöléseit hallgatva, hogy mintegy végrendelet jelentenek gondolatai. Azt hittük, azt reméltük, hogy soha nem hagy el bennünket és atyai biztonságát örökké élvezhetjük. A Gondviselés másként rendelte. Belenyugszunk akaratóba. De gondolatait, mérhetetlen felkészültségét, tudását emlékeinkben megőrizzük.

Felejthetetlen Tanítómesterünk volt, tanítványaiként gyászoljuk. Nyugodj békében Professzor Úr, Pali bátyánk!

Búcsú Obituary

GROSSCHMID SÁNDOR

volt megyei tisztifőorvos, Komárom-Esztergom megye

A létünk alatt kevés szó esik a nagyszerű emberek értékeléséről, a tisztességes emberek megbecsüléséről, pedig az igazak értékelése önmagunk becsülését is segíti. A személyes szeretet már több mint megbecsülés, az emberlétből fakad

Kertai Pál professzor úr páratlan egyénisége, a létben betöltött helyzete, jelenléte, sajátos adottságai, a személyes méltósága alapvető tiszteletet érdemeltek, melyet iránta mindig éreztünk. A szeretet a személyek között a legmagasabb szintű kapcsolat. A tisztelet a szeretethez vezető lépcső. Nincs szeretet tisztelet nélkül, de ahol van tisztelet, ott lehet egyet lépni a szeretet irányába. Többünk megtette ezt a lépést, közöttük jómagam is

Az egyes ember egyben személyes misztérium, ha eltűnik, elmúlik egy világ! Ez most bekövetkezett. De a professzor úr iránt érzett tiszteletünk és szeretetünk nem múlik, az ő világa egész életünkben elkísér, velünk marad!

A Magyar Higiénikusok Társasága megemlékezése Obituary of the Society of the Hungarian hygienists

PÁLDY ANNA

ny. főigazgató helyettes, a MHT volt elnöke

Kertai professzor úr életét, a Budapesti Egyetem Kóréletani Intézetében eltöltött, viszonylag rövid időszak után, a közegészségügynek szentelte. 1958-tól az Országos Közegészségügyi Intézetben dolgozott 1974-ig, amikor kinevezték Debrecenbe a Közegészségügyi Tanszék vezetőjének.

Önmagát higiénikusként határozta meg, hosszú élete során erkölcsi kötelességének tartotta a közegészségügyért folytatott munkát. A hosszú életpálya során sokféle témával foglalkozott: a környezetet szennyező anyagok (peszticidek, detergensok, műanyagok) egészségkárosító hatásainak vizsgálatától a népegészségügyi szempontból ma is jelentős és megoldatlan jódhiánytól, fluoridpótlástól kezdve a környezetben előforduló karcinogén anyagok új vizsgálati módszereinek bevezetéséig terjedően.

Professzor úr több rangos tudományos társaság tagjaként fontosnak tartotta, hogy kutatási eredményeiről és a közegészségügyet–népegészségügyet előre vivő, meghatározó gondolatairól, álláspontjáról rendszeresen beszámoljon a tudományos fórumokon. A Magyar Higiénikusok Társaságába sok-sok évvel ezelőtt lépett be. A Társaság – egyedülállóan – két alkalommal tüntette ki a legnagyobb elismeréssel, a Fodor József emlékéremmel. Első alkalommal 1972-ben, a díjátadáskor elmondott beszédében (1) azt emelte ki, hogy a higiéné új kihívásainak csak úgy tudnak a szakemberek megfelelni, ha a környezeti expozíció–egészségi hatás összefüggéseit kísérletekkel támasztják alá; ezért volt szükség arra, hogy az OKI Kóréletani Osztályának átnevezése is visszatükrözze ezt az igényt, így alakult meg a Kísérletes Higiénés Osztály.

Ezt a gondolatsort továbbfejlesztve jelent meg, egy, az MHT XXIV. Vándorgyűlésén (Eger, 1988. július 14.) elhangzott előadás alapján készült közlemény „A környezethigiéné az ember egészségéért” címmel, amelyet Kertai professzoron kívül Bíró György, Takács Sándor és Jakab László neve fémjelzett (2). A négy vezető higiénikus így határozta meg a közegészségügy – és ezen belül a környezetegészségügy – hivatását: „regisztrálja azokat a tényezőket, amelyek az ember egészségét befolyásolhatják a környezetben, vizsgálja ezek humánbiológiai következményeit, illetve meghatározza azokat az utakat, módokat és lehetőségeket, amelyek felhasználásával ezek megelőzhetők”. Meg kell jegyezni, hogy a környezetet tágan értelmezik, beleértve a kémiai, fizikai, élő és társadalmi környezetet is.

A Magyar Higiénikusok Társasága rendkívüli jelentőségűnek tartotta Kertai professzor úr erőfeszítéseit, amit a tisztiorvosi szolgálat újrászervezése terén fejtett ki. Ezért másodszor

is kitüntette a Fodor József emlékéremmel 1996-ban, a Szolgálat újraalapításának 5. évfordulóján. Ez alkalommal a közegészségügy, az etika és a demokrácia összefüggéseiről fejtette ki álláspontját (3). Beszédében irányt mutatott, miszerint „a közegészségügy a mindenkor tudományos álláspontnak megfelelően igyekszik megszabni az egészségesek életmódját, őrizkedik attól, hogy intézkedéseivel bárki egészségét károsítsa, és arra törekszik, hogy cselekedeteivel ne sértse senki személyes jogait”.

Mivel lételeme volt az oktatás, a jövő generáció nevelése, ezért nagy örömmel üdvözölte az MHT-n belül megalakult Fiatal Higiénikusok Fórumát. Az FHF meghívására 2010-ben, Debrecenben tartott előadásában élete példáján mutatta be az elkötelezett higiénikus feladatait : „az ideális higiénikus a prevenció szolgálatában áll, egy szűkebb területre jól bedolgozza magát (például fertőző betegségek, levegő-víz-talaj egészségügye), de rálátása van a többire is még felszínesen. A higiénikuság elméleti alappal bíró gyakorlati hivatás, mint ahogy az egész orvostudomány ilyen. Nem lehet gyakorlatot csinálni elmélet nélkül. El kell sajátítani az alapokat: az élettant, a mikrobiológiát, újabban a szociológiát is” (4).

Az FHF megalakulásának 10. évfordulóján, 2014-ben így köszöntötte a fiatalokat (5): „Számunkra, idősebb és még öregebb higiénikusok számára nagy örömet jelentett, amikor 10 évvel ezelőtt arról értesültünk, hogy megalakult az utánunk jövők fóruma. Köszönet mindazoknak, akik ezt létrehozták, és azóta is évről-évre szervezik. Nekik, és a fórumon rendszeresen résztvevő fiataloknak köszönhető, hogy a fáklya nem aludt ki, a csapat együtt maradt, és egyre értékesebb prezentációkra került sor”.

Beszédében arra kereste a választ, hogy mit jelent a “higiénikus” fogalom. Részletes okfejtéssel alátámasztva bemutatta a népegészségügy 3-3-as profilját (epidemiológia, higiénia és szociálhigiénia), aminek alapján: “a népegészségtan tudományának és a népegészségügy gyakorlatának a szakembere, beleértve a népegészségtan- és ügy mindhárom ágát” – ezen definíció alapján javasolta, hogy az FHF bővítse nevét “Fiatal epidemiológusok, higiénikusok és szociálhigiénikusok fóruma” megnevezésre, hogy így még több szakembert tudjon vonzani.

A XII. FHF volt az utolsó alkalom, amikor Hajdúszoboszlón 2016. május 18-án találkozhattunk professzor úrral. Itt a régebbi tanítványok idézték fel, hogy mit tanultak professzor úrtól.

Dési professzor úr így emlékezett a kezdetekre ez külön cikkben olvasható (6).

Dura Gyula szavai ugyancsak ebben sorozatban találhatók.

Rudnai Péter így emlékezik vissza:

„Kertai professzor úrhoz 1965 ősztől kezdtem bejárni az OKI-ba tudományos diákkörösként. Bár az endotoxin toleranciával kapcsolatos kísérleti munkában Fóris doktornővel dolgoztam együtt, de a kísérleti munkához szükséges elméleti ismereteket a

szombat délelőtti továbbképzéseken professzor úrtól hallhattuk. Ő a maga világos gondolatmenetével, magyarázatával és mindenki által csodált előadói stílusával maradandó élményt jelentett a 4-5 főből álló kis csoport minden tagja számára. Ezeknek a benyomásoknak fontos szerepük volt abban, hogy egyetemi tanulmányaim végeztével, örömmel csatlakoztam munkacsoportjához.

Hasonló élményben később is volt részem, amikor már osztályának munkatársaként részt vehettem a--pontos munkakezdés biztosítására időzített--reggeli diplomás értekezleteken, ahol a legfrissebb szakirodalmi adatok alapján felismert újabb összefüggésekre hívta fel a figyelmünket. Ő volt az, aki daganatkutatási becsvágyaimat a kémiai daganatkeltők állatkísérletes vizsgálata irányába terelte és a fertilitási állatkísérletek módszertani kérdéseibe is segített belekóstolni.

Viszonylag ritkán történik említés arról, hogy Kertai professzor úr kiváló manuális képességgel is rendelkező kutató volt, aki szívesen végezte saját kezűleg is állatkísérleteit, és minket, munkatársait is megtanított az aktuális műtéti beavatkozások (pl. újszülött rágcsálók pajzsmirigyének eltávolítása, stb.) fogásaira.

Sajnáltam, amikor az OKI-ból Debrecenbe távozott, de országos tisztifőorvosi működése idején ismét többször volt alkalmam vele beszélgetni, ami mindig nagy élményt jelentett.”

Legoza József meghatározó élményei az egyetemről:

„A közegészségtan-járványtan alapjait Kertai Pál Professzor Úr előadásaiból ismertem meg V. éves orvostanhallgató koromban. Minden előadása logikusan és a hallgató számára érthetően volt felépítve, a gördülékeny, sajátos előadói stílus számos hallgatót vonzott (pedig az előadások reggel nyolc órakor kezdődtek).

A gyakorlati oktatás keretében „helyszíni szemléket” végeztünk és megismertük a közegészségügyi és a járványtani gyakorlatokon a sokszínű laboratóriumi módszertant.

Fel kellett ismerni, hogy e tudomány „interdiszciplináris”, abban az értelemben is, hogy az ismeretszerzés megkövetelte a korábbi „alapozó tárgyak”: biofizika, orvosi kémia, élettan, mikrobiológia stb. újbóli áttekintését. Egyesek szerint az oktatás a művészet sajátos formája. Vajon vitatható-e ez az állítás, ha a Tanár képes megszerettetni a tudományát, netán a hallgató későbbi pályaválasztását is segíti? A megszerzett tudás „idővel” megkopik, fontos a folyamatos fejlesztés!”

Páldy Anna első emléke:

„Az egyetem elvégzése után igen nagy megtisztelésnek éreztem, hogy Berencsi professor úr felszólított, lépjek be az MHT-ba. Még nagyobb megtiszteltetésnek éreztem, hogy az első előadásomat (MHT Vándorgyűlés, Szentendre, 1976), két professzor is meghallgatta.

Az előadás után Kertai professzor úr odajött az ismeretlen pályakezdő előadóhoz és kedves szavaival biztatott a folytatásra.

A későbbi években Kertai professzor úr--ha tehette--minden MHT konferenciára eljött, és a megnyitótól a zárásig figyelmesen végighallgatta az összes előadást, tanácsaival, véleményével segítette az előadók további munkáját”.

Kertai professzor úr oktatói munkáját az MHT igen nagyra értékelte. Elismerésének kifejezésésképpen 2006-ban Szendei Ádám emlékéremmel tüntette ki professzor urat oktatói, nevelői munkájáért.



A Szendei Ádám emlékérem átadása – Fodor-Fenyvessy emlékülés, 2007.

fotó: Bíró Béla



*Kertai professzor úr a köszöntő előadás alatt
Fiatal Higiénikusok XII. Fóruma, 2016. Hajdúszoboszló
fotó: Bíró Béla*

A tanítványok nevében KÖSZÖNJÜK, PROFESSZOR ÚR!

IRODALOM

REFERENCES

1. *Kertai P.*: A kísérletes higiéné feladata és jelentősége. *Egészségtudomány* 1972 16, 209-218,
2. *Bíró Gy., Jakab L., Kertai P., Takács S.*: A környezethigiéné az ember egészségéért. *Egészségtudomány* 1989 33.(2) 98-101.
3. *Kertai P.*: Közegészségügy, etika, demokrácia *Egészségtudomány* 1996 40(3). 202-204.
4. *Kertai P.*: „Én már a parton vagyok.” gondolatai ÁNTSZ-ről, zenéről és az ideális higiénikusról-interjú a VII. F fiatal Higiénikusok Fórumán. *Egészségtudomány*, 2016. LX. 3. szám
5. *Kertai P.*: Köszöntő a F fiatal Higiénikusok X. Fórumára (Pécs 2014. május 14-16). *Egészségtudomány*, 2014 58,. 3. szám
6. *Dési I.*: Laudáció Kertai Pál 85. születésnapja alkalmából *Egészségtudomány* 2013. VXII. 2-szám 7-10. oldal

Búcsú a baráttól Farewell to the friend

PROF. EMER. DÉSI ILLÉS

SZTE ÁOK Népegészségtani Intézet

Kertai Pál professzortól búcsúztunk az itt megfogalmazott írásokkal. Azt hiszem, olyanok sorakoztunk most fel, akik mindannyian közlelről ismertük, mint kollégát, munkatársat vagy főnököt, mint barátot, és ami elválaszthatatlan ettől, mindannyian szerettük. Ám a megemlékezők közül feltehetőleg én ismertem legrégebben, mintegy 64 éve. Ez talán feljogosít, hogy méltassam humanizmusát, közvetlenségét, szerénységét, szakmai tudását, alkotó erejét, pályafutását, és nem utolsó sorban, említsem magánéletét.

Harmadéves orvostanhallgató voltam, amikor megismerkedtünk, a Kóréletteni Intézetben, ahol az akkor ifjú, 1951-ben végzett Pali kezdő központi gyakornokként volt a gyakorlatvezetőnk. Nagyon szerettük az óráit, mert érdekesek, színvonalasak voltak. Most arról ne is beszéljünk, hogy a szigorlaton megsúgta a vérkenetem mibenlétét, amiről fogalmam sem volt.

Említenem kell a kóréletteni előadásait is. Az intézet igazgatója, Sós professzor hosszabb ideig beteg volt, és az asszisztencia tagjai tartották a jobb-rosszabb előadásokat. Amikor az évfolyamon végigfutott a hír, hogy ma Kertaira van kilátás, kiürültek a környező mozik és kocsmák. Pedig volt, hogy le is szidta a társaságot, például az évfolyambál után, amikor kevésnek találta az ott fellehető italokat.

Magyarországon, az ötvenes évek végén, az elsők között kezdte egy vegyi gyomirtó, a diklorfenoxi vegyület radioaktív izotópos kutatását. A szer kémiai szerkezete alapján tirozin antagonistának látszott, és egy akkor bevezetett sikeres gyomirtó, a Dikonirt hatóanyaga volt. Az irodalom azt állította, hogy melegvérűekre, köztük emberre is teljesen ártalmatlan, ezért különösebb biztonsági intézkedések nélkül mind nagyobb mennyiségekben alkalmazták hazánkban is.

Pali megállapította, hogy patkányok pajzsmirigyében jelentősen növeli a J^{131} felvételt. Kiderült, hogy a szer embereken hyperthyreosis szerű tüneteket okoz

E kísérletsorozat „mellékterméke” volt, hogy az izotóplaborban rátalált élete társára, Gabira, a később tudományos körökben jól ismert Dr. Fóris Gabriellára.

Az intézetből, amelyre mindig nosztalgiával emlékezett vissza, fiatalon, 1958-ban az OKI-ba hívták, osztályvezetőnek az Élettani és Kóréletteni, illetve későbbi nevén Kísérletes Higiénés osztályra. 1968-ban tudományos főosztályvezető is lett, hozzá tartozott a Kísérletes Higiénés, a Vízhigiénés, a Levegőhigiénés, a Gyermek- és ifjúsághigiénés, az Eü. Mérnöki Osztály, a Higiénés Mikrobiológiai, a Higiénés Radiológiai Laboratórium.

Itt széles érdeklődési köre alakult ki, és mindegyik témában sikeresen dolgozott. Vizsgálta a peszticideket, detergenseket és műanyagokat, a golyvagyakoriságot, a transplacentáris állatkísérletes strumigeneket, a polimerek onkogén hatását, az érlemeszesedés epidemiológiáját. Nevéhez fűződik a gyakorlatilag már feledésbe merült jódozott konyhasó forgalmazásának újbóli, sikeres bevezetése. Említésre méltóak caries profilaxis és endotoxin kutatásai is.

Megszerezte, ugyancsak fiatalon, 1964-ben a kandidátusi, 1974-ben az akadémiai doktori fokozatot. Az OKI-ban teljesített életútját táblázatban mutatjuk be.

Szakmai karrierje 1974-ben a Debreceni Egyetem Közegészségtani Intézetének igazgatói székébe vezette. A Budapest-centrikus kollégák nem kis meglepetéssel fogadták „vidékre” távozását. De azt hiszem, nem tévedek, ha úgy vélem, jól döntött, nem kellett hozzá sok idő, hogy Pali is úgy érezze, választása helyes volt. Nagy hírű elődök még nagyobb hírű utóda lett.

Számos témával volt képes foglalkozni egy időben, intenzíven és sikeresen: Megindította a kísérletes higiénés kutatásokat, a fertőzés kórélettanának a vizsgálatát. Kísérletes daganatok kemoprevenciója, kémiai karcinogenezis, promoter hatású anyagok, környezetszennyező anyagok toxikológiája kutatásai Magyarországon és külföldön nevezetessé váltak. Iskolát teremtett, tanítványaiból itthon és a nagyvilágban vezető kutatók lettek. Egyetemi előadásai, amelyekre, tudom, mindig gondosan készült, nagyszerűek és közkedveltek voltak. A tanszékről 1993-ban vonult nyugdíjba, ám professor emeritusként azóta is aktívan részt vett az oktatásban.

Több nagyhatású, fontos könyve jelent meg. Ezek közül megemlíteném a Korunk biológiája, az Ember és környezete, a három kiadást megért Közegészségtan, majd a Megelőző orvostan köteteket, amely két utóbbiból orvostanhallgatók és szakvizsgázók korosztályai tanultak.

Higiénés és egyéb tudományos üléseken nagy hatású előadásokat tartott, 1989-ben a debreceni élettani kongresszus elnöke volt. Azután tovább vezetett az útja felfelé. Elévülhetetlen érdemeket szerzett az ÁNTSZ létrehozásában, kiépítésében.

1991-ben kapott felkérést az egészségügyi minisztertől az ÁNTSZ országos szervezeti rendszerének a kidolgozására. Munkája eredményeként sikerült átalakítani az addig megyénként szétaprózott szolgálatot a miniszter által irányított és az országos tiszti főorvos által vezetett egységes tisztiorvosi rendszerré, amelyben az egészségvédelem is szerepet kapott. Az önkormányzatoktól független szervezetet, hatósági jogkört, laboratóriumi háttérrel sikerült kialakítani. Ezt tartalmazta a parlament által elfogadott 1991. évi XI. törvény az ÁNTSZ-ről, és Pali lett az első országos tisztifőorvos. Ezt a feladatot 1995-ig látta el.

Aktívan részt vett a törvényről szóló parlamenti vitában, és ennek hevében alkotta meg, pillanatnyi ötlettől vezérelve, a népegészségtan kifejezést -- a közegészségtan szót

kifogásolták. 1992-ben kidolgozója volt egy egészségügyi programrendszernek. Sajnos, ebből kevés valósult meg. Amikor intenciói alapján az ÁNTSZ működni kezdett, még hozzá tartozott a népegészségügyért felelős minden fontos intézmény, a lakosság egészségi állapota pedig mérhetően javult. Sajnálatos módon az elmúlt 25 év alatt a kormányok mindegyre lefaragtak az ÁNTSZ illetékességéből és hatásköréből, egyre elvettek tőle intézeteket.

Kiemelkedő teljesítményét számos megérdemelt kitüntetéssel, emlékéremmel jutalmazták. Hogy csak a legfontosabbakat említsem: megkapta a Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztjét 1995-ben; az Érdemes Orvos címet 1965-ben; a Markusovszky-díjat 1992-ben; a Hógyes Endre-emlékérmét 1994-ben; a Fodor József-díjat -- a Magyar Higiénikusok Társaságának legmagasabb kitüntetését -- két alkalommal is, 1972-ben és 1996-ban, ami még nem fordult elő a társaság történetében; és ugyancsak ettől a szakmai egyesülettől elsőrangú publikációiért a Szendei Ádám-emlékérmét. Elnyerte a Batthyányi-Strassman emlékérmét az ÁNTSZ létrehívásáért és a hazai közegészségügyi-járványügyi biztonság intézményrendszerének a kiépítéséért; 1993-ban a DOTE Pro Universitate és 2003-ban Debrecen városától a Hatvani István-emlékérmét a hallgatók által nagyra becsült tanár jutalmaképpen, ami, azt hiszem, egy oktató számára a legnagyobb elismerés és dicséret.

Nem szabad elfelejtenünk általános és szakmai közéleti tevékenységét. Ezekből kiemelve: az MTA közgyűlés nem akadémikus képviselője volt két ciklusban, ami szintén ritkaság; tagja az MTA Megelőző Orvostudományi Bizottságának; javaslatára alakult meg a debreceni egyetem Sántha Kálmán Szakkollégiuma. Társelnöke és elnökségi tagja volt a Társaság a Történelmi Szociáldemokráciáért Egyesületnek.

Hamis lenne őt komor, a való világtól elvonuló és elzárkózó tudósaknak ábrázolni. Nem, ő jelentős tudományos tevékenysége mellett élvezte az életet, tudott jókedvben, oldottan élni családjával, barátaival, kedvesen ironizált, képes volt kinevetni a világot. Magánéleti mintázatok ugyanúgy hozzátartoztak és jellemezték őt, mint magas fokú szakmai tevékenysége. És mindenekfölött halk, szerény és rendíthetetlenül kedves volt.

Nyolcvanötödik születésnapján azzal zártam a méltatásomat, hogy a továbbiakat majd a kilencven évinek az ünnepségein foglalom össze. Sajnos, ez már sose fog bekövetkezni.

Emlékét így kell megőriznünk, és remélem, nem elszálló szóvirág, ha azt mondom és ígérem, meg is őrizzük!

Búcsúzik tőled megtört szívvel öreg barátod, Illés.

Búcsúbeszéd a sírnál Farewell-speech at the grave

RADVÁNSZKI PÉTER

rabbi

Hallgatva a professzor úrtól búcsúzó beszédeket, érezhetjük személyiségét, nagyságát közöttünk. Kertai professzor hatásáról, kiterjedt műveltségéről, alaposságáról vagy kedvességéről, humoráról így már nem kell szót ejtenem.

Érdekes kiegészíteni ugyanakkor néhány gondolattal az elhangzottakat. Különösen megragadott az, hogy Kertai professzor úr Klein Pálként látta meg a napvilágot. A háború traumája, lehetett az oka annak, hogy még a rövid életű demokrácia megszűnése előtt nevet változtatott. A Soá (holokauszt) minden zsidót és zsidó származású embert érintett, hiszen saját hazájuk árulta el őket, felhasználván az állami adminisztrációt polgáraival szemben. Érthető tehát a névváltoztatás a háború után. Mégis mennyi mindent elmond eredeti neve a professzor úrról!

Klein. Kicsi.

Talán nem a legmegfelelőbb névnek érezzük ezt most, amikor egy nagyhatású embertől búcsúzunk el. Mégis talán ő tudta a legjobban: az élet titkai nem a hatalmas, grandiózus dolgokban keresendők, hanem a szem számára érzékelhetetlenben. Sejtbiológia, járványtan, vírusok, DNS, higiéné. A láthatatlanul kicsi titkok, amelyek meghatározzák az életet – ezek foglalkoztatták Kertai professzor urat.

Ugyanakkor -- be kell látnunk -- mindannyian kicsik vagyunk abból a szempontból, hogy előbb-utóbb megáll a biológiai gépezetünk működése. Kertai professzor tudta, hogy a tudományos kutatások sokszor az élet nagy kérdéseit is érintik – így az elmúlását is. Korunk biológiája című könyvének bevezetőjét egy Arisztotelész idézettel kezdi: „Az élet a táplálkozás, a növekedés és az elmúlás, melynek oka önmagában van.” Ennyi szó, búcsúbeszéd hallatán mennyire igaznak érezhetjük ezen sorokat! Különösen azt a gondolatot, amely azt mondja: az élet--elmúlás. Kicsit átgondolva ezt, azt mondhatjuk: az elmúlás az élet része, vagyis a halál nem létezik önállóan, csakis az életben, önmagában.

Ezt így mondja a Talmud „Vannak olyan emberek, akik halálukban is élőnek neveztetnek.” Olvasva a professzor úr könyveit, hallva élete történeteit: ő ilyen ember volt. Olyan, aki munkájával, személyiségével velünk marad, még fizikai távozása után is.

Héber neve is erről beszél: Áser ben Dovnak hívták. Szó szerint fordítva: a Medve fia, a Boldog.

Áser – boldog.

Tudjuk a professzor úrról, hogy mennyire boldogan, örömmel végezte munkáját, és mennyire összekapcsolódott az élete az egyetemi élettel. Tisztiorvosként pedig a lakosság egészségének fenntartása volt a feladata. Vagyis a betegségek megelőzése, mások boldogságának, életének megőrzése.

Lánya, Helga említette nekem, hogy ezen elveihez, morális tartásához mennyire ragaszkodott a professzor úr .A Tóra egyik utolsó fejezetében olvashatjuk Áserről, amely nem csak egy személynév, hanem Izrael egyik törzsének neve is egyben:

מְעַלְךָ וְיַחַשְׁתָּ בְרַחֵל

Vas és érc a te záraid... (Deut. 33:25)

Ilyen volt ő: mint a vas és érc, olyan, aki elvei mellett minden nehézség ellenére kitartott.

Emlékezzünk így őrá.

L'chi b'sálom. Menj békében az örök élet útján.

B'gán éden t'hé mnuchátó. Legyen az Örökkévaló szárnyai alatt örök pihenőhelye.

A háromdimenziós, mesterségesen felépített, szervspecifikus szövetkultúrák alkalmazása a toxikológiában

Application of reconstructed three-dimensional organospecific tissue cultures in toxicology

CSIZMARIK ANITA, SZIVÓSNÉ RÁCZ MÁRIA, FORGÁCS ZSOLT

Országos Közegészségügyi Központ, Országos Kémiai Biztonsági Igazgatóság,
National Public Health Center, National Directorate of Chemical Safety, Budapest

Összefoglalás: Jelenleg a mesterségesen felépített, háromdimenziós, szervspecifikus szövetkultúrák jelentik a csúcstechnológiát az in vitro sejt- és szövettenyésztés területén. Ezeket a szöveteket általában humán eredetű, nem transzformált sejtekből állítják elő és morfológiailag, élettanilag sokkal valószerűbb in vitro modellek, mint a hagyományos, kétdimenziós sejt-kultúrák. A normál élettani viszonyok modellezésén túl lehetőség van számos betegség in vitro szöveti modelljének előállítására is, lehetővé téve azok helyi patomechanizmusának tanulmányozását. Több 3D szövet a kereskedelemben is hozzáférhető, speciális célú, felhasználásra kész, standardizált kitek formájában (bőrirritációs, bőrkorróziós és szemirritációs tesztek). Számos 3D szövet alapú vizsgálati módszer a jelenlegi állatkísérletek teljes körű kiváltására validált (vagy validálás alatt van), így értékes eszköz a vegyi anyagok regisztrálásáról, értékeléséről, engedélyezéséről és korlátozásáról (REACH) szóló rendelet végrehajtásához szükséges vizsgálatok elvégzéséhez. Ezeknek az alternatív módszereknek az összessége kiváló alapját képezheti egy XXI. századi, korszerű in vitro toxikológiai laboratóriumnak. Ezen felül a 3D szöveti modelleket világszerte használják kutatási célokra (toxikológiai szűrővizsgálatokra és hatékonysági tesztekre) vegyi, gyógyszeripari termékeket és fogyasztási cikkeket gyártó cégek.

Ebben az összefoglaló munkában igyekszünk bemutatni a 3D szövet alapú in vitro toxikológia legfontosabb módszereit és legújabb kutatási eredményeit.

Kulcsszavak: alternatív toxikológia, in vitro, bőrirritáció, bőrkorrózió, szemirritáció

Abstract: Today the reconstructed three-dimensional (3D) organospecific tissues represent the highest technology in the field of in vitro cell and tissue cultures.

These tissues are produced generally from human originated, non-transformed cells, and they are more realistic in vitro models morphologically and physiologically than the conventional two-dimensional (2D) cell cultures. In addition to modeling of the normal physiological conditions, it is possible to prepare in vitro tissue models of several diseases allowing to study their local pathomechanism. Many of these 3D tissues are commercially available in ready to use, standardized kits for specific purposes (skin irritation, corrosion and eye irritation tests). Several 3D tissue-based test methods are validated (or they are under validation) as full replacements for existing animal-based tests, thus they are valuable tools to perform studies required for the implementation of regulation on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). The battery of these alternative methods may be an excellent basis of a state of art in vitro toxicology laboratory of the 21st century.

Moreover 3D tissue models are in use worldwide by chemical, pharmaceutical and consumer product companies for research (toxicity screening and efficacy tests).

In this review we made an attempt to present the most relevant methods and latest research of 3D-tissue based in vitro toxicology.

Key words: alternative toxicology, in vitro, skin irritation, skin corrosion, eye irritation

Bevezetés

Az élő szervezeten kívül előállított szövetek, az in vitro technikák helyettesíthetik az in vivo vizsgálatokat. Összetett szöveti szerkezet előállítására a hagyományos 2-dimenziós szövettenyésztési technikák azonban nem alkalmasak, az egyrétegű kultúrákban a sejtek közötti kapcsolatok lehetőségei korlátozottak. A hagyományos módszereket ezért felváltotta a 3-dimenziós (3D) sejtenyésztés, itt a sejtek alakja és élettani tulajdonságai közelebb állnak a természetes körülményekhez.

A háromdimenziós mesterségesen felépített, szervspecifikus szövetkultúrák megjelenése új fejezetet nyitott a sejt- és szövettenyésztésben, így az in vitro toxikológiában is. Utóbbi terület fejlődése is megkérdőjelezhetetlenül ebbe az irányba mutat. Az egyre bővülő típusú szövetkultúrákra egy folyamatosan fejleszhető, korszerű in vitro vizsgálati rendszer építhető. Ezeknek a vizsgálatoknak a nagy előnye, hogy számos 3D szövet a kereskedelemben is kapható, speciális célú, felhasználásra kész, standardizált kitek formájában. Ennélfogva egy átlagos felszereltségű szövettenyésztő laboratóriumban, új eszközök beszerzése nélkül is kivitelezhető a munka. A 3D szövetkultúrák egy része a kutatás-fejlesztési célú alkalmazásokon felül már hatósági vizsgálatokra is alkalmas (pl. bőrirritációs, bőrkorróziós tesztek). Így fontos szerepet tölthet be a vegyi anyagok regisztrálásáról, értékeléséről, engedélyezéséről és korlátozásáról (REACH) szóló rendelet végrehajtásához kapcsolódó vizsgálatok elvégzésénél is.

Jelen összefoglalónkban ezekről a hazánkban még kevésbé ismert, 3D szövetkultúra alapú vizsgálati rendszerekről, azok igen széleskörű felhasználási lehetőségeiről szeretnénk egy átfogó képet adni. Kicsit részletesebben tárgyaljuk azokat a vizsgálati módszereket, amelyeket laboratóriumunkban beállítottunk vagy már GLP szintű vizsgálatokban is alkalmaztunk.

Történeti áttekintés

A toxikológiai vizsgálatok régebben kizárólag in vivo állatkísérleteken alapultak. Az utóbbi évtizedekben elsősorban gazdasági és állatvédelmi megfontolások alapján jelentősen megnőtt az alternatív (in vitro) toxikológiai vizsgálatok iránti igény. Néhány évtizeddel ezelőtt még az in vitro vizsgálatok biológiai modelljét szinte kizárólag a kétdimenziós (2D) monolayer sejt kultúrák jelentették. Ezek lehetnek állati szervekből izolált sejtekből készített primer sejt kultúrák vagy sejtbankból származó, kereskedelmi forgalomban hozzáférhető, standard sejt vonalak tenyésztői. Ezek a rendszerek azonban korlátaik miatt főleg csak elsődleges szűrő "screen", illetve kiegészítő vizsgálatokra használhatók, állatkísérletek teljeskörű kiváltására alkalmatlanok. Az egyik fő hátrányuk a barrier hiánya, így az in vitro

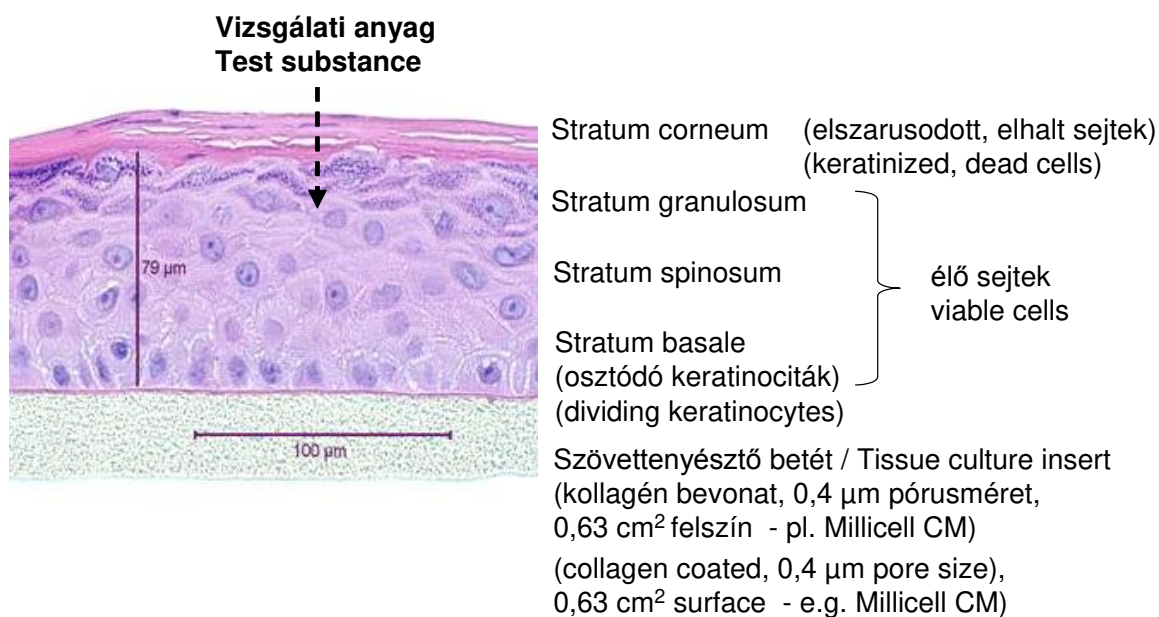
kezelt sejtek sokkal érzékenyebben reagálhatnak a külső behatásokra, mint in vivo körülmények között.

Az első 3D mesterségesen felépített, szervspecifikus szövetkultúrák olyan mesterséges bőrszövetek voltak, amelyeket égési sérültek kezelésére szántak még az 1970-es években. Az in vitro vizsgálati célokra készült, rekonstruált humán epidermis (RhE) modellek (EpiSkin™, EpiDerm™, SkinEthic™) az 1990-es években, míg a teljes vastagságú (élő fibroblastokat is tartalmazó) bőrmodellek (EpiDerm FT™, AST2000 FT™, Phenion FT™) a 2000-es évek elején kerültek kereskedelmi forgalomba (1). A fejlődés azóta is töretlenül zajlik újabb és újabb szervspecifikus modellek megjelenésével (szem, szájüregi, légzőszervi, vékonybél, stb. modellek). Jelenleg a legfelső lépcsőfokot azok a különböző 3D szöveteket mikrokapillárisokkal összekapcsoló, dinamikus rendszerek képviselik, amelyekkel az egész szervezet működését igyekeznek in vitro körülmények között modellezni (Pl. "Human-on-a-chip") (2).

Rekonstruált humán epidermis (RhE) modellek

A humán epidermis modellek felépítéséhez bőrbiopsziából származó keratinocitákat és fibroblastokat használnak. Ezek származhatnak férfi előbőrből (EpiDerm™, SkinEthic™) vagy női emlőből (EpiSkin™) (3). Az eljárás során a bőr alatti zsírréteget eltávolítják és ezt követően a biopsziákat apró darabokra vágják. Az epidermis dermisről való mechanikus vagy enzimatisz uton történő leválasztása után minden réteget emésztnek úgy, hogy egy sejtszuspenziót kapjanak. A bőrmodelleket úgy építik fel, hogy a szuszpenzióba vitt keratinocitákat egy megfelelő szubsztrátra helyezik rá (pl. kollagén mátrixba ágyazott fibroblastokra, kollagénre vagy mesterséges membránra). A sejtek szubsztráthoz való letapadását követően a tenyészeteket több napig tenyésztő médiumban tartják, hogy stimulálják a többrétegű szövetek kialakulását és proliferációját. Ezt követően a tenyészeteket levegővel érintkeztetik (a levegő-folyadék határon), hogy további differenciálódást indukáljanak. Az epidermális szövetek levegővel való érintkezése döntő fontosságú egy többrétegű, összefüggő elszarusodott réteg (stratum corneum) megjelenéséhez. A mesterségesen felépített humán bőrmodellek előállíthatók szérumsz tartalmú vagy szérumsz mentes (hormonokkal, vitaminokkal, növekedési faktorokkal és zsírsavakkal kiegészített) médiumban (4).

A rekonstruált epidermis modellekben a humán keratinociták az emberi epidermishez hasonló többrétegű, magasan differenciált struktúrát alkotnak (1) (1. ábra). A modelleket mitotikus és metabolikus aktivitás jellemzi (5).



1. ábra: A mesterségesen felépített humán epidermis szövettani képe (EpiDerm™ EPI-200 - Fotó © MatTek Corp.)

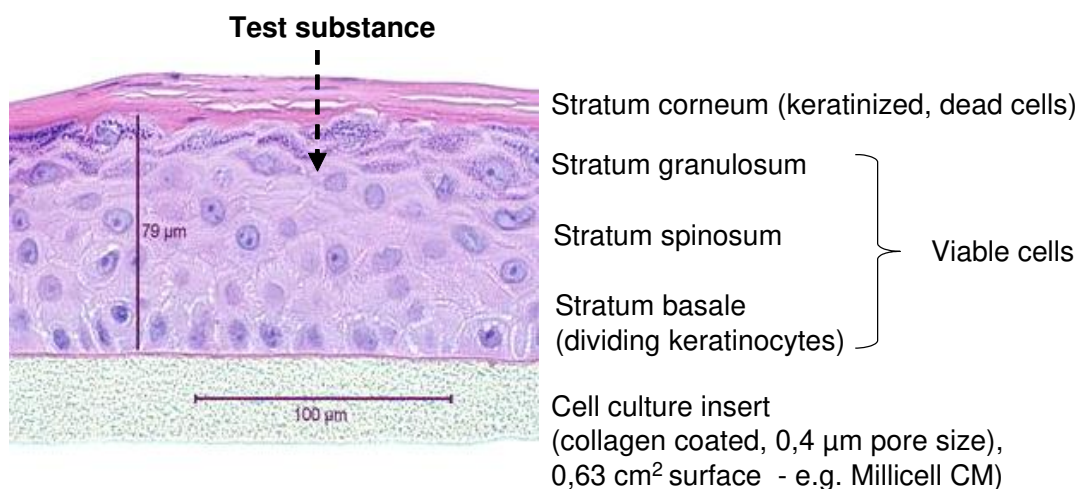
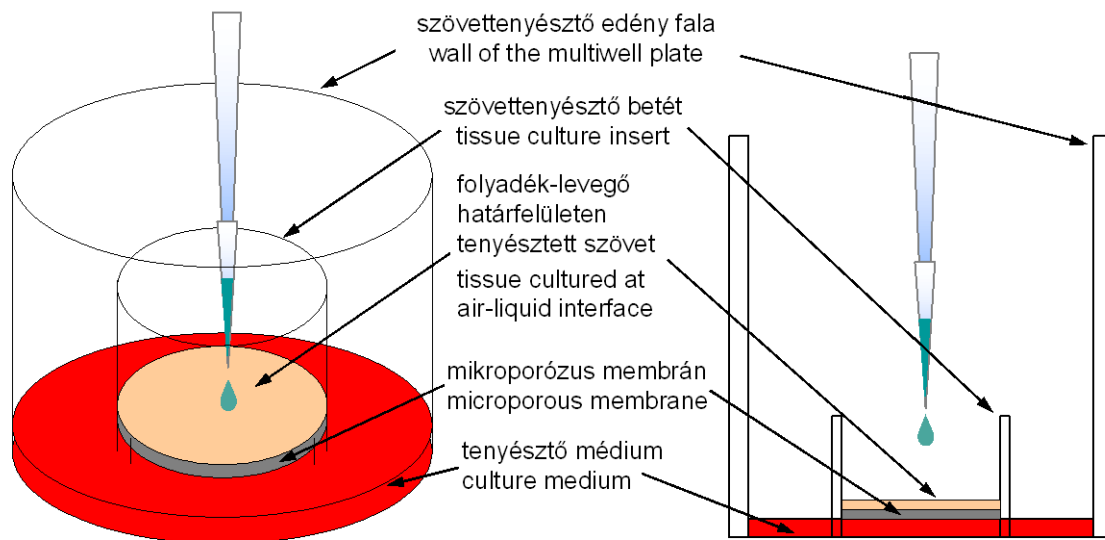


Fig 1: Histological cross-section of the reconstructed human epidermis (EpiDerm™ EPI-200 - Photo © MatTek Corp.)

A szövetek tenyésztése szövettenyésztő betéteken (mikroporózus membrán aljzaton) levegő-folyadék határfelületen történik (1) (2. ábra). A bőrirritációs, illetve bőrkorróziós tesztek során a vizsgálati anyagot az elszarusodott stratum corneumra juttatjuk, majd meghatározott ideig tartó expozíció után lemoszuk. A bőrirritáló vagy bőrkorrodáló anyagok átjutnak a felhám legfelső, elszarusodott rétegén és az alatta lévő sejtrétegekre citotoxikusak. A kísérlet végén a szövettenyésztő betéteket MTT festéktartalmú tenyésztőedénybe helyezzük át és mérjük a szövetek életképességét. A keletkezett lila formazán kristályokat izopropanolban

feloldjuk és fotometriásan mérjük (570 nm). A mért formazán mennyisége arányos az életképességgel (6).



2. ábra: A mikroporózus membrán betéteken, levegő-folyadék határfelületen tenyésztett 3D szövetek expozíciója

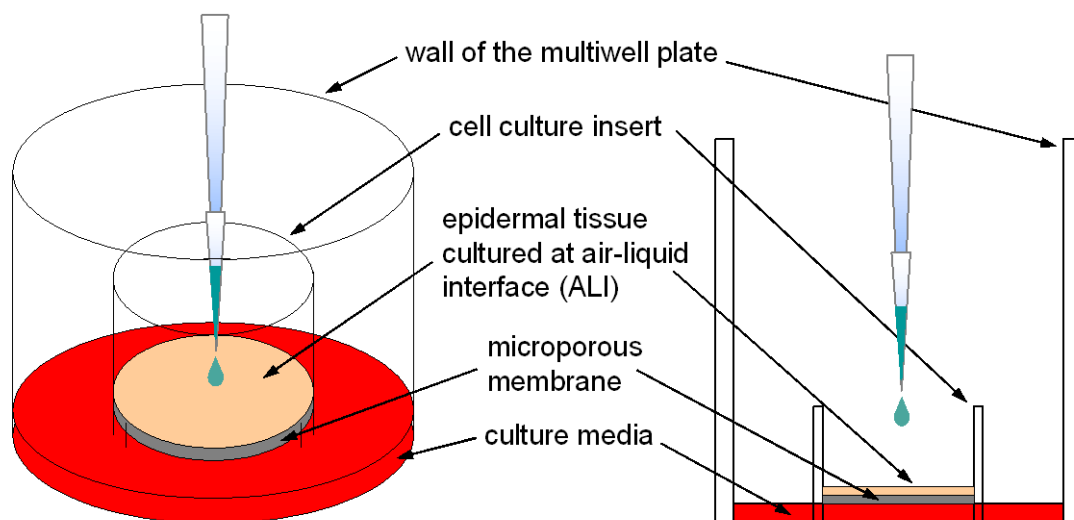


Fig 2: Exposure of 3D tissues cultured at air-liquid interface on the microporous membrane bottom of cell culture inserts

Bőrirritációs és bőrkorróziós vizsgálatok

Bőrirritációnak nevezzük a vizsgált vegyi anyag alkalmazását követően 4 órán belül megjelenő, visszafordítható bőrkárosodást az ENSZ által kidolgozott, vegyi anyagok osztályozásának és címkézésének globálisan harmonizált rendszerében (GHS), valamint az

anyagok és keverékek osztályozásáról, címkézéséről és csomagolásáról szóló, 2008. december 16-i 1272/2008/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet (EU CLP) szerint] (7).

Az OECD TG 404-es ajánlás szerinti in vivo bőrirritációs és bőrkorróziós (*Draize*-féle) tesztet még az 1940-es években fejlesztették ki albinó nyulakon. Azt azonban csak évtizedekkel később ismerték fel, hogy a kísérleti elrendezés és a nagyon szubjektív, szabad szemmel történő értékelés miatt a teszt prediktív értéke és humán relevanciája alacsony. A vizsgálatok reprodukálhatósága kétséges és a módszer túlzott érzékenysége miatt számos esetben álpozitív eredményt ad a humán (önkénteseken végzett) "patch" tesztekkel összehasonlítva. Bár hatósági célra elfogadott, ezt a módszert tudományosan még sosem validálták (8,9).

Mindezek mellett az in vitro vizsgálati módszerek fejlődéséhez nagyban hozzájárult az is, hogy az Európai Unió területén 2004-től a kozmetikai termékekkel kapcsolatos állatkísérleteket fokozatosan betiltották, 2013-ban pedig teljes tilalom lépett érvénybe. Ennek értelmében tilos a kozmetikai termékek és összetevőik állatokon történő vizsgálata és olyan kozmetikumok forgalomba hozatala, amelyek állatokon tesztelt komponenseket tartalmaznak (10). Az EU mellett egyre több államban is (India, Kína, Izrael, Sao Paulo, stb.) részben vagy egészben betiltották már a kozmetikai célú állatkísérleteket. Ez számos esetben az állatokon tesztelt kozmetikai készítmények importjának tilalmát is jelenti (11,12,13).

A bőrirritáció helyileg jelentkező, nem immunológiai folyamat, amelynek klinikai jelei a bőrpír, viszketés, ödéma és fájdalom. Ezek a tünetek akkor alakulnak ki, amikor a kémiai anyagok áthatolnak a bőr legfelső, elszarusodott rétegén (*stratum corneum*) és károsítják az alatta elhelyezkedő, keratinocitákból vagy más bőrsejtekből álló rétegeket. A károsodott sejtek gyulladási faktorokat szabadíthatnak fel vagy egy gyulladáisos folyamatsort indíthatnak be a dermisben (főleg a véredények stromás és endothel sejtjeiben). Az így keletkezett értágulat és fokozott permeabilitás vezet a bőrpír és ödéma kialakulásához (14).

Mivel a szisztémás reakciók csak kis szerepet játszanak a kémiai anyagok helyi dermális toxikus potenciáljának módosításában, a bőrirritációs potenciál olyan komplex in vitro rendszerekben is előre jelezhető, amelyek képesek a bőr in vivo barrier funkcióját és celluláris reakcióját utánozni (15). A rekonstruált humán epidermis modellek azonban nem rendelkeznek érhálózáttal, így ezekkel a tesztrendszerekkel csak a gyulladáisos folyamatsort kiváltó események (pl. sejt-, ill. szöveti károsodások) mérhetők életképességi tesztekkel. Több cég nemzetközileg validált in vitro bőrirritációs tesztje is beszerezhető kereskedelmi forgalomban kitek formájában [pl. EpiSkin™ (SM), EpiDerm™ SIT (EPI-200), SkinEthic RHE™, LabCyte EPI-MODEL24 SIT] (A SkinEthic RHE™ teszt méri vagy előrejelzi az irritatív hatású anyagokat) Mivel az ezekben alkalmazott rekonstruált humán epidermisek barrier tulajdonságai kismértékben különböznek, ennek megfelelően a vizsgálati anyaggal történő expozíció időtartama is típusonként változó (15-60 perc).

Az életképesség mérése nem közvetlenül az expozíciót követően történik, hanem a szövetek friss médiummal való lemosását követő meghatározott idő után (ennek optimális időtartama 42 óra). Ez az időszak lehetővé teszi mind az enyhe citotoxikus hatások utáni regenerációt, mind az egyértelmű citotoxikus hatások megjelenését (14). A sejtek életképességének mérése MTT redukciós teszttel történik. Ez a teszt azon alapszik, hogy a sejtek mitokondriumában jelenlévő dehidrogenáz enzimek az MTT festéket [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium-bromidot] kék formazán kristályokká redukálják. A kristályok szövetekből történő extrakciója és feloldása után az oldat abszorbanciája fotometriásan mérhető. A kémiai anyagokkal exponált szövetek életképességének csökkenése a foszfátpufferrel (DPBS) kezelt negatív kontrollhoz viszonyítva jelzi a bőrirritációs potenciált. Pozitív kontrollként a nátrium-laurylszulfát (SDS) 5%-os vizes oldata szolgál (15). Ha a vizsgálati anyaggal kezelt szövetek életképessége nem haladja meg a negatív kontroll 50%-át, akkor az anyag a GHS rendelet alapján 2-es kategóriájú irritatív besorolást kap, míg 50% szöveti életképesség fölött besorolás nélküli (nem irritatív) (14). A teszt a GHS szerinti besorolás (nem kötelező) alkategóriái között (2-es ill. 3-as kategória) nem tesz különbséget (15).

Az életképességen kívül, másik végpontként mérhető a kezelés után 24 órával az egyik gyulladási faktor (IL-1 α) koncentrációja is a szövettenyésztő médiumban. Ennek meghatározása azonban nem befolyásolja a bőrirritációs teszt érzékenységét vagy pontosságát (15).

A tesztekhez felhasznált rekonstruált epidermiszek legfontosabb minőségi mutatói az életképesség, barrier funkció, és morfológia. Az életképesség akkor megfelelő, ha a negatív kontroll optikai denzitása az adott modellnél előírt tartományba esik. A barrier funkció pedig akkor elfogadható, ha a stratum corneum és annak lipid összetevői egy meghatározott ideig ellen tudnak állni citotoxikus referencia anyagok (pl. SDS, Triton X-10) gyors penetrációjának. Ehhez meghatározhatjuk azt az expozíciós időt, amely alatt egy adott koncentrációjú referencia anyag hatására a szövetek életképessége a felére csökken (ET₅₀ érték; EpiDerm™, SkinEthic™ szövetek), vagy azt a referencia anyag koncentrációt, amely fix idejű expozíciót követően a felére csökkenti a szöveti életképességet (IC₅₀ érték; EpiSkin™, LabCyte szövetek). Szövetektől függően az adott ET₅₀, illetve IC₅₀ értékeknek egy előírt tartományban kell lenniük. Morfológiailag az RhE szöveteknek humán epidermis jellegű struktúrával kell rendelkezniük (többretegű stratum corneummal). A SkinEthic RHE™ (Reconstructed Human Epidermis model) teszt méri vagy előrejelzi az irritatív hatású anyagokat.

Az RhE alapú bőrirritációs tesztekkel szilárd, folyékony, félfolyékony és viaszos állagú anyagok vizsgálhatók, azonban gázok és aeroszokok tesztelésére nem alkalmasak (14).

Noha színes, illetve az MTT festéket közvetlenül is redukáló vizsgálati anyagok zavarják az életképesség meghatározását, a teszt az esetek túlnyomó többségében kivitelezhető, ha a problémás vizsgálati anyagok az expozíciót követő mosás után, még az MTT tesztet megelőzően maradéktalanul eltávolításra kerülnek a szövetekről.

Az RhE szöveteken végzett in vitro bőrirritációs és bőrkorróziós tesztek számos területen felhasználhatók a korábbi in vivo vizsgálatok teljeskörű kiváltására. Ezek az in vitro bőrirritációs tesztek alkalmasak kozmetikai készítmények, testápoló szerek, háztartásvegyipari anyagok, vegyipari és gyógyszeripari termékek OECD TG 439 ajánlás (14) és 440/2008/EK rendelet (2012.VII.6) B.46 fejezet (7) szerinti hatósági célú tesztelésére.

Az ISO-10993-10 szabványban (Orvostechikai eszközök biológiai értékelése - Irritáció) előírt vizsgálatokhoz az RhE alapú bőrirritációs tesztek egyelőre csak részben elfogadottak, pozitív eredmény esetén (16). A MatTek cég in vitro bőrirritációs tesztjének ilyen irányú, teljeskörű validálása folyamatban van. A legfontosabb kérdés, hogy a teszt alkalmas-e az orvostechikai eszközök irritatív hatását kimutatni azok (szabványban előírt) nagyon alacsony koncentrációjú kivonatából (17). Az eddigi eredmények biztatóak, mert egy kísérletben orvostechikai eszközökből származó erősen irritáló ragasztókat, gumikat és egyéb polimereket vizsgáltak igen nagy hígításban és azt találták, hogy az EpiDerm™ szöveteken ez a hatás kimutatható (18).

A kereskedelmi forgalomban kapható, RhE alapú, validált in vitro bőrirritációs tesztek eredményei jó korrelációt mutatnak az in vivo adatokkal. Mivel humán eredetűek, a humán "patch"-tesztek eredményeit jobban megközelítik, mint a nyulakon végzett *Draize*-tesztek (8,9). Az in vivo vizsgálatoktól eltérően ezek használatához nem szükséges etikai engedély. További előnyük a költséghatékonyság, jó reprodukálhatóság, gyors kivitelezhetőség és az opcionális humán szövettani eredmények.

Bőrkorrózióra utal, ha a vizsgált anyag alkalmazását követően irreverzibilis bőrkárosodást okoz. (ENSZ GHS rendelet). In vivo körülmények között a vizsgálati anyag négy órán át tartó alkalmazását követően szövetelhalás látható az epidermisen át és a dermisben. A korrózióra jellemző tünetek a fekélyek, vérzés, véres var és a 14 napos megfigyelés végén a bőr kifehéredése miatti elszíntelenedés, teljes területek szőrtelensége és hegek megjelenése (19).

A bőrkorrózió in vivo állatkísérletes tesztelésére a bőrirritáció vizsgálatára is alkalmazott *Draize*-féle teszt (OECD TG 404) használatos. Ezek egyik in vitro alternatíváját jelentik az RhE alapú bőrkorróziós tesztek, melyek továbbfejlesztéséből készültek a hasonló elven működő bőrirritációs tesztek is.

Az első RhE alapú bőrkorróziós teszt szöveti modellje az EpiSkin™ volt 1991-ben, ezt követte az EpiDerm™, majd a SkinEthic RHE™ (1).

Az RhE alapú in vitro bőrirritációs és bőrkorróziós tesztek elsősorban az expozíciós és inkubációs időtartamokban különböznek. Ezt szeretnénk szemléltetni a MatTek cég EpiDerm™ (EPI-200) szövetén végzett tesztek főbb paramétereinek összehasonlításával (15,20) (I. táblázat).

Az RhE alapú, in vitro bőrkorróziós vizsgálatok általános módszertani leírását az OECD TG 431 ajánlása és a 440/2008/EK rendelet (2008.V.30) B. 40A fejezete tartalmazza (19,21).

I. TÁBLÁZAT: Az EpiDerm™ EPI-200 rekonstruált humán epidermiszen végzett in vitro bőrirritációs és bőrkorróziós tesztek összehasonlítása

A BŐRRITÁCIÓS ÉS BŐRKORRÓZIÓS TESZTEK ÖSSZEHAONLÍTÁSA			
Felhasznált 3D szövet: EpiDerm™ EPI-200 rekonstruált humán epidermisz			
BŐRRITÁCIÓS TESZT		BŐRKORRÓZIÓS TESZT	
3 biológiai párhuzamos		2 biológiai párhuzamos	
Pozitív kontroll: 5% SDS		Pozitív kontroll: 8 N KOH	
Negatív kontroll: DPBS		Negatív kontroll: víz	
Expozíció: 60 perc		Expozíció: 3 és 60 perc	
Expozíció után 42 óra tenyésztés		Expozíció után nincs tenyésztés	
MTT festékredukációs teszt		MTT festékredukációs teszt	
Ha az átlagos szöveti életképesség a negatív kontrollhoz viszonyítva:			
≤ 50 %	irritál (GHS Cat 2)	< 50 % 3' után	korrózív (GHS Cat1A)
> 50 %	nem irritál	≥ 50 % 3' után ÉS < 15 % 60' után	korrózív (GHS Cat 1B és 1C)
		≥ 50 % 3' után ÉS ≥ 15 % 60' után	nem korrózív

Fototoxicitás tesztek

Fototoxicitásnak nevezzük azt az akut toxikus válaszreakciót, amely bizonyos kémiai anyagok helyi (bőrön keresztüli) vagy szisztémás alkalmazását követően a bőr fénnnyel való besugárzására alakul ki vagy fokozódik (22). Ez egy nem-immunológiai válaszreakció a napfénynek kitett területeken, és mind a klinikai tünetek, mind a szövettani elváltozások terén a fokozott napégésre hasonlít. Ödéma, viszketés, bőrvörösödés, emelkedett bőrhőmérséklet, hólyagosodás és hámlás fordulhat elő. Ezeket a tüneteket hosszantartó barnulás követheti. Klasszikus formájának kiváltásához viszonylag jelentős mértékű kémiai

expozíció szükséges. A gyulladásozó folyamatokban hisztamin, kininek és arachidonsav származékok (pl. prosztaglandinok) szabadulnak fel (23).

TABLE 1: Comparison of skin irritation and skin corrosion tests performed on EpiDerm™ EPI-200 reconstructed human epidermis

COMPARISON OF SKIN IRRITATION AND SKIN CORROSION TESTS			
3D model: EpiDerm™ EPI-200 reconstructed human epidermis			
SKIN IRRITATION TEST		SKIN CORROSION TEST	
3 biological parallel		2 biological parallel	
Positive control: 5% SDS		Positive control: 8 N KOH	
Negative control: DPBS		Negative control: H2O	
Exposure: 60 min		Exposure: 3 and 60 min	
Post-incubation: 42 h		No incubation	
MTT test		MTT test	
If the mean tissue viability expressed as % of negative control:			
≤ 50 %	irritant (GHS Cat 2)	3 min < 50%	corrosive (GHS Cat 1A)
> 50 %	non-irritant	3 min ≥ 50% and 60 min < 15%	corrosive (GHS Cat 1B and 1C)
		3 min ≥ 50% and 60 min ≥ 15%	non-corrosive

A fototoxicitás (fotoirritáció) vizsgálható *in vivo* kísérletekben nyulakon vagy tengerimalacokon (24), azonban eddig még egyetlen ilyen tesztet sem validáltak (8). *In vitro* vizsgálatokhoz a nemzetközileg validált 3T3 NRU fototoxicitási vizsgálat alkalmas, amely az egér fibroblaszt kultúrák neutralred felvevő képességén alapul. Módszertani leírását az OECD TG 432 ajánlása és a 440/2008/EK rendelet (2008.V.30) B. 41 fejezete tartalmazza (22,25).

A fototoxikus anyagokra az jellemző, hogy a napfénytartományon belül képesek fényenergiát elnyelni. Ezért a kísérletek elvégzése előtt a meg kell határozni a vizsgált vegyi anyag UV/látható fény abszorpciós spektrumát (az OECD TG 101 ajánlás szerint). Ha a moláris extinkciós/abszorpciós koefficiens kisebb, mint $10 \text{ liter} \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$, akkor a vizsgált anyag valószínűleg nem fotoreaktív, így nem szükséges fototoxicitásra tesztelni. A teszt során Balb/c 3T3 sejtek 24 órás monolayer tenyészetét kezelik a vizsgált anyag (8 pontos) hígítási sorozatával egy órán keresztül. Ezt követően a minták egyik felét

napfény szimulátorral előállított (UVA + látható) fény legnagyobb nem-citotoxikus dóziséval (5 J/cm^2) exponálják, míg a minták másik felét ez alatt sötétben tartják. Utána egy médiumcserét követően a sejteket 24 órán át tenyésztik, majd fotometriásan meghatározzák a sejtek életképességét a neutrálvörös festék felvétele alapján. (Ezt a festéket csak élő sejtek tudják felvenni aktív transzporttal a lisosómáikba.) A fototoxikus potenciál a kémiai anyaggal kezelt, fényvel exponált vagy nem exponált minták életképességének összehasonlításával becsülhető (22,25).

Ez a teszt alkalmatlan olyan káros hatások kimutatására, amelyek a kémiai anyagok és a fény kombinált hatásából adódhatnak (pl. fotogenotoxicitás, fotoallergia vagy fotokarcinogenitás). Nem alkalmas a fototoxicitás közvetett hatásmechanizmusának és a vizsgálati anyagok metabolitjainak vagy keverékek hatásainak vizsgálatára sem (22).

A 3T3 NRU fototoxicitás teszt ugyan közel 100%-os érzékenységgel képes azonosítani az anyagok fototoxikus potenciálját, azonban sok esetben álpozitív eredményt is adhat. Utóbbi okai között említhetjük azt, hogy nem modellezi az *in vivo* körülményeket, mert a sejtek között nincs barrier, a fototoxinok *in vivo* potenciálja nem becsülhető, nem tud különbséget tenni fototoxinok és fotoallergének között és bizonyos anyagok (pl. vízben oldhatatlan szilárd anyagok, viaszok) tesztelése monolayer tenyészetekben nem egyszerű.

Mivel a problémák fő oka a kétdimenziós biológiai modell, a megoldást a 3D bőrmodellek alkalmazása jelentheti. A háromdimenziós bőrmodellek rendelkeznek az élő emberi bőrre hasonló barrierrel (stratum corneum) és lipidprofillal, a barrier és a szövet minősége jól kontrollálható, valamint nehezen oldódó anyagok is könnyen vizsgálhatók rajtuk (26). A barrier révén a 3D bőrmodellek lehetővé teszik a lokális és szisztémás-szerű kémiai expozíció fototoxikus hatásának elkülönítését is. Az első esetben a kémiai anyagot eredeti töménységben a stratum corneumra visszük fel, míg a második esetben a szövetet alulról tápláló médiumba (27). (2. ábra) A vizsgálatokhoz ugyanazok az RhE szövetek használhatók, amelyek az *in vitro* bőrirritációs és bőrkorróziós tesztekhez és *in vitro* fototoxicitás teszt kitként beszerezhetők.

Az EpiDerm™ RhE szöveteken alapuló EPI-200-PHO *in vitro* fototoxicitás tesztben a szöveteket a vizsgált anyag (5 pontos) hígítási sorozatával kezelik egy éjszakán (18-24 h) keresztül. Utána a minták egyik felét 1 órán keresztül napfény szimulátorral előállított (UVA + látható) fényvel (6 J/cm^2) exponálják, míg a minták másik felét ez alatt sötétben tartják. Ezt követően a szöveteket lemossák és további egy éjszakán keresztül (18-24 h) inkubálják. Ennek végeztével MTT festékredukációs teszttel mérik a szövetek életképességét. Fototoxikusnak tekinthető az anyag, ha minimum egy koncentrációnál a fényvel besugárzott minták életképessége legalább 30%-kal alacsonyabb a be nem sugárzottakhoz képest (28).

A fototoxicitás tesztelésére több szerző is a többlépcsős vizsgálati rendszer alkalmazását javasolja. Első lépésként meg kell határozni, hogy a vizsgálandó anyag fotoreaktív-e (OECD TG 101). Ha igen, akkor 3T3 NRU assay segítségével (OECD TG 432) kell tesztelni a fototoxicitást. Amennyiben a teszt eredménye pozitív, ajánlatos a fototoxicitást 3D RhE szöveteken is vizsgálni. Utolsó lépcsőben pedig az in vitro eredmények önkénteseken végzett humán "patch" tesztekkel erősíthetők meg (8,28).

Genotoxikológiai tesztek

A genotoxikológiai és mutagenitási tesztek a kémiai biztonsági értékelés szabályozási folyamatának fontos első lépései közé tartoznak (29).

Az új kozmetikai termékek tesztelésénél nagyon fontos szerepe van a genotoxikológiai vizsgálatok elvégzésének, hogy meggyőződjünk arról, hogy a termékek nem rákkeltőek. A korábbi in vitro tesztek sok esetben álpozitív eredményt szolgáltatnak, ezért szükség van egy olyan modellre, amely legjobban utánozza az in vivo körülményeket (30).

A háromdimenziós RhE modellek hasonlítanak a humán epidermiális barrierre és anyagcserére, így lehetővé teszik helyileg alkalmazott anyagok és készítmények genotoxikológiai vizsgálatát. Előnyük a 2D rendszerekhez képest, hogy a vizsgálandó anyagok és készítmények, olyan koncentrációban használhatók, mint a kész termékek (pl. krémek), ennél fogva a reális expozíciót modellezik (31).

Az RhE modelleken két módszert dolgoztak ki a genotoxikológiai vizsgálatok elvégzésére. A kettő közötti különbség a különböző genetikai károsodások detektálásából adódik.

A **mikronukleusz teszt** a kromoszóma károsodások értékelésére alkalmas, mivel ezzel a módszerrel megbízhatóan vizsgálható a klasztogén (kromoszóma törés) és aneugén (abnormális kromoszóma szám) genetikai károsodás. Ez egy olyan genetikai teszt, amellyel az interfázisos sejtek citoplazmájában levő mikronukleuszokat detektálni tudjuk. A mikronukleuszok származhatnak acentrikus kromoszóma fragmentből (pl. hiányzik a centroméra), vagy egész kromoszómából, amely a sejtciklus anafázisa alatt nem képes pólusokba rendeződni (32). A MatTek cég EpiDerm™ szöveten kidolgozott, kereskedelmi forgalomban kapható mikronukleusz tesztje (EpiDerm™-200 MNA) alkalmas lehet az in vivo mikronukleusz teszt kiváltására (33).

A **Comet assay** a DNS károsodások olyan széles spektrumát detektálja, mint például DNS száltöréseket, nem megfelelő hibajavító helyeket és alkáli-labilis DNS léziókat. A módszer elve, hogy az agaróz gélelektroforézis során a DNS fragmentumok szétválnak, amelynek eredményeként egy intakt DNS "fej" és a fragmentált DNS "farok" alakul ki. Az értékelés során a DNS károsodás mértékét a fragmentált DNS "farok" -ból számítják (5). A MatTek cég

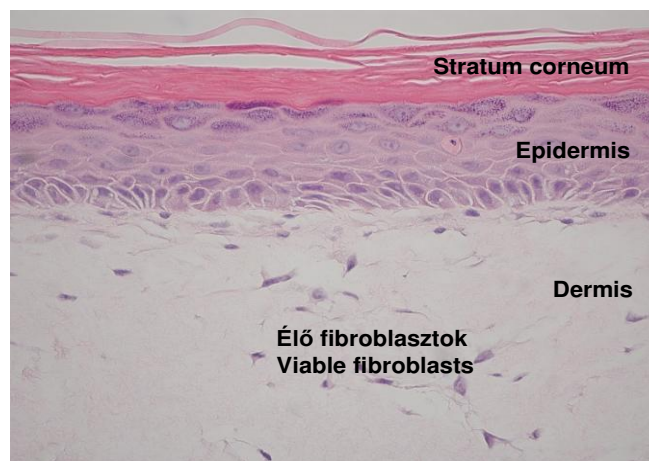
EpiDerm™-201_Comet kitjével lehetőség van ilyen vizsgálat elvégzésére háromdimenziós RhE modellen.

Az RhE modellek egyéb alkalmazási lehetőségei

A rekonstruált humán epidermis modellek az előbb felsorolt teszteken kívül alkalmasak még bőr hidratációs vizsgálatokra, ahol a kozmetikai készítmények és hidratálók hatását vizsgálják a bőrszöveteken, valamint transzdermális gyógyszer adagolási tesztek elvégzésére is.

Teljes vastagságú bőrmodellek

A teljes vastagságú ("full thickness") bőrmodellek normál, humán eredetű epidermális keratinocitákból és normál, humán dermális eredetű fibroblastok ko-kulturájából épülnek fel, amelyek az emberi dermishez és epidermishez hasonló többrétegű, differenciált struktúrát alkotnak (34) (3. ábra).



3. ábra: A mesterségesen felépített humán teljes vastagságú bőrszövet szövettani képe (EpiDermFT™, Fotó © MatTek Corp.)

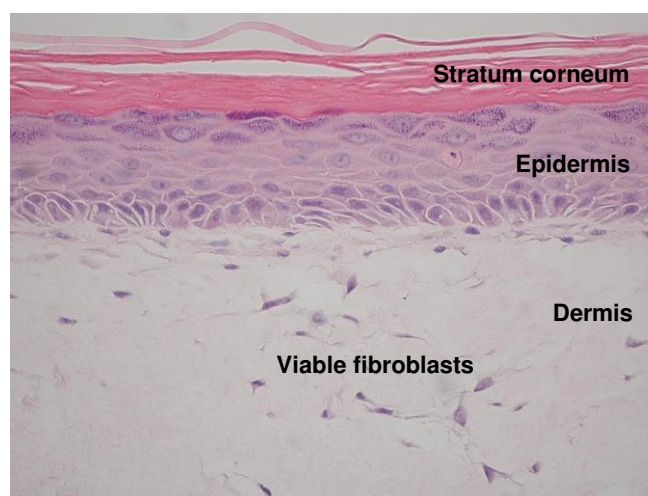


Fig 3: Histological cross-section of the full thickness reconstructed skin model (EpiDermFT™, Photo © MatTek Corp.)

A keratinociták mitotikusosan és metabolikusan aktívak. A szövetek jól fejlett bazális membránnal rendelkeznek az epidermis-dermis kapcsolódásnál. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal kimutatva jól látszik a bazális membránok struktúrája és jelátviteli fehérjék jelenléte, mint például kollagén IV, laminin, kollagén VII és integrin $\alpha 6$ (35).

Ez a (kozmetikai iparban is előszeretettel alkalmazott) modell elsősorban olyan vizsgálatokhoz ajánlott, melyekben a barrier funkció kívül további paramétereket is tesztelni szeretnénk. Ilyenek lehetnek az UV hatások és UV védő anyagok tanulmányozása, sebgyógyulás, öregedés-gátló (anti-aging) anyagok vizsgálata és bőr hidratációs tesztek.

Több cég teljes vastagságú bőrmoddellje beszerezhető kereskedelmi forgalomban kitek formájában [pl. EpiDermFT™ (MatTek), PhenionFT™ (Henkel), AST-2000™ (Cell Systems Biotechnologie GmbH), RealSkin™ (EpiSkin), StrataTest® (StrataTech)].

A napból származó UV sugárzásnak, főleg az UVB (290-320 nm) komponensnek számos kedvezőtlen biológiai hatása van, mint például a nap általi bőröregedés (photoaging) és a bőr rák kialakulása. Az UVB sugárzás okozhat DNS károsodást, fehérje oxidációt és indukálhatja a mátrix metalloproteinázokat (36). Az UV által indukált mátrix metalloproteináz-1 a photoaging egyik kritikus biomarkere, amelynek koncentrációja ELISA technikával meghatározható.

A DNS károsodás jelei közé tartozik még a ciklopirimidin dimerek (CPD) számának emelkedése, melyeknek a száma immunhisztokémiai módszerekkel vizsgálható (37). Az UV sugárzás által előidézett gyulladási gének fokozott expressziója (pl. IL-1 α , IL-6, IL-8) RT-PCR technikával mérhető, valamint a gyulladási citokinek megemelkedett szintje is detektálható (38).

Mostanáig egy készítmény, szintetikus vagy természetes vegyület sebgyógyulásra ható képességét laboratóriumi állatokon tesztelték. A teljes vastagságú bőrmoddellek alkalmasak a sebgyógyulás vizsgálatára is, ahol a különböző citokinek, kemokinek és speciális növekedési faktorok szerepét vizsgálják. A kezelt szövetekből vett mintákon hisztológiai, immunhisztokémiai és Western-blot analízis végezhető (39).

Ezeknek a bőrmoddelleknek izgalmas felhasználási területe az öregedés gátló (anti-aging) anyagok tesztelése, ahol RT-PCR technikával detektálható a kollagén termelésben résztvevő gének expressziója (40).

Speciális bőrmoddellek

Bőrfehérítő és pigmentációs vizsgálatok

A modell normál humán epidermális keratinociták és melanociták ko-kultúrája, amelyből háromféle etnikai eredetű modell szerezhető be (a SkinEthic RHPE™ esetén II, IV, VI fototípusú modellek, a MelanoDerm™ esetén kaukázusi, fekete és ázsiai modellek).

Ezek alkalmasak bőrpigmentációt fokozó, illetve csökkentő anyagok tesztelésére. A szövet sötéttségét fokozhatjuk növekedési faktorok hozzáadásával, mint például α -melanocita-stimuláló hormonnal (α -MSH) vagy β -fibroblast növekedési faktoral. A bőrszövetek fehéredését idézhetjük elő kojisav kezeléssel (34).

A jelentős mértékű változások szabad szemmel is észlelhetők, de a vizsgálat kvantitatívva tehető a melanin koncentrációjának mérésével.

Betegség modellek

A mesterségesen előállított, egészséges bőrszövetek mellett megjelentek egyes kórképek in vitro vizsgálatához, illetve gyógyszerek teszteléséhez, fejlesztéséhez használható modellek is. Ezek közül a MatTek cég két modellje érdekes vizsgálatokra ad lehetőséget.

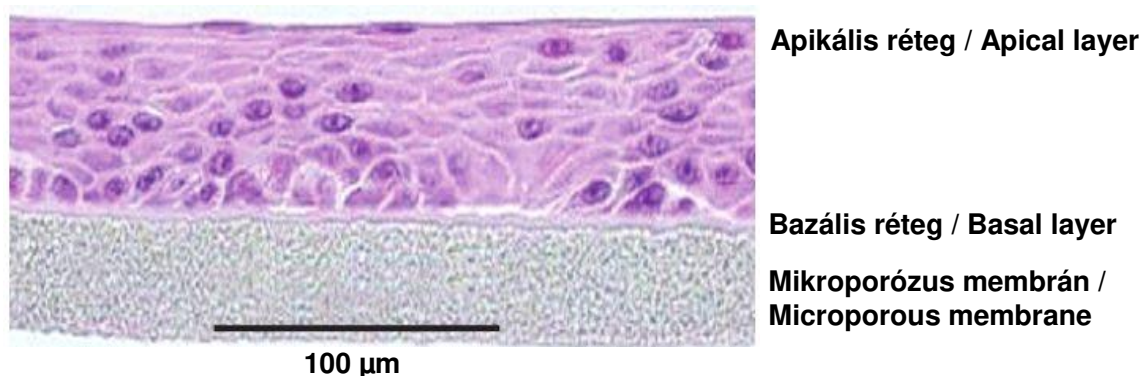
A **pszoriázis** modellt (SOR-300-FT™) humán epidermiális keratinociták és pszoriázisos fibroblas tok ko-kultúrája alkotja. Jellemzője a fokozott bazális sejtproliferáció, pszoriázis-specifikus biomarkerek megjelenése és a pszoriázissal összefüggő citokinek fokozott felszabadulása. A modellben a gyulladáskeltő citokinek (IL-6, IL-8, GM-CSF, IP-10) megnövekedett mennyisége mellett a pszoriázisra jellemző olyan markerek, mint a human β -defensin-2 (hBD2), psoriasin (antimikrobiális peptid) és elafin emelkedett szintje is kimutatható qPCR technikával (41).

A **melanoma** modell (MLMN-FT-A375™) humán malignus melanoma sejtekkel kombinált teljes vastagságú bőrmódel. A tenyésztés különböző fázisaiban a szövet lehet radiális növekedési fázisú (RGP), vertikális növekedési fázisú (VGP) vagy áttétes melanoma fenotípusú (MM). Mivel a modell teljesen hasonlít az in vivo előrehaladott melanomához, így alkalmas a betegség tanulmányozására, megértésére, a terápia, valamint a megelőző kezelések fejlesztésére (42).

Szaruhártya-szerű szövetmodellek

A mesterségesen felépített epidermishez hasonlóan háromdimenziós rekonstruált humán cornea-szerű epitheliális (RhCE) szöveti modell is előállítható. A SkinEthic HCE™ modell immortalizált humán corneális epithel sejtekből (43), míg az EpiOcular™ OCL-200 modell normál humán epidermális keratinocitákból (NHEK) (44) áll. Ezeket a 3D szöveti modelleket is szövettenyésztő betétek polikarbonát membrán alapjára leültetett sejtekből alakítják ki, melynek során a többrétegű epithelium kialakítását követően a tenyészetek felszínét levegővel érintkeztetik. Ekkor a szöveteket már csak a bazális oldalról táplálja a tenyésztő médium, az apikális szöveti felszín már a levegővel találkozik. Az így felépített szövetek a normál in vivo corneális epitheliumhoz hasonló, egyforma és jól reprodukálható morfológiai és növekedési tulajdonságokkal rendelkeznek. Az EpiOcular™ modell szövetteni

képen is jól látható, hogy a magas szervezettséget mutató bazális sejtek az apikális felszín irányában progresszíven ellaposodnak az in vivo szaruhártyához hasonlóan (45) (4. ábra).



4. ábra: A mesterségesen felépített humán cornea-szerű epiteliális (RhCE) modell szövettani képe (EpiOcular™ OCL-200, Fotó © MatTek Corp.)

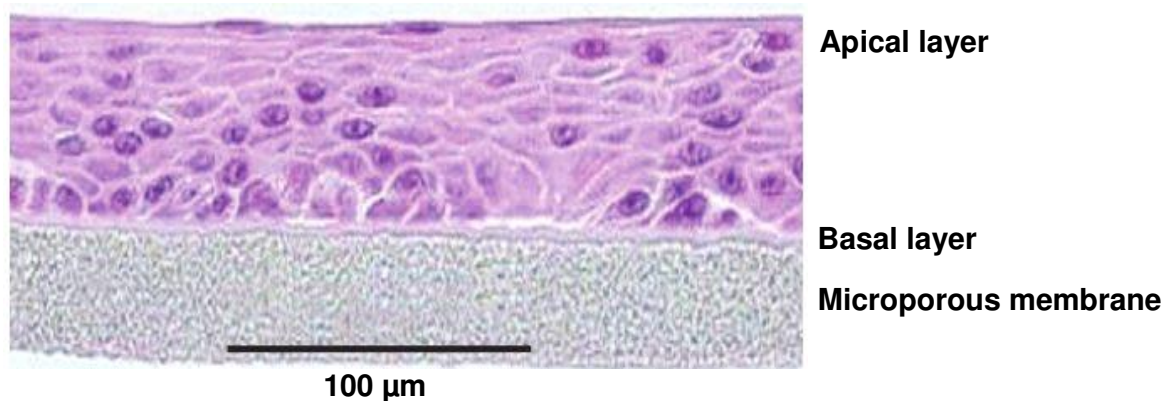


Fig 4: Histological cross-section of the reconstructed human cornea-like epithelial (RhCE) model (EpiOcular™ OCL-200, Photo © MatTek Corp.)

Szemirritációnak nevezzük (GHS 2-es kategória) a vizsgálandó anyag alkalmazását követően megjelenő és az alkalmazástól számított 21 napon belül teljes mértékben visszafordítható jelentős szemelváltozásokat.

Szemkorrózió esetén (GHS 1-es kategória) a vizsgálati anyag súlyos szöveti és/vagy látáskárosodást okoz, amely nem fordítható vissza az expozíciótól számított 21 napon belül. A GHS szerint be nem sorolt anyagok nem korrozívak és nem irritálóak. A GHS besorolás elsősorban a Draize-féle in vivo szemirritációs teszten alapul, ahol a vizsgálati anyagokat és keverékeket a kísérletben használt nyulak szemének kötőhártyaszákjába juttatják (46). Az in vivo szemirritációs tesztek módszertani leírását az OECD TG 405-ös ajánlás, illetve a 440/2008/EK rendelet (2008.V.30) B.5 fejezete tartalmazza (47,48).

Jelenleg általánosan elfogadott, hogy a közeljövőben egyetlen in vitro vizsgálati módszer sem lesz képes önmagában helyettesíteni az in vivo Draize-féle szemirritációs

tesztet. Azonban több alternatív vizsgálati módszer többlépcsős alkalmazása alkalmas lehet a *Draize*-teszt teljeskörű kiváltására (49). A többlépcsős vizsgálati stratégia része emellett az is, hogy például külön vizsgálat nélkül szemirritálónak tekinthetők a bőrirritáló, míg szemkorróziósnak a bőrkorróziósnak, illetve túl alacsony vagy magas kémhatású ($2 < \text{pH} < 11,5$) anyagok. Nem szükséges a nagyon mérgező anyagok szemirritációs/korróziós vizsgálata sem (47).

A szemirritációs potenciál előrejelzéséhez szükség van mind a célszövet, mind a megfelelő expozíciós kinetika modellezésére. A tesztek során fontosak a vizsgálati anyagok fizikai-kémiai tulajdonságai (pl. vízdoldékonyság), a hatás kiváltásához szükséges anyagmennyiség és expozíciós időtartam. A tesztrendszernek alkalmasnak kell lennie a várható hatásmechanizmus kimutatására, mind a mért végpontok, mind a hatások kialakulásához szükséges idő tekintetében.

Például a vízdékony felületaktív anyagok gyorsan hathatnak a sejtmembránokra és a sejtek feloldódását idézhetik elő. A nem felületaktív tartósítószer a metabolikus vagy replikációs folyamatokat károsíthatják és így hatásuk megjelenéséhez sokkal több idő szükséges. A vízben nem oldódó anyagok soha nem érik el a sejteket egy bemelegítéses tesztrendszerben. Ezeket az anyagokat közvetlenül a szöveteken kell alkalmazni az *in vivo* expozíció modellezéséhez.

A kémiai anyagok által okozott szemirritációs/szemkorróziós hatások négy fő csoportba oszthatók.

- A membrán lízist, a közvetlenül exponált sejtrétegek gyors, progresszív vesztését idézik elő a felületaktív anyagok, szerves oldószerek és egyéb membránaktív kémiai anyagok.
- A fehérjék koagulációja/denaturációja szintén a sejtek életképességének gyors csökkenéséhez vezet és megtámadja a szem kötőszöveti elemeit. Savak, kationos felületaktív anyagok és egyes szerves oldószerek okoznak ilyen hatásokat.
- Progresszív, mélyreható szöveti károsodást, a szöveti lipidek elszappanosítását idézik elő a lúgok.
- Végül, a makromolekulák sérülése (DNS alkiláció, mitokondriális károsodás) késleltetett módon, nekrotikus vagy apoptotikus sejthalálban nyilvánulhat meg. Ilyen típusú hatásai vannak például a peroxidoknak, mustár származékoknak és oxidánsoknak.

A vizsgálatok csoportosíthatók az expozíció körülményei, kinetikája, a végpont meghatározásának ideje vagy maga a végpont alapján. Például a Cytosensor microphysiometer, neutrálvörös felszabadulás, rövid idejű expozíciós teszt (STE; OECD TG

491) és a vörösvértetek lízisén alapuló tesztek mindegyike a vizsgálati anyag hígítási sorozatával történő rövid ideig tartó expozíción és az okozott celluláris változások (membránkárosodás) közvetlen kimutatásán alapul. Ezek csakúgy, mint a fluoreszcein szivárgás kimutatásán alapuló teszt (OECD TG 460), felületaktív anyagok vizsgálatára használatosak.

Az ex vivo modellek (szarvasmarha szaruhártya opálosság és permeabilitás teszt - BCOP; OECD TG 437 és az izolált csirkeszem teszt - ICE; OECD TG 438) és a mesterségesen felépített humán 3D szövetkultúrák lehetővé teszik a vizsgálati anyagnak közvetlenül a szöveteken történő alkalmazását, de a mért végpontok jelentősen eltérnek.

Ez a két modell típus jól kiegészíti egymást a különböző mértékű toxicitás és a végpontok tekintetében. Az ex vivo szövetek az enyhe/közepes - erős tartományba eső, míg a mesterséges humán 3D szövetkultúrákon beállított tesztrendszerek a legenyhébbtől a legerősebbig terjedő irritatív hatások kimutatására alkalmasak. Együttes alkalmazásukkal mérhető a sejthalál, a szaruhártya opálossága, az epitél sejtvészesség és a szövettani változások összessége (50).

A 3D szöveteken alapuló szemirritációs tesztrendszerek közül az EpiOcular™ OCL-200 modellre kidolgozott tesztek kínálják a legátfogóbb vizsgálati lehetőségeket.

Az EpiOcular™ EIT egy közelmúltban validált, veszélyelemzéshez használható, igen/nem választ adó szemirritációs teszt, melynek módszertani leírását az OECD TG 492-es ajánlás tartalmazza. Ez a teszt a GHS szerint szemirritációs vagy szemkorróziós besorolást nem igénylő anyagok azonosítására alkalmas további tesztek nélkül. Az egészen enyhe szemirritációtól az extrém szemkárosító hatások kimutatására használható, de nem tud különbséget tenni a GHS 1-es kategória (súlyos szemkárosító/szemkorrózió) és a GHS 2-es kategóriák (szemirritáló), illetve a 2A (szemirritáló) és 2B (enyhén szemirritáló) alkategóriák között. A szemirritációs vagy szemkorróziós besorolást igénylő anyagok esetében további in vivo és/vagy in vitro vizsgálatok elvégzése szükséges (pl. az OECD TG 437, 438, 460 vagy 491-es ajánlás szerint).

Az EpiOcular™ EIT a szemirritációs teszt alkalmas a szemirritációs/szemkorróziós hatások korrekt előrejelzésére függetlenül az in vivo károsodások típusától (szaruhártya, írisz, kötőhártya károsodások) (49). Az expozíció során a vizsgálati anyagot (a bőrtesztekhez hasonlóan) itt is közvetlenül a szövetek felszínére juttatják. Ezt követi a vizsgálati anyag bemelegítéses mosással történő eltávolítása, majd egy poszt-expozíciós inkubáció, végül a szövetek életképességének mérése MTT festékredukciós teszttel. A folyékony és szilárd anyagok vizsgálatának menete az inkubációs idők tartományában némileg eltér: a folyékony vizsgálati anyagok esetében az expozíciós idő 30 perc és a poszt-inkubációs idő 2 óra, míg szilárd minták esetében az expozíció 6 óra, a poszt-expozíciós inkubálás pedig 18 óra.

Negatív kontrollként steril tisztított víz, pozitív kontrollként metil-acetát szolgál mind folyékony, mind a szilárd vizsgálati anyagok tesztelésékor. A teszt alapján nem szemirritáló a vizsgálati anyag, ha a szöveti életképesség nagyobb, mint a negatív kontroll 60%-a (46). A tesztrendszer minőségét a bőrteszteknél is használt paraméterek jellemzik (ET₅₀ érték, morfológia) és itt is ugyanazok a kompatibilitási korlátai a vizsgálat részét képező MTT tesztnek (közvetlen MTT redukáló, ill. színes vizsgálati anyagok).

Az EpiOcular™ OCL-200 3D szöveti modell felhasználásával további, ET₅₀ érték meghatározásán alapuló, irritatív hatások összehasonlítására alkalmas tesztek fejlesztettek ki, melyek kockázatbecslésre használhatók.

Az EpiOcular™ "Sub-Draize" ultra-mildness test olyan enyhén irritáló anyagokhoz használható, amelyek vizsgálatára az in vivo *Draize*-teszt már érzéketlen. Főleg kozmetikai termékek irritatív hatásának összehasonlítására alkalmas (enyhe - enyhébb - legenyhébb). A vizsgálat során a tesztanyaggal történt 1, 5, vagy 24 óra expozíciója és az azt követő 10 perces bemelegítéses mosása után MTT tesztel mérik az életképességet és az eredményekből meghatározzák az ET₅₀ értéket. (Szilárd vizsgálati anyagokat 1:1 vizes oldatban tesztelnek.). Az EpiOcular™ MTT ET₅₀ "neat" (higítatlan mintákon végzett) teszt lényegében azonos az előbbi "Sub-Draize" tesztel csak az expozíciós időkből van eltérés (3, 30 és 60 perc).

Az EpiOcular™ MTT ET₅₀ "dilution" (a vizsgálati anyag 20% -os vizes oldatával végzett) teszt a vízdékony, > 0.95 fajsúlyú (elsősorban felületaktív) anyagok vizsgálatára ajánlott. Az expozíciós időket a 16 perc expozíció utáni eredmény alapján lehet megválasztani, amely 16, 64, 265 vagy 4, 16, 64 vagy 1, 4, 16 perc lehet.

Az MTT ET₅₀ tesztek az extrém - súlyos - mérsékelt - enyhe irritációt/korróziót képesek kimutatni és ideálisak személyi higiéniai, háztartásvegyipari és ipari vegyi anyagok vizsgálatára. Eredményeik jó korrelációt mutatnak az in vivo *Draize* teszt eredményeivel (51).

Szájüregi (buccalis és gingiva) szöveti modellek

A **buccalis modellt** (EpiOral™ - MatTek, SkinEthic HOE™ - EpiSkin) bazális sejtekből és el nem szarusodó rétegekből álló, humán β-defenzineket (antimikrobiális peptideket) termelő, többrétegű szövetek alkotják. Szájüregi irritáció, gombás fertőzések és gyógyszer-felszívódás vizsgálatokhoz használhatók (52).

A **gingiva modell** (EpiGingival™ - MatTek, SkinEthic HGE™ - EpiSkin) a buccalis modellhez hasonló, de elszarusodott apicalis rétegekkel rendelkező, humán β-defenzineket (antimikrobiális peptideket) termelő, többrétegű szövetekből áll. Szájüregi irritációs és abszorpciós vizsgálatok elvégzésére alkalmas (53).

Mindkét modellben a citotoxicitás és irritáció MTT festékredukciós teszttel és IL-1 α meghatározásával vizsgálható. Alkalmasként g \acute{e} nextpressziós vizsgálatokra, valamint a tenyész \acute{o} m \acute{e} diumból ELISA technikával további citokinek felszabadulása is meghatározható (52,53).

L \acute{e} gz \acute{o} szervi sz \acute{o} veti modellek

A tracheális és bronchiális sz \acute{o} veti modellek (EpiAirwayTM - MatTek) készülhetnek egészséges, asztmás, dohányzó és krónikus obstruktív tüdőbeteg (COPD) epithel sejtjeiből. Hosszú élettartamuknak köszönhetően alkalmasak krónikus expozíciós vizsgálatokhoz. A modelleket humán bronchiális-szerű struktúra jellemzi, mozgó csillószőrökkel és nyáktermelő kehelysejtekkel. Légzőszervi fertőzések vizsgálatához, inhalációs toxikológiai tesztekhez; asztma, COPD in vitro modellezéséhez, nanorészecskék penetrációs és toxikológiai vizsgálatához, gyógyszerfelszívódás és gyulladási folyamatok tanulmányozásához, g \acute{e} nextpressziós vizsgálatokhoz használhatók (54).

Vékonybél sz \acute{o} veti modellek

Humán vékonybél fenotípusú, kefeszegélyt, tight junction-öket és nyáktermelő sejteket tartalmazó, metabolikus enzimet (CYP3A4) expresszáló, magas differenciáltságú, háromdimenziós sz \acute{o} vetek (EpiIntestinalTM - MatTek). Alkalmasként gyógyszerabszorpció és metabolizmus vizsgálatára; vékonybél gyulladás ellen használt gyógyszerek fejlesztésére, különösen az olyan esetekben, amelyek a vékonybél epitheliális barrierjének sérülésével járnak. A vékonybél sz \acute{o} veti modell alkalmas g \acute{e} nextpressziós vizsgálatokra valamint a tenyész \acute{o} m \acute{e} diumból ELISA technikával a citokinek koncentrációja is meghatározható (55).

Vaginalis-ectocervicalis sz \acute{o} veti modellek

Ezek a modellek humán, normál (nem transzformált) vaginalis-ectocervicalis epithelialis sejtjeiből felépített, bazális és el nem szarusodó, több rétegű sz \acute{o} vetekből állnak (EpiVaginalTM - MatTek, SkinEthic HVETM - EpiSkin).

Az EpiVaginalTM egyik sz \acute{o} veti típusa (VLC) dendritikus sejteket tartalmazó és HIV-1 vírussal is fertőzhető. Az AIDS mellett egyéb szexuális úton terjedő betegségek (STD-k), valamint gyulladási tanulmányozása is lehetséges ezekkel a modellekkel. Ezen felül fertőtlenítő szerek, női higiénés termékek toxikológiai tesztelésére, gyógyszerfelszívódás vizsgálatára is alkalmasak. A bőrirritációs modellnél leírtakhoz hasonlóan vizsgálható az irritatív hatás életképesség mérésével (MTT festékredukciós teszt) (56).

A II. táblázatban összefoglaltuk a legismertebb, kereskedelmi forgalomban kapható, mesterségesen felépített háromdimenziós sz \acute{o} veti modellek legfontosabb tulajdonságait.

II. TÁBLÁZAT: A kereskedelmi forgalomban kapható főbb 3D szöveti modellek

Mesterségesen felépített szöveti modell	Kereskedelmi név	Felhasználási lehetőség	Mérhető végpont	Hatósági elfogadottság
Rekonstruált humán Epidermis (RhE)	EpiSkin™(SM), EpiDerm™ SIT (EPI-200),	bőrirritációs teszt	életképesség (MTT teszt), IL-1α koncentráció mérés	OECD TG 439; 440/2008/EK rendelet B.46. fejezet
	SkinEthicRHE™, LabCyte EPI-MODEL24 SIT	bőrkorróziós teszt	életképesség (MTT teszt), IL-1α koncentráció mérés	OECD TG 431; 440/2008/EK rendelet B.40A fejezet
		fototoxicitási teszt	életképesség (MTT teszt)	
		genotoxikológiai teszt	mikronukleus teszt Comet assay	
Szaruhártya-szerű modellek	SkinEthic HCE™, EpiOcular™*	szemirritációs teszt	életképesség (MTT teszt)	OECD TG 492*
Teljes vastagságú bőrmockok	RealSkin™ EpiDermFT™, PhenionFT™, AST-2000™, StrataTest®	UV hatások, UV védő anyagok, sebgyógyulás, öregedés gátló (anti-aging) anyagok és bőr hidratációs tesztek	életképesség (MTT teszt), génexpressziós vizsgálat (q-PCR), citokin meghatározás (ELISA), immunhisztokémiai analízis	
Buccalis modell	SkinEthic HOE™, EpiOral™	szájüregi irritáció, gombás fertőzések, gyógyszer felszívódás vizsgálata	életképesség (MTT teszt), IL-1α koncentráció mérés, génexpressziós vizsgálat (q-PCR), citokin meghatározás (ELISA)	
Gingiva modell	SkinEthic HGE™, EpiGingival™	szájüregi irritációs, abszorpciós vizsgálatok	életképesség (MTT teszt), IL-1α koncentráció mérés, génexpressziós vizsgálat (q-PCR), citokin meghatározás (ELISA)	
Légzőszervi szöveti modell	EpiAirway™	fertőzések vizsgálata, inhalációs tesztek; asztma, COPD in vitro modellezése, nanoanyagok vizsgálata, gyógyszerfelszívódás, gyulladásos folyamatok tanulmányozása,	életképesség (MTT teszt), génexpressziós vizsgálat (qPCR), citokin meghatározás (ELISA)	
Vékonybél szöveti modell	EpiIntestinal™	gyógyszerabszorpció, metabolizmus vizsgálata, gyógyszerek fejlesztése	génexpressziós vizsgálat (qPCR), citokin meghatározás (ELISA)	
Vaginális-ectocervicalis szöveti modellek	SkinEthic HVE™, EpiVaginal™	női higiénés termékek toxikológiai tesztelése, gyógyszerfelszívódás vizsgálata; HIV-1 és egyéb szexuális úton terjedő betegségek (STD-k), gyulladások vizsgálata	életképesség (MTT teszt)	
Pigmentált szöveti modell	SkinEthic RHPE™, MelanoDerm™	barnulást elősegítő, ill. bőrfehéřítő anyagok	melanin koncentráció meghatározása	

		vizsgálata	
Pszoriázis modell	SOR-300-FT	pszoriázisra ható gyógyszerek tesztelése, pszoriázis vizsgálata	génexpressziós vizsgálat (qPCR), citokin meghatározás (ELISA)
Melanoma modell	MLMN-FT-A375	melanomára ható gyógyszerek tesztelése, melanoma vizsgálata	génexpressziós vizsgálat (qPCR), citokin meghatározás (ELISA)

TABLE II: Commercially available 3D tissue constructs

Reconstructed human tissue model	Commercial name	Application	Endpoints	Regulatory acceptance
Reconstructed human Epidermis (RhE)	EpiSkin™(SM),	skin irritation test	cell viability (MTT), IL-1 α analysis	OECD TG 439; 440/2008/EC B.46 OECD TG 431; 440/2008/EC B.40A
	EpiDerm™ SIT (EPI-200),	skin corrosion test	cell viability (MTT), IL-1 α analysis	
	SkinEthicRHE™,	phototoxicity test	cell viability (MTT)	
	LabCyte EPI-MODEL24 SIT	genotoxicity test	micronucleus assay Comet assay	
Corneal tissue model	SkinEthic HCE™, EpiOcular™*	eye irritation test	cell viability (MTT)	OECD TG 492*
Full thickness skin model	RealSkin™ EpiDermFT™, PhenionFT™, AST-2000™, StrataTest®	UV protection, wound healing, anti-aging, skin hydration tests	cell viability (MTT), gene expression analysis (q-PCR), cytokine analysis (ELISA), immunohistochemistry	
Buccal model	SkinEthic HOE™, EpiOral™	mucosal irritation, oral candidiasis, drug delivery screening	cell viability (MTT), IL-1 α analysis, gene expression analysis (q-PCR), cytokine analysis (ELISA)	
Gingival model	SkinEthic HGE™, EpiGingival™	irritation, absorption studies	cell viability (MTT), IL-1 α analysis, gene expression analysis (q-PCR), cytokine analysis (ELISA)	
Respiratory Tract tissue model	EpiAirway™	respiratory infection, inhalation toxicology; asthma, COPD in vitro screening, nanoparticle toxicology, drug delivery screening,	cell viability (MTT), gene expression analysis (q-PCR), cytokine analysis (ELISA)	
Intestinal tissue model	EpiIntestinal™	drug delivery, drug metabolism, drug screening	gene expression analysis (q-PCR), cytokine analysis (ELISA)	
Vaginal-ectocervical tissue model	SkinEthic HVE™, EpiVaginal™	toxicity studies of feminine hygiene products, drug delivery, study of HIV-1, other Sexually Transmitted Diseases (STD-s), inflammation studies	cell viability (MTT)	
Pigmented tissue model	SkinEthic RHPE™, MelanoDerm™	skin lightening, pigmentation studies	melanin production analysis	
Psoriasis model	SOR-300-FT	anti-psoriasis drug screening, psoriasis research	gene expression analysis (q-PCR), cytokine analysis (ELISA)	
Melanoma model	MLMN-FT-A375	anti-melanoma drug screening, melanoma research	gene expression analysis (q-PCR), cytokine analysis (ELISA)	

Organs-on-chips

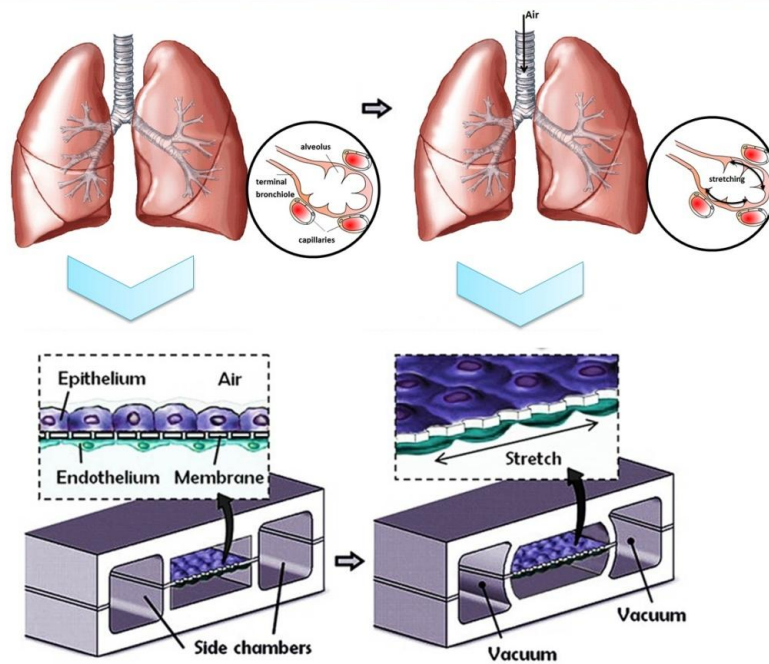
A 3D kultúrák egyik újabb lépcsőfokát jelentik az Organs-on-chips modellek, amelyek 3D szövetek mikrokapillárisokkal összekapcsolt rendszeréből épülnek fel.

Ezek a modellek lehetővé teszik, hogy tanulmányozzuk az emberi élettani folyamatokat szövetspecifikus környezetben, lehetőséget adnak új in vitro betegség modellek fejlesztésére és a kísérleti állatok helyettesítésére szolgálhatnak különféle toxinok tesztelésénél, illetve gyógyszerek fejlesztésénél. Ilyen lehetnek például tüdő, bél, máj, vese, szem stb. modellek.

A **humán tüdő modell (lung-on-a-chip)** két áttetsző, gázáteresztő és flexibilis szilikongumi [poly(dimetil-sziloxán); PDMS] mikrocatornából épül fel, amelyet egy vékony (10 μm), rugalmas, extracelluláris mátrixszal fedett, 10 μm -es pórusokat tartalmazó PDMS membrán választ el egymástól, amely így hasonlít a tüdő alveoláris-kapilláris felszínére (5. ábra).

A tüdő alveoláris epithelialis sejtjei a porózus membrán egyik oldalán levegő-folyadék határfelületen, míg a tüdő kapilláris epithelialis sejtjei a membrán másik oldalán nőnek, miközben a tenyésztő médium folyamatosan áramlik, amely így a tüdő érrendszerének hemodinamikájához hasonlít. A szöveteket tartalmazó mikrocatornák mellett mindkét oldalon egy-egy oldalcsatorna is található, amelyekben ciklikusan vákuumot létrehozva a szövetek ismétlődő megnyúlása-elernyedése idézhető elő, utánozva ezzel a légzés alatti élettani viszonyokat. Ezzel a modellel tanulmányozható a gyógyszerek, vegyi anyagok és levegőben levő részecskék abszorpciója és azok toxikus hatásai. Alkalmas nanoanyagok toxikológiai vizsgálatára, amely során különböző fajta nanorészecskéket juttathatnak be a tüdő modell levegő csatornájába. Meglepő eredményként a fiziológiai légzés szignifikánsan növelte a nanorészecskék transzportját a levegő csatornából az érrendszerbe. Ez a jelenség a hagyományos 2D és 3D rendszerekben nem volt kimutatható (2).

Az Organs-on-chips modellek általában egy-két sejtípusból épülnek fel. Azért, hogy az egész emberi szervezet működését vizsgálni lehessen, a cél olyan Human-on-a-chip modellek létrehozása, amelyek összekapcsolt rendszerekből állnak és mindegyik rendszer egy szövetnek megfelelő sejtípust tartalmaz, a rendszerek pedig mikrokapillárisokkal vannak összekapcsolva (6. ábra). Az így létrehozott modellek kb. *Bürker*-kamra méretűek.



5. ábra: "Lung-on-a-Chip" a tüdő alveoláris és kapilláris epithel sejteiből felépített, légzést reprodukáló 3D szöveti modell

Forrás: <https://en.wikipedia.org/wiki/Organ-on-a-chip>
(Creative Commons CC BY-SA 3.0 engedélyes kép)

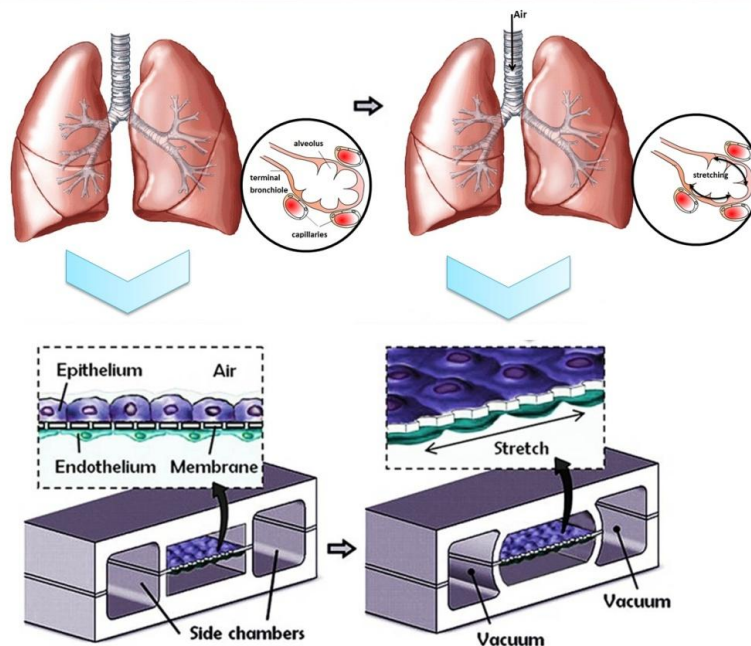
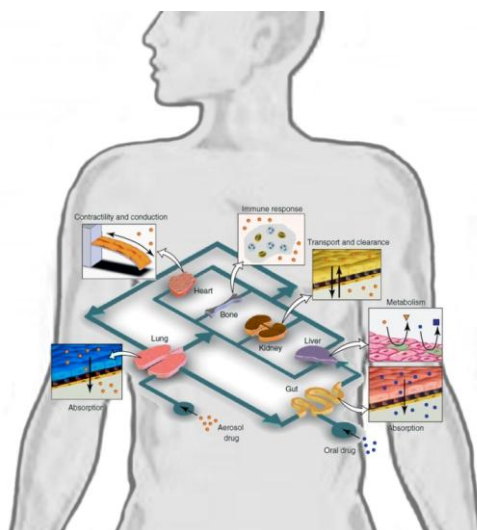


Fig 5: "Lung-on-a-Chip" 3D reconstructed tissue model from alveolar and capillary endothelial cells mimicking the human breathing

Source: <https://en.wikipedia.org/wiki/Organ-on-a-chip>
(Creative Commons CC BY-SA 3.0 license picture)

A hagyományos in vitro rendszerek egyik legfőbb hiányossága, a metabolizmus hiánya ezekben a rendszerekben (legalább részben) kiküszöbölhető. Lehetőséget adnak egy-egy gyógyszer vagy toxikus anyag különböző expozíciós utakon történő bevitelének in vitro vizsgálatára is (orális, inhalációs, dermális) (2). A Human-on-a-chip modellek fejlesztése mind az USA-ban, mind Európában rendkívül intenzíven folyik és néhány éven belül kereskedelmi terméként szeretnék forgalomba hozni a hagyományos 3D szövetkultúrákhoz hasonlóan.



6. ábra: Egyes szervmodellek mikrokapillárisokkal történő összekapcsolásával kialakított Human-on-a-Chip" rendszer koncepciójának vázlatja

Forrás: <https://en.wikipedia.org/wiki/Organ-on-a-chip>
Creative Commons CC BY-SA 3.0 engedélyes kép)

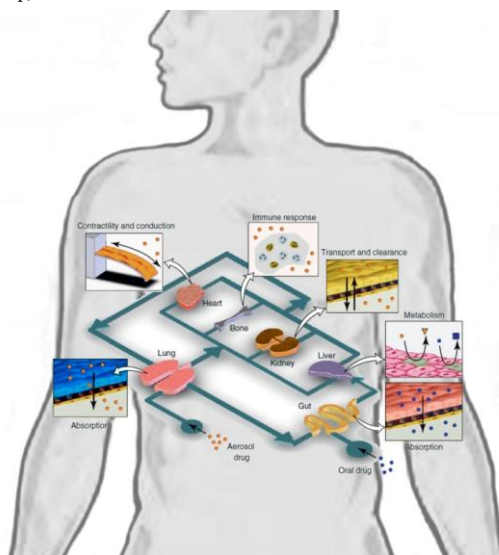


Fig 6: Conceptual schematic of a "human-on-a-chip" system constructed from organ models connected with microcapillaries

Source: <https://en.wikipedia.org/wiki/Organ-on-a-chip>
(Creative Commons CC BY-SA 3.0 license picture)

3D nyomtatóval előállított 3D szövetkultúrák

A legújabb fejlesztések eredményeképpen 3D szövetkultúrák már 3D nyomtatóval is előállíthatók. Az első 3D bioprinterrel előállított 3D szövet az amerikai Organovo cég májszövege volt. A cég exVive3D™ néven forgalmazott humán májszövetét elsősorban gyógyszerkutatói célokra, preklinikai fázisú, nem-GLP vizsgálatokhoz ajánlja azzal a megjegyzéssel, hogy az jelenleg még nem tudja kiváltani a hagyományos 3D tenyészeteket, ko-kultúrákat vagy állati modelleket (57)

Az Organovo a L'Oreal közreműködésével jelenleg 3D nyomtatóval előállítható olyan humán bőr készítésén dolgozik, amely toxikológiai vizsgálatokra is alkalmas (58). Hasonló modell fejlesztése folyik a BASF és a Poietis együttműködésében is (59).

A jelen tanulmányunkban bemutatott példák is egyértelműen jelzik, hogy az in vitro toxikológia jövőjét mindenképpen a háromdimenziós szervspecifikus szöveti modellek jelentik, melyek eddig még soha nem látott távlatokat nyitnak az állatkísérletek alternatív módszerekkel történő kiváltásában.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnénk köszönetet mondani Dr. Helena Kandárovának és Dr. Jozef Benonak (MatTek In Vitro Life Science Laboratories, Pozsony, Szlovákia) a kézirat elkészítéséhez nyújtott értékes segítségéért, tanácsaiért és az 1, 3, 4. ábrák közzétételéért.

IRODALOM

REFERENCES

1. *Kandárová, H.*: Reconstructed human 3D tissue models for the assessment of pharmaceutical formulations in vitro. 5th Dermatological Product Development Workshop - An International Workshop on Strategy and Regulatory Requirements from Formulation through Clinical Development June 13-14, 2013 Munich, Germany
2. *Huh D., Hamilton G.A., and Ingber D.E.*: From 3D cell culture to organs-on-chips Trends. Cell. Biol.2011. 21.745-754 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2011.09.005>
3. *Hewitt N.J., Edwards R.J., Fritsche E. et al.*: Use of human in vitro skin models for accurate and ethical risk assessment: Metabolic considerations. Toxicol. Sci. 2013. 133.209-217 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kft080>
4. *Kandárová, H.*: Evaluation and validation of reconstructed human skin models as alternatives to animal tests in regulatory toxicology.2006. Dissertation to obtain the academic degree Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.) submitted to the Department of Biology, Chemistry and Pharmacy of Freie Universität Berlin http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_00000002248
5. *Reus A.A., Reisinger K., Downs T.R. et al.*: Comet assay in reconstructed 3D human epidermal skin models - investigation of intra- and inter-laboratory reproducibility with coded chemicals. Mutagenesis. 2013. 28.709-720 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/mutage/get051>
6. *Kandárová H., Hayden P., Klausner M. et al.*: An in vitro skin irritation test (SIT) using the EpiDerm reconstructed human epidermal (RHE) model. J. Vis. Exp. 2009. (29), e1366 DOI: <http://dx.doi.org/10.3791/1366>
7. A Bizottság 640/2012/EU rendelete (2012. július 6.) a vegyi anyagok regisztrálásáról, értékeléséről, engedélyezéséről és korlátozásáról (REACH) szóló 1907/2006/EK európai parlamenti és a tanácsi rendelet értelmében alkalmazandó vizsgálati módszerek

- megállapításáról szóló 440/2008/EK bizottsági rendeletnek a műszaki fejlődéshez való hozzáigazítása céljából történő módosításáról (EGT-vonatkozású szöveg) B.46. In vitro bőrirritáció: rekonstruált emberi felhámön végzett vizsgálati módszer Az Európai Unió hivatalos lapja, 55. évfolyam L193, 2012.07.2 17-30
8. *Jírová D., Liebsch M., Basketter D. et al.*: Comparison of human skin irritation and photoirritation patch test data with cellular in vitro assays and animal in vivo data. AATEX 14, Special Issue, 359-365 Proc. 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences August 21-25, 2007, Tokyo, Japan
 9. *Jírová D., Basketter D., Liebsch M. et al.*: Comparison of human skin irritation patch test data with in vitro skin irritation assays and animal data. Contact Dermatitis. 2010. 62:109-116 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01640.x>
 10. Hatályba lép a kozmetikai célú állatkísérletek teljes uniós tilalma Európai Bizottság, Sajtóközlemény Brüsszel, 2013. március 11. http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-210_hu.htm http://web.archive.org/web/20150822133742/http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-210_hu.htm
 11. *Engebretson M.*: Seventy years is enough: It's time to put the Draize test out of its misery The Huffington Post, 2014. március 18 http://www.huffingtonpost.com/monica-engebretson/draize-est_b_4604940.html http://web.archive.org/web/20150822093446/http://www.huffingtonpost.com/monica-engebretson/draize-test_b_4604940.html
 12. *Fisher G.*: Import ban on animal-tested products goes into effect The Times of Israel, 2013. január 1. <http://www.timesofisrael.com/import-ban-on-animal-tested-products-goes-into-effect/> <http://web.archive.org/web/20150822100603/http://www.timesofisrael.com/import-ban-on-animal-tested-products-goes-into-effect/>
 13. *Yeomans M.*: Sao Paulo is the first Brazilian state to ban animal testing CosmeticsDesign, 2014. január 27. <http://www.cosmeticsdesign.com/Regulation-Safety/Sao-Paulo-is-the-first-Brazilian-state-to-ban-animal-testing> <http://web.archive.org/web/20150822124205/http://www.cosmeticsdesign.com/Regulation-Safety/Sao-Paulo-is-the-first-Brazilian-state-to-ban-animal-testing>
 14. OECD(2015), Test No. 439: In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264242845-en>
 15. Protocol for in vitro EpiDerm™ skin irritation test (EPI-200-SIT) for use with MatTek corporation's reconstructed human epidermal model EpiDerm (EPI-200-SIT). MK-24-007-0023 Rev. 3/25/2011; MatTek Corporation, 200 Homer Avenue, Ashland, MA 01721, USA
 16. International standard - ISO 10993-10: 2010 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization. 3rd Edition August 01, 2010 Annex D (informative) - In vitro tests for skin irritation pp. 48-53
 17. International Standards Organization ISO/TC 194 WG 8 Irritation and Skin Sensitization Protocol for a Round Robin Study: Evaluation of a Method to Detect Skin Irritation of Medical Device Extracts using Reconstructed human Epidermis (RhE) Final Version, February 19, 2015
 18. *Casasa J.W., Lewerenza G.M., Rankina E.A. et al.*: In vitro human skin irritation test for evaluation of medical device extracts. Toxicol. in vitro. 2013. 27:2175-2183 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2013.08.006>
 19. A Bizottság 440/2008/EK rendelete (2008. május 30.) a vegyi anyagok regisztrálásáról, értékeléséről, engedélyezéséről és korlátozásáról (REACH) szóló 1907/2006/EK európai parlamenti és a tanácsi rendelet értelmében alkalmazandó vizsgálati módszerek megállapításáról (EGT-vonatkozású szöveg) B.40A. In vitro bőrkorrózió: emberi bőrmoddellen végzett vizsgálat Az Európai Unió hivatalos lapja, 51. évfolyam L142, 2008.05.31 394-399
 20. Protocol for in vitro EpiDerm™ skin corrosion test (EPI-200-SCT) for use with MatTek corporation's reconstructed human epidermal Model EpiDerm MK-24-007-0024 Rev. 03/29/2012; MatTek Corporation, 200 Homer Avenue, Ashland, MA 01721, USA

21. OECD(2015), Test No. 431: In vitro skin corrosion: reconstructed human epidermis (RHE) test method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264242753-en>
22. OECD(2004), Test No. 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264071162-en>
23. *Elkeeb D. and Maibach H.I.*: Photoirritation (phototoxicity or phototoxic dermatitis). pp. 384-389. In: *Dermatotoxicology*, 8th edition. 2012. Ed.: *Wilhelm K*-Informa Healthcare, 119 Farringdon Road, London, UK
24. *Bonnette K.L.*: Dermal Toxicology. pp. 95-154. In: *Handbook of Toxicology*, 3rd edition. 2014. Eds.: *Derelanko M.J.* and *Auletta C.S.* CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York
25. A Bizottság 440/2008/EK rendelete (2008. május 30.) a vegyi anyagok regisztrálásáról, értékeléséről, engedélyezéséről és korlátozásáról (REACH) szóló 1907/2006/EK európai parlamenti és a tanácsi rendelet értelmében alkalmazandó vizsgálati módszerek megállapításáról (EGT-vonatkozású szöveg) B.41. In vitro 3T3 NRU fototoxicitás-vizsgálat Az Európai Unió hivatalos lapja, 51. évfolyam L142, 2008.05.31 400-413
26. *Kandárová, H.*: Phototoxicity studies using reconstructed human tissue models. 7th World Conference on Animal Use and its Alternatives. August 30-September 3, 2009 Rome, Italy
27. *Lelièvre D., Justine P., Christiaens F. et al.*: The EpiSkin phototoxicity assay (EPA): Development of an in vitro tiered strategy to predict phototoxic potential. AATEX 14, Special Issue, 389-396 Proc. 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences August 21-25, 2007, Tokyo, Japan
28. Skin Model Phototoxicity Test: EpiDerm™ (model EPI-200) ZEBET Standard Operating Procedure, final version, Nov 5, 1997
29. *Andres E., Molinari J., Remoué N. et al.*: Successful micronucleus testing with the EPI/001 3D reconstructed epidermis model: Preliminary findings. *Mutat. Res. - Gen.Tox. En.* 2012. 743.36-41 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.12.026>
30. *Mun G.C., Aardema M. J., Hu T. et al.*: Further development of the EpiDerm™ 3D reconstructed human skin micronucleus (RSMN) assay. *Mutat. Res. - Gen.Tox. En.* 2009. 673.92-99 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.12.004>
31. *Hayden P. J., Bachelor M., Ayehunie S. et al.*: Application of MatTek in vitro reconstructed human skin models for safety, efficacy screening and basic preclinical research. *Appl. In Vitro Toxicol.* 2015. 1.226-233
32. OECD (2014), Test No. 487: In vitro mammalian cell micronucleus test, OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264224438-en>
33. Dahl E.L., Currena R., Barnett B.C. et al.: The reconstructed skin micronucleus assay (RSMN) in EpiDerm™: Detailed protocol and harmonized scoring atlas. *Mutat. Res. - Gen.Tox. En.* 2011. 720.42-52 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.12.001>
34. *Hayden P.J., Ayehunie S., Jackson G.R. et al.*: In vitro skin equivalent models for toxicity testing. pp.229-247. In: *Alternative toxicological methods*, 2003. Eds.: *Salem H. and Katz S.A.* CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York
35. *Moore J.O., Wang J., Stebbins W. G. et al.*: Photoprotective effect of isoflavone genistein on ultraviolet B-induced pyrimidinedimer formation and PCNA expression in human reconstituted skin and its implications in dermatology and prevention of cutaneous carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2006. 27.1627-1635 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgj367>
36. *Afaq F., Zaid M. A., Khan N. et al.*: Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. *Exp.Dermatol.* 2009.18.553-561 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00829.x>
37. *DeHaven Ch., Hayden P.J., Armento A. et al.*: DNA photoprotection conveyed by sunscreen. *J.Cosmet.Dermatol.* 2014. 13.99-102 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.12087>
38. *Kandarova H., Armento A., Stolper G. et al.*: PARP-1 Activity is involved in the Solar UV-Induced Cutaneous Inflammatory Response in the EpiDerm-FT In Vitro Human Skin Model. In: 2011 Annual Meeting Abstract Supplement, Society of Toxicology, 2011. Abstract No. 2574.

39. *Hayden P., Sachdeva M., Shah P.P. et al.*: Use of EpiDerm full thickness (EFT) skin cultures as an in vitro model for wound healing. In: 2011 Annual Meeting Abstract Supplement, Society of Toxicology, 2011. Abstract No. 2556.
40. *Osborne R., Mullins L.A., Jarrold B.B., et al.*: In Vitro skin biomarker response to a new anti-aging peptide, PAL-KT. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2009. P1617, March 2009
41. MatTek Corporation: Psoriasis Tissue Model <http://www.mattek.com/psoriasis/features>
42. MatTek Corporation: Melanoma Tissue Model <http://www.mattek.com/epiocular/applications/ocular-irritation>
43. *Cotovio J., Grandidier M-H., Lelièvre D. et al.*: The use of the reconstructed Human Corneal Model (HCE) to assess in vitro eye irritancy of chemicals. AATEX 14, Special Issue, 343-350 Proc. 6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences August 21-25, 2007, Tokyo, Japan
44. *Kolle S.N., Kandárová H., Wareing B. et al.*: In-house Validation of the EpiOcular™ Eye Irritation Test and its Combination with the Bovine Corneal Opacity and Permeability Test for the Assessment of Ocular Irritation. *ATLA* 2011.39.365-387
45. *Kaluzhny Y., Kandárová H., Hayden P. et al.*: Development of the EpiOcular™ eye irritation test for hazard identification and labelling of eye irritating chemicals in response to the requirements of the EU Cosmetics Directive and REACH legislation. *ATLA* 2011.39.339-364
46. *Kaluzhny, Y., Kandárová, H., d'Argembeau-Thornton, L. et al.*: Eye Irritation Test (EIT) for Hazard Identification of Eye Irritating Chemicals using Reconstructed Human cornea-like Epithelial (RhCE) Tissue Model. *J. Vis. Exp.* 2015. (102), e52979, DOI: <http://dx.doi.org/10.3791/52979>
47. OECD (2012), Test No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264185333-en>
48. A Bizottság 440/2008/EK rendelete (2008. május 30.) a vegyi anyagok regisztrálásáról, értékeléséről, engedélyezéséről és korlátozásáról (REACH) szóló 1907/2006/EK európai parlamenti és a tanácsi rendelet értelmében alkalmazandó vizsgálati módszerek megállapításáról (EGT-vonatkozású szöveg) B.5. Akut toxicitás: Szemirritáció/szemkorróziós hatás Az Európai Unió hivatalos lapja, 51. évfolyam L142, 2008.05.31 191-201
49. OECD (2015), Test No. 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264242548-en>
50. *Harbell J.W., and Hans Raabe.*: InVitro Methods for the Prediction of Ocular and Dermal Toxicity. pp. 197-231. In: *Handbook of Toxicology*, 3rd edition. 2014.
51. Eds.: *Derelanko M.J. and Auletta C.S.* CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York 51. MatTek Corporation: Ocular Irritation - The Assays <http://www.mattek.com/epiocular/applications/ocular-irritation>
52. MatTek Corporation: EpiOral Tissue Model <http://www.mattek.com/epioral/features>
53. MatTek Corporation: EpiGingival Tissue Model <http://www.mattek.com/EpiGingival/Features>
54. MatTek Corporation: EpiAirway Tissue Model <http://www.mattek.com/epiAirway/features>
55. MatTek Corporation: EpiIntestinal Tissue Model <http://www.mattek.com/epiintestinal/features>
56. MatTek Corporation: EpiVaginal Tissue Model <http://www.mattek.com/epivaginal/features>
57. *Visk D.A.*: Will Advances in Preclinical In Vitro Models Lower the Costs of Drug Development? *Appl. In Vitro Toxicol.* 2015. 1.79-82 DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/aivt.2015.1503>
58. BBC News: L'Oreal to start 3D-printing skin <http://www.bbc.com/news/technology-32795169>
59. BASF and Poietis sign a research and development agreement on 3D bioprinting technology for advanced skin care applications. Joint Press Release Ludwigshafen, Germany / Pessac, France - July 10, 2015 <https://www.basf.com/en/company/news-and-media/news-releases/2015/07/p-15-281.html>

Infekciókontroll a hazai bentlakásos szociális intézményekben Infection control in Hungarian long-term care facilities

SZABÓ RITA

Országos Epidemiológiai Központ, Kórházi-járványügyi Osztály, Budapest
National Center for Epidemiology, Department of Hospital Epidemiology and Hygiene, Budapest

Összefoglalás: A multirezisztens kórokozók megjelenése, a fertőzések előfordulása és az antimikrobiális szerek használata kihívást jelent a bentlakásos szociális intézmények számára, az infekciókontrollra azonban kevés figyelmet fordítanak. Vizsgálatunk célja a hazai bentlakásos szociális intézmények (a továbbiakban: intézmények) infekciókontroll tevékenységeinek vizsgálata volt. Összesen 270 (18%) kérdőív érkezett vissza. Annak ellenére, hogy infekciókontroll az intézmények 50%-ában élvez prioritást, csak 10%-uk alkalmazott szakirányú végzettséggel rendelkező szakembert. A legnagyobb problémát az influenza (36,2%) és a fertőző betegségben szenvedő ellátottak elkülönítése (45,2%) jelenti. Az eredményeink alapján mielőbb szükség van az infekciókontroll képzések, irányelvek és programok bevezetésére ezen intézményekben.

Kulcsszavak: fertőzés, infekciókontroll és prevenció, bentlakásos szociális intézmények

Abstract: Multidrug resistant microorganisms, infections and antimicrobial use are challenge for long-term care facilities. However, long-term care facilities (LTCFs) do not attend to infection prevention and control. This study was conducted to assess the status of infection control practices in Hungarian long-term care facilities. A total of 270 (18%) LTCFs responded. Only 10% of LTCFs had assigned an infection control practitioner. Infection control has a priority only in 50% of LTCFs. Influenza (36.2%) and isolation (45.2%) is the most important problem in these settings. Our results emphasise the urgent need the implementation of infection prevention trainings, guidelines and programmes in LTCFs in Hungary.

Key words: infection, infection prevention and control, infection control practitioner, long-term care facilities, Hungary

Bevezetés

Az időskorral összefüggő változások (pl. mozgáskorlátozottság, inkontinencia, demencia), illetve az egészségügyi ellátórendszer változása (pl. korábbi kórházi kibocsátás) miatt hazánkban is egyre többen élnek bentlakásos szociális intézményekben (a továbbiakban: intézmények) (1-2).

A fenti változásokon túlmenően a krónikus betegségek, bizonyos gyógyszerek (pl. szedatívumok) használata, az invazív orvosi eszközök alkalmazása (pl. húgyúti katéter), illetve az intézményekben előforduló problémák (pl. szoros kontaktus, preventív intézkedések hiánya) együttesen és külön-külön is megnövelik az ellátottak fertőzések iránti fogékonyságát, melyek előfordulása hasonló a kórházakban mért fertőzések gyakoriságához (3-6).

Ennek következtében az antimikrobiális szerek használata is kiterjedt, melynek legfontosabb „mellékhatása” az antimikrobiális rezisztencia kialakulása, így a multirezisztens kórokozók (pl. methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* - MRSA, penicillin rezisztens *Streptococcus pneumoniae*) megjelenése és elterjedése (7-11). Az intézményekben ennek ellenére nem fordítanak kellő figyelmet az infékciónkontroll tevékenységekre (12-14).

A vizsgálat célja az volt, hogy az intézmények infékciónkontroll tevékenységeinek átfogó felmérése által iránymutatást kapjunk a nemzeti szinten szükséges beavatkozások kezdeményezéséhez és végrehajtásához.

Módszer

A Nemzeti Rehabilitációs és Szociális Hivatal (NRSZH) által nyilvántartott intézmények (pl. idősek otthona, pszichiátriai betegek otthona, fogyatékosok otthona, rehabilitációs intézmény) vezetőit kértük fel a vizsgálatban való önkéntes és anonim részvételre.

Az infékciónkontroll tevékenységekre vonatkozó adatok gyűjtése 2013. szeptember és november között történt egy 26 kérdésből álló kérdőív segítségével. A kérdőív négy fő témakört tartalmazott (demográfiai jellemzők, infékciónkontroll tevékenységeket végző személy/személyek, infékciónkontroll tevékenységek, infékciónkontroll programok és prioritások).

Az adatbevitel és a leíró statisztikai elemzés az EpiData (Version 3.1) statisztikai program használatával történt.

Eredmények

Összesen 1510 intézmény vezetőjének küldtük el a kérdőívet, melyből 270 értékelhető kérdőív érkezett vissza. A válaszadási arány 18% volt.

Az intézmények többsége idősek otthona (62,6%) volt, jellemzően állami fenntartással (51,5%) (I. táblázat). A férőhelyek átlagos száma 116 (terjedelem: 8-991 férőhely) volt. Elkülönítésre is alkalmas egyágyas szobával az intézmények csupán 3,7%-a rendelkezett. Az átlagos ágykihasználtság 96,9% volt. Az összes, ápolói-gondozói tevékenységet végzők közül a szakápolói végzettséggel rendelkező dolgozók átlaga 58,4% volt (I. táblázat).

I. TÁBLÁZAT: A vizsgálatban részt vevő bentlakásos szociális intézmények jellemzői

Jellemzők / Intézmény típus	Idősek otthona	Fogyatékosok otthona	Pszichiátriai betegek otthona	Rehabilitációs intézmény	Egyéb típusú intézmény	Összesen
Az intézmény fenntartója			22 (8,2)		43 (15,9)	270
<i>n</i> (%)	169 (62,6)	28 (10,4)		8 (2,9)		
Állami			20 (90,9)		40 (93,0)	165 (61,1)
Magán (profit)	87 (51,5)	17 (60,7)	1	1 (12,5)	2	11
Magán (nem profit)	8 (4,7)	-	(4,55)	-	(4,7)	(4,1)
	74 (43,8)	11 (39,3)	1 (4,55)	7 (87,5)	1 (2,3)	1 (34,8)
Férőhelyek száma* átlag (terjedelem)	92 (13-671)	112 (8-279)	180 (40-734)	78**	167 (10-991)	116 (8-991)
Egyágyas szobák száma* átlag (terjedelem)	13 (1-93)	7 (0-99)	2 (0-20)	12**	6 (0-39)	10 (0-99)
Ágykihasználtság* átlag (terjedelem)	95,9 (18-105)	98,9 (88-100)	99,6 (96-100)	92**	97,9 (70-101)	96,9 (18-105)
A szakápolók aránya* átlag (terjedelem)	58,7 (0-100)	51,9 (0-100)	66,2 (0-100)	18**	56,9 (0-100)	58,4 (0-100)

*a vizsgálatot megelőző évre vonatkozóan

** csak egy rehabilitációs intézmény válaszolt erre a kérdésre

TABLE I: Characteristics of participating long-term care facilities (LTCFs)

Characteristics / Type of LTCFs	General nursing homes	LTCFs for the physically disabled	Psychiatric LTCFs	Rehabilitation centres	Other LTCFs	Total
Ownership n (%)	169 (62.6)	28 (10.4)	22 (8.2)	8 (2.9)	43 (15.9)	270
Public	87 (51.5)					
Private (profit)	8 (4.7)	17 (60.7)	20 (90.9)	1 (12.5)	40 (93.0)	165 (61.1)
Private (non profit)	74 (43.8)	-	1 (4.55)	-	2 (4.7)	11 (4.1)
		11 (39.3)	1 (4.55)	7 (87.5)	1 (2.3)	1 (34.8)
Number of beds* Mean (range)	92 (13-671)	112 (8-279)	180 (40-734)	78**	167 (10-991)	116 (8-991)
Number of single rooms* Mean (range)	13 (1-93)	7 (0-99)	2 (0-20)	12**	6 (0-39)	10 (0-99)
Number of occupied beds* Mean (range)	95.9 (18-105)	98.9 (88-100)	99.6 (96-100)	92**	97.9 (70-101)	96.9 (18-105)
Rate of qualified nurses* Mean (range)	58.7 (0-100)	51.9 (0-100)	66.2 (0-100)	18**	56.9 (0-100)	58.4 (0-100)

*For the previous year

**Only one rehabilitation centre answered this question

Infekciókontroll tevékenységeket végző személy/személyek

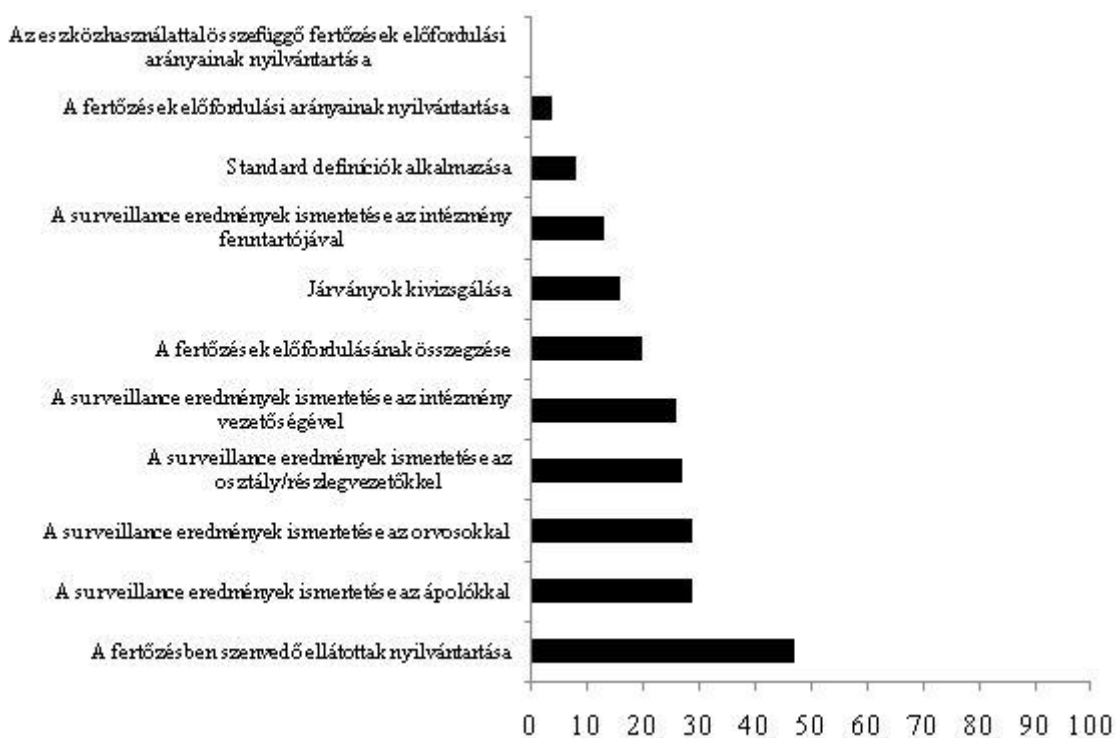
Az intézmények 10%-ában alkalmaztak infekciókontroll feladatokkal megbízott szakorvost vagy szakképzett ápolót; 11%-ban két személy végezte az infekciókontroll tevékenységeket. 55,6%-ban ez/ezek a személy/ek az intézmények saját alkalmazottai voltak: 48,2%-uk ápolói végzettséggel, 22,2%-uk orvosi diplomával rendelkezett, 59,3%-ának azonban nem volt szakirányú végzettsége. Az infekciókontroll feladatokkal megbízott személyek többnyire részmunkaidőben (85,2%), átlagosan heti 11 órában (terjedelem: 1-40 óra) végzik ezeket a tevékenységeket az oktatási (39,1%), ápolási (34,8%), adminisztrációs (30,4%) és orvosi (26,1%) és egyéb feladataik mellett.

Infekciókontroll tevékenységek

A leggyakrabban végzett infekciókontroll tevékenység a dolgozók együttműködési ábrahajlandóságának vizsgálata (kézhigiéne és takarítás) (27,1%), a járványok és a fertőző betegségek surveillance-a (26,5%), a dolgozók egészségi állapotának nyomon követése (25,8%) és a fertőzések megelőzésére szolgáló módszerek (pl. kézhigiéne) oktatása (20%).

Infekciókontroll bizottság csak kilenc intézményben (3,3%) volt. Ezen intézmények leggyakrabban évente (77,8%) hívják össze az infekciókontroll bizottságot. Állandó tagja a bentlakásos szociális intézmény igazgatója (88,9%), ápolási igazgatója (77,8%) és orvosigazgatója (55,6%).

Az intézmények leggyakoribb infekciókontroll tevékenysége (a szakemberek alkalmazásától függetlenül) a fertőzésben szenvedő ellátottak nyilvántartása (46,7%), a surveillance eredmények ismertetése az ápolókkal, orvosokkal, részleg - és intézményvezetőkkel (28,9%; 28,5%; 27%; 25,6%), illetve a fertőzések előfordulásáról összeglés készítése (19,6%) (1. ábra).



1. ábra: A speciális infekciókontroll tevékenységek megoszlása (%)

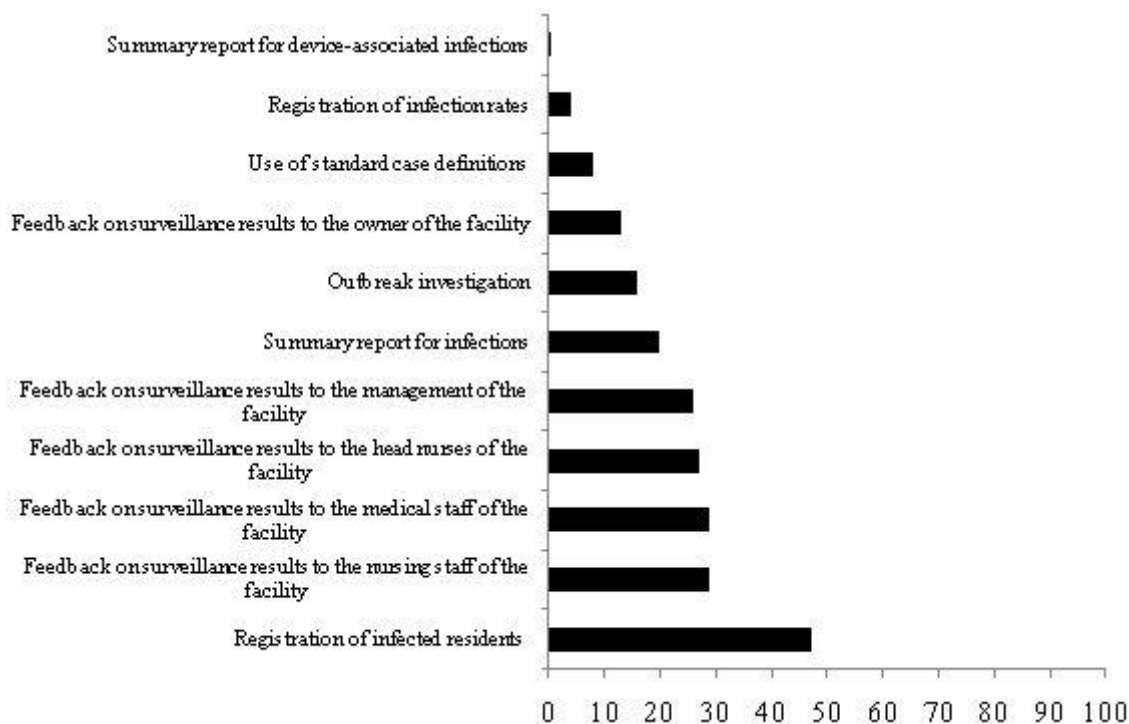
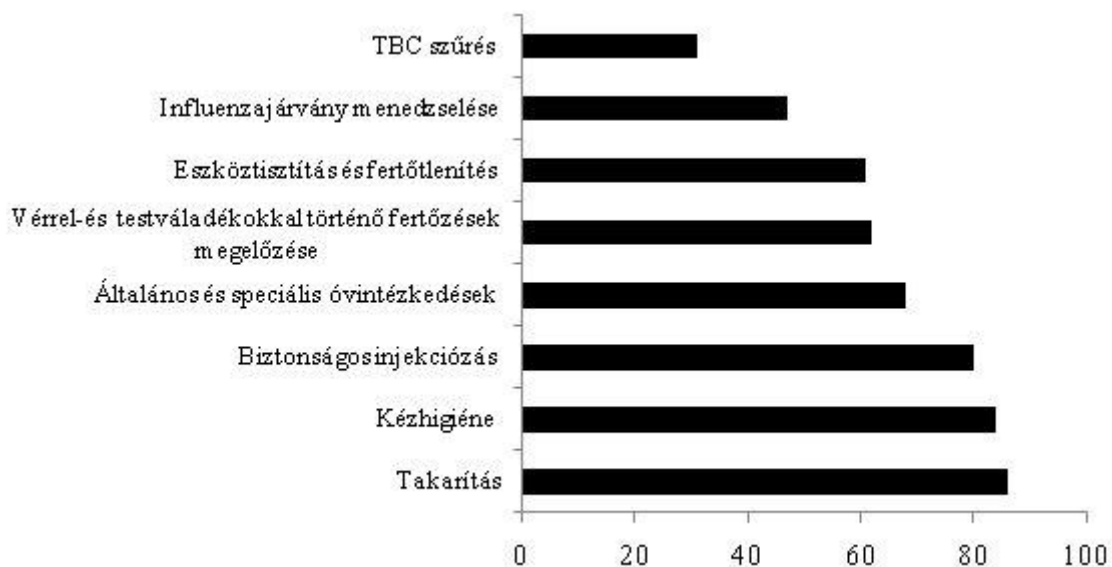


Fig 1: Distribution of the special infection control practices (%)

Írott protokollokat leggyakrabban a takarításra (85,9%), a kézhigiénére (84,4%) és a biztonságos injekciózásra (79,6%) alkalmaznak az intézményekben (2 ábra).



2. ábra: Az infekciókontroll protokollok alkalmazása (%)

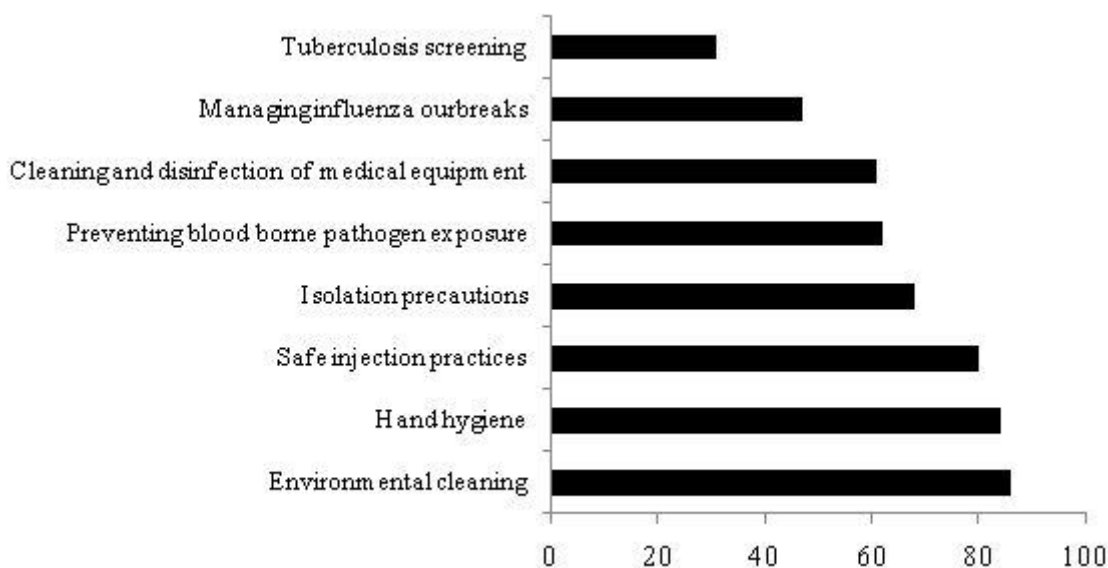


Fig 2: Presence of infection control guidelines (%)

Az infékcókontroll témájában leggyakrabban előadásokat (37,4%) tartanak a közvetlen ellátást végző dolgozóknak, jellemzően évente (40%), illetve fertőzés vagy járvány esetén (27,4%). Az intézmények 12,9%-ában azon dolgozók számára is nyújtanak infékcókontroll képzést, akik közvetlenül nem vesznek részt az ellátásban (pl. dietetikus, logopédus), valamint az ellátottak és a látogatóik számára oktatási anyagokat (pl. kézhigiéne) biztosítanak (30,7%).

Ha az intézmények anyagi lehetőségei megengedik, az infékcókontroll tevékenységgel foglalkozó szakemberek 55,9%-a, illetve a közvetlen ellátást végző dolgozók 77,8%-a részt vehet szakirányú képzéseken és konferenciákon. A dolgozók 64,8%-a venne részt infékcókontroll képzéseken a saját intézményében, míg a fővárosban lévő országos intézetekben lévő képzésekre csak a dolgozók 5,5%-a jutna el.

Az intézmények vezetői leginkább az általános infékcókontroll tevékenységek (a fertőzések megelőzése, izoláció, surveillance módszerek, védőeszközök használata, védőoltások), a fertőzések (hepatitis, HIV/AIDS, húgyúti fertőzések, scabies), a kézhigiéne, a multirezisztens kórokozók (MRSA), az enterális fertőzések (calicivírus és Clostridium difficile okozta fertőzések), illetve a fertőtlenítés és a takarítás témaköreiben igényelnék képzéseket.

A multirezisztens kórokozókval kapcsolatos leggyakoribb intézkedés a kórház és a betegszállítást végző személyzet tájékoztatása az ellátott multirezisztens kórokozó okozta fertőzéséről (75,9%), a Clostridium difficile-vel fertőzött ellátottak egyágyas szobákban történő elkülönítése (61,9%), valamint a multirezisztens kórokozókval fertőzött vagy kolonizált ellátottak elkülönítésének szabályozása (45,6%). Az újonnan felvételre kerülő ellátottak esetében csak az intézmények 12,6%-ában végeznek MRSA szűrővizsgálatot.

Amennyiben egy ellátottnak *Clostridium difficile* okozta fertőzése van, a közvetlen ápolását végző dolgozók a kezeik tisztítására leggyakrabban alkoholos kézfertőtlenítő szerrel történő kézfertőtlenítést alkalmaznak (67,1%), holott ez nem távolítja el a kórokozó spóráit. A *Clostridium difficile* Gram-pozitív, spóraképző baktérium. Vegetatív formája a szabad levegőn hamar elpusztul, de az általa termelt spórák ellenállnak a hőhatásnak, a szárításnak és kémiai anyagoknak, beleértve az alkoholos kézfertőtlenítő szereket is. A *Clostridium difficile* okozta fertőzésben szenvedő beteg ellátása esetén a dolgozóknak fertőtlenítő kézmosást, azaz fertőtlenítő hatású folyékony szappannal történő kézhigiénés tevékenység kell végezniük, mivel ez a kézhigiénés módszer alkalmas a *Clostridium difficile* spórák mechanikus úton történő eltávolítására.

A vizsgálatban részt vevő intézményekben a dolgozók együttműködési hajlandóságát leginkább a fertőtlenítés/takarítás (40%), a kézhigiéne (36,7%), illetve az antimikrobiális szerek felírása (35,9%) esetén mérik, ezek eredményeit azonban csak az intézmények 28,1%-ában ismertetik a dolgozókkal.

Az immunizáció vonatkozásában csak az intézmények 28,5%-ának infékciónkontroll programjában szerepel a dolgozókra vonatkozó védőoltások előírása, illetve nyomon követése. A dolgozók számára a hepatitis B és a szezonális influenza elleni védőoltás csak az intézmények 64,1%-ában, illetve 8,9%-ában kötelező.

Infékciónkontroll prioritások és problémák

A vezetők 75,6%-a állítja azt, hogy támogatja az intézményi infékciónkontroll programok megvalósulását, ennek ellenére az infékciónkontroll csak az intézmények 50%-ában élvez prioritást.

A legnagyobb gondot az influenza (36,2%), a *Clostridium difficile* és a calicivírus okozta fertőzések (17,4% és 14,2%), valamint a húgyúti fertőzések (13,8%) jelentik. Emellett jelentős kihívás a fertőzött ellátottak elkülönítése (45,2%), a takarítás (14,8%) és a járványok intézése (14,1%).

Összefoglalás

A multirezisztens kórokozók és a fertőzések előfordulása, valamint az antimikrobiális szerek használata gyakori az ellátottak között (15-19). Hazánkban a fertőzések és az antimikrobiális szerek prevalenciája 2,1% és 1,3% (20-26) alacsonyabb, azonban más észak-amerikai és európai vizsgálatok eredményeihez hasonlóan jellemző a fluoroquinolonok empirikus módon, terápiás célból történő túlzott használata (20-26). Ez napjainkban a fluorokinolonokkal szemben rezisztens, súlyosabb megbetegedéseket okozó új *Clostridium difficile* törzs, a 027 ribotípus miatt egyre nagyobb problémát jelent (27-28).

A fentiek miatt az infekciókontroll tevékenységekkel szemben támasztott elvárások ezekben az intézményekben hasonlóak a kórházi követelményekhez. Hazánkban jelenleg csak a járóbeteg-szakellátást nyújtó önálló rendelőintézetek és a fekvőbeteg-szakellátást nyújtó egészségügyi szolgáltatók vonatkozásában fogalmazódnak meg elvárások (pl. kórházhigiénés szakemberek száma, kötelezően jelentendő fertőzések), azonban az infekciókontroll tevékenységre a bentlakásos szociális intézményekben is szükség van (29).

A vizsgálatunk eredményei alapján nyilvánvalóvá vált, hogy az infekciókontroll tevékenység (azaz, a fertőzéseknek, az antimikrobiális szerek felhasználásának és a multirezisztens kórokozóknak a surveillance-a; a kockázati tényezők meghatározása és minimalizálása; a megelőző tevékenységek; a fertőzések és azok regisztrálása és kivizsgálása; valamint a dolgozók infekciókontroll tevékenységekkel kapcsolatos oktatása–más országokhoz hasonlóan-nem jellemző a hazai intézményekben (30-31).

Ezen, az infekciókontroll szakemberek segítségével megvalósítható tevékenységek által a fertőzések száma jelentősen csökkenthető (32). Hazánkban azonban csak az intézmények 10%-ában alkalmaznak szakirányú végzettséggel rendelkező személyeket, melyek legfőbb feladata a dolgozók együttműködési hajlandóságának vizsgálata, a surveillance és a dolgozók egészségi állapotának nyomon követése.

Szakértői ajánlások alapján a bentlakásos szociális intézményekben 250 ágyanként egy teljes munkaidőben dolgozó infekciókontroll szakemberre van szükség (33-34), azonban hazánkban ez jelenleg nem megoldott. További gondot jelent, hogy e személyek 59,3%-ának nincs infekciókontroll szakképzettsége.

Jelentős kihívást jelent az infekciókontroll témakörében tartott oktatások alacsony száma, a *Clostridium difficile* okozta fertőzés esetén az alkoholos kézfertőtlenítő szerrel végzett kézfertőtlenítés alkalmazása, az együttműködési hajlandósági eredmények ismertetésének hiánya, a dolgozók immunizációjának alacsony százaléka, valamint a fertőző megbetegedésben szenvedő ellátottak elkülönítése, a takarítás és a járványok menedzselése.

A vizsgálatban való részvétel önkéntes és anonim volt, ezért az eredmények nem tükrözik reprezentatívan a hazai helyzetet. Ennek ellenére a vizsgálat lehetőséget teremtett arra, hogy felhívjuk az intézményvezetők figyelmét az infekciókontroll tevékenységek fontosságára.

Az infekciókontroll rendkívül fontos intézményi feladat, mely egyrészt gazdasági kérdés, másrészt szorosan összefügg az ellátottak biztonságával és elégedettségével, illetve az ellátást végző intézményről kialakuló képpel. Ennek kivitelezésében jelentős felelőssége van az intézmények vezetőinek egy olyan munkacsoport létrehozásával, melynek fő feladata a fertőzések és az antimikrobiális szerek használatának folyamatos monitorozása, az adatok rendszeres feldolgozása és értékelése, az eredmények továbbítása a vezetők felé, illetve a dolgozók rendszeres oktatása. Továbbá javulhat a dolgozók prevencióval kapcsolatos tudása

és higiénés szemlélete, csökkenhetnek az intézményi költségek (pl. fertőtlenítő mosás és takarítás), illetve pozitívan alakulhatnak az elégedettségi mutatók.

Az eredmények alapján szükséges az Országos Epidemiológiai Központ szakértői által kidolgozott módszertani levelek (pl. A kézhigiéné gyakorlata az egészségügyi és az ápolást végző szociális szolgáltatásokban; Módszertani levél a *Clostridium difficile* fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről; Módszertani levél a methicillin/oxacillin rezisztens *Staphylococcus aureus* fertőzések megelőzésére) megismertetése az intézmények dolgozóival. Szükséges továbbá részvételük biztosítása az igényeikhez igazított akkreditált képzéseken (pl. Infekciókontroll a szociális intézményekben; Kézhigiéné a szociális ellátást nyújtó intézményekben).

2016-tól a Nemzeti Nosocomiális Surveillance Rendszer (NNSR) részeként surveillance modul kerül bevezetésére, melybe a fertőzések és az antimikrobiális szerek használatára vonatkozó prevalencia adataikat rögzíthetik önkéntes módon az intézmények. A surveillance modul célja az országos epidemiológiai mutatók nyomon követése, illetve az eredmények alapján a szükséges intervenciók kidolgozása az ellátás biztonságának fejlesztésére. Intézményi szinten pedig nagyon fontos szerepet játszik az infekciókontroll tevékenységek prioritásainak meghatározásában.

Összefoglalva, az infekciókontroll szakemberek alkalmazásával a bentlakásos szociális intézmények képesek lehetnek megfelelni az infekciókontroll követelményeinek és megvalósíthatják az ellátottak és a dolgozók infekciók elleni védelmét.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerző köszönetet mond a önkéntesen részt vevő önkéntesen részt vevő bentlakásos szociális intézmények önkéntesen részt vevő vezetőinek, akik munkájukkal hozzájárultak a vizsgálat elvégzéséhez.

IRODALOM

REFERENCES

1. Health at Glance 2013: OECD Indicators. Organization for Economic Co-operation and Development. Paris, 2013. pp. 169-187.
2. Magyar Statisztikai Évkönyv, 2012. Központi Statisztikai Hivatal. Budapest, 2013. pp. 132-133.
3. *Gavazzi G, Krause K.H.*: Ageing and infections. *Lancet. Infect. Dis.* 2002. 2. 659-666
4. *Suetens C.*: Healthcare-associated infections in European long-term care facilities: how big is the challenge? *Euro. Surveill.* 2012. 17. pii=20259
5. *Lim C.J., Cheng A.C., Kennon J, et al.*: Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: a nested case-control study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014. 69. 1972-1980
6. *Lim C.J., McLellan S.C., Cheng A.C., et al.*: Surveillance of infection burden in residential aged care facilities. *Med. J. Aust.* 2012. 196. 327-331

7. *Murphy C.R., Hudson L.O., Spratt B.G., et al.*: Predicting high prevalence of community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in nursing homes. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2013. 34. 325-326
8. *Horner C, Parnell P, Hall D, et al.*: Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly residents of care homes: colonization rates and molecular epidemiology. *J. Hosp. Infect.* 2013. 83. 212-218
9. *Jans B, Schoevaerds D, Huang T.D., et al.*: Epidemiology of multidrug-resistant microorganisms among nursing home residents in Belgium. *PLoS. One.* 2013. 8. e64908
10. *Stánitz É, Tompity T, Ungvári E, et al.*: MRSA-kolonizáció felderítése időskorúak otthonában. *LAM.* 2013. 23. 198-202
11. *Kramer A, Assadian O, Helfrich J, et al.*: Questionnaire-based survey on structural quality of hospitals and nursing homes for the elderly, their staffing with infection control personal, and implementation of infection control measures in Germany. *GMS. Hyg. Infect. Control.* 2013. doi:10.3205/dgkh000211
12. *Zoutman D.E., Ford B.D., Gauthier J.*: A cross-Canadian survey of infection prevention and control in long-term care facilities. *Am. J. Infect. Control.* 2009. 37. 358-363
13. *Szabó R, Böröcz K.*: Infekciókontroll tevékenység és antibiotikum politika a bentlakásos szociális intézményekben. *IME.* 2013. 13. 24-27
14. *Szabó R.*: Infection control personnel and implementation of infection control measures in Hungarian long-term care facilities: national results from a European-wide survey. *Int. J. Infect. Control.* 2014. 10. 1-5
15. *Eilers R, Veldman-Ariesen M.J., Haenen A, et al.*: Prevalence and determinants associated with healthcare-associated infections in long-term care facilities (HALT) in the Netherlands, May to June, 2010. *Euro. Surveill.* 2012. 17. pii=20252
16. *Moro M.L., Mongardi M, Marchi M, et al.*: Prevalence of long-term care acquired infections in nursing and residential homes in the Emilia-Romagna Region. *Infection.* 2007. 35. 250-255
17. *Heudorf U, Boehlcke K, Schade M.*: Healthcare-associated infections in long-term care facilities (HALT) in Frankfurt am Main, Germany, January to March 2011. *Euro. Surveill.* 2012. 17. pii=20256
18. *Mathei C, Niclaes L, Stuetens C, et al.*: Infections in residents of nursing homes. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2007. 21. 761-772
19. *Eriksen H.M., Iversen B.G., Aavitsland P.*: Prevalence of nosocomial infections and use of antibiotics in long-term care facilities in Norway, 2002 and 2003. *J. Hosp. Infect.* 2004. 57. 316-320
20. *Szabó R, Böröcz K.*: Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések, antibiotikum-használat és infekciókontroll a szociális intézményekben – A HALT-2 projekt hazai eredményei. *Epinfo.* 2013. 20. 469-473
21. *Szabó R, Böröcz K.*: Fertőzések és antibiotikumhasználat a hazai bentlakásos szociális intézményekben. *Orv. Hetil.* 2014. 155. 911-917
22. *Szabó R, Böröcz K.*: Antimicrobial use in Hungarian long-term care facilities: High proportion of quinolone antibacterials. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2014. 59. 190-193
23. *Szabó R, Böröcz K.*: Infections and antimicrobial use among institutionalized residents in Hungary: increasing need of microbiological surveillance. *Acta. Microbiol. Immunol. Hung.* 2015. 62. 29-44
24. *Pakyz A.L., Dwyer L.L.*: Prevalence of Antimicrobial Use among United States Nursing Home Residents: Results from a National Survey. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2010. 31. 661-662
25. *Petterson E., Vernby A., Moltstad S., et al.*: Infections and antibiotic prescribing in Swedish nursing homes: A cross-sectional study. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008. 40. 393-398
26. *D'Agata E., Mitchell S.L.*: Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia. *Arch. Intern. Med.* 2008. 168. 357-362
27. *Chopra T, Goldstein E.J.C.*: Clostridium difficile Infection in Long-term Care Facilities: A Call to Action for Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2015. 60(suppl 2). S72-S76
28. *Jump R.L.P., Donskey C.J.*: Clostridium difficile in the Long-Term Care Facility: Prevention and Management. *Cur. Geriatr. Rep.* 2015. 4. 60-69

29. 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről
30. *Loeb M.B., Crafen S, McGeer A, et al.*: Risk Factors for Resistance to Antimicrobial Agents among Nursing Home Residents. *Am. J. Epidemiol.* 2003. 157. 40-47
31. *Zimmerman S, Gruber-Baldini A.L., Hebel J.R., et al.*: Nursing home facility risk factors for infection and hospitalization: importance of registered nurse turnover, administration, and social factors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. 50. 1987-9195
32. *Haley R.W., Culver D.H., White J.W., et al.*: The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am. J. Epidemiol.* 1985. 121. 182-205.
33. *Morrison J.*: Health Canada, Nosocomial and Occupational Infections Section. Development of a resource model for infection prevention and control programs in acute, long term, and home care settings: conference proceedings of the Infection Prevention and Control Alliance. *Am. J. Infect. Control.* 2004. 32. 2-6
34. *O'Boyle C, Jackson M, Henly S.J.*: Staffing requirements for infection control programs in US health care facilities: Delphi project. *Am. J. Infect. Control.* 2002. 30. 321-333

Almafajták hatása a probiotikus baktériumok mennyiségi változására

Effect of apple on quantitative changes of probiotics bacteria

LIBA ZSUZSANNA, VASKÓ HENRIETTA, D. TÓTH MÁRTA

Nyíregyházi Főiskola, Környezettudományi Intézet, Nyíregyháza
College of Nyíregyháza, Environment Institute, Nyíregyháza

Összefoglalás: Az emberi táplálkozással kapcsolatos vizsgálatok egyik legfontosabb területe manapság a bélbióta szerepének tanulmányozása az emberi egészség megőrzésében illetve a betegségek kialakulásában. Ezek a vizsgálódások kiterjednek arra, hogy milyen kölcsönhatások lépnek fel a bélben élő baktériumok közössége és az élelmiszerek, élelmi anyagok összetevői között.

Vizsgálatainkban, almafajták alkalmazásával figyeltük, forgalomban kapható joghurtból izolált probiotikus baktérium törzsek, továbbá gyógyszerárban kapható probiotikumokat tartalmazó szuszpenzió baktériumainak mennyiségi változását.

Mivel az alma bioaktív hatóanyagokban gazdag ezért feltételeztük, mint természetes prebiotikum forrás pozitív hatással lehet a vizsgált probiotikus baktériumok számára.

Vizsgálatinkban 8 féle almafajtával dolgoztunk. Arra kerestük a választ, hogy az alkalmazott almafajták közül, melyek azok amelyek segítik a tanulmányozott baktériumok szaporodását.

Kulcsszavak: probiotikus bacterium, alma, bioaktív, prebiotikum

Abstract: Nowadays the investigations of the tharm biota's role is one of the most important field which is connected with the human nutrition in order to preserve the human health and the maturation of sickness. These investigations extend to the interactions between the community of bacterias which can be found in the tharm and the components of foods.

In our study we used different kind of apple types and we observed the qualitative change of the probiotic strains which were isolated from passable yoghurt and bacterias of suspension which was contained probiotics and these suspensions can be obtained in pharmacy.

We suppose that the apple as natural prebiotic source can have positive impression to the examined probiotics bacteria because the apple has a lot of bioactive agents. During our work we used 8 types of apple and we wanted to know that which apple types are able to help the reproductions of the studied bacterias.

Key words: probiotics bacteria, apple, bioactive, prebiotic

Bevezetés

Napjainkban a társadalom figyelme egyre inkább az egészséges táplálkozás felé fordul. Az emberek a gyógyszerek helyett a természetes alapú hatóanyagokat keresik. Az emberi táplálkozással kapcsolatos vizsgálatok egyik legfontosabb területe manapság az emberi egészség megőrzésében illetve a betegségek kialakulásában a bélbióta (a vastagbélben élő baktériumok) szerepének tanulmányozása. Ezek a vizsgálódások kiterjednek arra, hogy milyen kölcsönhatások lépnek fel a bélben élő baktériumok közössége és az élelmiszerek, élelmi anyagok összetevői között. A különböző médiumokban számos reklám szól arról, hogy a kereskedelemben kapható joghurtok milyen nagy számban tartalmaznak probiotikus baktériumokat és így hozzájárulnak egészségünk megőrzéséhez.

A probiotikumok olyan mikroorganizmusok vagy mikrobiális sejtalkotók, amelyek – megfelelő mennyiségben fogyasztva – jótékony hatással vannak a gazdaszervezet egészségi állapotára és közérzetére (1). Gátolják a patogén baktériumok elterjedését a bélrendszerben, serkentik a K és B vitamintermelést.

Az egészség megőrzésében meghatározó a minőségi táplálkozás, amelynek során vitaminokat, ásványi anyagokat, oldható és oldhatatlan rostokat, aminosavakat, fehérjéket stb. juttatunk a szervezetünkbe. A helytelen, egyoldalú táplálkozás következményeként a szervezetünk nem kapja meg elegendő mennyiségben az optimális működéshez szükséges anyagokat, ennek eredményeképpen a betegségek gyakorisága nő.

A nem megfelelő táplálkozási szokások kapcsolatban vannak ún. „modernkori járványok” (pl. szív- és érrendszeri, valamint daganatos megbetegedések, kóros elhízás, diabétesz) kialakulásával (2). Számos tudományos közlemény számol be arról, hogy a daganatos betegségek kialakulása összefüggésben van a táplálkozással, és a minőségi táplálkozás hogyan lehet segítségünkre a prevencióban (3).

A minőségi táplálkozás egyik fontos alapja a funkcionális élelmiszerek fogyasztása, amelyek probiotikumokat és a prebiotikumokat egyaránt tartalmaznak. A prebiotikum olyan természetes élelmiszerösszetevő, amelyre a gyomor-bélrendszer felső szakaszában található emésztőenzimek nem hatnak, és változatlan formában jutnak el a vastagbélig, ahol serkentik a kedvező hatású baktériumok, a probiotikumok szaporodását.

A funkcionális élelmiszerek azok az élelmiszerek, amelyek bizonyítottan jótékony, egészségvédő hatást fejtenek ki a szervezet egy vagy több funkciójára és elegendő tápértékkel rendelkeznek (4).

Vizsgálatainkban, almafajták alkalmazásával figyeltük a forgalomban kapható joghurtból izolált probiotikus baktérium törzsek, továbbá gyógyszertárban kapható probiotikumokat tartalmazó szuszpenzió baktériumainak mennyiségi változását.

Irodalmi áttekintés

A probiotikumokról általában

A „probiotikum” elnevezése a latin+görög „pro bios” kifejezésből származik, amelynek jelentése „az életért”. A probiotikumokon általában olyan élő mikroorganizmusokat értenek, amelyek hozzájárulnak a bélrendszer ökoszisztémájának megőrzéséhez, ha elegendő mennyiségben fogyasztjuk azokat. Duggan használta 1965-ben elsőként a probiotikum fogalmát, aki kutatásaiban megfigyelte, hogy vannak mikroorganizmusok, amelyek olyan anyagokat választanak ki, amelyek más organizmus növekedését képesek stimulálni (5). Fuller 1989-ben tovább pontosította a megfogalmazást. Szerinte a probiotikumok olyan élő „emberbarát” bélbaktériumok amelyek, jótékony hatással vannak a gazdaszervezet egészségi állapotára (6). Gátolják a patogén baktériumok elterjedését a bélrendszerben, serkentik a K- és B-vitamin termelést.

FAO/WHO (2001) meghatározása szerint olyan megfelelő számban jelen lévő, élő mikroorganizmusokat jelent, amelyek kedvező hatást gyakorolnak a gazdaszervezetre (7). Ilyen probiotikumok a tejsavbaktériumok.

Holzapfel és munkatársai (2001) szerint a "tejsavbaktériumok" (angolul Lactic Acid Bacteria: LAB) nem rendszertani kategória, hanem közös anyagcsere és élettani sajátosságokkal rendelkező baktériumcsoportok gyűjtőneve (8). Az ide tartozó baktériumok Gram-m-pozitív, spórát nem képző, kataláz és oxidáz negatív pálcák vagy coccusok, melyek szénhidrátokból szigorúan fermentatív módon nyernek energiát, melynek fő végterméke a tejsav. A tejsavbaktériumoknak nincsenek citokrómjaik, nem aerobok és jól eltűrik a savas környezetet. Bár az anyagcseréjükhez nincs szükségük oxigénre, képesek oxigén jelenlétében is növekedni (aerotoleráns anaerobok). Tápanyag-ellátás szempontjából nagyon igényesek: szerteágazó igényük van szénhidrátokra, aminosavakra, fehérjékre, zsírsav észterekre, sókra, nukleinsav származékokra és vitaminokra.

A fenti általános jellemzés kivételeiként olyan fajok is előfordulnak a tejsavbaktériumok között, amelyek katalázokat vagy citokrómokat képeznek hematin tartalmú táptalajokban (a hem forrás például a vér), illetve hem-et nem tartalmazó katalázt, pszeudokatalázt termelő fajok is vannak. Sokrétű tápanyagigényük miatt elsősorban olyan élőhelyeken fordulnak elő, ahol nagymennyiségű oldott szénhidrát, fehérje bomlási termékek és vitaminok vannak jelen: növényeken és növényi eredetű anyagokon, erjesztett vagy romlott élelmiszerekben, emberi és állati szervezetek tápcsatornájában, stb. (9.).

A szénhidrátok lebontása a tejsavbaktériumokban két lényegesen különböző biokémiai úton folyhat: homofermentatív és heterofermentatív módon. Homofermentatív lebontás esetén a végtermékek több mint 85%-a tejsav, míg a heterofermentatív anyagcsere során a tejsav mellett szén-dioxid és ecetsav és/vagy etanol is keletkezik (valamint kisebb

mennyiségben hangyasav és glicerin). Az eltérő anyagcsere magyarázata, hogy a homolaktikus fajok (pl. *Lactobacillus delbrueckii*) a hexózokat a glikolízis útvonalán bontják le, míg a heterolaktikus fajok (pl. *Lactobacillus fermentum*) a pentózfoszfát útvonalon. Az utóbbi útvonal meglétéhez szükséges a foszfoketoláz enzim, ami a glükonsavból képződő pentózokat hasítja, és ami hiányzik az obligát homofermentatív fajokból. Az obligát homo- illetve heterolaktikus fajok mellett léteznek még fakultatív heterofermentatív tejsavbaktériumok (pl. *Lactobacillus plantarum*) is, melyek a glükózból csak tejsavat termelnek, viszont erjesztik a glükonsavat és a pentózokat is (10).

Napjainkban a probiotikus kutatások célja az egészséges bélbióta faj összetételének felmérése és ezek koncentrációjának megállapítása minden emésztőrendszeri traktusban. További cél megtalálni az optimális gazda - mikroba kapcsolatot a tápcsatornában, feltárni a mikroba- mikroba kölcsönhatásokat és jellemzőket (7).

A leggyakrabban használt probiotikus mikroorganizmusok *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* fajok és egyes élesztőtörzsek.

Heyman és Menard 2002-ben az alábbiak szerint csoportosította a probiotikumokat:

- *Lactobacillus* fajok: *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. reuteri*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*. -
-*Bifidobacterium* fajok: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. adolescentis*.
- Egyéb fajok: *Streptococcus thermophilus*, *Escherichia coli*, a *Bacillus cereus*, *Clostridium butyricum*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*. Élesztők: *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae* (11).

A leggyakrabban alkalmazott törzsek nemzetségei: *Lactobacillus*, *Streptococcus* és *Bifidobacterium* de más baktériumok, mint például az *Enterococcus* és élesztő fajok is használatosak probiotikumként (I. Táblázat).

I. TÁBLÁZAT: A leggyakrabban használt probiotikus törzsek (12)

TABLE I: The most often used probiotic strains

Nemzetség	Speciesek
Bifidobacterium	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium thermophilum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Bifidobacterium animalis</i>
Lactobacillus	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus cellobiosus</i> , <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus curvatus</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Lactobacillus johnsonii</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subspecies delbrueckii</i> , <i>Lactobacillus paracasei subspecies paracasei</i>
Lactococcus	<i>Lactococcus lactis</i> <i>Lactococcus lactis subspecies cremoris</i> <i>Lactococcus lactis subspecies lactis</i>

A probiotikus baktériumok élettani szerepe

Mecsnikov a vastagbelet nemkívánatos szervnek vélte, melyet a mikroorganizmus káros folyamatainak színtereként ítélt meg. Mára már tudjuk, hogy a vastagbél a máj után az egyik legfontosabb szervünk. Az emberi szervezet „konyhája” egészségünk alapja. A bélbióta legnagyobb előnye a gazdaszervezet számára a megemésztetlen szénhidrátok fermentálásából és az azt követően felszívott rövid láncú zsírsavakból nyert energiában rejlik. Ezek közül legfontosabbak a vastagbél hámszövetében felszívódó butirátok, a májban felszívódó propionátok és az izomszövetben felszívódó acetátok.

Biokémiai folyamatok egész sora zajlik le a vastagbelünkben. A káros metabolitokat, toxinokat, karcinogén enzimeket termelő, rothasztó gombák túlsúlya a szervezetben betegségeket okozhat: májkárosodást, colon carcinomát, bélfertőzéseket, irritábilis-bélszindrómát (IBS) hozhat létre, de a bélbióta egyensúlyának felborulásához vezethet a Crohn- betegség, a 2-es típusú diabetes mellitus vagy az elhízás is (13).

A bélsejtek és mikroorganizmusok kölcsönhatásban vannak egymással a gyomor-bél traktusban. Közreműködnek a tápanyagok emésztésében, felszívódásában. Mint biológiailag aktív anyagok hatással vannak egészségünkre. A vastagbélben élő baktériumok, (a bélbióta) olyan egyensúlyi állapotban vannak, amelyeket különböző környezeti hatások könnyen felboríthatnak. Ezek közül a leggyakoribbak az antibiotikumok szedése, a fertőzések, a kemoterápia, a helytelen táplálkozás és az alkoholfogyasztás, illetve belső tényezői is lehetnek, mint például öregedés, vagy tartós stresszes állapot. Az ilyen egyensúly felborulása hosszútávon az immunrendszer meggyengülését okozhatja, majd ebből kifolyólag különféle megbetegedésekhez vezethet (14).

A táplálkozás és a probiotikus baktériumok mennyiségének a kapcsolata

Az irodalmi adatok alapján a klinikai vizsgálatok megállapították, hogy egy felnőtt ember számára a probiotikus baktériumokból naponta 5×10^9 CFU (Colony Forming Unit, Telepképző egység). mennyiség bevétele szükséges legalább 5 napon keresztül (15).

Mecsnikov összefüggésbe hozta a Kaukázusban és a Balkánon élő népek magas átlagos élettartamát a rendszeres, nagy mennyiségű tejtermék-fogyasztással. Megfigyeléseit azzal magyarázta, hogy a tejtermékek tejsavbaktériumai gátolják a káros, toxintermelő baktériumok tevékenységét a bélben, ezzel csökkentve a betegségek kockázatát (16).

Egy felnőtt ember emésztőcsatornája közel 7-9 méter hosszú, s átlagosan 400-500 baktériumfaj népesíti be. Ezek a mikroorganizmusok alkotják a természetes bélbiótánkat, amelyet tekinthetünk úgy is, mint az ember szimbiotikus társát az egészségmegőrzésben (17). A táplálkozás során döntő fontosságú, hogy milyen összetételű tápanyagokat bocsájtunk a bélbaktériumok rendelkezésére. A bél mikrobiota fő tápanyagát a nem emészthető

szénhidrátok képzik. Ezek a keményítő és a nem-keményítő poliszacharidok (cellulóz, hemicellulóz, pektin, inulin).

Prebiotikumokról általában

Gibson és Roberfroid vezették be a prebiotikum fogalmát 1995-ben, majd ezt követte 1999-ben a „funkcionális élelmiszerek” fogalma: a probiotikus baktériumokat és prebiotikumokat tartalmazó funkcionális élelmiszerek olyan készítmények, amelyek élő, speciálisan kiválasztott, a bél szempontjából releváns mikroorganizmusokat megfelelő számban tartalmaznak, és ezeket fogyasztva fiziológiásan kedvező hatást fejtenek ki a humán szervezetben (18). Mindennapi fogyasztásuk javasolt, amelynek következtében az egészségünk és életminőségünk javulhat.

A prebiotikumok szelektíven serkentik a bélbióta baktériumainak szaporodását, tevékenységét és ellenállnak az emésztőenzimeknek. Manapság a legismertebb ilyen anyagok a fructooligoszacharidok, mint pl. az inulin, amely a leggazdagabb tápanyagforrást biztosítja (19).

Az inulinok a természetben előforduló poliszacharidok, melyek számos növényfajban megtalálhatóak. Nevét az örvénygyökér (*Inula*) növényfajról kapták. Az inulint az emésztőenzimek nem, de a vastagbél baktériumbiótája bontani tudja. A prebiotikumok egyes ásványi anyagok, pl. a magnézium (Mg), a kalcium (Ca), a vas (Fe) és a cink (Zn) felszívódását is elősegítik (20). A prebiotikumok természetben is előfordulnak, például borsóban, babban, káposztában, articsókában és hagymában.

A bifidusz- vagy bifidogén faktorok, 2-9 egyszerű cukorból (monoszacharidokból) felépülő, úgynevezett oligoszacharidok. Élelmi vagy diétás rostok. Ezek alatt korábban a növényi sejtfalalkotó anyagokat értették, és hozzájuk kapcsolódó kisebb jelentőségű vegyületeket, mint viaszokat, kutint, szuberint, majd ide került a sejtfal ragasztóanyaga a pektin is.

A növényi sejtfalalkotó szénhidrátok a nem keményítő poliszacharidok, elsősorban fizikai szerkezetüknél fogva gyakorolnak kedvező hatást a bélfunkciókra.

Kiemelkedő vízkötő és víztartó képességüknél fogva, hozzájárulnak a széklet megfelelő szerkezetének kialakításához. Ezek az emberi emésztőrendszer által nem hidrolizálható poliszacharidok és lignin érintetlenül jutnak a vastagbélbe. Nagy hasznukat, annak tulajdonítjuk, hogy a probiotikumok tápanyagforrásai. Megtalálhatók a vöröshagymában, búzában, banánban, tejben, csicsókában, zabpehelyben és még sorolhatnánk. De iparilag előállított prebiotikumok, számos fajtáját ismerjük már, melyek sűrítvények, porok nagy hatóanyag koncentrációban. A termelt mennyiség ma már 200 ezer tonna körül van. Ennek 40%-a galakto-oligoszacharid (laktóz), melynek alapanyaga a tejcukor (21).

Az alma általános jellemzői

Az alma volt az első termesztett gyümölcsfajta, amelynek termését több mint ezer éve fogyasztják. A nemes alma vagy házi alma (*Malus domestica*) a rózsavirágúak (*Rosales*) rendjébe és a rózsafélék (*Rosaceae*) családjába tartozó lombhullató fafaj. Közép-Ázsiából származik, ahol a mai őse még ma is élő és megtalálható. Ázsiában és Európában több mint ezer éve termesztik, Észak-Amerikába az európai telepesek vitték be. Az eredeti vad őse, a *Malus siiversii* vadon nő a közép-ázsiai hegyekben Kína, Kazahsztán, Kirgizisztán, Tádzsikisztán, és Xingjiang vidékén. A *Malus* nemzetség központja Kelet- Törökországban van. Nagy Sándor Macedóniába vitt el törpenövésű almát termesztés céljából Kazaszthánból. Az új fajták előállításánál a késő őszi almafajták lettek népszerűbbek, mert ezeket tárolni is lehet. Az alma a kiegyenlített éghajlatot kedveli. Azokon a területeken jellemző ahol az évi középhőmérséklet 9-10°C, vegetációs időben 18-19°C optimális számára, -20°C alatt azonban fagykárosodás éri az almát. Tenyészidőszakban 350- 550mm csapadékigénye van (22).

Az alma beltartalmi jellemzői

Tápértéke gazdag, tartalmaz: kalciumot, foszfort, vasat, magnéziumot, nátriumot, káliumot, nyomelemeket, valamint A-vitamint, B-komplex vitaminokat, és C-vitamint is, ami a héjban található meg a legnagyobb mennyiségben. A B-vitaminok nagyon jó hatással vannak az emésztésre, mivel serkentik, elősegítik a táplálék felszívódását. Emellett tartalmaz még emésztetetlen rostokat, pektint, ami vízben oldva kocsonyás zselét alkot, valamint cellulózt, amelynek igen erős béltisztító hatása van, továbbá flavonoidokat, glükózt és fruktózt. Az emésztetetlen rostok prebiotikumként szolgálhatnak a probiotikus baktériumok számára. Ilyen prebiotikum forrásként a szabolcsi almafajtákat (*Mutsu*, *Idared*, *Golden*, *Florina*, *Jonagold*, *Jonathan*, *Charden*, *Red rome van well*) alkalmaztuk. Az alma szinte korlátlan mennyiségben fogyasztható különféle betegségekben (cukorbetegség, bélrendszeri problémák) szenvedő betegek számára is. Gyógyhatású gyümölcsnek is tekinthető, amelyet évszázadok óta a népi gyógyászat tapasztalatai is bizonyítanak. A friss fogyasztás mellett egyaránt alkalmas lehet a különböző funkcionális vagy funkcionalitással rendelkező termékek előállítására (22).

Célkitűzés

Mivel az alma bioaktív hatóanyagokban gazdag ezért feltételeztük, hogy, mint természetes prebiotikum forrás pozitív hatással lehet a vizsgált probiotikus baktériumok számára.

Nyolc féle alma fajtát vizsgáltunk. Arra kerestük a választ, hogy az alkalmazott almafajták közül, melyek azok amelyek segítik a tanulmányozott baktériumok szaporodását.

Anyag és Módszer

Joghurtból izolált baktérium törzsek növekedésének vizsgálata

Vizsgálatainkban felhasznált probiotikus törzseket a kereskedelemben kapható joghurtokból izoláltuk.

A joghurtból egy kacsnyit PC-agarra (Plate count agar: összetevői: 0,5% pepton, 0,25% élesztőkivonat és 0, 1% glükóz, 1,5% agar-agar (Merck)) szélesztettünk, majd anaerosztátban 24h-n keresztül 37°C-on inkubáltuk, ezt követően a kultúrát tisztítottuk. A tisztításból törzsszuspenziót készítettünk (10ml steril 0,85% NaOH oldat + 1 kacsnyi tenyészet) ebből 100-100 µl-t szélesztettünk PC-agarra. Majd elkészítettük a beállítást a következők szerint. 10-10 ml PC-tápoldatba 100-100µl törzs szuszpenziót pipettáztunk (Kontroll), illetve három másik lombikba még 1-1g alma -gyümölcs-húst is tettünk (Kezelt minták). Az alkalmazott alma fajták: Mutsu, Idared, Golden, Florina, Jonagold, Jonathan, Charden, Red rome van well, (Újfehértói Kutató Központ)

A mintákat alma fajtánként háromszoros ismétlésben állítottuk be, majd megmértük a tápoldatok pH értékeit. Ezt követte egy 24h-s inkubálás 37°C-on szintén anaerosztátban. Az inkubáció után hígítási sort készítve (10ml 0,85% NaOH oldatban 100-100µl-t) a megfelelő hígításból szélesztettük a mintákat, majd az inkubációt követően 24h múlva megszámloltuk a kinőtt telepeket, melyet diagramon ábrázoltunk és megmértük a tápoldatok pH értékeit. Az eredményeinket CFU/100µl egységre vonatkoztatva adtuk meg.

Gyógyszertárban kapható probiotikus baktériumokat tartalmazó szuszpenziók vizsgálata
A szuszpenzióból 100µl-nyit PC-levesbe (Plate count solution összetevői: 0,5% pepton, 0,25% élesztőkivonat és 0, 1% glükóz, (Merck)) tettünk, amelyet kiindulási törzsoldatként alkalmaztunk, majd elkészítettük a beállítást a következők szerint. 10-10 ml PC-tápoldatba 100-100µl törzs szuszpenziót pipettáztunk (Kontroll), illetve három másik lombikba még 1-1g alma -gyümölcs-húst is tettünk (Kezelt minták). Az alkalmazott alma fajták: Mutsu, Idared, Golden, Florina, Jonagold, Jonathan, Charden, Red rome van well, (Újfehértói Kutató Központ)

A mintákat alma fajtánként háromszoros ismétlésben állítottuk be. A lemezeket anaerosztátban 24h-n keresztül 37°C-on inkubáltuk. Az inkubáció után hígítási sort készítve (10ml 0,85% NaOH oldatban 100-100µl-t) a megfelelő hígításból szélesztettük a mintákat, majd az inkubációt követően 24h múlva megszámloltuk a kinőtt telepeket, melyet diagramon ábrázoltunk. Az eredményeinket CFU/100µl egységre vonatkoztatva adtuk meg.

Statisztikai értékelés

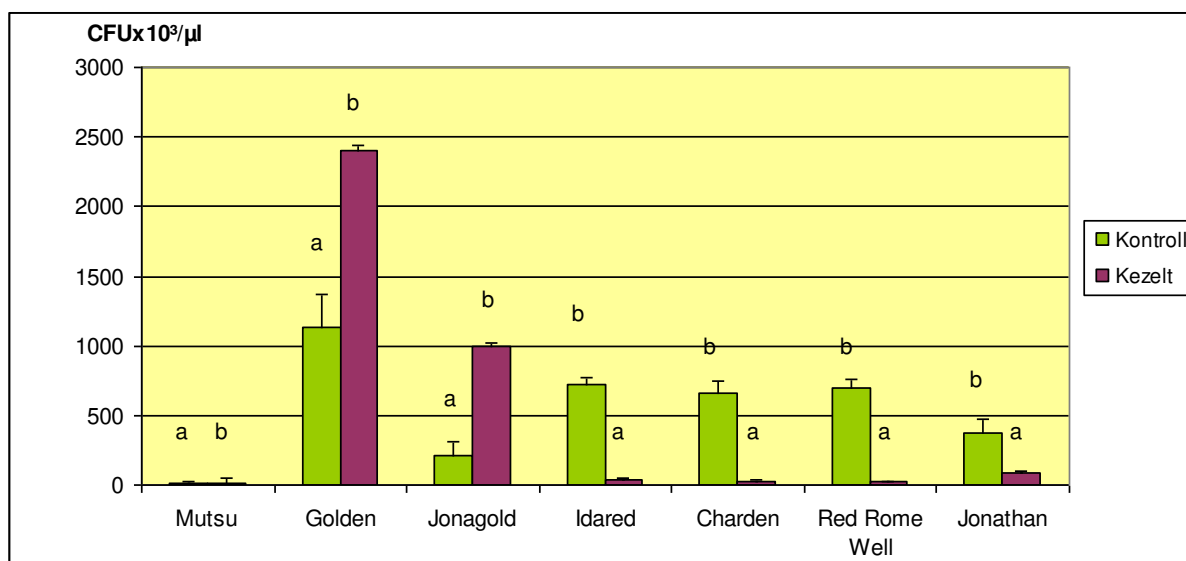
Az eredmények statisztikai értékelését SPSS 16.0 programmal, Tukey B teszttel végeztük, szignifikáns az eltérés ha $P < 0.05$. A Tukey B-teszt: vizsgálja, hogy kettőnél több –

meghatározott szempontból eltérő – sokaság valamilyen más tekintetben is különbözik-e egymástól. A szignifikáns különbségeket a, b, c stb. betűkkel jelöljük. A legkisebb érték "a" és az ettől szignifikánsan különböző, és nagyobb értékek "b", illetve "c" (a "b" értéktől is nagyobb) jelölést kapnak.

Eredmények

Joghurtból izolált baktérium törzsek növekedésének vizsgálati eredménye.

Eredményeink azt mutatják, hogy a különböző almafajták nem egyformán hatnak a vizsgált probiotikus törzsek szaporodására (1. ábra).



1. ábra: A DLZS jelű baktériumtörzsek mennyiségi változása almafajtákkal dúsított tápoldatban

Fig. 1: The quantitative changes of DLZS strain in enriched medium by apple types

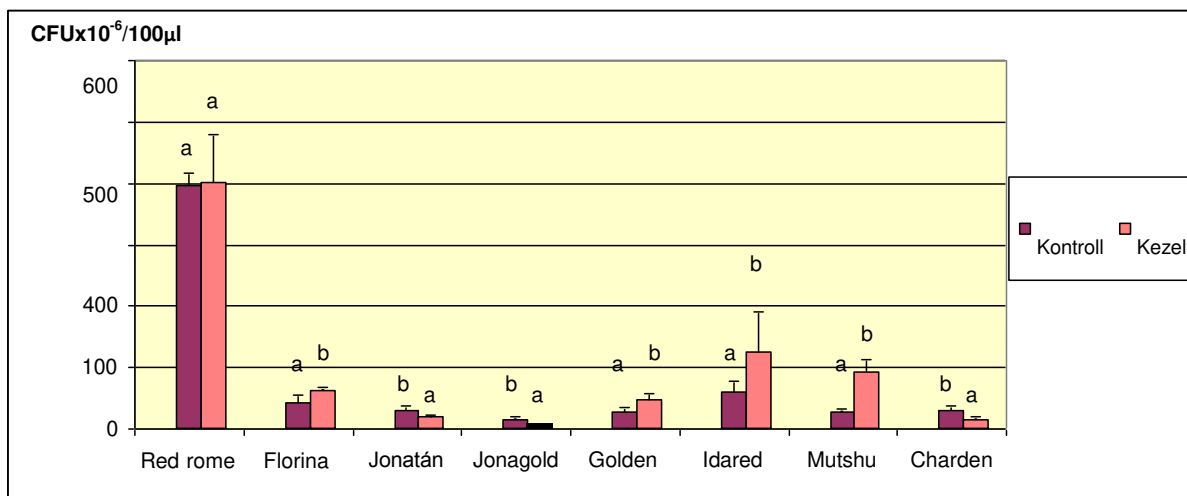
Green: control; red: treated

Az eredmények statisztikai értékelését SPSS 16.0 programmal, Tukey B teszttel, ($P < 0.05$) vizsgáltuk (1.a szövegben). A -teszt vizsgálja, hogy kettőnél több - meghatározott szempontból eltérő - sokaság valamilyen más tekintetben is különbözik-e egymástól. A szignifikáns különbségeket a, b, c stb. betűkkel jelöljük. A legkisebb érték "a" és az ettől szignifikánsan különböző, és nagyobb értékek "b", illetve "c" (a "b" értéktől is nagyobb) jelölést kapnak.

Statistical analysis of the results was carried out with SPSS 16.0 program, Tukey's multiple range test, ($P < 0.05$) see text. The test examines if more than two variant groups (which are different in a certain respect) have any more differences. Significant differences were marked with a,b,c, etc. letters. The smallest value is 'a', while 'b' values are significantly different from and larger than 'a' and 'c' is even larger than 'b'.

Golden, a Jonagold és a Mutsu alma esetében a DLZS baktériumtörzset tartalmazó kontroll sejtszámhoz képest a kezelt DLZS törzset tartalmazó tápoldatban a vizsgált baktériumtörzs tenyésztethető mennyisége szignifikánsan nőtt (1. ábra). A Jonathan alma hatására a DLZS törzs szaporodása szintén megfigyelhető volt, azonban a kontrollhoz képest ez a változás kis mértékű. Hasonló eredményeket kaptunk az Idared, a Charden és a Red Rome Well almafajták esetében.

A Florina, a Golden, az Idared és a Mutsu fajták a kontrollhoz képest szignifikánsan növelték az SVH baktérium mennyiségét a tápoldatban (2. ábra).



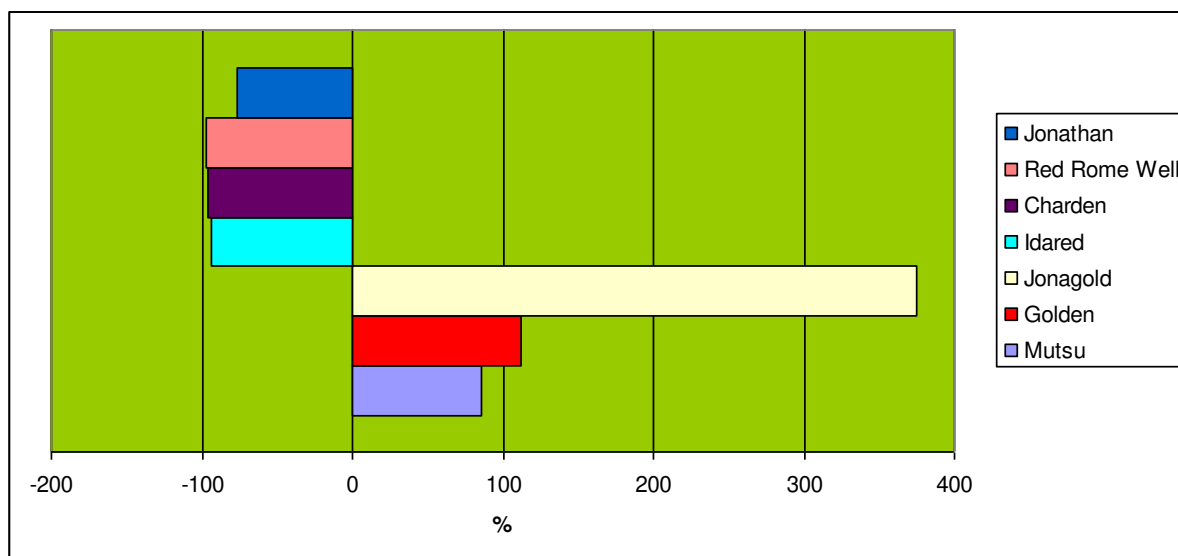
2. ábra: Az SVH jelű baktériumtörzsek mennyiségi változása almafajtákkal dúsított tápoldatba

Fig. 2: The quantitative changes of SVH strain in enriched medium by apple types

Green: control; red: treated

A Jonatán, Jonagold, Charden fajták a vizsgált baktérium mennyiségét szignifikánsan csökkentették a kontrollhoz képest, viszont a Red Rome Well almafajttal történt kezelés hatására erőteljes szaporodást figyeltünk meg, azonban a kontrollhoz képest nem okozott szignifikáns változást.

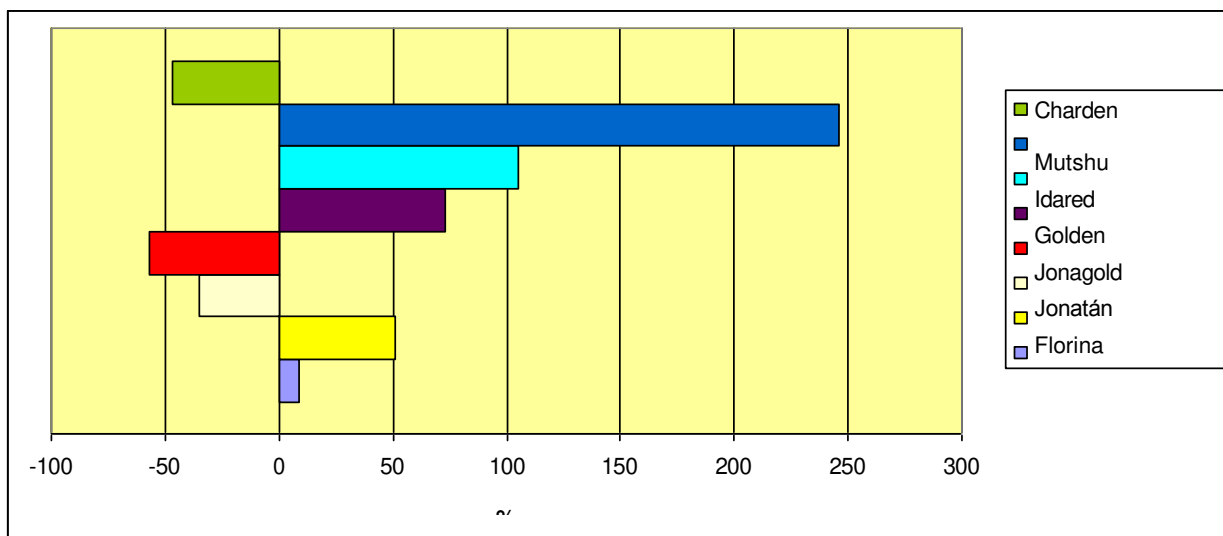
A DLZS baktériumtörzs mennyisége legnagyobb mértékben a Jonagold almafajta hatására nőtt (3. ábra).



3. ábra: A DLZS baktériumtörzs növekedésének százalékos aránya almafajtákkal dúsított tápoldatokban.

Fig. 3: The growth percentage of DLZS strain in enriched medium by apple types

A Jonagold almafajta mellett a Golden és a Mutsu almafajták is jelentős mértékben kedveztek a DLZS baktériumtörzs szaporodásának. Az SVH baktériumtörzs mennyiségét a kezelések során a Mutsu almafajta növelte legintenzívebben (4. ábra).



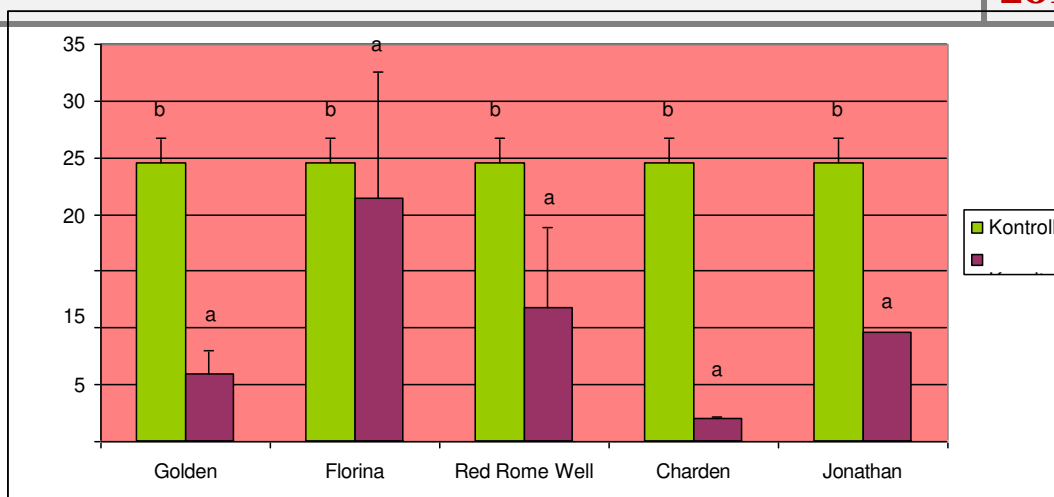
4. ábra: Az SVH baktériumtörzs növekedésének százalékos aránya almafajtákkal dúsított tápoldatokban.

Fig. 4: The growth percentage of the SVH strain in enriched medium by apple types

A Mutsu almafajtán kívül még további négy almafajta pozitív hatással volt az SVH törzs szaporodására a következő sorrendben: Idared (105%), Golden (69%), Florina (50%), Red Rome Well (25%)

Gyógyszertárban kapható probiotikus baktériumokat tartalmazó szuszpenzió vizsgálati eredménye

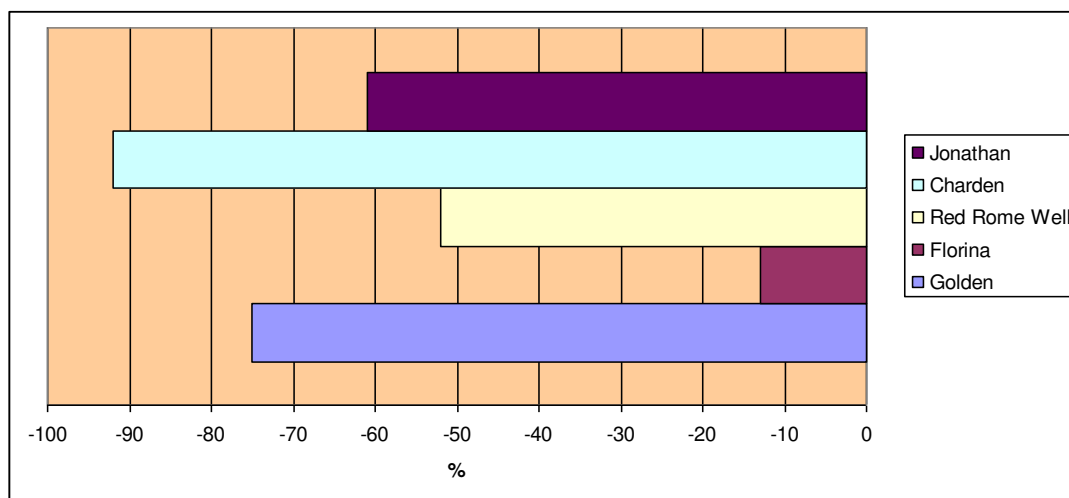
Minden kezelés esetén csökkent a vizsgált baktériumok mennyisége a kontrollhoz képest. Az különbségek szignifikánsak. Legnagyobb mértékben a Charden almafajta csökkentette a baktériumok mennyiségét a gyógyszerári, probiotikus készítményben (5. ábra).



5. ábra: A gyógyszerári probiotikus készítmény baktériumtörzseinek mennyiségi változása almafajtákkal dúsított tápoldatban

Fig. 5: The quantitative change of the pharmacy probiotic product's strains in enriched medium by apple types

A kísérleteink során felhasznált gyógyszerári, probiotikus készítmény baktériumtörzseit szignifikánsan csökkentették a kezelt almafajták a következő sorrendben: Florina > Red Rome Well > Jonathan > Golden > Charden (6. ábra).



6. ábra: A gyógyszerári probiotikus készítmény baktériumtörzsek növekedésének százalékos aránya almafajtákkal dúsított tápoldatokban.

Fig. 6: The growth percentage of the pharmacy probiotic product's strains in enriched medium by apple types

Megbeszélés

Sokszor hallottuk már, hogy az almafogyasztás nagyon egészséges. A probiotikus baktériumok fogyasztásával kapcsolatos reklámok szintén gyakoriak. Feltételeztük, hogy az almafajták beltartalmi tulajdonságai a probiotikus baktériumok szaporodására serkentő hatásúak. Vizsgálataink során arra a következtetésre jutottunk, hogy az almafajták nem egyenlő mértékben hatnak a baktériumok szaporodására.

Munkánk során szélesztéses mikrobiológiai módszert alkalmaztunk. A joghurtokból és gyógyszertári, probiotikus készítmények élő, tenyészthető baktériumainak szaporodását tanulmányoztuk almahússal dúsított tápoldatokban.

A vizsgált nyolc almafajta közül három szignifikánsan növelte a DLZS jelű baktériumtörzs szaporodását (Jonagold >Golden >Mutsu), négy almafajta pedig az SVH jelű baktériumtörzs szaporodását (Mutsu>Idared>Golden>Florina).

A gyógyszertárban kapható probiotikus készítmény baktériumtörzseinek szaporodása visszaesett a kontrollhoz képest valamennyi alkalmazott almafajta esetében.

Az alma, feltételezhetően a rosttartalma és az egyéb beltartalmi értékei közül elsősorban a citromsav tartalma és az antioxidáns tartalma miatt hatással van a probiotikus baktériumok szaporodására. Az élő kultúrát tartalmazó joghurtok fogyasztásánál javasoljuk a Golden és Mutsu almafajták joghurtba történő bekeverését.

A gyógyszertárban kapható probiotikus készítmény fogyasztása során nem javasoljuk az almák azonnali fogyasztását. Valószínűleg a liofilizált baktériumtörzseknek több időre van szükségük a szaporodásuk megindulásához. A jövőben szeretnénk meghatározni a vizsgálatainkban alkalmazott almafajták beltartalmi paramétereit, továbbá modellezni kívánjuk a tápcsatornában ható emésztőenzimek hatásait is.

IRODALOM

REFERENCES

1. *Saliemen S., Ouwehand, A., Benno Y., et al.*: Probiotics: how should they be defined? Trends in Food Science and Technology, 1999. 10. pp. 107–110.
2. *Babulka P.*: Gyógynövények és fitoterápia Magyarországon. Fitoterápia, 2000.5. 1–2. sz. pp. 24–30.
3. *Stréter L., Zintl K.*: A táplálkozás szerepe a daganatos betegségek kialakulásában és megelőzésében. Golden Book Kiadó, Budapest; 1998
4. *Blades M.*: Funcional foods or Naturaceuticals. Nutr Food Sci, 2000. 30. 73–75.
5. *Duggan C., Gannon J., Walker W. A.*: Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr, 2002. 75. pp. 789–808.
6. *Fuller, R. és Perdígón, G.*: Immunomodulation by the Gut Microflora and Probiotics. ISBN 0-7923-6244-6. Kluwer Academic Publishers, Netherlands, 2000. 276.
7. Food and Agriculture Organization/ World Health Organization (FAO/WHO), Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria, Report of Joint FAO/WHO expert Consultation on Evaluation Of Health and Nutritional

- Properties of Probiotics in Fodd including Powder Milk with live lactic Acid Bacteria, Cordoba, Argentina , 2001
8. *Holzapel W. H., Haberer P., Geisen R., et al.*: Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2001. 73 (suppl), pp. 365S-373S.
 9. *Hammes W. P., Vogel R. F.*: The genus *Lactobacillus*. In: Wood B. J. B. és Holzapel, W. H. (szerk.): *The lactic acid bacteria*. Vol. 2. *The Genera of Lactic Acid Bacteria*. London: Blackie Academic and Professional, UK, 1995. pp. 9-54.
 10. *Biró S., Hornok L., Kevei F., et al.*: *Általános mikrobiológia*. (szerk. Pesti, M.) Dialóg Campus Kiadó, Budapest – Pécs, 2001.
 11. *Heyman M., Ménard S.*: Probiotic microorganisms: how they affect intestinal Pathophysiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2002. 59. pp. 1-15.
 12. *Lagier J. C., Million M., Hugon P., et al.*: Human gut microbiota: repertoire and variations. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012 2:136.
 13. *Deshpande G., Rao S., Patole S.*: Progress in the field of probiotics: year 2011. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2011. 27. 1. sz. pp. 13-18.
 14. *Arató A.*: Az antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenés megelőzése és kezelése. *Metabolizmus*. 2012. X. 3. pp. 175-177.
 15. *Matur E., Eraslan E.*: New Advances in the Basic and Clinical Gastroenterology. In: Brzozowski, T. (szerk.): *The Impact of Probiotics on the Gastrointestinal Physiology*, 2012. pp. 51-74.
 16. *Lin P.W., Nasr T. R., Berardinelli A. J. et al.*: The probiotic *Lactobacillus GG* may augment intestinal host defense by regulating apoptosis and promoting cytoprotective responses in the developing murine gut. *Pediatr. Res*. 2008. 64. pp. 511-516.
 17. *Wacha J.*: A bélbióta szerepe az anyagcsere-egyensúly fenntartásában. *Metabolizmus*. X. 2012. 5. pp. 336-340.
 18. *Fuller R., Perdigón G.*: *Immunomodulation by the Gut Microflora and Probiotics*. ISBN 0-7923-6244-6. Kluwer Academic Publishers, Netherlands, 2000. 276.
 19. *Gibson G. R., Roberfroid M. B.*: Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition*, 1995. 125. pp. 1401-1412.
 20. *Deepika G., Karunakaran E., Hurley C.R., et al.*: Influence of fermentation conditions on the surface properties and adhesion of *Lactobacillus rhamnosus GG*. *Microb. Cell Fact*. 2012. 11:116.
 21. *Bujnakova D., Kmet V.*: Functional properties of *Lactobacillus* strains isolated from dairy products. *Folia Microbiol. (Praha)* 2012. 57. pp. 263-267.
 22. *Szabó T.*: Fontosabb almafajták. In: *Almatermesztés integrált módszerekkel*. (szerk.: Inántszy F.) *Almatermesztők szövetsége, Újfehértó*. 2001. p. 374.

Megalakult a Fogászattörténeti Kör The Company of Dental History had been founded

2014-ben a Magyar Orvostörténeti Társaság új szakosztállyal bővült. Nemcsak hazai, de határokon túli magyarság köréből is lelkes szakemberek és más tudományos területről érdeklődő szakemberek megalapították e tudománytörténeti munkacsoportot.

Küldetésünk, hogy ápoljuk és megőrizzük a múlt szellemi tudását, tárgyi hagyományait, felderítsük e szakma hazai és nemzetközi történetét, megemlékezzünk és ápoljuk tudósaink és tanáraink emlékét. Célunk a hazai és nemzetközi fogászathoz kapcsolódó történeti emlékek feltárása, feldolgozása, megőrzése, ápolása, mindezen eredmények megismertetése a szakmai és nem szakmai közönséggel. Ennek keretében nagy hangsúlyt fektetünk az interdiszciplinárisra

A társaságnak több, mint 40 tagja van. Üléseinket és eseményeinket nyomon lehet követni <https://www.facebook.com/MOTFogaszattortenet?fref=ts>

dr. Forrai Judit elnök, dr. Kóbor András elnökhelyettes, dr. Simon Katalin titkár

Tudományos ülések rendje állandó, évente 3 tudományos ülést tartunk:

minden február második szerda

minden május második szerda

minden október második szerda (2015.10.08-ra esik)

Az elhangzott előadást leközzöljük a Kaleidoscopehistory Művelődés- Tudomány- és Orvostörténeti online többnyelvű nemzetközi folyóiratban.

<http://www.kaleidoscopehistory.hu>

Edigi tudományos előadásaink:

Prof. Dr. Forrai Judit DSc:

Hitler halálának kétségei és bizonyítása fogászat történeti vizsgálatok alapján

Dr. Dékányné dr.Ferenczy Judit:

Dr. Ferenczy Károly (1901-1972) egyetemi magántanár, a fogászati röntgenológia egyik magyarországi meghonosítójának tudományos munkássága és életútja.

Érdekességek a fogászati implantáció történetéből.(2014.10.08)

Dr. Simon Katalin PhD levéltáros, Budapest Fővárosi Levéltára

Az egyetemi szintű speciális orvoscépzés kezdetei Nagyszombattól Pestig

Dr. Kóbor András CSc docens Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar Dékáni

Az arc- és állcsontsérülések ellátásának lehetőségei az I. világháborúban.

A stomatológusok szerepe a háborús körülmények között.

Tudományos programunkra minden érdeklődőt tisztelettel várunk!

A Fogtörténeti Szakosztályba való belépés folyamatos. forrai.judit@med.semmelweis-univ.hu