

**Bakteriális eredetű, nemi úton terjedő betegségek
szeroprevalenciai vizsgálati eredményei
kiemelt járványügyi jelentőségű betegcsoportokban**

PhD disszertáció tézisei

Dr. Balla Eszter

Témavezető:

Prof. Dr. Urbán Edit PhD

Szegedi Tudományegyetem

Interdiszciplináris Orvostudományok

Doktori Iskola



Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet

2018

Szeged

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	2
1.1 Bakteriális nemi betegségek: fő kórokozók, epidemiológiai jellemzők	2
1.2 <i>C. trachomatis</i> által okozott fertőzések	2
1.2.1. D-K szerotípusok okozta felnőttkori fertőzések: urogenitalis chlamydiasis	2
1.2.1.1. Vertikális átvitel jelentősége, megelőzése	2
1.2.1.2. A szisztémás immunválasz diagnosztikus jelentősége újszülötteknél	3
1.2.1.3. Laboratóriumi diagnosztikus lehetőségek újszülötteknél	3
1.2.2. L szerotípusok okozta fertőzések, lymphogranuloma venereum (LGV)	3
2.2.2.1. A szisztémás immunválasz diagnosztikus jelentősége LGV-ben	4
2.2.2.2. Laboratóriumi diagnosztikus lehetőségek LGV-ben	4
1.3. <i>T. pallidum</i> subspecies <i>pallidum</i> által okozott fertőzés: szifilisz	4
1.3.1. <i>T. pallidum</i> vertikális átvitelének jelentősége, megelőzése	5
1.3.2. Laboratóriumi diagnosztikus lehetőségek gesztációs szifiliszben	5
2. CÉLKITŰZÉSEK	6
1. <i>C. trachomatis</i> szeroprevalencia meghatározása légúti fertőzéssel diagnosztizált újszülötteknél	6
2. <i>C. trachomatis</i> specifikus ellenanyagválasz vizsgálata igazolt LGV-betegekben	6
3. <i>T. pallidum</i> szeroprevalencia meghatározása várandós nők körében	6
3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	6
3.1. <i>C. trachomatis</i> szeroprevalencia meghatározása légúti fertőzéssel diagnosztizált újszülötteknél	6
3.1.1. Vizsgált betegcsoport, klinikai minták	6
3.1.2. <i>C. trachomatis</i> specifikus IgM kimutatása	7
3.1.3. Statisztikai analízis	7
3.2. <i>C. trachomatis</i> specifikus ellenanyagválasz vizsgálata igazolt LGV-betegekben	7
3.2.1. Vizsgált betegcsoport, klinikai minták	7
3.2.2. <i>C. trachomatis</i> specifikus IgA és IgG kimutatás ELISA és immunoblot módszerrel	7
3.2.3. Statisztikai analízis	7
3.3. <i>T. pallidum</i> szeroprevalencia meghatározása várandós nők körében	7
3.3.1. Vizsgált betegcsoport, klinikai minták	7
3.3.2. Alkalmazott <i>T. pallidum</i> szerodiagnosztikai eljárások	8
4. EREDMÉNYEK	8
4.1. <i>C. trachomatis</i> szeroprevalencia meghatározása légúti fertőzéssel diagnosztizált újszülötteknél	8
4.1.1. Szerológiai eredmények, szeroprevalencia	8
4.1.2. Szeropozitív betegek jellemzése	8
4.2. <i>C. trachomatis</i> specifikus ellenanyagválasz vizsgálata igazolt LGV-betegekben	9
4.2.1. ELISA eredmények	9
4.2.2. Immunoblot eredmények	9
4.2.3. Összehasonlító szerológiai eredmények	9
4.3. <i>T. pallidum</i> szeroprevalencia meghatározása várandós nők körében	9
5. MEGBESZÉLÉS	10
5.1. <i>C. trachomatis</i> szeroprevalencia meghatározása légúti fertőzéssel diagnosztizált újszülötteknél	10
5.2. <i>C. trachomatis</i> specifikus ellenanyagválasz vizsgálata igazolt LGV-betegekben	11
5.3. <i>T. pallidum</i> szeroprevalencia meghatározása várandós nők körében	12
6. KÖVETKEZTETÉSEK	13
1. <i>C. trachomatis</i> szeroprevalencia meghatározása légúti fertőzéssel diagnosztizált újszülötteknél	13
2. <i>C. trachomatis</i> specifikus ellenanyagválasz vizsgálata igazolt LGV-betegekben	13
3. <i>T. pallidum</i> szeroprevalencia meghatározása várandós nők körében	14
IRODALOMJEGYZÉK	14
SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	16
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	19

1. Bevezetés

1.1. Bakteriális nemi betegségek: fő kórokozók, epidemiológiai jellemzők

A bakteriális eredetű, „klasszikus” nemi betegségek (STI: sexually transmitted infection) három leggyakoribb kórokozója: a *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), a *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), valamint a *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) a WHO adatai szerint az urogenitális chlamydiás, a gonorrhoea, szifilisz, valamint a lymphogranuloma venereum vonatkozásában világméretben évente mintegy kétszázhusz millió friss fertőzésért felelősek [1]. A járványügyi bejelentőrendszer (OSZIR: Országos Szociális Információs Rendszer) adatai alapján ezek a fertőzések hazánkban is követik a nemzetközi trendeket és számuk emelkedő tendenciát mutat. Magyarországon 2017-ben a bejelentett adatok alapján 714 szifiliszt, 1176 gonorrhoeát és 882 urogenitális chlamydia-fertőzést diagnosztizáltak, ami sajnos még mindig alulreprezentáltan jellemzi a hazai járványügyi helyzetet [2].

E kórképek globális visszaszorításának az egyik legfontosabb feltétele az aktív megelőzés mellett a korai felismeréssel társult adekvát kezelés és partnerkutatás, ám a nemi betegségekhez kötődő tévhit és stigmák éppúgy hátráltatják ezt a törekvést, mint a releváns mintavétel hiányosságai vagy a laboratóriumi diagnosztika buktatói. A bakteriális nemi betegségek diagnosztikájában a lokális infekciók kapcsán a közvetlen kórokozó-kimutatásra kell törekedni, míg a specifikus ellenanyagválaszon alapuló szerológiai módszerek elsősorban az invazív, illetve szisztémás tünetekkel kísért *C. trachomatis*, valamint *T. pallidum* infekciók diagnosztikájában hasznosíthatóak [3,4].

Dolgozatomban az utóbbi csoportba tartozó STI kórképek korszerű szerológiai diagnosztikáján alapuló hazai seroepidemiológiai adatokat elemzem három kiemelt jelentőségű vizsgálati csoportban: azaz az újszülöttek, a homo-/biszexuális férfiak, valamint a várandós nők vonatkozásában.

1.2. *C. trachomatis* által okozott fertőzések

1.2.1. D-K szerotípusok okozta felnőttkori fertőzések: urogenitális chlamydiás

A bakteriális nemi betegségek között világviszonylatban a *C. trachomatis* D-K szerocsoportba tartozó törzsei okozzák a legtöbb megbetegedést [1]. Az akut infekciók (típusosan urethritis, cervicitis, proctitis) többsége tünetmentesen zajlik, a nők akár 90%-ában, a férfiak közel felében [3]. Auto-/heteroinfekció útján conjunctivitis is kialakulhat [5]. A fertőzések közvetítésében igen magas arányban, körülbelül 90%-ban heteroszexuális kapcsolat szerepel [6]. A kezeletlen akut urogenitális infekció ascendálva a nők 15-40 százalékában súlyos, krónikus gyulladással kísért kismedencei szövődeményeket (endometritis, salpingitis, PID, krónikus kismedencei fájdalom, extrauterin graviditas stb.) és következményes meddséget idézhet elő [7].

1.2.1.1. Vertikális átvitel jelentősége, megelőzése

A *C. trachomatis* okozta cervicitis vertikális átvittel (leggyakrabban kontakt úton, a fertőzött szülőcsatornán történő áthaladás során) az újszülötteket is veszélyezteti. Az infekció átviteli kockázata irodalmi adatok alapján 50-70% közé tehető [8]. A neonatalis fertőzések leggyakoribb

megnyilvánulási formája az ophthalmia neonatorum néven ismert kötőhártyagyulladás, ami a fertőzött újszülöttek 30-50%-ában alakul ki. Jóval alacsonyabb arányban, mintegy 10-20 százalékuknál lép fel az alsó légutak invazív infekciója, melyet az esetek mintegy felében körjelző tünetként kötőhártyagyulladás kísér [9,10,11]. A klinikailag hasonló légúti tünetekkel jellemezhető pertussis differenciáldiagnosztikai kérdésként merülhet fel, ugyanis a neonatalis légúti fertőzések a késői típusú, 4-12 hetes korban manifesztálódó infekciók közé tartoznak, ami a pertussis ellen részben még oltatlan korcsoportot érinti [12].

A neonatalis *C. trachomatis*-fertőzések megelőzésében kulcsfontosságú a várandós nők cervikális szűrővizsgálata és pozitív esetekben adekvát kezelése, valamint utánkövetése, ami egyúttal a fertőzés potenciális maternális szövődményeit is kivédi. Hazánkban ez a szűrővizsgálat nem része a várandósok rendszerben meghatározott kivizsgálási protokolljának. A CDC 2015. évi ajánlása ugyanakkor a 25 évesnél fiatalabb, illetve a fokozott fertőzési kockázatnak kitett, idősebb várandósoknál nem csak az első prenatalis vizsgálat alkalmával, hanem a 3. trimeszterben is javasolja a *C. trachomatis*-szűrőtesztet [13].

1.2.1.2. A szisztémás immunválasz diagnosztikus jelentősége újszülötteknél

A neonatalis *C. trachomatis*-fertőzések közül a kötőhártyára korlátozódó, lokális gyulladás a felnőttkori uro-/anogenitális, illetve conjunctiva-fertőzésekhez hasonlóan nem vált ki szervezeti szisztémás immunválaszt, azaz e körképekben a szerológiai vizsgálóeljárások nem célravezetőek. Az újszülöttkori fertőzés mély légúti, invazív formáját viszont specifikus IgM termelődése kíséri, ami diagnosztikus céllal kimutatható. Mivel az anyai IgM nem jut át a placentán, a neonatalis szérummintában detektált *C. trachomatis*-specifikus IgM kizárólag az újszülött szisztémás immunreakcióját jelzi, megerősítve ezzel az etiológiát [3,14].

1.2.1.3. Laboratóriumi diagnosztikus lehetőségek újszülötteknél

A neonatalis *C. trachomatis*-fertőzésekben mindkét említett körképben a laboratóriumi diagnosztika alapját a releváns klinikai mintából történő kórokozó-kimutató jelenti. Hámsejtdús conjunctiva-kaparek, illetve a légúti fertőzés reservoirjául szolgáló nasopharyngeális minta, vagy egyéb, alsó légúti minta célzott vizsgálata (PCR) javasolt *C. trachomatis* irányába [13]. Az invazív légúti fertőzések során kialakuló, specifikus IgM termelődését szerológiai vizsgálóeljárással is detektálni lehet, ami különösen az elhúzódó, antibiotikummal előkezelt esetekben nyújt diagnosztikus segítséget, amikor a direkt kimutató eljárások érzékenysége már jelentősen csökken.

1.2.2. L szerotípusok okozta fertőzések: lymphogranuloma venereum (LGV)

A lymphogranuloma venereum (LGV) a *C. trachomatis* L1-3 szerotípusai által okozott, szexuális úton terjedő megbetegedés. Ezek az invazív törzsek az uro-/anogenitális szervek nyálkahártyáján behatolva a regionális nyirokutakon át terjednek és a lokális elváltozáson túl a lágycső nyirokcsomók purulens duzzanatát okozhatják. A behatolási kapu függvényében különféle tünetek kísérhetik a klasszikusan 3 stádiumú megbetegedést. Endémikus trópusi/szubtrópusi formája Európában ritka, 2003-2004 során azonban egy hollandiai járvány kapcsán fény derült a homo-/biszexuális férfipopulációban (MSM: men who have sex with men) halmozódó proctitises esetekre [15]. Ez a rizikócsoport (elsősorban a HIV-pozitívak) tekinthető az LGV által leginkább

veszélyeztetett közösségnek. Fertőzőforrásként a tünetmentes hordozók is szerepelhetnek, ezért kiemelt jelentőségű a kontaktuskutatás és a rizikócsoportba tartozók szűrése [16].

1.2.2.1. A szisztémás immunválasz diagnosztikus jelentősége LGV-ben

A *C. trachomatis* D-K szerotípusok okozta akut, nem komplikált, azaz a mucosa-határt át nem törő fertőzésektől eltérően az invazív, nyirokutakba behatoló L1-3 szerotípusok (LGV-törzsek) a fertőzés során szisztémás immunválaszt generálnak [17]. Az LGV fertőzést kísérő specifikus IgG- és (korai szerológiai jelként) IgA-emelkedés kimutatása kiegészíti az első vonalbeli, definitív laboratóriumi diagnosztikus módszereket, ami hasznos lehet a non-LGV *C. trachomatis* infekcióktól való elkülönítésben [3,18,19].

1.2.2.2. Laboratóriumi diagnosztikus lehetőségek LGV-ben

Az LGV-diagnózis a gyanús klinikai tünetekkel jelentkező, MSM betegek esetében is célzott molekuláris biológiai vizsgálatokat igényel, melyhez elengedhetetlen a feltételezett etiológiai ágens genocsoport-szintű azonosítása. A releváns mintavétel leggyakrabban a primer anogenitális, ulceratív léziókból származó minta, vagy anorektális, hámsejtdús váladék, illetve ágyéki nyirokcsonomó-aspirátum vételére irányulhat, melyekből a hagyományos PCR-módszettel történő *C. trachomatis* DNS-kimutatást követően specifikus LGV-realtime PCR-rel lehet megerősíteni a diagnózist, illetve szekvenálással azonosítható az adott genotípus [16]. A közvetlen kimutatási technikák mellett szerológiai eljárásokkal specifikus IgA és IgG ellenanyagokat lehet meghatározni [19]. A detektált ellenanyagok magas szintjei valószínűsítik az LGV diagnózisát, ami, ha bármilyen okból meghiúsul a direkt kimutatási eljárás, (ismételt) mintavétel indikációja lehet. Az ellenanyagok kimutatása, főként a prediktív értékű IgA tekintetében a definitív diagnózist jelentő, *C. trachomatis* genotípus-meghatározást megelőzően szupportív jelentőségű lehet, ahogyan az a jelenleg érvényes IUSTI LGV-vizsgálati ajánlásban is szerepel [16].

1.3. *T. pallidum* subspecies *pallidum* által okozott fertőzés: szifilisz

A szifilisz a *C. trachomatis* fertőzéseket és a gonorrhoeát követően világviszonylatban a 3. leggyakoribb bakteriális nemi betegség [1]. A *T. pallidum* fertőzések 2011. óta világszerte emelkedő számának hátterében elsősorban az MSM populációban halmozódó megbetegedések állnak. Az ECDC 2015. évi adatai alapján a szifilisz esetek mintegy kétharmada (62%-a) közülük került ki, míg a bejelentett esetek alig 9%-a származott nőktől [20]. Ez a kezeletlenül többstádiumú, időben hullámozó lefolyású, krónikus invazív fertőzés a behatolási kapuban kialakuló, lokális ulcerózus elváltozástól kezdve a generalizált bőr- és nyálkahártyatüneteket át jellemeztes, késői szervi károsodásokat idézhet elő. Mindezekhez a fertőzés bármely szakaszában idegrendszeri szövödmények is társulhatnak (neuroszifilisz) [21].

A maternális szifilisz felismerését nehezíti, hogy nőknél a spontán gyógyuló, fájdalommentes, primér fekélyek rejtett lokalizációjú anatómiai helyeken is képződhetnek. A szekunder stádium kiterjedt bőr- és nyálkahártya-elváltozásait egyéb kiütéses betegségekkel lehet összetéveszteni [22]. A kezdeti, gyakran aszpecifikus klinikai manifesztációkat tünetmentes időszakok válthatják, amikor főként csak kontaktus-kutatás vagy szűrővizsgálat révén derülhet fény a szeropozitivitásra. Épp ezért a prenatális szűrés nem csak a connatalis szifilisz megelőzésének, de a gesztációs szifilisz felismerésének is nagyon fontos eszköze [23]. Az alapos nemigyógyászati kivizsgálás, valamint a fertőződés kockázatára utaló anamnesztikus adatok indokolták tehetik a célzott laboratóriumi

vizsgálatokat, melyek a szifilisz feltételezett stádiumaitól függően közvetlen kórokozó-kimutatósi vagy szerológiai eljárásokra, illetve ezek kombinációira terjedhetnek ki [23]. A betegség tartós védettséggel nem jár, az ún. reinfekciókat kísérő ellenanyag-szint-változások a betegek döntő többségénél jól nyomon követhetőek [24]. Az ellenanyag-szint-monitorozással ugyanakkor a betegség gyógyhajlama is kontrollálható, ezért a szifilisz-diagnosztikus laboratóriumi módszerek kiemelt jelentőséggel bírnak a betegek aktuális kórstádiumának megítélésében [4,23].

1.3.1. *T. pallidum* vertikális átvitelének jelentősége, megelőzése

A WHO 2012. évi becslései alapján szifilisszel évente közel egymillió nő fertőződik meg világszerte, ami kezeletlen esetekben nemcsak az anyai szervezetet veszélyezteti, de a döntően transzplacentáris átvitel révén súlyos magzati/újszülöttkori szövődményekhez, akár magzati elhaláshoz is vezethet [25]. A szifilisz vándorlása a terhesség során bármikor megfertőzheti a magzatot. A vertikális transzmisszió valószínűsége a gesztációs szifilisz primer/szekunder stádiumában 70-100%; ami a korai látens szakban 40%-ra, késői látens szakban 10%-ra csökken. A szövődmények megoszlása is az anyai fertőzőképesség függvénye [26]. A congenitális szifilisz a terhesség alatti szűrővizsgálatokkal és a szeropozitív vándorlós nők adekvát kezelésével teljes mértékben megelőzhető lenne, épp ezért a megbetegedés előfordulása a perinatalis egészségügyi ellátórendszer egyfajta negatív indikátorának tekinthető, ugyanakkor a reprodukív korú lakosság fertőző szifilisz prevalenciájával áll összefüggésben [27]. A kórkép szempontjából a legnagyobb kockázatot a gondozatlan gravidák, valamint a szűrésen koraterhes szakban átesett, ám a későbbi gesztációs időszakban megfertőződő, diagnosztizálatlan vándorlós nők jelentik.

1.3.2. Laboratóriumi diagnosztikus lehetőségek gesztációs szifiliszben

Az érvényes hazai terhesszűrési rendelet az első trimeszterben ajánlja a szifilisz-szűrés elvégzését [28]. A szifilisz laboratóriumi diagnosztikája részint a fertőző stádiumokban alkalmazható közvetlen kórokozó-kimutató (PCR, sötétlátóteres mikroszkópos vizsgálat), részint az ellenanyag-termelődés kimutatásán alapuló szerológiai tesztek (RPR, TPHA, ELISA, immunoblot stb.) ötvözi. Utóbbi eljárások az expozíciót követő néhány héten belül már eredményesen alkalmazhatóak, és optimális esetben az aszpecifikus (reagin típusú/non-treponemális), valamint specifikus (treponemális) ellenanyagok kimutatását célzó, eltérő elveken alapuló tesztek kombinációjából állnak. A szifilisz szeroprevalencia, azaz az igazoltan átvészelt *T. pallidum* fertőzés tartósan, olykor élethosszan fennmaradó markere a specifikus IgG, míg az aktuális kórstádiumra, és a fertőzőképesség mértékére az aszpecifikus reaginszint utal [4,23].

A szerológiai eljárások tehát a korai szeronegatív szakasztól eltekintve a szifiliszdiagnosztika pillérének tekinthetőek, és a gesztációs szifilisz szűrésére, valamint igazolására is alkalmasak. A vizsgálómódszerek kiválasztására – egyetlen optimális, önmagában is megbízhatóan alkalmazható teszt hiányában –, többféle alternatíva kínálkozik, többek között az adott célcsoport infekciós kockázati szintjétől, a vizsgálat automatizálási lehetőségeitől és költségvonzatától függően.

Az *aszpecifikus* tesztek szerves részét képezik a szifiliszvizsgálatoknak, mivel szemikvantitatív módon (ún. titermeghatározás révén) jelzik a fertőzés aktivitását, a kezelés hatékonyságát, illetve az újrafertőződés valószínűségét [29]. A *specifikus* tesztekkel külön-külön, vagy együttesen detektált specifikus IgM és IgG ellenanyagok a fertőződés tényét jelzik, és nem alkalmasak a kórlefolyás nyomonkövetésére. A laboratóriumi vizsgálati eredményeket minden esetben az anamnesztikus adatokkal és az aktuális klinikai tünetekkel egybevetve kell értelmezni [22,30].

2. Célkitűzések

1. *C. trachomatis* szeroprevalencia meghatározása légúti fertőzéssel diagnosztizált újszülötteknél

Célkitűzéseink az alábbiak voltak:

- a) akut légúti fertőzésben szenvedő, tünetes hazai csecsemők *C. trachomatis* szeroprevalencia meghatározása, összehasonlítása irodalmi adatokkal;
- b) a szeropozitív betegcsoport leíró epidemiológiai (életkor-, nem-, és hospitalizációs igény szerinti) elemzése; egybevetése az általunk vizsgált, conjunctivitisben szenvedő betegekkel;
- c) a vizsgált populációban a pertussis szerostátus laboratóriumi adatbázisban rögzített vizsgálati eredményeinek egybevetése a kapott *C. trachomatis* szerostátus adatokkal.

2. *C. trachomatis* specifikus ellenanyagválasz vizsgálata igazolt LGV-betegekben

Célkitűzéseink az alábbiak voltak:

- a) igazolt hazai LGV betegek szérummintáiból a specifikus anti-*C. trachomatis* IgA és IgG meghatározása ELISA módszerrel, valamint – az irodalomban korábban nem közölt – immunoblot módszerrel a specifikus IgA és IgG reaktivitási mintázat értékelése;
- b) LGV-betegek specifikus IgA és IgG ellenanyagszintjeinek összehasonlítása egy D-K szerocsoportú *C. trachomatis* fertőzött betegcsoport (infertilis nők) mintáinak specifikus IgA és IgG szintjeivel; illetve IgG immunoblot reaktivitási mintázatával;
- c) az immunoblot vizsgálat gyakorlati alkalmazási lehetőségeinek összegzése az LGV diagnosztikájában.

3. *T. pallidum* szeroprevalencia meghatározása várandós nők körében

Célkitűzéseink az alábbiak voltak:

- a) a szifilisz szeroprevalencia meghatározása a 2013–2016 között várandós nők előszűrt szérummintáiból, valamint ennek az értéknek az összehasonlítása nemzetközi irodalmi adatokkal;
- b) a szemikvantitatív módon vizsgált RPR-titer meghatározása a szeropozitív betegcsoportban, és ennek révén az aktuális infektivitási arány, egyúttal a transzmissziós kockázat becslése;
- c) a szifilisz-szeropozitív betegcsoport korcsoportos bontás szerinti elemzése, a fertőző szifilisz tekintetében leginkább veszélyeztetett anyai korcsoport meghatározása;
- d) a szifilisz-szeropozitív betegcsoport szűréskor betöltött gesztációs idő-adatainak elemzése, és egybevetése az érvényben lévő ajánlással;
- e) a szeropozitív várandósok szifilisz-vizsgálati indikációinak meghatározása; a terhesszűrési rendszer hatékonyságának értékelése.

3. Anyagok és módszerek

3.1. *C. trachomatis* szeroprevalencia meghatározása légúti fertőzéssel diagnosztizált újszülötteknél

3.1.1. Vizsgált betegcsoport, klinikai minták

Az anti-*C. trachomatis* IgM vizsgálatot 2008. január és 2016. december között, 262 akut légúti fertőzésben szenvedő, 1-20 hetes gyermek szérummintáin végeztük el. A betegek 41%-a

budapesti, 59%-a vidéki lakhelyű volt. A vérvétel és a *C. trachomatis*; ill. pertussis szerológiai vizsgálat minden betegnél neonatológiai indikáció alapján történt.

3.1.2. *C. trachomatis* specifikus IgM kimutatás MIF teszttel

A *C. trachomatis* specifikus IgM jelenlétét Chlamydia MIF (Focus, Cypress, USA) teszttel vizsgáltuk, a gyártó használati utasításait követve. Diagnosztikus küszöbértékként az 1:32 szérumszóróvizsgálatot választottuk [17]. A mintákat a kapott MIF vizsgálati eredmény alapján két csoportba soroltuk. A szeropozitív betegeknek kifejezett zöldes fluoreszcencia jelezte, hogy a fluoreszcenciával jelölt antihumán IgM bekötődött az antigén-humán IgM komplexekhez. Az egyértelműen negatív mintákat szeronegatívnak minősítettük, a kétes eredményt adó vagy gyenge reaktivitású mintákhoz hasonlóan.

3.1.3. Statisztikai analízis

A nemi megoszlási adatok és a megbetegedés összefüggésének elemzésére Pearson féle- χ^2 próbát alkalmaztunk.

3.2. *C. trachomatis* specifikus ellenanyagválasz vizsgálata igazolt LGV- betegekben

3.2.1. Vizsgált betegcsoport, klinikai minták

A 2012. szeptember és 2017. december 31 között anogenitális mintákból PCR vizsgálattal és genotipizálással igazolt, hazai LGV betegektől (N=53) beküldött szérumszóróvizsgálaton (N=36) végeztük el a vizsgálatokat. A 36 beteg életkora 20-tól 59 évig terjedt (medián: 35 év).

3.2.2. *C. trachomatis* specifikus IgA és IgG kimutatás ELISA, valamint immunoblot módszerrel

A szérumszóróvizsgálaton (N=36) specifikus *C. trachomatis* IgA és IgG vizsgálatát *C. trachomatis* ELISA (NovaTec, Dietzenbach, Germany) teszttel végeztük el a gyártó használati utasításait követve. A szérumszóróvizsgálaton (N=36) IgA és IgG immunoblot teszttel (GenID GmbH, Strassberg, Germany) vizsgáltuk tovább. A teszt az alábbi antigének elleni reaktivitás vizsgálatára alkalmas: Chlamydia genus-specifikus LPS és HSP60 hőszokk-protein (utóbbi a tubaelzáródás egyik fő szerológiai markere), valamint a *C. trachomatis* species-specifikus 40 kDa MOMP1, 29 kDa, 45 kDa és 80 kDa antigének [31,32]. Az igazolt LGV-betegek *C. trachomatis* ELISA IgA és IgG, valamint és IgG immunoblot szerológiai vizsgálati eredményeit D-K szerotípusú, ascendáló *C. trachomatis* fertőzés okozta infertilis nőbetegek (N=36) szerológiai eredményeivel hasonlítottuk össze.

3.2.3. Statisztikai analízis

Két-mintás Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztunk annak meghatározására, hogy van-e különbség a LGV-betegek és infertilis nők IgA és IgG COI értékei között. Mindkét csoportban 36-36 fő adata szerepelt.

3.3. *T. pallidum* szeroprevalencia meghatározása várandós nők körében

3.3.1. Vizsgált betegcsoport, klinikai minták

2013–2016 között összesen 49 965 várandós nő szérumszóróvizsgálatra érkezett Intézetünkbe terhességi szifilisz szűrővizsgálatra. Az össz-ellenanyag-ELISA teszttel történő előszűrés során kétesnek,

illetve reaktívnak ítélt szérummintákat (N= 527) verifikálási céllal laboratóriumunk vizsgálta tovább.

3.3.2. Alkalmazott *T. pallidum* szerodiagnosztikai eljárások

Első lépésben a titrált RPR (Omega Diagnostics, Alva, Scotland) és a kvalitatív TPHA (Trinity BioTech, Bray, Ireland) tesztek kombinációját végeztük el a gyártók utasításai alapján. Szeronegatívnak véleményeztük azokat a mintákat, melyek mindkét teszttel negatív eredményt adtak, azaz sem átvészelt, sem friss szifilisz szerológiai jeleit nem mutatták. Ha azonban a tesztek bármelyike vagy mindkettő reaktivitást mutatott, az adott szérummintát anti-*T. pallidum* IgG and IgM ELISA (Euroimmun, Lübeck, Germany) teszttel vizsgáltuk tovább a gyártó utasításai alapján. Szeropozitívnak csak a specifikus IgG pozitivitást adó mintákat minősítettük.

Az aspecifikus reaginszintet szérumhígítási sorból határoztuk meg. Küszöbszintként az 1:8-as hígítási értéket alkalmaztuk, irodalmi adatok alapján ugyanis az RPR>8 titerek nagy valószínűséggel friss vagy közelmúltbéli *T. pallidum* fertőzésre utalnak [13,29,33]. Az RPR reakció eredménye alapján a betegeket 3 csoportba soroltuk. A minták anonim elemzések a szérummintákhoz csatolt beküldőlapokon közölt adatok közül a szűrőkor betöltött életkort, valamint a megadott gesztációs kort vettük figyelembe. Szűrési indikáció alapján két csoportba soroltuk a szeropozitív betegeket, akik vagy a rutin prenatalis szűrés, vagy a Bőr- és Nemibeteg gondozókban végzett, célzott kontaktuskutatás kapcsán kerültek felderítésre.

4. Eredmények

4.1. *C. trachomatis* szeroprevalencia meghatározása légúti fertőzéssel diagnosztizált újszülötteknél

4.1.1. Szerológiai eredmények, szeroprevalencia

A vizsgált 262 akut légúti tünetes csecsemő között 149 fiú, illetve 113 lány szerepelt, azaz a nemi arány a fiúk felé tolódott el (1,3). Összesen 81,3%-uk (213 fő) igényelt kórházi ellátást (126 fiú, 87 lány). A küszöbszintnek választott 1:32-es szérumhígításban 50 betegnél (19,1%) észleltünk anti-*C. trachomatis* IgM-pozitivitást a MIF vizsgálattal. Ők képezték a szeropozitív csoportot, míg 212 beteget a szeronegatív csoportba soroltunk. A szeroprevalencia értéke tehát a vizsgált betegcsoportban 19,1%-nak (50/262) bizonyult.

4.1.2. Szeropozitív betegek jellemzése

Az IgM szeropozitív betegcsoport (N=50) adatait nem, betöltött postnatalis hét, valamint hospitalizációs igény szerint tovább bontottuk. A betegek életkora 3-20 hetes kor között mozgott, a medián értéke 9 hét volt. Az 1,8-as nemi arány még határozottabb fiú dominanciát mutatott (32 fiú : 18 lány), mint a teljes vizsgált betegcsoport 1,3 arányú, fiú : lány megoszlása. A szeropozitív betegek 80%-a (40 fő) kórházi ellátást igényelt, akik közül 25 fiú, 15 lány volt (arányuk 1,7). A nem és a megbetegedés viszonyának vizsgálatakor - valószínűleg az alacsony mintaszám miatt - nem kaptunk szignifikáns összefüggést ($p=0.26$). A vizsgált betegcsoport összességét tekintve egyetlen betegnél sem igazolódott *Bordetella pertussis* IgM pozitivitás, tehát a pertussis differenciál-diagnosztikai szempontból kizárható volt.

4.2. *C. trachomatis* specifikus ellenanyagválasz vizsgálata igazolt LGV-betegekben

4.2.1. ELISA eredmények

Az igazolt hazai LGV esetek száma 2012 óta szintén növekvő tendenciát mutat, de a 2017. december 31-ig felderített 53 eset valószínűleg korántsem tükrözi a valós betegszámot (saját laboratóriumi adat). A 36 vizsgált szérumminta mindegyike pozitív lett *C. trachomatis*-IgA és -IgG ellenanyagszintekre egyaránt, melyeket cutoff-indexben adtunk meg. A cutoff-index (COI) számítása: $COI = \frac{OD_{minta}}{OD_{cutoff}}$ képlet alapján történt, azaz az adott minta OD értékét elosztottuk az adott teszthez tartozó cut-off reagensek átlagos OD értékével. Az IgA COI értékek 1,2-11-ig terjedtek, a medián: 3,5 volt. Az IgG COI értékek 1,4-8,5-ig terjedtek, a medián 3,3 volt.

4.2.2. Immunoblot eredmények

A 36 vizsgált szérumminta egyaránt erős pozitív IgA és IgG reaktivitási mintázatot adott a blotcsíkokon, elsősorban a 40 kD major outer membrane protein 1 (MOMP1), a 45 kDa protein, a 80 kDa protein, valamint 60 kDa heat shock proteinek (hsp60) területén, átlagosan valamivel gyengébb reaktivitást mutatva a 29 kDa protein területén.

4.2.3. Összehasonlító szerológiai eredmények

A *C. trachomatis* szeropozitív infertilis nők (N=36) vizsgált csoportjában (medián életkor: 36 év) a szérumminták 66%-ának volt kétes vagy pozitív IgA eredménye (medián COI: 1,25); (tartomány: 0,3-2,6). Kétes IgG eredményt a betegek 25%-ánál kaptunk, 75%-uk IgG pozitív lett (medián COI: 1,4); (tartomány: 0,9-3,3). Az IgG immunoblot tesztel valamennyi nőbeteg mintája reaktivitást mutatott, így alkalmassá váltak az összehasonlító vizsgálatra. Az infertilis nők és az LGV betegek IgA/IgG értékeit egymáshoz viszonyítva, az utóbbi csoport mintái jóval magasabb ELISA COI eredményeket adtak, és valamennyi LGV betegnél a pozitív tartományba estek.

Az LGV betegek IgA medián-értéke közel háromszorosa (3,5/1,25=2,8) a meddő nők IgA mediánjának, míg az IgG vonatkozásában ez az arány több mint kétszerese az infertilis betegekének (3,3/1,4=2,35). Az LGV betegek IgG immunoblot eredményei nem mutattak mintázatbeli eltérést a korábban vizsgált non-LGV törzsek okozta, ascendáló infekciókban detektált IgG-blot-mintázatokhoz képest, viszont jóval intenzívebb reaktivitást adtak, főként a MOMP1 antigén területén. A két-mintás Mann-Whitney U-teszt eredményei alapján az LGV betegcsoportban statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt mind az IgA szintje (U-score=73, $p<0,001$), mind az IgG szintje (U-score=106,5 $p<0,001$), mint az infertilis nők csoportjában.

4.3. *T. pallidum* szeroprevalencia meghatározása várandós nők körében

Az ELISA verifikáló vizsgálatokkal összesen 148 gravida bizonyult szeropozitívnak, azaz anti-*T. pallidum* IgG pozitívnak, ami a 4 éves vizsgálati szakaszban átlagosan 2,9%-es szeroprevalenciát jelentett a vizsgált populációra nézve. Éves bontásban az alábbiak szerint alakult a szifilisz szeroprevalencia: 2013-ban 2‰; 2014-ben 2,7‰; 2015-ben 3,4‰, 2016-ban 3‰. A reaginszint alapján 3 alcsoportba soroltuk az IgG szeropozitív betegeket.

- RPR negatív anyák (feltételezhetően egy korábban átvészelt infekció nem fertőző stádiumában): összesen 53 fő (36%);

- alacsony RPR (RPR<8) titerrel jellemezhető anyák (ami a korábbi átvészeltség vagy korai fertőző szifilisz jele, de egyetlen szérumminta vizsgálatából több következtetés nem vonható le,

mivel ehhez a kiindulási RPR érték ismételt, összehasonlító vizsgálata lenne szükséges): összesen 55 fő (37%);

- magas RPR (RPR>8) titerrel jellemezhető anyák (friss/közelmúltban lezajlott, fertőző szifilisz-gyanús esetek): összesen 40 fő (27%). A friss szifilisz-gyanús esetek fele (20 fő) a 15-24 éves korosztályból került ki. A szűrőkor betöltött gesztációs idő 123 szeropozitív betegnél volt ismert. A terhességi trimesztereknek megfelelően 3 csoportba soroltuk őket (I. trimeszter: 40 fő; II. trimeszter: 56 fő; III. trimeszter: 27 fő). A rendeletileg előírt prenatális szűrés 129 (87%) szeropozitív gravidánál jelentett vizsgálati indikációt, míg a venerológiai kivizsgálás 19 (13%) főnél szerepelt a beküldőlapon. A 40 friss, fertőzőgyanús szifiliszos grávida közül 29 (72,5%) a rutin terhesszűrés révén került diagnosztizálásra.

5. Megbeszélés

5.1. *C. trachomatis* szeroprevalencia meghatározása légúti fertőzéssel diagnosztizált újszülötteknél

A *C. trachomatis*, mint a leggyakoribb bakteriális STI-agens a WHO 2016-os adatai szerint világméretben, évente mintegy 131 millió friss fertőzésért felelős, túlnyomórészt a fiatal, 15-28 éves korcsoportban [1,6]. Ebben a korcsoportban a legvalószínűbb a nők gyermekvállalása, így újszülöttjeiknél magasabb a vertikális fertőződés kockázata. A *C. trachomatis*-pneumonia rendszerint olyan késői típusú megbetegedés, ami 4-12 hetes csecsemőknél okoz pertussis-szerű tüneteket, ami különösen a még oltatlan újszülötteknél merülhet fel [12,34]. A pertussis valós kockázata azonban mindig az aktuális járványügyi helyzet függvénye, melyet növelhet az a tény, ha hasonló esetek halmozódnak a beteg környezetében és/vagy a kontaktok között a védetség feltételezetten alacsony szintű.

A neonatális chlamydiális légúti infekciókban a “gold-standard” diagnosztikus eljárás az orrgarat-váladék (vagy invazív módon vett, alsó légúti minta) PCR vizsgálata [13]. A vizsgálatunkba bevont újszülöttek túlnyomó többsége a szerológiai mintavételt megelőzően már részesült antibiotikus terápiában, ami korlátozta a közvetlen kimutatási eljárások érzékenységét. Releváns légúti minták hiányában a specifikus IgM kimutatás jelentett diagnosztikus alternatívát [3,14]. Adataink szerint 1,3-szor annyi fiú-csecsemő betegedett meg légúti fertőzésben, mint kislány; relatíve többen igényeltek kórházi ellátást (1,4-szer annyian, mint a kislányok), ami a hospitalizált betegeknek még ennél is határozottabb fiú-dominanciát mutatott (1,7-szeresét a kislányokénak).

Saját vizsgálati adataink szerint ez a nemi diszkrépancia egyáltalán nem figyelhető meg az ophthalmia neonatorum kapcsán, ami egyenlő arányban jelentkezett mindkét nemben. A tünetek kialakulásának átlagos időpontja is jelentősen eltér: chlamydiális conjunctivitis esetén ez típusosan 2 hét, míg alsó légúti infekcióban 9 hét, ami összhangban áll a korábbi klinikai megfigyelésekkel [11]. A conjunctivitises betegek 6,7%-os hospitalizációs arányához viszonyítva ez az érték igen magas, 80%-os volt a légúti betegek körében. Ez valószínűleg a súlyosabb klinikai állapotnak, az időigényes kivizsgálásnak, valamint a parenterális kezelésnek tudható be.

Az észlelt 19,1%-os szeroprevalencia jóval magasabb, mint a *C. trachomatis* PCR vizsgálatokon alapuló 7%-os prevalencia, ami a vizsgálómódszerek időben eltérő érzékenységevel magyarázható [35]. A specifikus IgM ugyanis akár 3 hónapig is perzisztálhat a szérummintákban, míg a chlamydiális DNS az antibiotikus kezelést követően már nem mutatható ki a légúti mintákból [36]. A *C. trachomatis*-fertőzés klinikai jelentőségét az a megfigyelés is alátámasztja,

mely szerint a respiratory syncytial vírust (RSV) követően ez a második leggyakoribb légúti patogén a hat hónapnál fiatalabb csecsemők körében Hollandiában, ahol a prenatális terhesszűrésnek ugyancsak nem része a *C. trachomatis* diagnosztika [35].

A hazai prenatális *C. trachomatis*-szűrés hiányában az anyai prevalencia-értékekhez hasonlóan a bejelentési kötelezettséggel nem bíró, neonatális fertőzésekről sincsenek adataink. Óvatos becslések szerint, ha 4-8%-os anyai prevalenciából indulunk ki, évi 90-95 ezer szüléssel számolva, akkor mintegy 4-8 ezer várandósnál tételezhető fel a *C. trachomatis*-fertőzés. A transzmissziós ráta ismeretében 2000-5000 újszülött fertőződhet, akik közül manifeszt ophthalmia neonatorum 700-2800 esetben, légúti infekció 200-1100 esetben várható. Ez a becsült esetszám is mindenképp indokoltá teszi, hogy a maternális/neonatalis *C. trachomatis* fertőzések kivizsgálása a jelenleginél sokkal nagyobb figyelmet kapjon, miközben a korszerű laboratóriumi diagnosztikus lehetőségek mindkét célcsoportban és közvetett/közvetlen módon egyaránt elérhetőek. Az igazolt neonatális *C. trachomatis* fertőzés ugyanis nem csak a beteg újszülött gyógyulási esélyeit javítja, hanem további STI szűrővizsgálatokat is indikál, hiszen az anya és szexuális partnere(i) gyakran látens fertőzöttségének ez a közvetett bizonyítéka.

5.2. *C. trachomatis* specifikus ellenanyagválasz vizsgálata igazolt LGV-betegekben

A *C. trachomatis* L 1-3 szerotípusai által okozott lymphogranuloma venereum Európában a 2003-as évet megelőzően döntően csak behurcolt fertőzések formájában volt jelen. A 2003-2004 során észlelt rotterdami proctitis-járványból izolált LGV törzs később egész Nyugat-Európában terjedésnek indult [15]. A betegek túlnyomó többsége magas kockázatú MSM populációból származik, akik a gyakori HIV-pozitivitás (az ismert HIV-státuszúak körében átlagosan 69%) mellett számos egyéb STI ágenssel is megfertőződhetnek [15]. 2015-ben közel 1800 LGV esetet jelentettek Európából, ami valószínűleg alulreprezentált adat [37]. Heteroszexuális populációban csak ritkán fordul elő a megbetegedés, melyet a biszexuális férfiak, az ún. „bridging” személyek közvetítenek a nőkre, illetve általuk a heteroszexuális férfiakra [38].

Az LGV leggyakoribb tüneteként jelentkező proctitis differenciál-diagnosztikai nehézségeket vehet fel. Az infekciózus proctitisek hátterében 30%-ban gonorrhoea, 19%-ban *C. trachomatis*-fertőzés és 2%-ban szifilisz áll [39]. Koinfekciókra a betegek mintegy 10%-ánál lehet számítani, de célzott venerológiai anamnézis hiányában a proktológiai ellátás során nem feltétlenül derül fény a kockázati tényezőkre. Ilyenkor tévesen aranyér, irritábilis bél szindróma (IBD), Crohn-betegség és egyéb kórisme születhet. Több közleményben is szerepeltek IBD-ként kezelt LGV-s betegek esetismertetései, melyet a hazai LGV-s betegcsoport anamnesztikus adatainak feltárásakor a betegek minimum 10%-ánál tapasztaltunk [40]. Az akut LGV megfelelő antibiotikus kezelés hiányában krónikussá válhat, melyet granulómák, colorectalis fisztulák és hegszövetképződés jellemezhetnek, ugyanakkor a kezeletlen LGV-s beteg fertőzőforrásként további szexuális partnerekre jelent kockázatot [39]. Az invazív fertőzésre jellemző szerológiai pozitivitás nem csak az akut LGV eseteknél, de a krónikus, differenciáldiagnosztikai nehézséget jelentő proctitiseknél is figyelemfelkeltő lelet.

Megállapítottuk, hogy valamennyi LGV betegnél pozitív IgA és IgG ELISA eredményt kaptunk; ezen túlmenően a betegek túlnyomó többségénél (31 fő; 86%) a $2,0 \leq \text{IgA COI}$ volt a jellemző. Az LGV-s betegek IgA és IgG medián értékei szignifikánsan meghaladták az infertilis nőknél vizsgált hasonló ellenanyagszintek medián értékeit. A species-specifikus, anti-MOMP IgA markáns pozitivitás nem csak a szimptomás LGV-vel hozható összefüggésbe, de a tünetmentes

betegek jelentős hányadára, 75%-ára is jellemző [19]. A D-K szerocsoportú és az L szerocsoportú fertőzések IgG reaktivitási mintázatában csak intenzitásbeli különbség volt megállapítható. Az LGV betegek szérummintáinak *C. trachomatis*-immunoblottal történő vizsgálata magas specifikitással, és egyesével beküldött mintákon is alkalmazható [18,41]. Épp ezért gyakorlati szempontból is megfelelő a szórványosan diagnosztizált beteganyag vizsgálatára, és LGV-re jellemző klinikai tünetek esetén, preszumptív jelleggel alátámasztja a klinikai gyanút [16].

5.3 T. pallidum szeroprevalencia meghatározása várandós nők körében

A WHO által 2007-ben meghirdetett intenzív antenatalis szifilisz szűrőprogram hatására 2008 és 2014 között felére csökkent a szeropozitivitási arány a várandós nők körében [42,43]. A gesztációs szifilisz becslült földrajzi megoszlási adatai szerint Európa a 2008-as becslések szerinti 3‰ értékkel az egyik legalacsonyabb prevalenciájú területet képviseli; ami a számítások szerint 2012-re 1,5‰-re csökkent [44]. A hatékonyabb prevenció az ECDC által közölt adatokban is megmutatkozik, melyek alapján a szifilisz nők aránya 2005 és 2013 között 0,032‰-ról 0,016‰-re csökkent [6]. Bár mindez jelentős előrelépésre utal, a fertőzött nők arányának további csökkenését még számos tényező hátráltatja. A congenitális szifilisz felszámolása soha nem lehet független a felnőtt populációra kiterjedő, aktuális surveillance stratégiáktól. Épp ezért nem lehet egy izolált, csak a várandós nőkre fókuszáló szűrőprogramtól várni az optimális megoldást [27].

A hazai várandós populáció vizsgált csoportjánál észlelt 2,9‰ szeroprevalencia megfelel a WHO által becslült európai adatoknak. Meghaladja ugyan a 2006/2007-ben közölt 1,7‰ olaszországi szeroprevalencia értéket, ugyanakkor alacsonyabb, mint a 2009-2013 között detektált 5,5‰ bolgár adat [45,46]. Írországban 2005 és 2010 között éves szinten változó, 1,4-3,3‰ szifilisz szeroprevalenciát közöltek a vizsgált várandósok körében [47].

A szerológiai tesztek a korai, szeronegatív stádiumot kivéve döntő szerepet töltenek be a szifilisz diagnosztikájában. A külföldi ajánlások alapján első lépcsőben a kombinált RPR és TPHA teszttel párhuzamosan vizsgáltuk az előszűrt szérumok aspecifikus és specifikus ellenanyag-szintjeit [4,13]. A reaktív mintákat adó nők közül a továbbiakban az ELISA módszerrel specifikus IgG-pozitívknak talált esetek alkották azt a szeropozitív betegcsoportot, ahol a titrált RPR értékéből következtettünk a fertőzőképességre, azaz a szifilisz vertikális átviteli kockázatára. Bár a reaginszint dinamikus monitorozása lenne ideális, akár egyetlen szérumminta RPR titere is utalhat a fertőzőképességre. Irodalmi adatok alapján az 1:8-as szérumhígítási küszöbszintet választottuk a fertőző szifilisz indikátorául, azaz a minimum 1:16-os RPR-szinttel detektált betegeket a fertőző szifilisz csoportba soroltuk, akiknek a vertikális átvitel kockázata is megnő [29,33,48]. Ez az érték primer és szekunder szifiliszben 70-100%, de a korai látens szakban is igen magas, átlagosan 40% [49].

A 148 főből álló szeropozitív betegcsoportban 40 beteg (27%) bizonyult valószínűsíthetően fertőző szifilisznek, akik fele a legfiatalabb, 15-24 éves korcsoportból került ki. Ők azok, akik feltehetően a legkevesebb információval rendelkeznek magáról a fertőzésről, és a megelőzés lehetőségeiről. Bár a maternális szifilisz kockázata az életkor előrehaladtával csökken, meglepő módon a 35 éves és annál idősebb korosztályban is 6 fertőző szifilisz esetet igazoltunk.

A koraterhességi szakban rendszeresen ajánlott szifiliszszűrés dacára a szeropozitív esetek közel felét csak a 2. trimeszterben szűrték ki, míg egyötödük igen későn, a 3. trimeszterben jelentkezett vérévételre. Nem tudjuk, mi az oka a megkésett szifilisz-szűrésnek, de irodalmi adatok alapján ez a jelenség és a gondozatlan terhesség gyakoribb a rosszabb szociális helyzetben lévő anyáknál, illetve a hajléktalanok, droghasználók körében [33]. A CDC esetdefiníciója alapján azonban a gesztációs szifilisz túl késői kezelése (szülés előtt kevesebb mint egy hónappal) nem feltétlenül védi ki a neonatális szövődményeket [50].

A vizsgálat során verifikált szifilisz anyák minimum kétharmada csak a prenatális szűrésnek köszönhetően szerzett tudomást a fertőzöttségéről, amit “váratlan szeropozitivitás”-nak is neveznek. Ez a tény is igazolja, hogy a prenatális szűrés nemcsak a congenitális szifilisz megelőzésében döntő, de az anyák fertőzöttségének felderítésében is fontos szerepet tölt be. A szeropozitív anyák 13%-át kontaktus-kutatás révén a nemgyógyászok diagnosztizálták, és a célzott kivizsgálás utóbbi esetek több, mint felében, 11 főnél fertőző szifiliszet valószínűsített. A 4 éves vizsgálati periódus alatt a maternális szűrővizsgálat hiányában 29 fertőző szifilisz anyát, azaz évente több mint 7 beteg maradt volna diagnosztizálatlan a vizsgált populációban. Tudomásunk szerint ez az első olyan szifilisz szeroprevalenciái vizsgálat Magyarországon, mely részletesen elemzi a szeropozitív anyák demográfiai és járványügyi jellemzőit. A fertőző szifilisz betegek becült magas aránya jóval eredményesebb szűrési stratégia bevezetését sürgeti, melynek részeként fokozottabban kell fókuszálni a legfiatalabb várandós nőkre, valamint növelni kell az első trimeszterbeli szűrések arányát.

6. Következtetések

6.1. *C. trachomatis* szeroprevalencia meghatározása légúti fertőzéssel diagnosztizált újszülötteknél

1. A szimptomás, akut légúti fertőzésben szenvedő 0-5 hónapos csecsemők körében 19,1%-os szeroprevalenciát igazoltunk. Ez az eredmény prenatális szűrés hiányában megfelel a kórokozó etiológiai gyakoriságának, ami ebben a korcsoportban (0-6 hó) egyes közlések szerint a respiratory syncytial vírus-fertőzéseket követő 2. helyen áll [35].
2. Ez a fertőzés egy ún. „késői típusú” légúti infekció, mely leggyakrabban a 2 hónapos csecsemőknél jelentkezik. Adataink szerint 9 hét volt a medián, és a kórkép súlyosságának megfelelően, döntő többségük (80%) kórházi ellátást igényelt. Vizsgálati eredményeink összhangban állnak azokkal a megfigyelésekkel, melyek szerint a fiúcssecsemők fogékonyabbak a légúti fertőzésekre, főként a súlyos, kórházi kezelést igénylő infekciókra [51].
3. Ez a korosztály részben még olthatlan *Bordetella pertussis* ellen, de adataink alapján ennek a fertőzésnek igen kicsi a valószínűsége, mert az általunk elemzett, nagy létszámú populációban egyetlen esetben sem igazolódtott a pertussis laboratóriumi diagnózisa.

6.2. *C. trachomatis* specifikus ellenanyagválasz vizsgálata igazolt LGV-betegekben

1. A hazai igazolt LGV betegcsoporttól származó szérumbinták ELISA és immunoblot vizsgálati eredményei összhangban állnak azokkal az irodalmi adatokkal, melyek szerint ezt az invazív fertőzést markáns IgA és IgG termelés kíséri, és különösen az IgA magas szintjének kimutatása tekinthető alkalmas prediktornak az infekció vonatkozásában. Az intenzív anti-MOMP IgA

reaktivitás, melyet korábban ELISA teszttel végzett vizsgálati eredmények alapján publikáltak, megfigyelhető volt az LGV betegek IgA blot-csíkjain is, melyet tudásunk szerint a világon elsőként mi írtunk le ezzel a metodikával.

2. Megállapítottuk, hogy az ascendáló D-K fertőzésekhez képest az L szerocsoportú *C. trachomatis* fertőzött betegek mintái mind ELISA, mind immunoblot technika alkalmazásával az esetek zömében eltérő eredményt adnak; részint az LGV betegcsoportra jellemző erősen pozitív IgA-válasz, részint az infertilis nőkhöz medián ELISA COI értékeihez képest min. kétszer akkora mediánban kifejezhető, szignifikánsan magasabb IgA és IgG ellenanyagszintek tekintetében. Az MSM populációban nehezen megvalósítható kontaktus-kutatás és gyakori koinfekciók miatt a szerológiai vizsgálat nem csak diagnosztikus, járványügyi, de komplex STI szűrés céljait is szolgálhatja, melyre nagyobb mintaszám esetén a *C. trachomatis* ELISA vizsgálat javasolható.

3. A *C. trachomatis* immunoblot az ELISA teszthez képest sokkal informatívabb és alacsony LGV mintaszám esetén gyakorlati szempontból gazdaságosabb is az akár egyetlen mintán történő, preszumptív diagnosztikus célokat szolgáló alkalmazása. Tünetmentes, ill. félrediaosztizált LGV betegek esetében is felhívhatja a figyelmet a releváns anogenitális minták célzott vizsgálatának szükségességére.

6.3. *T. pallidum* szeroprevalencia meghatározása várandós nők körében

1. A 2013–2016 között vizsgált terhességpopulációban kapott 2,9‰ szifilisz szeroprevalencia érték átlagosnak számít a közölt európai adatok viszonylatában, ugyanakkor meghaladja a WHO becslések alapján 2012-re előirányzott 1,5‰-ot.

2. A 148 fős szeropozitív csoport legalább 27%-ánál áll fenn a friss/közelmúltban átvészelt szifilisz gyanúja, ahol a legmagasabb, (70-100%) a vertikális átvitel kockázata.

3. Bár valamennyi korcsoportban, még 35 év felett is észleltünk magas kockázatú, szifilisz anyát, a legfiatalabbak (15-24 évesek) közül került ki a fertőző szifilisz-gyanús esetek fele.

4. A rendeltileg előírt, első trimeszterbeli szűrés helyett a 123 szeropozitív gravida közel felét a 2., egyötödét pedig a 3. trimeszterben diagnosztizáltuk. Utóbbi adat riasztóan magas, ekkor ui. az adekvát terápia már nem számít teljes értékűnek, ami a connatalis szifilisz kockázatát növeli.

5. A rutin prenatalis szűrés eredményességét a venerológiai kontaktuskutatás révén felderített esetekkel egybevetve szembetűnő, hogy a fertőző gravidák közel háromnegyede (72,5%-a) előbbi révén került diagnosztizálásra, tehát a rutin terhesszűrésnek változatlanul igen fontos a szerepe a gesztációs luesz felismerésében és a connatalis szifilisz megelőzésében.

Irodalomjegyzék

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>
2. Elektronikus járványügyi felügyeleti rendszer, Országos Szakmai Információs Rendszer (OSZIR), STD HIV és AIDS jelentő alrendszer. <http://www.oek.hu/oek.web?to=2473,2466,2467&nid=1271&pid=1&lang=hun>
3. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ et al. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS*. 2016;27:333-348.
4. Janier M, Unemo M, Dupin N et al. 2014 European guideline on the management of syphilis: giving evidence priority. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):78-79.
5. Satpathy G, Behera HS, Ahmed NH. Chlamydial eye infections: Current perspectives. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(2):97-102. doi: 10.4103/ijo.IJO_870_16.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. *Sexually transmitted infections in Europe 2013*. Stockholm: ECDC; 2015.

7. Malhotra M, Sood S, Mukherjee A et al. Genital *Chlamydia trachomatis*: an update. *Indian J Med Res.* 2013;138(3):303-16.
8. Zar, HJ. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment. *Pediatr Drugs.* 2005;7:103-110.
9. Hammerschlag MR. Chlamydial and gonococcal infections in infants and children. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:S99-102.
10. Rosenman MB, Mahon BE, Downs SM et al. Oral Erythromycin prophylaxis vs watchful waiting in caring for newborns exposed to *Chlamydia trachomatis*. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:565-571.
11. Numazaki K, Wainberg MA, McDonald J. *Chlamydia trachomatis* infections in infants. *CMAJ* 1989;140:615-622.
12. Chen CJ, Wu KG, Tang RB et al. Characteristics of *Chlamydia trachomatis* infection in hospitalized infants with lower respiratory tract infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40:255-259.
13. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64:10.
14. Souza EL, Girão RS, Simões JM et al. *Chlamydia trachomatis*: a major agent of respiratory infections in infants from low-income families. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:423-429.
15. de Vrieze NH, de Vries HJ. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(6):697-704.
16. de Vries HJ, Zingoni A, Kreuter A et al. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(1):1-6.
17. Meyer T. Diagnostic Procedures to Detect *Chlamydia trachomatis* Infections. *Microorganisms* 2016;4(3). pii: E25.
18. van der Snoek EM, Ossewaarde JM, van der Meijden WI et al. The use of serological titres of IgA and IgG in (early) discrimination between rectal infection with non-lymphogranuloma venereum and lymphogranuloma venereum serovars of *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect.* 2007;83(4):330-334.
19. de Vries HJ, Smelov V, Ouburg S et al. Anal lymphogranuloma venereum infection screening with IgA anti-*Chlamydia trachomatis*-specific major outer membrane protein serology. *Sexually Transmitted Diseases.* 2010;37(12):789-795.
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: *ECDC. Annual epidemiological report for 2015.* Stockholm: ECDC; 2017.
21. Lee V, Kinghorn G. Syphilis: an update. *Clin Med (Lond).* 2008;8(3):330-333.
22. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(1):1-21.
23. Genç M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect.* 2000;76(2):73-79.
24. Morgan CA, SA Lukehart SA, Van Voorhis WC. Protection against Syphilis Correlates with Specificity of Antibodies to the Variable Regions of *Treponema pallidum* Repeat Protein K. *Infect Immun.* 2003;71(10):5605-5612.
25. Newman L, Kamb M, Hawkes S et al. Global Estimates of Syphilis in Pregnancy and Associated Adverse Outcomes: Analysis of Multinational Antenatal Surveillance Data. *PLoS Med.* 2013;10(2): e1001396.
26. Doroshenko A, Sherrard J, Pollard AJ. Syphilis in pregnancy and the neonatal period. *Int J STD AIDS.* 2006;17(4):221-227.
27. Simms I, Broutet N. Congenital syphilis re-emerging. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:269-272.
28. 26/2014. (IV. 8.) EMMI rendelet a várandósgondozásról. http://njt.hu/cgi_bin/njt_doc.cgi?docid=168562.318326
29. Rac MW, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):352-363.
30. Stamm LV. Syphilis: Re-emergence of an old foe. *Microb Cell.* 2016;3(9):363-370.
31. Jones CS, Maple PAC, Andrews NJ et al. Measurement of IgG antibodies to *Chlamydia trachomatis* by commercial enzyme immunoassays and immunofluorescence in sera from pregnant women and patients with infertility, pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, and laboratory diagnosed *Chlamydia psittaci/Chlamydia pneumoniae* infection. *J Clin Pathol.* 2003;56(3):225-229.
32. Hafner LM. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by *Chlamydia trachomatis* infections. *Contraception.* 2015;92(2):108-115.
33. Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. *Bull World Health Organ.* 2004;82(6):402-409.
34. Nissen MD. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8:195-203.
35. Rours GI, Hammerschlag MR, Van Doornum GJ et al. *Chlamydia trachomatis* respiratory infection in Dutch infants. *Arch Dis Child.* 2009;94:705-707.
36. Mahony BJ, Chernesky MA, Bromberg K et al. Accuracy of Immunoglobulin M Immunoassay for Diagnosis of Chlamydial Infections in Infants and Adults. *J Clin Microbiol* 1986;24(5):731-735.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Lymphogranuloma venereum. In: *ECDC Annual epidemiological report for 2015.* Stockholm: ECDC; 2017.

38. Heiligenberg M, Verweij SP, Speksnijder AG et al. No evidence for LGV transmission among heterosexuals in Amsterdam, the Netherlands. *BMC Res Notes*. 2014;7:355. doi: 10.1186/1756-0500-7-355.
39. Hoentjen F, Rubin DT. Infectious proctitis: when to suspect it is not inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):269-273.
40. Soni S, Srirajaskanthan R, Lucas SB et al. Lymphogranuloma venereum proctitis masquerading as inflammatory bowel disease in 12 homosexual men. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(1):59-65.
41. Bas S, Muzzin P, Ninet B, et al. Chlamydial Serology: Comparative Diagnostic Value of Immunoblotting, Microimmunofluorescence Test, and Immunoassays Using Different Recombinant Proteins as Antigens. *J Clin Microbiol*. 2001;39(4):1368–1377.
42. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. *Geneva: World Health Organization; 2007* <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241595858/en/index.html>, accessed 21 December 2015).
43. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2015. 1. Sexually Transmitted Diseases – epidemiology. 2. Epidemiological Monitoring. 3. Epidemiologic Methods. I. World Health Organization. ISBN 978 92 4 156530 1
44. Wijesooriya NS, Rochat RW, Kamb ML et al. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(8):525-533.
45. Tridapalli E, Capretti MG, Reggiani ML, Stronati M, Faldella G, Italian Neonatal Task Force of Congenital Syphilis for The Italian Society of Neonatology – Collaborative Group. Congenital syphilis in Italy: a multicentre study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F211-213.
46. Tsankova G, Todorova TT, Kostadinova T et al. Seroprevalence of syphilis among pregnant women in the Varna region (Bulgaria). *Acta Dermatovenerol Croat*. 2016;24:288-290.
47. Lutomski JE, Shiely F, Molloy EJ. The prevalence of syphilis at childbirth in Ireland: a six-year review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(17):1823-1825.
48. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(2):137-147.
49. O'Connor M, Kleinman S, Goff M. Syphilis in pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2008 May-Jun;53(3):e17-21. <https://www.cdc.gov/ndss/conditions/congenital-syphilis/case-definition/2015/>
51. Dani C, Reali MF, Bertini G et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Eur Respir J*. 1999;14(1):155-159.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertáció alapját képező közlemények listája:

1. **Balla Eszter:** Újszülöttkori *Chlamydia trachomatis* fertőzések – az aktuális laboratóriumi diagnosztikai módszerek áttekintése. *Orvosi Hetilap* 2009; 150 (17):805-809. **IF:-**
2. **Balla Eszter:** *Chlamydia trachomatis* infections in neonates - overview of current laboratory diagnostics. *CEMED* 2009;3(2):255-261. **IF:-**
3. Várkonyi Viktória, **Balla Eszter:** Szifilisz szerodiagnosztika, hagyományos és új vizsgálómódszereink helye a nemzetközi gyakorlat alapján. *STD és Genitális Infektológia* 2009; III(1):3-9. **IF:-**
4. **Balla Eszter:** Neuroszifilisz - laboratóriumi diagnosztikus lehetőségek 2010-ben. *STD és Genitális Infektológia* 2010;IV(1-2):3-6. **IF:-**
5. **Eszter Balla, Fruzsina Petrovay:** *Chlamydia trachomatis* Infections in Neonates, Chapter 7. INTECH, ed. Mihai Mares, ISBN 978-953-51-0470-4, Published: March 30, 2012 **IF:-**
6. Várkonyi V, **Balla E.** Szifilisz szerodiagnosztika, hagyományos és új vizsgálómódszereink helye a nemzetközi gyakorlat alapján. *Mikrobiológiai Körlevél*. 2012; XII(3-4):16-27. **IF:-**
7. Varkonyi V, Berecz M, Dudas M, **Balla E** et al. Syphilis in Pregnancy. Conference Paper in Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 10:22-23 · June 2012 Conference: Jubiläumskongress der DSTIG, At Berlin, Volume: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2012;10(3):22-23. **IF:1,403**

8. **Balla Eszter**, Várkonyi Viktória. A várandósság előtti mikrobiológiai vizsgálatok jelentősége II. Bakteriológiai vizsgálatok Bakteriális STI és a terhesség; szűrés és célzott diagnosztikus lehetőségek. *Mikrobiológiai Közlevél*. 2013;XIII(3-4):11-14. **IF: -**
9. Bánvolgyi, A., **Balla, E.**, Bognar, P., Toth, B., Ostorhazi, E., Banhegyi, D., Karpati, S., Marschalko, M. [Lymphogranuloma venereum – the first Hungarian cases]. *Orvosi Hetilap*. 2015;156(1):36–40. **IF: 0,291**
10. **Balla E**, Petrovay F, Mag T, Balázs A, Erdősi T, Együd K, Bánvolgyi A, Marschalkó M. Confirmed cases of lymphogranuloma venereum in Hungary, 2012–2014: supportive diagnostic tool of immunoblotting. *Sex Transm Infect* 2015;91:200 **IF: 3,015**
11. Szegedi A, Simola M, Hetesiné Koczó I, Kardos Á, Petrovay F, **Balla E**. Harmadik nemi betegségként diagnosztizált lymphogranuloma venereum esete. *Bőrgyógyászati és venerológiai szemle* 2017;93:70-73. **IF: -**
12. **Balla Eszter**, Urbán Edit: Bakteriális nemi betegségek korszerű laboratóriumi diagnosztikája. *Mikrobiológiai Közlevél*. 2017;XVII(1):36-44. **IF:-**
13. **Balla E**, Petrovay F, Erdősi T, Balázs A, Henczkó J, Urbán E, Donders GGG. Distribution of *Chlamydia trachomatis* genotypes in neonatal conjunctivitis in Hungary. *J Med Microbiol*. 2017;66(7):915-918. **IF: 2,159**
14. **Balla E**, Donders GGG, Petrovay F, Urbán E. Seroprevalence of anti-*Chlamydia trachomatis* IgM in neonatal respiratory tract infections in Hungary. *J Med Microbiol*. 2017;66(8):1114-1117. **IF: 2,159**
15. **Balla E**, Donders GGG: Features of syphilis seropositive pregnant women raising alarms in Hungary, 2013-2016. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.2018;228:274-278. **IF: 1,809**

A disszertáció témájához nem kapcsolódó közlemények:

1. Marianne Konkoly Thege, István Pulay, **Eszter Balla**, and Tibor F. Tihanyi. *Streptococcus pneumoniae* As an Etiologic Agent in Infectious Complications of Pancreatic Disease. *Microbial Drug Resistance*. 2002;8(1):73-76. doi:10.1089/10766290252913791. **IF: 2,565**
2. Petrovay F, **Balla E**: Two fatal cases of psittacosis caused by *Chlamydophila psittaci*. *J Med Microbiol* 2008;57,1296-1298. **IF:2,19**
3. Petrovay F, **Balla E**, Németh I, Gönczöl E: Genotyping of *Chlamydia trachomatis* from the endocervical specimens of high-risk women in Hungary. *J Med Microbiol*. 2009;58:760-764. **IF: 2,272**
4. **Balla Eszter**, Petrovay Fruzsina, Hóka Zsuzsanna: Ornithosis – aktualitások egy eset kapcsán. *Orvosi Hetilap* 2010;151(29):1190-1193. **IF: -**
5. Lenglet A, Herrador Z, Magiorakos AP, Leitmeyer K, Coulombier D; European Working Group on *Mycoplasma pneumoniae* surveillance (**Balla E**/Hungary). Surveillance status and recent data for *Mycoplasma pneumoniae* infections in the European Union and European Economic Area, January 2012. *Euro Surveill*. 2012;2:17(5). **IF: 5,491**
6. Gyuranecz M, Sulyok KM, **Balla E** et al. Q fever epidemic in Hungary, April to July 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(30):pii=20863 **IF: 4,659**
7. KM Sulyok, Zs Kreizinger, HM Hornstra, T Pearson, A Szigeti, Á Dán, **E Balla**, PS Keim, M Gyuranecz: Genotyping of *Coxiella burnetii* from domestic ruminants and human in Hungary: indication of various genotypes. *BMC Veterinary Research*. 2014, 10:107 **IF: 1,777**
8. Cole MJ, Spiteri G, Town K, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, Amato-Gauci AJ, van de Laar M, Ison CA; Euro-GASP Network (**Eszter Balla**/Hungary) Risk factors for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Europe. *Sex Transm Dis*. 2014; 41(12):723-729. **IF: 2,842**
9. Cole MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Pitt R, Grigorjev V, Unemo M, Euro-GASP network (**Eszter Balla**/Hungary). Is the tide turning again for cephalosporin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in

- Europe? Results from the 2013 European surveillance. *BMC Infect Dis.* 2015;15:321. **IF: 2,825**
10. Magnus Unemo, Johan Ringlander, Catherine Wiggins, Hans Fredlund, Susanne Jacobsson, Michelle Cole, the European Collaborative Group (**Eszter Balla**/Hungary) High in vitro susceptibility to the novel spiroprimidinetriene ETX0914 (also known as AZD0914) among 873 contemporary clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates in 21 European countries during 2012-2014. *Antimicrob. Agents Chemother* 2015;59(9):5220-5225 **IF: 4,415**
 11. Petrovay F, Németh I, Balázs A, **Balla E**. Chlamydial conjunctivitis: prevalence and serovar distribution of *Chlamydia trachomatis* in adults. *J Med Microbiol* 2015;64(9):967-970. **IF: 2,269**
 12. Petrovay F, **Balla E**, Erdősi T. Emergence of the lymphogranuloma venereum L2c genovariant, Hungary, 2012 to 2016. *Euro Surveill.* 2017;22(5). pii: 30455. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.5.30455. **IF: 7,202**
 13. Petrovay F, **Balla E**, Erdősi T. Authors'reply: Concern regarding the alleged spread of hypervirulent lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* strain in Europe. *EuroSurveill.* 2017;22(15). pii: 30512. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.15.30512. **IF: 7,202**
 14. Cole M, Spiteri G, Jacobsson S, Tripodo F, Woodford N, Unemo M, EuroGasp Network (**Eszter Balla**/Hungary) A tale of two halves; low extended-spectrum cephalosporin and high azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Europe, 2015. *Sex Trans Infect* 2017;93(Suppl 2):A1.1-A1 · July 2017 DOI:10.1136/sextrans-2017-053264.1 **IF: 3,212**
 15. Cole M, Spiteri G, Quinten C, Woodford N, Unemo M, Euro-Gasp Network (**Eszter Balla**/Hungary) P3.157 Does the european gonococcal antimicrobial surveillance programme (EURO-GASP) accurately reflect the true antimicrobial resistance situation in Europe? *Sex Trans Infect* 2017, 93 (Suppl 2) A151-A152; DOI: 10.1136/sextrans-2017-053264.392 **IF: 3,212**
 16. Cole MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Woodford N, Tripodo F, Amato-Gauci AJ, Unemo M; Euro-GASP network (**Eszter Balla**/Hungary). Overall Low Extended-Spectrum Cephalosporin Resistance but high Azithromycin Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in 24 European Countries,2015. *BMC Infect Dis.* 2017,11;17(1):617. **IF: 2,768**
 17. Simon R Harris, Michelle J Cole, Gianfranco Spiteri, Leonor Sánchez-Busó, Daniel Golparian, Susanne Jacobsson, Richard Goater, Khalil Abudahab,Corin A Yeats, Beatrice Bercot, Maria José Borrego, Brendan Crowley, Paola Stefanelli, Francesco Tripodo, Raquel Abad, David M Aanensen, Magnus Unemo, Euro-GASP study group (**Balla E**/Hungary). Public health surveillance of multidrug-resistant clones of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe: a genomic survey. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jul;18(7):758-768. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30225-1. **IF: 19,864**

KUMULATÍV IF: 85,601

A doktori értekezés témájához kapcsolódó angol nyelvű előadások, poszterek jegyzéke:

1. **Eszter Balla**. Is Chlamydia a pathogen in pregnancy (neonatal infection) Workshop 5, IUSTI Europe, Budapest, 2016. szeptember 15-17.
2. Luca Kormos, **Eszter Balla**, Janos Szlavik et al. Neurosyphilis in HIV-infected patients - differential diagnostics. IUSTI Europe, Budapest, 2016. szeptember 15-17.
3. Nikolett Csizmár, Dominika Binder, Laura Bense, Gyula Tólosi, Fruzsina Petrovay, **Eszter Balla**, Edit Kelemen: Sexually transmitted agents causing atypical respiratory tract infection in neonates. IUSTI Europe, Budapest, 2016. szeptember 15-17.
4. **Eszter Balla**, Viktória Várkonyi: High rate of infectious syphilis among seropositive pregnant women in Hungary, 2016; IUSTI Europe, Helsinki, 2017. augusztus 31-szeptember 1. (POSZTER)

5. **Eszter Balla**, Fruzsina Petrovay, Gilbert G. G. Donders: Seroprevalence of anti-*Chlamydia trachomatis* IgM in neonatal respiratory tract infections in Hungary, 2008-2016. 2nd ISIDOG Congress, Bécs, 2017. okt 26-29. (POSZTER)
6. **Eszter Balla**, Fruzsina Petrovay, Tímea Erdősi, Gilbert G. G. Donders: Distribution of conjunctival *Chlamydia trachomatis* genotypes in ophthalmia neonatorum in Hungary, 2008-2016. 2nd ISIDOG Congress, Bécs, 2017. okt 26-29. (POSZTER)
7. **Eszter Balla**, Fruzsina Petrovay, Tímea Erdősi, Orsolya Serester, Gilbert G. G. Donders: *Chlamydia trachomatis* genotypes in ophthalmia neonatorum in Hungary, 2008-2017. 14th International Symposium on Human Chlamydial Infections, Zeist, 2018. július 1-6.

Köszönetnyilvánítás

Öszinte hálámat szeretném kifejezni témavezetőmnek, Prof. Dr. Urbán Editnek, akinek megtisztelő bizalma és folyamatos támogatása a munka során mindvégig igen sokat jelentett számomra.

Tisztelettel adózom szakmai példaképeim iskolateremtő munkásságának, és boldog vagyok, hogy dr. Szentmihályi Anna, dr. Konkoly-Thege Marianne és dr. Várkonyi Viktória tanítványának vállalhatom magam.

Számos nagyrabecsült kollégám közül külön köszönöm dr. Együd Katalinnak, hogy mindig számíthattam kiváló venerológiai szakértelmére, együttműködésére és derűs egyéniségére.

Külföldi kollégáim közül hálás vagyok Prof. dr. Gilbert G. G. Dondersnek, hogy kiemelkedő szakmai tudásával és publikációkra ösztönző, töretlen támogatásával segítette munkámat.

Köszönettel tartozom:

- közvetlen munkatársaimnak, dr. Kienle Zsuzsának, dr. Petrovay Fruzsínának és dr. Tóth Ákosnak, akiktől nem csak a disszertáció elkészítéséhez kaptam értékes tanácsokat és hasznos észrevételeket, de korábbi publikációim zömét is gondosan átolvasták és véleményezték;
- a laboratóriumi munkák megbízható, pontos, színvonalas technikai kivitelezéséért két szakasszisztens kollégámnak: Kelemen Évának és Kertész Zsuzsának;
- dr. Hajdu Ágnesnek a statisztikai elemzéshez nyújtott nagyszerű segítségéért;
- az OKI II. Bakteriológiai osztály Szerológiai részlegén dolgozó valamennyi munkatársam együttműködéséért, megértő türelméért és kedves támogatásáért.

Köszönettel tartozom továbbá drága barátaimnak, Baranyó Beátának és Jerry Slessnek, akik időt és fáradságot soha nem kímélve, valamennyi angol nyelvű kéziratom és előadásom nyelvi helyességét ellenőrizték.