

2008. VIII. évfolyam 1. szám

Tartalom:

Hasmenést okozó *Escherichia coli*

Herpay Mária

***Salmonella* genus nomenklatúrájának változása**

Szabó Zsuzsa, Borbás Klára, Végh Zsolt

***Salmonella* Paratyphi B szerovariánsai által okozott megbetegedések diagnosztikája**

Herpay Mária, Tóth Szilárd, Borbás Klára

Gyors, megbízható PCR módszer adaptálása a d-tartarátot fermentáló, valamint nem fermentáló *Samonella* Paratyphi B variánsok elkülönítésére

Nógrády Noémi, Király Józsefné, Pászti Judit

Járványosan előforduló *Shigella sonnei* baktériumtörzsek virulencia markereinek kimutatása molekuláris módszerrel

Tóth Szilárd, Herpay Mária, Borbás Klára, Szilágyi Andrásné

A biológiai hadviselés rövid története

Bognár Csaba

A Mikrobiológiai Körlevél ezen számának megjelentetését
a **Diagon Kft.** támogatta

Hasmenést okozó *Escherichia coli*

Herpay Mária

Az *Escherichia coli* az *Enterobacteriaceae* családon belül az *Escherichia* genus tagja. A család tagjai széles körben elterjedtek a természetben, környezetünkben és bizonyos szelektálódott képviselőik változatos formában jelentkező, közösségi és kórházi fertőzéseket okozhatnak. (Donnenberg 2005)

Az *Escherichia* genus típusfaja az *E. coli*. A genusba tartozó egyéb *Escherichia* fajok humán mintákból általában nem (*E. blattae*) vagy ritkán izolálhatóak (*E. hermannii*, *E. vulneris* sebfertőzések, *E. albertii* és *E. fergusonii* hasmenéses megbetegedések, *E. fergusonii* szisztémás megbetegedések).

Az *E. coli* a humán gasztrointesztinális traktusban közönségesen előforduló fakultatív anaerob faj ugyanakkor az *Enterobacteriaceae* család legközönségesebben előforduló patogénje. Az *E. coli* okozhat hasmenéses megbetegedéseket és egyéb típusú fertőzéseket (húgyúti fertőzés, meningitis különösen újszülöttek és immunkárosodott személyek esetében, sepsis, sebfertőzés, nosocomiális pneumonia, cellulitis, osteomyelitis, septic arthritis stb.).

A hasmenést okozó *E. coli* legalább hatféle patomechanizmus szerint okozhat megbetegedéseket:

- Enteropathogén *E coli* (EPEC, típusos és atípusos EPEC))
- Enterohemorragiás *E coli* (EHEC; típusos és atípusos EHEC)
- Enterotoxin-termelő *E coli* (ETEC)
- Enteroaggregatív *E coli* (EAEC)
- Enteroinvazív *E coli* (EIEC)
- Diffúz módon addheráló *E coli* (DAEC)

Az *E coli* baktérium törzsek jellemezhetőek az LPS (lipopoliszacharid) (O) és a csilló (H) antigének alapján, melyek meghatározzák a szerocsoportokat (O antigén) vagy szerotípusokat (O és H antigének). A szerotipizálás jelentős szerepet játszik a hasmenést okozó *E. coli* azonosításában, mert segítségével a járványt okozó törzseket megkülönböztethetjük – az esetek egy részében részében - a normál flóra tagjaitól. Több mint 180-féle O és 53-féle H antigén ismeretes, azonban közülük csak kevés szerotípusnak van jelentősége a hasmenéses megbetegedésekben (Bopp 2003, Kaper 2004).

1. Táblázat A hasmenést okozó *E coli* leggyakrabban előforduló patotípusainak szerológiai jellemzői.

ETEC	EPEC	EIEC	STEC	
O6:NM*	O55:NM*	O28:NM	O1:NM	O111:H8*
O6:H16*	O55:H7*	O29:NM	O2:H6	O113:H21*
O15:H11*	O55:H7	O112:NM	O2:H7	O118:H2*
O20:NM	O86:NM	O124:NM	O5:NM	O118:H12
O25:NM*	O86:H34	O124:H7	O9:NM	O118:H16
O25:H42	O111:NM*	O124:H30*	O14:NM	O121:H19*
O27:NM*	O111:H2*	O136:NM	O22:H5	O128:NM
O27:H7*	O111:H12	O143:NM*	O26:NM	O128:H2
O27:H20*	O111:H21	O144:NM	O26:H11*	O128:H45
O49:NM*	O114:NM*	O152:NM	O45:H2	O137:H41
O63:H12*	O114:H2*	O164:NM*	O48:H21	O145:NM*
O78:H11	O119:H6*	O167:NM	O50:H7	O153:H2
O78:H12*	O125:H21*	ONT:NM*	O55:H7	O153:H25
O128:H7*	O126:NM		O79:H7	O157:NM*
O128:H28*	O126:H27		O83:H1	O157:H7*
O153:H45*	O127:NM*		O91:NM	O163:H19
O159:NM*	O127:H6*		O91:H10	O165:NM
O159:H4	O127:H9		O91:H21	O165:H25
O159:H20*	O127:H21		O103:H2	O172:NM
O167:H5	O128:H2*		O104:NM	Orough:H9
O169:H41*	O128:H12		O104:H21*	ONT:NM
	O142:H6*		O111:NM*	
	O157:H45*		O111:H2*	
Egyéb szerocsoportok, szerotípusok				
O11, O12, O60, O80, O85, O88, O89, O99, O101, O109, O114, O115, O148, O149, O166	O18:NM, O18:H7, O18:H14, O26:NM, O44:H18, O44:H44, O55:H6, O86, O88, 111:H27, O128ab:H2, O128ab:H7, O145:H8, O158:H23	O11, O28ac, O115, O147, O173	O111:H21	

rövidítések: NM = nem mozgó; NT = nem tipizálható; Orough = O antigen R típusú *járványt okozó szerotípus (Bopp 2003 alapján).

Virulencia faktorok

A baktérium egyetlen kromoszómája 4-5 millió bázispárból épül fel, e mellett az *E. coli* genom magába foglal plazmidokat (méretük 4 kilobázistól [kb] néhány száz kb-ig terjedhet), melyek a citoplazmában helyezkednek el, és gyakran hordoznak virulencia faktorokat kódoló géneket (Donnenberg 2005). Az egyes patotípusokba tartozó baktériumtörzsek a virulencia faktorok különféle készletével rendelkeznek. Az egyes patotípusok egymástól való elkülöníthetőségének alapja e determinánsok azonosítása.

a) Adhezin kolonizációs faktorok:

- Fimbria (pili) vagy fibril-szerű sejt felületi képletek (pl. EPEC - bundle forming pili [bfp], *bfpA* gén; ETEC - CFAI, CFII; EAEC - aggregatív adheráló fimbria [AAF], DAEC - F1845 jelzésű fimbriális adhezin, Dr fimbria)
- A szignál transzdukció vagy a citoskeleton átrendeződés által létrejövő külső membrán felületi struktúrák (EPEC, EHEC külső membrán adhéziós protein – intimin, *eaeA* gén)
- Sejt felületi receptorokhoz kötődő adhezinek (ETEC - coli surface antigen [CS], vagy un. „putative” kolonizációs faktor antigén [PFA], EIEC - adhéziós fehérje [*ial* gén]).

b). Toxinok (szekretált toxinok és egyéb effektor proteinek):

- A hőlabil enterotoxin (LT) aktiválja az adenilát cikláz enzimet, ez vezet a Cl⁻ ion szekréciójához, következményesen a hasmenéshez. Az LT toxinok rokonságban állnak a *Vibrio cholerae* által termelt kolera toxinnal és hasmenést okoznak a Cl⁻ ion csatorna aktiválása, a prostaglandin szintézis és a bélcsatorna ideghálózatainak stimulálása útján. (ETEC).
- A hőstabil enterotoxin (ST) egy kis méretű peptid, mely hasonlít az emlősök peptid hormonjához (guanilin), és kötődik a guanilin receptorához. Ez eredményezi a ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP) szintjének emelkedését, mely egy több lépcsős folyamat eredményeként a Cl⁻ ion szekréciójához vezet. Az a-típusú hőstabil enterotoxin (STa) aktiválja a guanilát cikláz enzimet, mely ion szekréciót idéz elő, és következményesen hasmenést. A b-típusú hőstabil enterotoxin (STb) aktiválja az intracelluláris Ca²⁺ ionokat, stimulálja az ion szekréciót, és következményesen hasmenést idéz elő (ETEC).
- A verocitotoxinok (VT1, VT2) másnéven Shiga-like toxinok (SLT-1, SLT-2) gátolják a fehérjeszintézist. A VT1 virtuálisan azonos (>98% homológia) a Shiga toxinnal, melyet a *Shigella dysenteriae* 1 típusú törzsek termelnek. A VT2 szintén nagyon hasonló (>60% homológia) a

Shiga toxin molekulájához. Mindkét toxin lambda-szerű bakteriofágokon kódolódik; a verocitotoxin termelés képességének megjelenése kulcslépés volt az EHEC evolúciójában, mely az EPEC és EHEC elkülönüléséhez vezetett (Reid, 2000). A típusos EHEC baktériumtörzsek VT1 és /vagy VT2 toxintermelésének szemben, az atípusos törzsekre a VT2 és VT2d toxinok termelése jellemző. (Beutin et al, 2007)

- Az RTX toxinok családjába tartozó enterohemolizin termelése jellemző a típusos EHEC törzsekre.
- Egyéb toxinok EAEC: pl. Shigella enterotoxin 1 [ShET1], autotranszporter toxin [PET]; EIEC: pl. Shigella enterotoxin 2 [ShET2]

c) 2-típusú szekréción rendszer (T2SS):

A T2SS rendszerek 12 féle proteiből állnak, melyek egy piston („dugattyú”) -szerű struktúrát alkotva biztosítják a fehérjék és toxinok exportját a külső membránon keresztül. Ezek a rendszerek pathogenitási szigeteken (a kromoszomális DNS egy inszerción és ismétlődő elemek által övezett szegmense) vagy plazmidokon kódoltak.

d) 3-típusú szekréción rendszer (T3SS):

A T3SS rendszerek proteinjai egy molekuláris fecskendőt alkotnak a bakteriális toxinok és fehérjék injektálására. A proteinek termelődésének és a rendszer felépülésének információja pathogenitási szigeteken vagy plazmidokon kódolt (Donnenberg 2005).

e) Egyéb pl. inváziós képességet determináló faktorok pl. EIEC inváziós fehérje és inváziós plazmid antigén [*inv* gén, *ipa* gén csoport]

A pathogenezis fő mechanizmusai és a megbetegedések jellemzői

A pathogenezis jellemző mechanizmusaira és a hasmenést okozó *E. coli* törzsek fő szerocsoportjaira vonatkozó adatok köre folyamatosan bővül. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy jelenleg bizonyos típusok esetében a patomechanizmus még nem teljes mértékben felderített.

EHEC: A baktérium sejt adherál a vastagbél epitheliális sejtjeihez és attaching/effacing léziót indukál (intimin). Az EHEC patotípusba tartozó baktériumok egy- vagy többféle verocitotoxint (VT)) termelnek, amelyek szisztémás abszorpción vezet az életet veszélyeztető komplikációkhoz. A típusos EHEC baktériumtörzsekre jellemző az enterohemolizin termelése.

- Inkubációs idő 1-8 nap. A megbetegedés lehet közepesen súlyos kimenetelű nem véres hasmenés vagy súlyos véres hasmenés (hemorrhagiás colitis - HC). Láz nem jellemző
- Gyermekkorban (jellemzően 2-3 éves kor alatt) szövődményként kialakulhat hemolitikus urémiás szindróma (HUS) az esetek mintegy 8 %-ban.
- Elsősorban idős korú felnőtt betegek esetében a hasmenéses megbetegedés lefolyása súlyosabb (gyakrabban fordul elő HC) és szövődényként kialakulhat thrombotikus thrombocitopeniás purpura (TTP)

EPEC: A baktérium sejt a vékonybél nyálkahártyájához adherál, tönkreteszi a bélboholy szerkezetét, provokálja az attaching/effacing lézió kialakulását. A kezdeti adhéziót követően a fehérjék transzlokálódnak a T3SS típusú szekréciós rendszer útján, indukálják a felszíni struktúrák átrendeződését („pedestal” kialakulása), a baktériumsejtek a felszínen kialakuló kehelyszerű képlethez adherálnak. A fenti átalakulás együtt jár gyulladással és hasmenéssel. Míg a típusos EPEC baktériumtörzsekre jellemző az *bfpA* és az *eaeA* gének hordozása, az atípusos törzsek e virulencia faktorok egyikét vagy másikat hordozzák (*eaeA*⁺/*bfpA*⁻ vagy *eaeA*⁻/*bfpA*⁺).

- Inkubációs idő: változó. A típusos törzsek az ún. dyspepsia coli fertőzés kórokozói: a súlyos lefolyású, akut hasmenés hőemelkedéssel, hányással jár együtt. Jellemző a súlyvesztés, felszívódási zavar (csecsemőkorban). A megbetegedés lehet perzisztáló vagy recidiváló.
- Az atípusos törzsek gyakran okoznak gyermekkorban elhúzódó hasmenést. (Nguyen 2006).

ETEC: A baktérium sejt adherál a vékonybél nyálkahártyához, enterotoxint termel és provokálja a szekréciós folyamatokat. A baktériumsejt adhézióját egy vagy több proteinszerű képlet közvetíti. A baktériumok nem termelnek verocitotoxinokat és nem invazívak.

- Inkubációs idő: 1-3 nap. A fertőzés következtében kialakuló megbetegedés súlyossága igen széles skálán mozoghat: kezelést nem igénylő, közepesen súlyos, 3-7 napig tartó, vizes hasmenéstől, a súlyos, kolerászerű hasmenésig. A hasmenés lehet hónapokig elhúzódó, recidiváló. A széklet nem tartalmaz fehérvérsejteket, nyálkát vagy vért. Láz általában nem jellemző, azonban gyakran lehet kísérő tünet a hasi görcs, esetenként hányinger és fejfájás.

- A fejlődő országokban jellemzően gyermekkori hasmenéseket okoz, de kapcsolatos a fejlődő országokba látogatók hasmenéses megbetegedéseivel, felnőtt korban is (un. utazók enteritise) (Nataro 1998).

EIEC: A baktériumok biokémiai, genetikai és patogenitási jellemzőik vonatkozásában közeli rokonai a *Shigella* fajoknak. A baktérium betör a vastagbél epithelium sejtjeibe, lizálja a fagoszómát, intracellulárisan szaporodik, mikrofilamentumok segítségével laterálisan mozog a sejteken keresztül, kiszabadul és újra belép a sejtbe a basolaterális plazma membránon keresztül (Kaper 2004). A baktérium indukálja az apoptózist a fertőzött makrofágokban. Az ebben az összetett patomechanizmusban résztvevő gének a kromoszóma patogenitási szigetén vagy a 213-kb méretű un. inváziós plazmidon helyezkednek el. Ez a plazmid mind az EIEC mind a shigella baktériumokban jelen van (Kaper 2004).

- Inkubációs idő: változó. A baktérium indukálta hasmenés leggyakrabban vizes, esetenként - a shigellák okozta fertőzésekhez hasonlóan – véres. A betegek <10% -ban, láz, hasi görcsök jellemzőek.

EAEC: Bár jelenleg nincs olyan virulencia plazmid, amely egyértelműen és specifikusan az EAEC törzsekhez kötődne, de van a plazmidoknak és kromoszómális virulencia faktoroknak egy olyan csoportja, amely hasonló az egyéb enterális patogénekéhez (Kaper 2004). A baktériumsejtek a HEp-2 sejtekhez autoaggregatív módon ("téglarakás" konfiguráció) adherálnak, és a vékony- és vastagbél epitheliális sejtjeihez adherálva egy vékony biofilmet képeznek. A EAEC törzsek által termelt toxinok közreműködnek a hasmenés kialakulásában. Egy flagellin protein indukálja az interleukin-8 (IL-8) felszabadulását, ezzel stimulálja a neutrofil migrációt az epitheliumon keresztül, ez a jellemző önmagában is vezethet szövet károsodáshoz és folyadék szekrécióhoz. Állatkísérletek igazolták, hogy a baktériumsejtek képesek lehetnek limitált invázióra.

- Korlátozott számú klinikai leírás ismeretében, a megbetegedés kapcsolatos lehet vastagbélgyulladással, véres és/vagy nyákos széklettel. A megbetegedés lefolyása általában közepesen súlyos, de jelentős - elsősorban a vastagbél területén kialakuló - nyálkahártya károsodással jár.
- Növekszik annak a valószínűsége, hogy ezek a baktériumok okozzák a fejlődő országokban, gyermekekben és felnőttekben egyaránt előforduló perzisztáló hasmenéseket és szerepet játszanak a HIV fertőzöttek krónikus hasmenésében.

DAEC: A baktériumokra jellemző a HEp-2 sejteken tapasztalható diffúz aggregatív adhézió. A törzsek indukálnak egy sejtkárosító szignál transzdukciós patomechanizmust a vékonybélben, melyet jellemez az adherálódott baktérium sejteket körül megjelenő hosszú, ujjszerű celluláris nyúlvány, mely a sejteket beburkolja. A fimbriák kötődése egy szignál transzdukciós folyamatot indukál és egyéb bizonyítékok is arra utalnak, hogy a patomechanizmus multifaktoriális és további virulencia faktorok is részt vesznek a folyamatban. (Kaper 2004)

Epidemiológiai jellemzők

A hasmenést okozó E. coli törzsek leggyakrabban emberi vagy állati széklettel fertőzött élelmiszer vagy víz fogyasztása útján okoznak fertőzést (CDC 2005, Kaper 2004). Néhány patotípusban (EHEC, EIEC) kevesebb, mint 1000 CFU /mL fertőzést okozhat, ezért a fertőzött vagy tünetmentes hordozó személlyel való kontaktus jelentős szerepet játszik, mint a másodlagos terjesztő tényező.

- Észak Amerikában és Európában a leggyakoribb hasmenést okozó patotípus napjainkban az EHEC. Európában gyakrabban okoz megbetegedéseket a nem O157 szerocsoportú VTEC (pl. O111:NM, O26:H11, és O103:H2) (Bopp 2003, Lynn 2005). Az EPEC baktériumokat az 1940-es években ismerték fel, mint a csecsemők nozokomiális fertőzését okozó baktériumokat. A közelmúlt adatai alapján, a fejlett országokban, az atípusos EPEC által okozott, jellemzően elhúzódó hasmenést okozó fertőzésekre kell figyelmet fordítani (Nguyen 2006). Egyéb *E coli* patotípusok (ETEC, EAEC, and DAEC) ritkábban kerülnek azonosításra. Megjegyzendő, hogy e patotípusok esetében a laboratóriumi azonosításra alkalmas tesztek hiánya lehet felelős ezért a fejlett országokban tapasztalható alacsony incidenciáért.
- Ezzel szemben a fejlődő országokban a gyermekeket érintő akut fertőző, hasmenéses megbetegedések a második leggyakoribb halált okozó megbetegedések. ETEC a leggyakrabban izolált patotípus, elsősorban az 5 év alatti korcsoportban. Emellett elsődleges kórokozója az un. utazók hasmenésének. Napjainkban az un. típusos EPEC baktériumok még vezető kóroki tényezők a fejlődő országokban, a csecsemők és fiatal gyermekek körében (Donnenberg 2005). EAEC törzseket 1987-ben fedezték fel és a fejlődő országokban napjainkra vezető szerepet töltenek be. DAEC okozta fertőzésekről jelenleg nem rendelkezünk elegendő információval: de az eddigi adatok alapján jelentősége nem elhanyagolható a fejlődő országokban, elsősorban gyerekek körében zajló hasmenéses megbetegedésekkel kapcsolatban.
- EIEC kóroki jelentősége világszerte kisebb mint az ETEC és EPEC patotípusoké (Nataro 1998).

A laboratórium diagnosztika jellemzői

A széklet bakteriológiai vizsgálatot végző laboratóriumokban a hasmenést okozó *E. coli* baktériumok azonosítása nehéz, mert a székletben a normál flóra képviselőjeként jelen levő *E. coli* és a megbetegedést okozó *E. coli* megkülönböztetése speciális laboratóriumi módszerek alkalmazását teszi szükségessé. Az *E. coli* patotípusok a virulencia faktorok kimutatása segítségével azonosíthatóak. Technikailag szövettenyésztő, immunológiai és molekuláris módszerek alkalmazhatóak. A virulencia markerek kimutatása és a baktériumtörzsek szerológia megerősítő vizsgálata céljából a baktériumtörzseket (esetenként a mintából kitenyésztett elsődleges tenyészetet) az e vizsgálatokra felkészült „Enterális megbetegedést okozó aerob kórokozók nemzeti referencia laboratóriumába” (ENRL, OEK) kell beküldeni. Járványos előfordulás esetén a vizsgálatok az ÁNTSZ és az OEK Járványügyi osztály munkatársaival együttműködésben, tervezett módon történnek.

EHEC

Bár az EHEC patotípusba tartozó O157 szerocsoportú *E. coli* baktériumok jelenlétét egy egyszerűen kivitelezhető szűrővizsgálattal a legtöbb laboratórium elvégezheti, amennyiben a székletmintát feldolgozza szorbitot tartalmazó MacConkey táptalajra, majd a színtelen, nem fermentáló telepeket agglutinálja O157 savóban (tárgylemez agglutináció vagy latex agglutináció). Az *E. coli* O157 szerológiai megerősítő vizsgálata ebben az esetben is szükséges, mert egyéb fajok (pl. *Hafnia alvei*) az antigénrokonság miatt keresztreakciót adhatnak. A széklet minta tenyésztése esetenként (pl. HUS esetében) elődúsítást és speciális laboratóriumi módszer alkalmazását igényeli (pl. mTSB- pl. novobiocinnal kiegészített triptonos szója leves táptalaj; immunomágneses szeparálás). Mivel a patotípus képviselői között jelentős számban fordulnak elő nem O157 szerocsoportba tartozó baktériumok is, a szűrővizsgálatnak a szerotipizálás mellett ki kell terjednie a székletből vagy baktérium tenyészetből végzett verocitotoxin kimutatásra is. A laboratóriumi diagnózis alapja az izolált baktériumtörzs toxintermelő képességének igazolása (pl. ELISA, latex agglutináció, PCR). A vizsgálat az ENRL laboratóriumában történik. A mosott birkavért tartalmazó, Ca^{2+} -al kiegészített táptalaj alkalmas az enterohemolizin termelés szűrővizsgálatára. Az enterohemolizin termelő telepek könnyen megkülönböztethetőek a tenyészetben jelen levő egyéb *E. coli* törzsek telepeitől, mert az utóbbiakra jellemző ún. α -típusú hemolízis 3-4 órás inkubációt követően leolvasható. A típusos EHEC baktérium törzsekre jellemző A/E adhézió-t kódoló *eae*Agén és az enterohemolizin termelésért felelős *hlyA* gén PCR módszerrel detektálható.

ETEC, EPEC, EIEC, és EAEC

Bár az EPEC, EIEC patotípusba tartozó baktériumok egy részének azonosítására a laboratóriumokban rendelkezésre álló un. *E. coli* savókészlet (E. coli I, II, III, IV. polivalens, és monovalens savókészlet, OEK) alkalmas, e vizsgálattal csupán az adott patotípusba tartozó baktériumok jelenlétének gyanúja vetődik fel. A laboratóriumi diagnózis alapja ezek esetében is a kórokozóra jellemző virulencia markerek kimutatása. Az ENRL az EPEC gyanús törzsek esetében pl. a *bfpA* és *eaeA* génekre specifikus primereket alkalmazó PCR módszert, vagy a lokális adhézió szövettenyészetben történő kimutatására irányuló vizsgálatot (tipikus EPEC törzsek) végez. Az EIEC gyanús törzsek esetében az *inv* génre és az *ial* génre specifikus primert alkalmazó PCR módszerrel végzi megerősítő vizsgálatát. Az ETEC baktériumok azonosításának alapja a baktériumtörzs enterotoxin termelő képességének kimutatása (ELISA, PCR). Az EAEC és DAEC baktériumok esetében a laboratóriumi diagnózis nehéz, mert nem áll rendelkezésre kellő specifitású és szenzitivitású molekuláris módszer, és a baktériumtörzs megerősítő vizsgálata az ENRL-ben a specifikus adhézió (aggregatív illetve diffúz) szövettenyészetben végzett kimutatásán alapul.

Differenciál diagnózis

STEC/EHEC: *Campylobacter*, *Entamoeba histolytica*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*

ETEC és egyéb patotípus: *Campylobacter*, *Clostridium perfringens*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Giardia lamblia*, *Isospora belli*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*

Antibiotikum rezisztencia

A fejlődő országokban az antibiotikum rezisztencia szintje a széles spektrumú penicillinekkal és a trimetoprimmel szemben magas, míg a harmadik generációs cephalosporinokkal és a nitrofurantoinnal szemben alacsony (von Baum 2005). A multirezisztens törzsek esetében a fejlődő országokban is megjelent a fluoroquinolonokkal szembeni rezisztencia és a széles spektrumú béta laktamázok termelése.

Kezelés

A kezelés általában támogató (orális rehidráció, vagy infúziós terápia, „hasfogók” alkalmazásának kerülése, a szövődmények kialakulásának korai

felismerése érdekében a beteg monitorozása EHEC okozta fertőzés esetében). A tapasztalat szerint későn elkezdett (a megbetegedést követő 3. nap után) antibiotikum terápia EHEC okozta fertőzések esetében ellenjavallt.

Referencia

- **Beutin L, Angelika Miko A, Gladys Krause G, et al.** Identification of Human-Pathogenic Strains of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* from Food by a Combination of Serotyping and Molecular Typing of Shiga Toxin Genes *Appl Environ Microbiol.* 2007 August; 73(15): 4769–4775.
- **Bopp CA, Brenner FW, Fields PI, et al.** *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. *Manual of clinical microbiology.* Ed 8. Washington, DC: ASM Press, 2003;1:654-71
- **CDC.** Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food—10 states, United States, 2005. *MMWR* 2006 Apr 14;55(14):392-5
- **Donnenberg MS.** *Enterobacteriaceae.* In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Ed 6. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005;2:2567-86
- **Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL.** Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology* 2004 Feb;2(2):123-40
- **Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM, et al.** Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis* 2005 Apr; 11(4):590-6
- **Nataro JP, Kaper JB.** Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998 Apr;11(2):142-201
- **Nguyen RN, Taylor LS, Tauschek M, et al.** Atypical enteropathogenic *Escherichia coli* infection and prolonged diarrhea in children. *Emerg Infect Dis* 2006Apr;12(4):597-603
- **Reid SD, Herberin CJ, Bumbaugh AC, et al.** Parallel evolution of virulence in pathogenic *Escherichia coli*. *Nature* 2000 Jul 6;406(6791): 64-7
- **Von Baum H, Marre R.** Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and therapeutic implications. *Int J Med Microbiol* 2005 Oct;295(6-7):503-11

A *Salmonella* genus nómenklatúrájának változása

Szabó Zsuzsa, Borbás Klára, Végh Zsolt

A *Salmonella* genusba sorolható baktériumok nevezéktana évtizedek óta vita tárgya. Ugyanakkor a salmonellosis évente több millió embert érintő megbetegedés, amelynek elméleti és gyakorlati szempontból felvetődő kérdéseit csak egy jól használható és nemzetközileg is elfogadott szabályokra épülő nómenklatúra igénybevételével tisztázhatjuk. Az elmúlt évtizedek alatt a genus képviselőinek, a több mint 2500 szerotípusnak vagy más szóval szerovariánsnak az elnevezésére és rendszertani besorolására a szakemberek számos javaslattal éltek, amelyeket itt felsorolni lehetetlen volna. Néhány az elmúlt évben megjelent szemle illetve könyv nemcsak az évek során a nómenklatúrában bekövetkezett változásokról ad alapos áttekintést, hanem esetenként evolúciós problémákat is érintenek, továbbá a hagyományos vizsgálatokat kiegészítő és/vagy a rendszertani problémák tisztázásához hozzájáruló korszerű, molekuláris módszerek kiválasztásához is segítséget nyújtanak (3, 6, 7).

Anélkül, hogy részletes áttekintést adnánk a korábbi években történt változásokról, az alábbiakban a List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature (LPSN) alapján ismertetjük a *Salmonella* genusra érvényes nómenklatúra szabályait. Az éppen tíz éve online elérhető LPSN adatbázisát havonta korszerűsítik, így a legújabb rendszertani változásokat online követhetjük nyomon (<http://www.bacterio.cict.fr/index.html>). A *Salmonella* genusra vonatkozó legkorszerűbb rendszertani anyag, melyet J.P.Euzeby (Société de Bactériologie Systématique et Vétérinaire), az LPSN főszerkesztője és B.Barrett (Indiana State Department of Health) állított össze, 2007. szeptember 18-a óta hozzáférhető.

A *Salmonella* törzsek szerológiai tulajdonságaik alapján 2002-ben mintegy 2541 szerovariánst vagy más néven szerotípust képviseltek, melyeket a Kauffmann-White séma használatával definiáltak. Az újonnan leírt szerotípusok minden évben bekerülnek a séma korszerűsítése alkalmával a korábban már azonosított és a listában szereplő szerotípusok közé. Itt jegyezzük meg, hogy a szerotípusok nevének egységes használatát a nemzetközi surveillance tanulmányok eredményessége érdekében 2003. január 1-ével a CDC (1) is elfogadta, és az online is hozzáférhető surveillance eredmények összesítése alkalmával, a szerotípusok nómenklatúrájában a tárgyévben bekövetkező változásokat is rendszeresen közreadja.

(<http://www.cdc/ncidod/dbmd/phlisdata/salmonella.htm>).

A jelenleg elfogadott Salmonella nómenklatúra

A *Salmonella* genus 3 fajt tartalmaz (a Kauffmann-White sémában a zárójelben lévő római számokkal szerepelnek):

- *Salmonella enterica*, amely hat alfajra oszlik
 - *Salmonella enterica* subsp. *enterica* (=I)
 - *Salmonella enterica* subsp. *salamae* (=II)
 - *Salmonella enterica* subsp. *arizonae* (=IIIa)
 - *Salmonella enterica* subsp. *diarizonae* (=IIIb)
 - *Salmonella enterica* subsp. *houtenae* (=IV)
 - *Salmonella enterica* subsp. *indica* (=VI)
- *Salmonella bongori* (=V)
- *Salmonella subterranea*

Szerotípusok (szerovariánsok) nómenklatúrája

Valamennyi szerotípus (szerovariáns) megadható antigénképlettel. A *Salmonella enterica* subsp. *enterica* szerotípusai nevet is viselnek, a többi szerotípust csak az antigénképlettel jelöljük. Kivétel persze itt is előfordulhat, pl. az 1999-ben először leírt *Salmonella* I 4,[5],12:i:-, amely napjainkban is járványokat okoz Európában (5).

Több szerotípus nevét, amely az eredeti Kauffmann-White sémában még szerepelt, ma már törölték, ezek szerepelnek az OEK honlapján (<http://www.oek.hu>), a „Szakmai információk” menüpontnál megtalálható listán. A lista értelmezéséhez az alábbi megjegyzéseket fűzzük:

- A lizogén konverzióval keletkező szerotípusokat változatnak tekintjük, pl. a *S. Newhaw* ma elfogadott neve *S. Muenster* var. 15+, a *S. Arkansas* elfogadott neve *S. Muenster* var. 15+, 34+, ami azzal függ össze, hogy a *S. Muenster* szerotípus az ϵ_{15} illetve az $\epsilon_{15} + \epsilon_{34}$ fágok által konverzió útján jött létre.
- Az 1966. év előtt megnevezett egyes szerotípusok nevét azért is törölték, mert azok nem tartoznak a *Salmonella enterica* subsp. *enterica*-hoz, így ezeket csak antigénképlettel jelölik.

Az O és H faktorokat, amelyek a fágkonverzióval kapcsolatban jelen lehetnek vagy hiányozhatnak, szögletes zárójelben kell feltüntetni. Ha a szögletes zárójelben H faktorok szerepelnek, ez azt jelenti, hogy ezek kivételesen megtalálhatóak a vad törzsekben. A gyengén agglutinálható O és H faktorokat hagyományos zárójelbe írjuk.

O csoportok elnevezése

Az elsőként leírt O csoportokat nagybetűvel jelölték az ABC rendjében. Később szükségessé vált folytatni a sort az 51-es számtól 67-ig. Ma logikusabb minden

O csoportot a jellemző O faktora használatával megnevezni. A közleményekben rendszerint zárójelben tüntetik fel, pl. O:4 (B), O:21 (L).

A legfrissebb irodalmi közlemények áttekintése alapján az új nomenklátúra pontos használata nem mindig figyelhető meg, hiszen a feldolgozott adatok között mindenképpen a régi nevek szerepelnek. Egyes szerzők azonban már utalnak a nomenklatúrában bekövetkezett változásokra. Wollin *Salmonella* szerotípusok invazív kapacitásával foglalkozó cikkében, az Enter-net 1994-2000 között felhalmozott adatbázisára támaszkodva, mintegy kétmillió szerotípus adatait dolgozta fel (8). Megjegyzi, hogy a *S. Newington* törzsek ma már a *S. Anatum* szerotípusba tartoznak, de ez eredményeit nem befolyásolja. Ugyanakkor a táblázatot áttekintve látható, hogy a *S. Java* vérből is izolálható törzseinek adatai már befolyásolhatnák eredményeit, hiszen ennek törzseit már a *S. Paratyphi B d-tartarátot* fermentáló változatának tekinthetjük. Ezt a körülményt azonban már nem említi. Denny és mtsai a *S. Java* szerotípust már a *S. enterica* subsp. *enterica* Paratyphi B dT+ változataként említi meg, de a névhasználat a cikkben nem következetes (2).

Magyarországon a bejelentett fertőző megbetegedések adatait az ÁNTSZ városi és megyei intézeteiben és az Országos Epidemiológiai Központban számítástechnikai program segítségével dolgozzák fel és az adatokat évente összegzik. Az EpiInfo 2007. évi 32-33. száma előzetes jelentést közölt a 2006. évi magyarországi járványügyi helyzetről. Az adatok szerint a tárgyévben tovább folytatódott a salmonellosisok számának 2004. év óta tartó emelkedése. 9752 megbetegedést jelentettek, ez 19,5%-kal több az előző évinél és a fertőzés következtében 7 beteg halt meg. A szerotípusok azonosításával kapcsolatban részletes információ 2006. évről még nem jelent meg, 2005. év esetén azonban már tudjuk, hogy az izolált törzsek 84 %-a sporadikus esetekből származott és némileg emelkedett az előző évihez képest. A 2004-ben ill. 2005-ben, hazánkban első alkalommal kimutatott négy ill. hat szerotípus között volt olyan (*S. Tosamanga*, *S. Newhaw*), amely a 2007. év szeptemberében megjelent lista szerint már a listáról törölt és mással összevont vagy más megjelöléssel (pl. antigénképlet) azonosítható szerotípusok között szerepel.

A *Salmonella* szerotípusok nemzetközi nomenklátúra változásának folyamatos átvételét szükségessé teszi az is, hogy a szerotipizálási eredmények online módon kerüljenek jelentésre az European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Enter-net (http://www.hpa.org.uk/hpa/inter/enter-net_menu.htm) adatbázisához és az a régi szerotípus elnevezéseket nem tudja kezelni. Az enterális diagnosztikával foglalkozó laboratóriumok a Medbakter programot használják, amelynek adatbázisa csak a Magyarországon már izolált *Salmonella* szerotípusokat tartalmazza, így a változás viszonylag kis számú szerotípust érint. Gyakorlati szempontból ezek közül a leglényegesebb a *S. Java*, valamint az E2 csoportba tartozó salmonellák névváltozása, továbbá az, hogy a

nem I subgenusba tartozó salmonelláknál a korábbi elnevezés megszűnik és a névben a subgenus jelölésen kívül csak az antigén szerkezetet jelölik. A honlapon megtalálható listán - a könnyebb áttekinthetőség érdekében - a Medbakter program adatbázisában is szereplő megváltozott nevű szerotípusokat vastag betűvel kiemeltük és aláhúztuk. Az adatbázis aktualizálása megtörtént (a szokásos módon a régi elnevezés zárójelben megjelenik). Amennyiben újabb, a névváltozásban érintett szerotípus kerül Magyarországon izolálásra, a program már az új elnevezéssel fogja felvenni.

1. CDC, Salmonella Surveillance: Annual Summary, 2002. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, CDC, 2003.
2. Denny J, Threlfall J, Takkinen J, Löfdahl S, Westrell T, Varela C, Adak B, Boxall N, Ethelberg S, Torpdahl M, Straetemans M, van Pelt W (2007) Multinational *Salmonella* Paratyphi B variant Java (*Salmonella* Java) outbreak, August – December 2007. Euro Surveill **12**(12):E071220.2. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/071220.asp#2>
3. Foley SL, Zhao S, Walker RD (2007) Comparison of molecular typing methods for the differentiation of *Salmonella* foodborne pathogens. Foodborne Path Dis **4**, 253-276.
4. Lányi B (Szerk.) (1980) Járványügyi és klinikai bakteriológia. Módszertani útmutató. OEK, Budapest.
5. Mossong J, Marques P, Ragimbeau C, Huberty-Krau P, Losch S, Meyer G, Moris G, Strottner C, Rabsch W, Schneider F (2007) Outbreaks of monophasic *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- in Luxembourg, 2006. Euro Surveill **12** [Epub ahead of print]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n06/1206-226.asp>
6. Rhen M, Maskell D, Mastroeni P, Threlfall J (Eds.) *Salmonella*. Molecular Biology and Pathogenesis. 2007. Horizon Bioscience, Norfolk, UK.
7. Su LH, Chiu CH (2007) *Salmonella*: Clinical importance and evolution of nomenclature. Chang Gung Med J **30**, 210-218.
8. Wollin R (2007) A study of invasiveness of different *Salmonella* serovars based on analysis of the Enter-net database. Euro Surveill **12**(9):E070927.3. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070927.asp#3>

A *Salmonella* Paratyphi B szerovariánsai által okozott megbetegedések diagnosztikája

Herpay Mária, Tóth Szilárd, Borbás Klára

Klasszikus ismereteink szerint a *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi A, B, C baktériumok az enterális láz kórokozói. A baktériumok a humán szervezethez adaptálódtak, míg az un. enteritist okozó egyéb salmonellák okozta megbetegedések zoonózisok.

A legújabb ismeretek tükrében a *S. Paratyphi B* baktérium okozta fertőzések megítélésakor szemlélet váltásra van szükség. (1) A *S. Paratyphi B* baktérium nem az enterális láz egyik fő kórokozója (1. táblázat). (2) A *S. Paratyphi B* törzsek egymással közeli rokonságban álló, elsődlegesen gastroenteritist okozó baktériumok. A *S. Paratyphi B* d-tartarátot nem fermentáló variánsa (dT⁻; korábbi elnevezése *Salmonella* Paratyphi B) a *S. Paratyphi B* d-tartarátot hasznosító variánsához (dT⁺; korábbi elnevezése *Salmonella* Java) hasonlóan elsősorban gastroenteritist okoz. Mindkét szervezet hasonló patomechanizmussal jellemezhető.

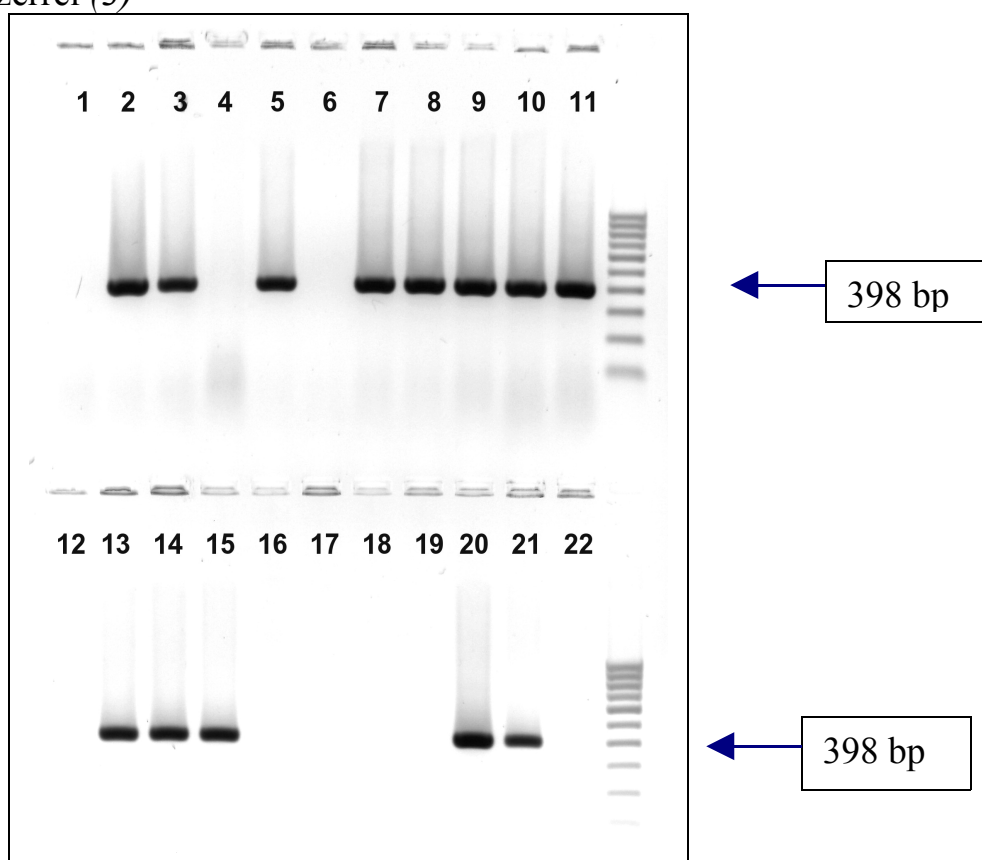
1. táblázat Salmonellák okozta invazív megbetegedések előfordulása (Enter-net adatbázis alapján)

Szerovariáns	Összes izolátum száma	Vérből származó izolátum száma	Invazív izolátumok aránya
Typhi	4636	2825	61 %
Paratyphi A	3125	1727	55 %
Paratyphi C	37	20	54 %
Dublin	1283	530	41 %
Choleraesuis	147	48	33 %
Paratyphi B dT ⁻	2463	308	12,5 %
Paratyphi B dT ⁺	2865	58	2 %

A *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B törzsek patovariánsainak molekuláris tulajdonságait Rita Prager és mtsai tanulmányozták (3) Vizsgálataik szerint a szisztémás megbetegedést okozó (SPV=systemic patovar) *S. Paratyphi B* törzsekben jelen van egy fSopE309 jelzésű fág, mely hordozza a *sopE1* gént (1. ábra), ugyanakkor e törzsekből általában hiányzik a közönségesen előforduló *avrA* gén (2. ábra). Az SPV törzsek egységesen *sopE1*, *sopB*, *sopD* és *sptP* pozitívak. Jellemző a SopE1 fehérje kifejezett expressziója mellett a SopD fehérje csökkent mértékű termelődése vagy esetenként teljes mértékű hiánya (2. táblázat).

Az enterális megbetegedést okozó törzsek (EPV=enteric patovar) valamint az állati eredetű törzsek ezzel szemben igen változatosak (PFGE ill. ribotípus szerint, közel állnak a Typhimurium és Typhi törzsekhez). Mintegy egyharmad részük *sopE1* (cluster I, SopEf-Typhimurium) és *avrA* géneket nem hordoz (EPV2 variáns) míg másik részük *sopE1* gént nem, de *avrA* gént hordoz (EPV1 és 3 variáns), további egy harmaduk mindkét gént (*sopE1* és *avrA*) hordozza. Jellemző a SopB és SopD fehérjék termelése.

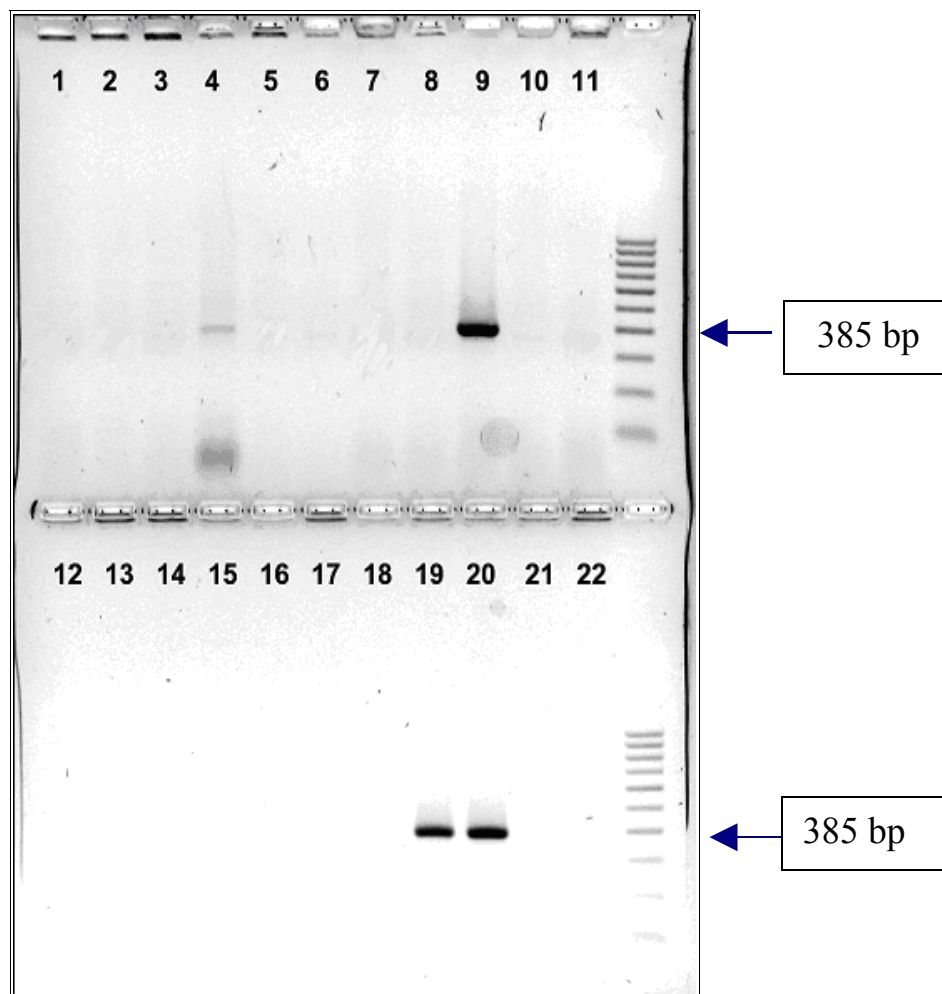
1 ábra Salmonella törzsek *sopE1* gén hordozásának vizsgálata PCR módszerrel (3)



Jelmagyarázat:

S. Paratyphi A [10001* (1), 10002 (2), 10003 (3), 10004 (4), 10160 (5), 10182 (6)], *S. Paratyphi B* [10006 (7), 10009 (8), 10010 (9), 10011 (10), 15010 (11), dT⁺ 15014 (12)], *S. Typhi* [15001 (13), 15002 (14), 15003 (15)], *S. Choleraesuis* [10050 (16), 10051 (17), 10223 (18)], *S. Typhimurium* 10383 (19), *S. Pullorum* 10104 (20), *S. Paratyphi A* 330/2007 (21), *S. Paratyphi B* dT⁺360/2007 (22); * HNCMB katalógusszám

2. ábra *Salmonella* törzsek *avrA* gén hordozásának vizsgálata PCR módszerrel (3)



jelmagyarázat lásd. 1. ábránál

2. táblázat. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar. Paratyphi B molekuláris tulajdonságai (Prager et al adatai alapján)

Törzs szám	<i>sopE1</i> gén	<i>avrA</i> gén	<i>sopB</i> gén	<i>sopD</i> gén	<i>sptP</i> gén	csoport
11	-	+	+	+	+	EPV (1 variáns)
23	-	-	+	+	+	EPV (2 variáns)
13	-	+	+	-	+	EPV (3 variáns)
26	+	+	+	+	+	EPV (4 variáns)
28	+	-	+	+	+	SPV (1 variáns)
2	+	-	+	+	+	SPV (2 variáns)

Bár a *S. Paratyphi B* törzsek telepmorfológiai, mikroszkópos, LPS és OMP profil, szérum komplement rezisztencia, aerobactin-sziderofór expresszió és szerológiai tulajdonságaik alapján nem különíthetők el egymástól,

variábilisabbak a többi salmonella törzsnél mind fenotípusos, mind molekuláris, mind virulencia tulajdonságaikat tekintve.

3. táblázat Az Országos Epidemiológiai Központ törzsgyűjteményéből származó néhány *Salmonella* szerotípus *avrA* és *sopE1* gén hordozásának PCR reakcióval történt kimutatásával kapott eredmények

	sopE1	avrA	csoport
10001* <i>S. Paratyphi</i> A	-	-	EPV 2
10002 <i>S. Paratyphi</i> A	+	-	SPV
10003 <i>S. Paratyphi</i> A	+	-	SPV
10004 <i>S. Paratyphi</i> A	-	-	EPV
10160 <i>S. Paratyphi</i> A	+	-	SPV
10182 <i>S. Paratyphi</i> A	-	-	EPV 2
10006 <i>S. Paratyphi</i> B	+	-	SPV
10009 <i>S. Paratyphi</i> B	+	-	SPV
10010 <i>S. Paratyphi</i> B	+	+	EPV 4
10011 <i>S. Paratyphi</i> B	+	-	SPV
15010 <i>S. Paratyphi</i> B	+	-	SPV
15014 <i>S. Java</i>	-	-	EPV 2
15001 <i>S. Typhi</i>	+	-	SPV
15002 <i>S. Typhi</i>	+	-	SPV
15003 <i>S. Typhi</i>	+	-	SPV
10050 <i>S. Choleraesuis</i>	-	-	EPV 2
10051 <i>S. Choleraesuis</i>	-	-	EPV 2
10223 <i>S. Choleraesuis</i>	-	-	EPV 2
10383 <i>S. Typhimurium</i>	-	+	EPV 1
10104 <i>S. Pullorum</i>	+	+	EPV 4
330/2007** <i>S. Paratyphi</i> A	+	-	SPV
360/2007** <i>S. Java</i>	-	-	EPV 2

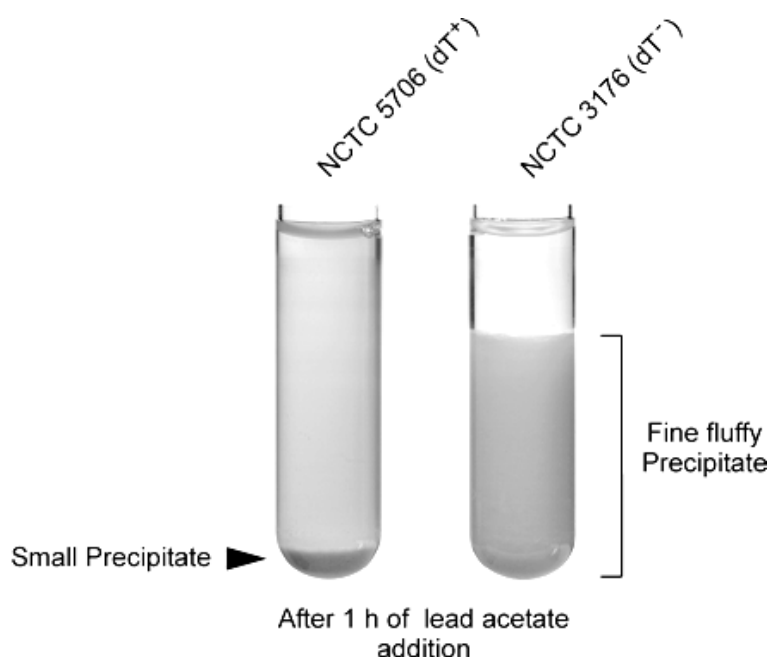
A d-tartarát bontás fenotípusos vizsgálatára alkalmazott módszerre vonatkozóan jelentős és lényeges érintő módosítások történtek az elmúlt időszakban (4). Napjainkban a nemzetközi gyakorlatban az alábbi módszerek alkalmazását javasolják a diagnosztikus vizsgálatot végző laboratóriumok számára.

1 protokoll (módosított Alfredsson et al, 1972), „gold standard” (WHO Collaborating Center for Reference and Research on Salmonella, Pasteur Institute) (3. ábra):

A táptalaj összetétele: Bacto pepton, 10 g/L (121 C°, 15 perc), K-Na-tartarát-tetrahidrát 1% végcc., pH 7,4. Brómtimolkék Na sója 0,0023 % végcc., 8 mL-

enként szétfejtve/papírdugóval lezárt cső, 100 C°, 15 perc ismételt hőkezelés. Inokulum: 50 µL/8 mL táptalaj a 10⁹ CFU/mL 0,85 %-os NaCl oldatban készített baktérium szuszpenzióból. Inkubáció: 37 C°-on, légköri atmoszférában, 3-6 napon át. Reagens: telített Pb-acetát oldat 0,1 mL/1,0 mL tenyészet. Az azonnal jelentkező csapadékot erőteljes rázással homogenizálni kell. Értékelés 1-2 óra múlva. *Negatív:* kevés gyorsan ülepedő precipitátum. *Pozitív:* bőséges, pelyhes, lassan ülepedő precipitátum. A PCR vizsgálat eredményével 47 %-os egyezés 3 napos inkubáció, 90 %-os egyezés 6 napos inkubáció esetében.

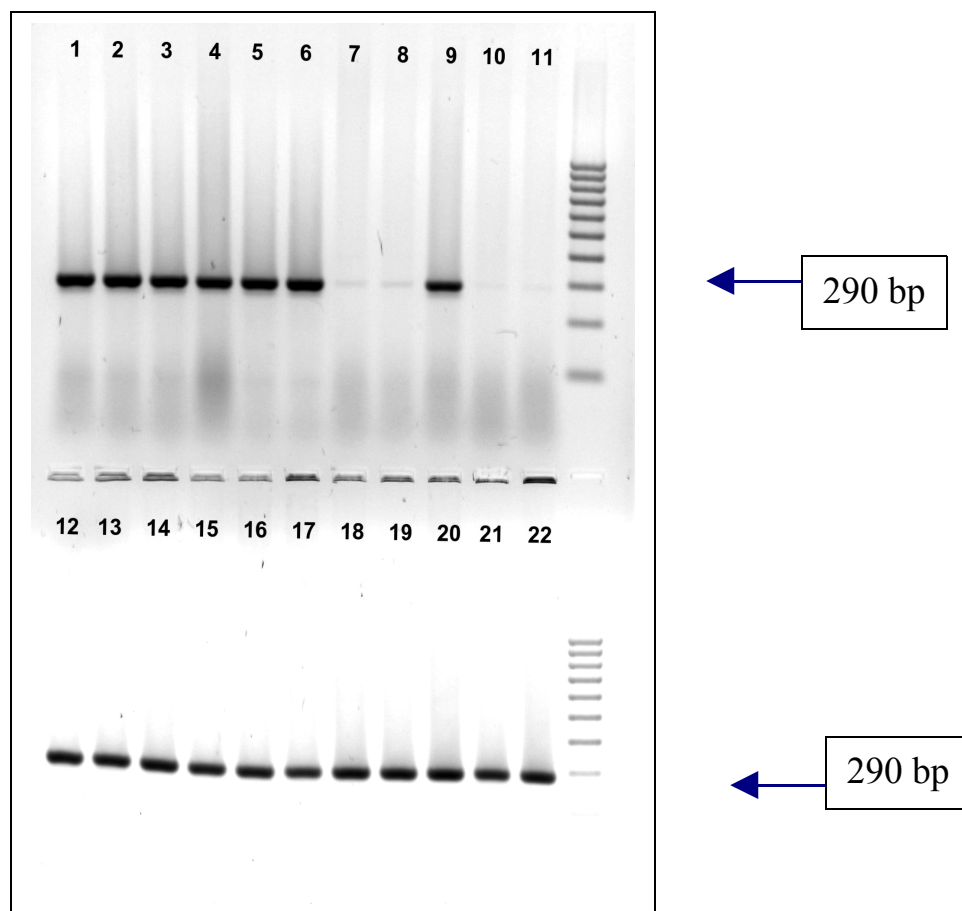
3. ábra A d-tartarát bontás fenotípusos vizsgálata („gold standard módszer”)



2 protokoll mint 1. protokoll, de inkubáció 10 % CO₂ atmoszférában. A PCR vizsgálat eredményével 58 %-os egyezés 3 napos inkubáció, 91 %-os egyezés 6 napos inkubáció esetében.

3 protokoll mint 1. protokoll, de az előinkubált (30 perc) táptalaj beoltása Luria-Bertani agar kacsnyi tenyészetével történik, inkubáció 10 % CO₂ atmoszférában. A PCR vizsgálat eredményével 78 %-os egyezés 3 napos inkubáció, 100 %-os egyezés 6 napos inkubáció esetében. (4. ábra)

4. ábra A d-tartarát fermentáló és nem fermentáló *Salmonella enterica* subsp. *enterica* baktériumtörzsek elkülönítése molekuláris módszerrel (4)



Jelmagyarázat lásd. 1. ábra.

A Paratyphi B dT⁺ okozta fertőzések közegészségügyi jelentősége egyre jelentősebb. Az elmúlt két évtizedben számos esetben okoztak járványos megbetegedést multirezisztens törzsek világszerte: pl. Franciaország, 1994 (járvány), Skócia, 1995 (multirezisztens), Németország, 2002 (multirezisztens), Kanada, 2004 (multirezisztens), Anglia, 2005 (multirezisztens), Ausztrália, 2005 és 2006, Svédország, Norvégia és Anglia 2007.

A *S. Paratyphi B* dT⁺ törzsei változatosak molekuláris jellemvonások illetve azok polimorfizmusa tekintetében. (5)

A Paratyphi B dT⁺ törzsek feno- és genotipizáló vizsgálatának kezdeti időszakában a vizsgálatok az 1960-1990 között izolált törzsekkel történtek. E törzsek antibiotikumokkal szemben érzékenyek voltak és általában plazmid mentesek.

Az 1990-es évek közepétől az állati eredetű (pulyka, csirke) törzsek között megjelentek az antibiotikum rezisztens törzsek. Egy multirezisztens klón jelent meg (choramphenicol, sulfonamidok, tetracyclin, trimethoprim és néhány izolátum esetében kanamycin, neomycin és/vagy nalidixsav). A

multirezisztencia egy 128 MDa méretű konjugatív plazmid jelenlétével volt összefüggésben. A klón nem terjedt el széles körben.

1995 után egy új - napjainkban már domináló- klón jelentett veszélyt és terjedt el sikeresen. A klón változatos plazmid profillal, és multirezisztens antibiotikum rezisztencia patternnel jellemezhető. Az izolátumok rezisztensek trimethoprimmel szemben és a baktériumtörzsek 87 %-a trimethoprim mellett sulfonamidok, streptomycin, nalidixsav és/vagy ampicillin szemben is rezisztens. A multirezisztens törzsek egy részében azonosították az elsőként a *Salmonella* Typhimurium DT104 törzsekben (és azóta már az Agona, Albany, Enteritidis szerovariánsokban is kimutatott) leírt, a kromoszómán elhelyezkedő un. SGI1 szigetet. Az SGI1 sziget 43 kb DNS fragment, mely hordozza az ACSSuT fenotípus rezisztencia génjeit, és a kromoszóma hasonló helyére (*thdF*gén mellé) épült be, mint a Typhimurium szerovariáns esetében. Világméretű elterjedése arra utal, hogy a klón szelektív előnnyel bír. (6)

Irodalomjegyzék

- 1) Chart H.: The pathogenicity of strains of *Salmonella paratyphi* B and *Salmonella java* Journal of Applied Microbiology, 94, 340 – 348, 2003
- 2) Ralf Wollin: A study of invasiveness of different *Salmonella* serovars based on analysis of the Enter-net database, Eurosurveillance, Vol 12., Issue 9, 2007
- 3) Prager R., Rabsch W., Streckel W. et al: Molecular properties of *Salmonella enterica* serotype Paratyphi B distinguish between its systemic and its enteric pathovars Journal of Clinical Microbiology, Vol. 41, 4270-4278, 2003
- 4) Malorny B., Bunge C., Helmuth R.: Discrimination of d-tartrate-fermenting and nonfermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* isolates by genotypic and fenotypic methods Journal of Clinical Microbiology, Vol. 41, 4292-4297, 2003
- 5) Miko A., Guerra B., Schroeter A. et al: Molecular characterization of multiresistant d-tartrate positive *Salmonella enterica* serovar Paratyphi B isolates Journal of Clinical Microbiology, Vol. 40, 3184-3191, 2002
- 6) Mulvey M.R., Boyd D., Cloeckert A., et al: Emergence of multidrug-resistant *Salmonella* Paratyphi B dT⁺, Canada, Emerging Infectious Diseases, Vol. 10, No. 7, 2004

Gyors, megbízható PCR módszer adaptálása a d-tartarátot fermentáló valamint nem fermentáló *Salmonella* Paratyphi B variánsok elkülönítésére

Nógrády Noémi, Király Józsefné és Pászti Judit

A *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B bár mind a humán, mind az állati megbetegedésekben ritkán fordul elő, bizonyos variánsainak virulenciája, typhosus kórképet okozó képessége miatt mégis jelentős *Salmonella* szero-variánsnak számít. A klasszikus, typhosus kórképet okozó *S. Paratyphi B* törzsek H antigénje bifázisos (b:1,2), és az L(+)-tartarátot („d-tartarát”) 14 napos inkubálás után sem bontják (dT⁻). A d-tartarátot bontó, dT⁺ variáns, amelyet korábban *Salmonella* Java-nak, a jelen nomenklatúra szerint pedig helyesen *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B dT⁺-nak neveznek, kevésbé virulens, általában gastroenteritises kórképet okoz. A dT⁺ törzsek között gyakran fordulnak elő monofázisos H antigénnel b:(1,2) rendelkező, és többnyire a d-tartarátot 1-2 nap alatt bontó variánsok.

A két szerovariáns eltérő kórokozó képessége miatt a megbetegedés kapcsán eltérő orvosi és járványügyi beavatkozásra van szükség, aminek alapja a kórkép és az epidemiológiai háttér felderítése mellett, a betegből izolált törzs d-tartarát bontó képességének lehetőleg minél gyorsabb megállapítása. Ez hagyományosan fenotípusos (biokémia) vizsgálattal, a d-tartarát próbával történik (1), melynek inkubációs ideje 14 nap. Előzetes eredmény 2-3 nap múlva, de a biztos elkülönítés eredménye leghamarabb a 15. napon közölhető. A módszer további hátránya (a hosszú inkubációs idő mellett), hogy a törzsek elkülönítésében számos metodikai tényező is szerepet játszik: az inkubációs idő és atmoszféra, illetve az inokulum sejtszámának esetleges helytelen megválasztása fals (általában) negatív eredményre vezethet. Tovább színesíti a képet, hogy - Magyarországon is - előfordult olyan variáns, mely fenotípusosan dT⁻-nak bizonyult, de a paratyphus-os megbetegedést nem támasztotta alá sem a klinikai kép, sem az epidemiológiai kivizsgálás. E törzsek esetében elengedhetetlen a genetikai vizsgálat (specifikus PCR), mely a fenotípusosan esetleg nem expresszálandó gén jelenlétét igazolja (vagy kizárja). Az eredmény megbízhatóságának növelése érdekében német kutatók genotípusos (PCR alapú) módszer dolgoztak ki a dT⁻ és dT⁺ törzsek elkülönítésére (2).

A multiplex PCR-ben két primer pár szerepel. Az egyik 429 bázispár méretű terméket ad és általánosan a *Salmonella* genus felismerésére szolgál. A másik primer párt specifikusan egy a d-tartarát bontásban szereplő egyik fehérjét kódoló gén a két szerovariánsban eltérő szakaszára tervezték. Ez a primer pár a dT⁺ törzsekben 298 bp méretű terméket ad, a dT⁻ törzsekkel viszont nem reagál. Az OEK Fágtypizálási és molekuláris epidemiológiai osztályán a módszert adaptálták (Ábra), és az egyszerűen kivitelezhetőnek, megbízhatónak és

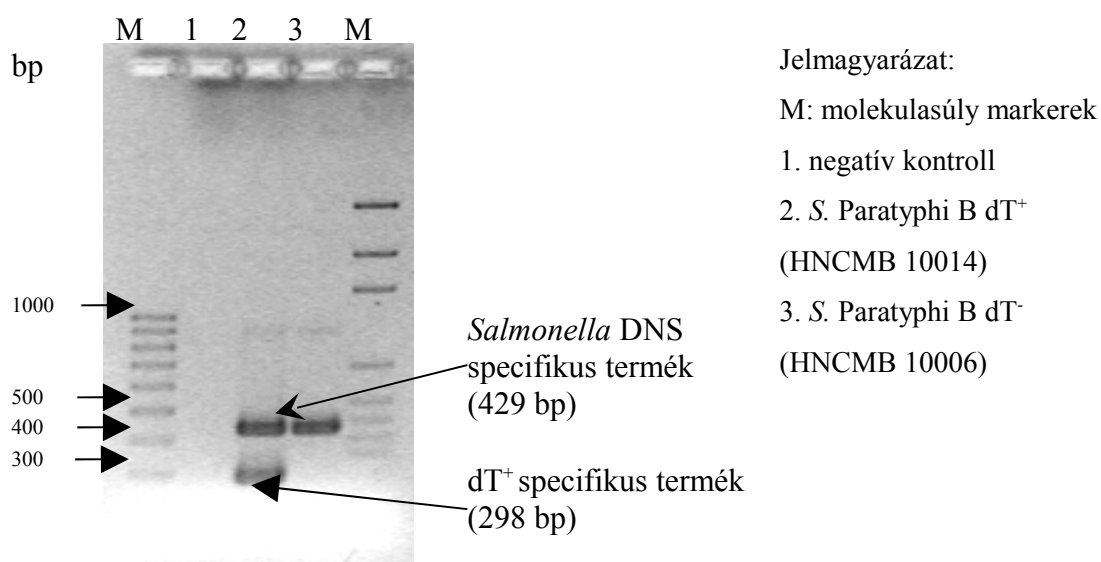
gyorsnak bizonyult. A beküldött törzs friss (1 napon belüli) tenyészetéből 6 órán belül, más esetben 24 órán belül, a kapott mintázat alapján kiadható: a törzs *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B dT⁻, vagy a törzs *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B dT⁺ eredmény.

Összefoglalva, a *Paratyphus* megbetegedések során is elengedhetetlen követelmény a megbetegedés klinikai képének, az epidemiológiai kivizsgálásnak, a biokémiai és genetikai vizsgálatok eredményeinek együttes értékelése a szükséges és elégséges járványügyi intézkedések megtétele érdekében.

Irodalomjegyzék:

1. Szentmihályi Anna: *Salmonella*. Klinikai és Járványügyi Bakteriológia, Kézikönyv, 1999. Főszerkesztő: Czirók Éva. pp: 343-354.
2. Malorny, B., Bunge, C., and Helmuth, R. 2003. Discrimination of d-Tartarate-Fermenting and -Nonfermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Isolates by Genotypic and Phenotypic Methods. *Journal of Clinical Microbiology*, **41**: 4292-4297.

Ábra.



Járványosan előforduló *Shigella sonnei* baktériumtörzsek virulencia markereinek kimutatása molekuláris módszerrel

Tóth Szilárd, Herpay Mária, Borbás Klára, Szilágyi Andrásné

A *Shigella* nemzetségnek négy faja, a *S. dysenteriae*, a *S. boydii*, a *S. flexneri* és a *S. sonnei* ismert, melyek kromoszómális DNS homológiája az *Escherichia coli* fajjal közel 100%-os.

A *Shigella* törzsek, mint obligát humán patogén mikrobák által okozott betegség a bakteriális vérhas vagy bacillaris dysenteria, amely néhány napos inkubációs periódus után hasmenéssel kezdődik, az esetek nagy részében lázzal és tenesmussal kísérvé. A széklet általában nyákos-véres, gennyes, súlyosabb esetben szövettörmelék tartalmaz, ami főleg a Shiga toxint termelő *S. dysenteriae* 1 törzsekkel való fertőződéskor jellemző, ez esetben gyakran hemolitikus-urémiás szindróma (HUS) is kialakul. A legtöbb *S. flexneri*, de elsősorban a *S. sonnei* törzsek okozta fertőzés enyhe lefolyású, rövid ideig tartó hasmenéssel járó, egészséges felnőttekben spontán gyógyuló megbetegedést hoz létre, tünetmentes ürítés előfordulhat (1). Az életet veszélyeztető, a fokozott székletürítés következtében kialakuló víz-, elektrolit- és fehérjehiány elsősorban csecsemőknél, idős embereknél és alultáplált személyeknél alakulhat ki. A betegség átvészélése után reaktív arthritis is jelentkezhethet (Reiter szindróma). A fertőzés terjedése klasszikus fekál-orál, illetve a mikrobával kontaminálódott élelmiszer közvetítésű. Elsősorban alacsony higiéniai színvonalú területeken fordul elő, a kórokozó baktériumok élelmiszerre való átvitelében a legyek szerepe kiemelendő.

Infekciókor a kolonocitákba fagocitózissal bejutott baktériumsejtek endocitoplazmatikus vakuólumokat hoznak létre, enzimjeik segítségével a vakuólumot lizálják, a kiszabadult baktériumsejtek a citoszolban szaporodnak tovább, és az intracellulárisan található aktin polimerizálása révén, sejtről-sejtre jutva a vastagbél nyálkahártyáján okoznak fekélyeket (2). A kialakuló gyulladásokon kívül a tünetek súlyosságához az általuk gyakran termelt 63 kDa méretű, a virulenciaplazmidjukon *sen* génként kódolt *Shigella* enterotoxin 2-nek (ShET-2) a fertőzött sejtek fehérjeszintézisét gátló hatása is jelentősen hozzájárul. Az enterotoxin termelése vas ion koncentráció függő; a *sen* génben létrehozott mesterséges mutációval a fertőzés hatására kialakuló vizes-nyákos hasmenés tünetei jelentősen visszaszoríthatók (3). A virulens klónok egyik legjellemzőbb reakciója a lizin-dekarboxiláz (LDC) enzimtermelés hiánya: míg az *E. coli*-törzsek között az LDC-termelés mintegy 90%-os gyakoriságú, a *Shigella*- (és enteroinvazív *E. coli*, EIEC) törzsek esetén az LDC-termelés ritkán detektálható. Ezen tulajdonságuk szoros kapcsolatban áll patogenitásukkal: az LDC-termelést kódoló *cadA*-gén *S. flexneri* 2a törzsbe klónozásával a virulencia

attenuálódik, az LCD-aktivitás következtében keletkező kadaverin enterotoxin-2 inhibitor jelentős enterotoxin-termelést gátló hatásának köszönhetően (4).

Baudry és mtsai. (5) vizsgálatai szerint a hámsejtes inváziót okozó gének, valamint egyes toxingének a *Shigella sonnei* törzsekben egy 120 Mda méretű, míg az egyéb *Shigella* és EIEC törzsekben egy 140 MDa (~230 kbp) nagyságú pInv plazmidon kódoltak.

A nemzetség virulencia faktorait tekintve hét fő toxint azonosítottak, melyek előfordulását az alábbi *Shigella* fajokban írták le:

- Shiga toxin: *S. dysenteriae* 1;
- CDT (cytolethal distending toxin, *cdtB* – DNáz I): *S. dysenteriae*, *S. boydii*;
- *Shigella* enterotoxin 1 (ShET-1, kromoszómális *set*): *S. flexneri* 2a, 2b;
- *Shigella* enterotoxin 2 (ShET-2, plazmid *sen*): *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. sonnei*;
- Szekretált autotranszporter toxin (SPATE, *sat*): *S. flexneri* 1-6, *S. sonnei*;
- Hőmérséklet szabályozott szerin-proteáz (SPATE, *sigA*): *S. flexneri* 2;
- SepA extracelluláris fehérje (plazmid *sepA*): *S. flexneri*.

Az OEK Enterális megbetegedést okozó aerob kórokozók Nemzeti Referencia laboratóriuma (ENRL) virulencia faktor kimutatására irányuló molekuláris biológiai vizsgálatot végzett egy hazai járványból izolált *Shigella sonnei* törzsekkel. A laboratórium vizsgálatai során egyéb, az Intézet Orvosi Baktériumok Magyar Nemzeti Gyűjtemény (HNCMB)-éből származó shigella törzseket is tanulmányozott virulencia faktorok előfordulására vonatkozóan.

Mezőtúr 20 000 fő lakosságú mezőváros egymástól távol eső peremkerületi utcáiban lakó roma lakosság (8 család, 50 fő) körében 2007. július 29 - augusztus 19-e között 12 fő betegedett meg dysentériában. Valamennyi betegnél 38-39 °C-os láz, erős hasi görcsök, hasmenés (napi 6-8 x székletürítés), hányás, hányinger jelentkezett. Három beteg esetében a hasmenéses széklet véres volt. Kórházi ápolásra 11 fő került. A klinikai panaszok tüneti kezelés és antibiotikum terápia mellett 3-4 nap alatt rendeződtek. A betegek 80%-a 14 év alatti gyermek volt. A diagnosztikus laboratóriumi vizsgálati eredmények 9 betegnél *S. sonnei* pozitív eredménnyel zárultak. A betegek környezetében végzett szűrővizsgálat során 3 fő bizonyult *S. sonnei* tünetmentes ürítőnek. Az összes elvégzett laboratóriumi vizsgálat száma: 56 (12 beteg, 44 környezet). A fertőző forrás azonosítása nem sikerült. A megbetegedések kezdetének alakulásából, a betegek között meglévő kapcsolat alapján feltételezhető, hogy a fertőzés kontakt úton terjedt. A terjedést elősegítette az érintettek rossz szociális helyzete (WC, árnyékszék hiánya), nem megfelelő higiénés szemlélete, szokásaik. A járvány továbbterjedésének megfékezése érdekében az ÁNTSZ illetékes kistérségi intézete a szükséges intézkedéseket megtette, sőt tevékenyen

részt vett a fertőtlenítés végrehajtásában, illetve folyamatosan felügyelte a bevezetett intézkedések teljesítését.

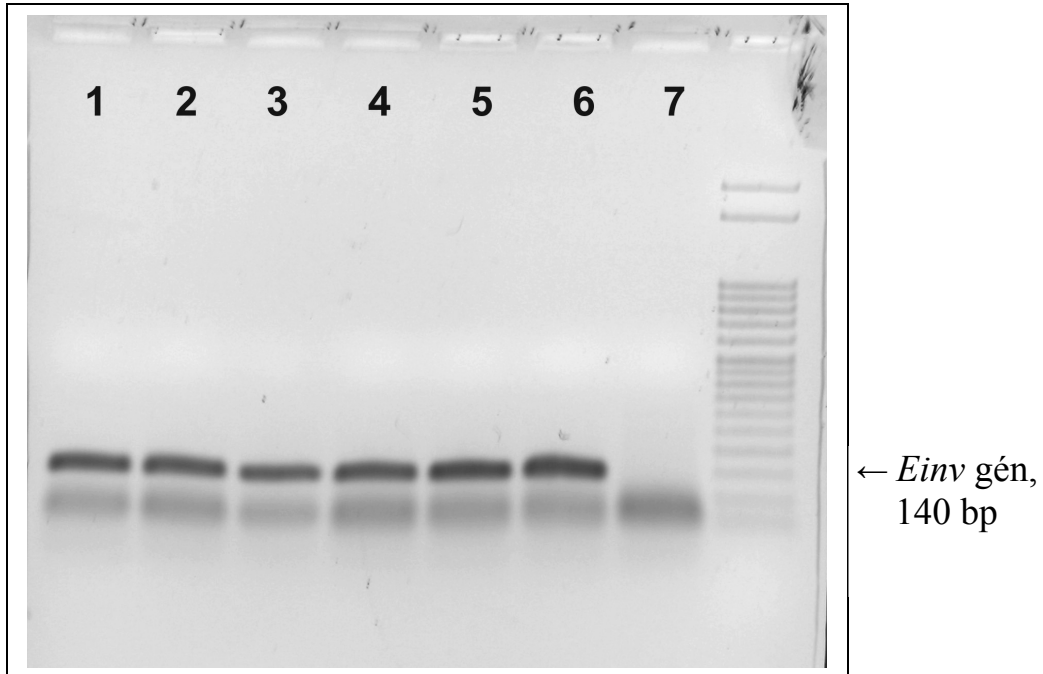
A járvány kapcsán 8 székletminta esetében - amelyből 3 minta ugyanattól a személytől (Mezőtúr Városi Kórház-rendelőintézet Gyermekosztályán dolgozó ápolónő) származott - adott ki az OEK Központi Regionális Enterális Laboratóriuma *Shigella sonnei* pozitív eredményt. A székletminták közvetlenül leoltásra kerültek a hazai gyakorlatban évtizedek óta használt DC táptalajra. Tekintettel arra, hogy a shigella érzékeny kórokozó, és a minták egy része késéssel került be laboratóriumba, illetve a vizsgálatkérő lapon az esetek többségében nem szerepelt a mintavétel ideje, a laboratórium megpróbálta érzékenyíteni tenyésztési technikáját. A szelenites dúsító táptalajt az enterális diagnosztika Salmonella dúsítóként használja, mivel visszaszorítja a különböző bélbaktériumok gyorsan növekedő képviselőinek (pl. *E coli*, *Proteus spp.*) növekedését, de nem gátolja salmonellákét. Ugyanakkor irodalmi adatok és saját tapasztalat alapján a szelenites dúsítóból kioltott brillantzöld táptalajon (Br) kinőhet a *Shigella sonnei* (6). Ezért a szokásos protokollon túl a székletmintákat szelenites dúsítóba is beoltotta a laboratórium. A 8 pozitív mintából 4 esetben e módszer segítségével sikerült izolálni a kórokozót. A *Shigella sonnei* a DC táptalajon jól, típusos telepmorfológiájú telepeket képezve nőtt. A jellegzetes Russel kép és a *Shigella sonnei* I savóban mutatott típusos tárgylemez agglutináció alapján az identifikálás már nem okozott nehézséget. Megerősítő vizsgálatként mozgásvizsgálatot a félfolyékony agart tartalmazó U csőben, valamint ureum, indol és Na - acetát próbát végzett a laboratórium.

A PCR vizsgálatokhoz a lemeztáptalajokról izolált, és biokémiai próbákkal, valamint immunsavók használatával megerősített *S. sonnei* törzseket steril desztillált vízben szuszpendáltuk, hőkezeltük, és felhasználásig fagyaszta tároltuk. Az inváziós plazmid jelenlétére specifikus *Ein*v gén, a *Shigella* enterotoxin-2 toxint az inváziós plazmidon kódoló *sen* gén és a *Shigella* enterotoxin-1 toxint kromozómálisan kódoló *setA* gén kimutatásához a PCR reakciókat Vargas és mtsai. (7), valamint Pass és mtsai. (8) módszerei szerint végeztük.

Eredmények

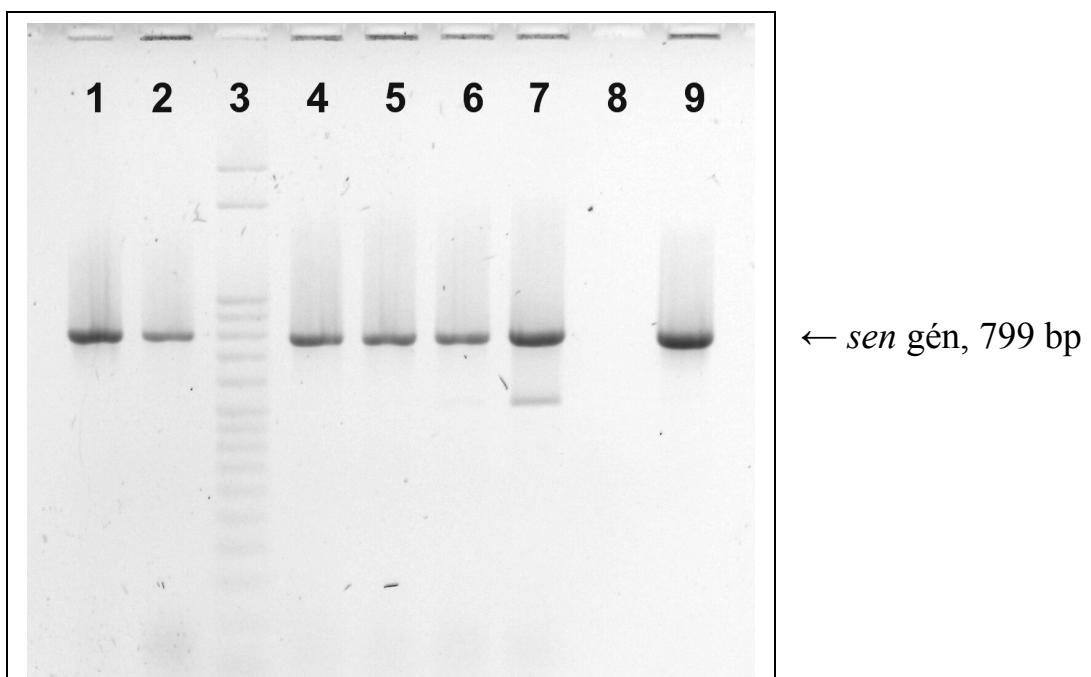
A DC lemeztáptalajról izolált, biokémiai és immunológiai próbákkal megerősített, járványból származó törzsek (4244/2007, 4699/2007, 4701/2007, 4707/2007, 4709/2007) esetén az izolálást követően végzett, inváziós plazmidon kódolt *Ein*v és *sen* gének kimutatását célzó PCR reakció minden esetben pozitív reakciót adott (1. és 2. ábra).

1. ábra: A járványból izolált *S. sonnei* törzsek inváziós plazmidjának kimutatása PCR módszerrel



Jelmagyarázat: 1: 4244/2007; 2: 4699/2007; 3: 4701/2007; 4: 4707/2007; 5: 4709/2007; 6: pozitív kontroll *S. flexneri* 2a (HNCMB 20019); 7: negatív kontroll.

2. ábra: A járványból izolált *S. sonnei* törzsek inváziós plazmidján kódolt Shigella enterotoxin-2 gén (*sen*) kimutatása PCR módszerrel

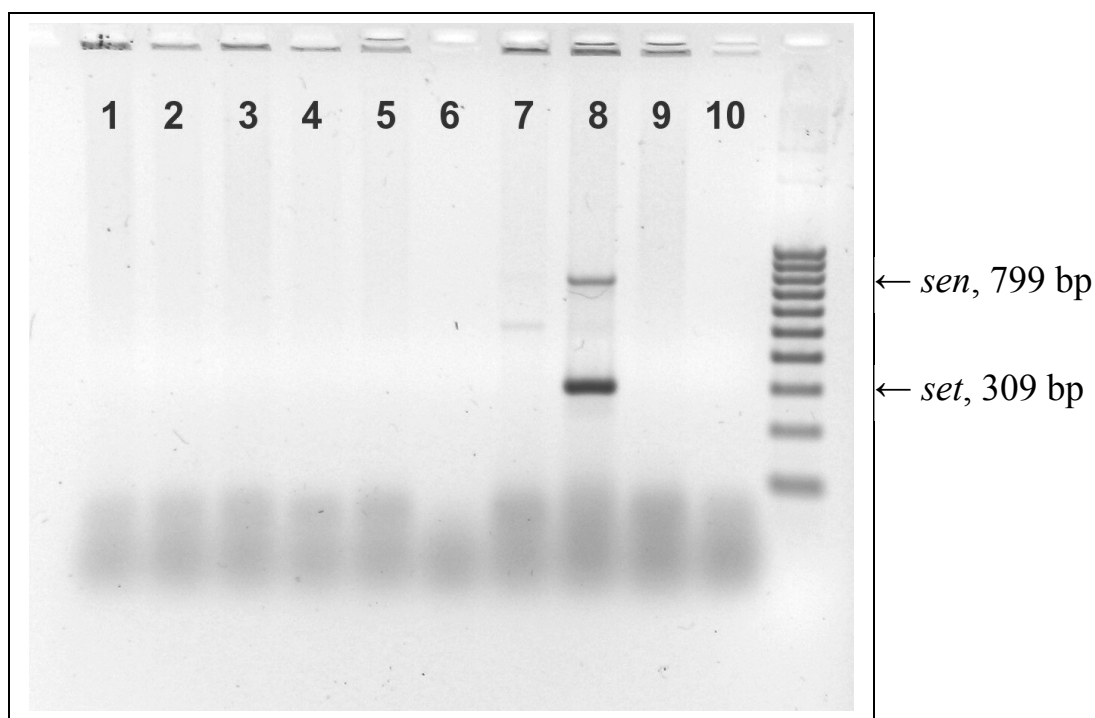


Jelmagyarázat: 1: *S. flexneri* 3b (HNCMB); 2: 4244/2007; 3: Molekulaméret marker; 4: 4699/2007; 5: 4701/2007; 6: 4707/2007; 7: 4709/2007; 8: negatív kontroll; 9: pozitív kontroll *S. flexneri* 2a (HNCMB 20019).

Az irodalmi adatokkal egyezően (7, 9) a kromoszómáisan kódolt Shigella enterotoxin-1 gén (*set*) ezen járványtörzsek törzsek egyikében sem volt detektálható. A *set* gént csak pozitív kontrollként alkalmazott *S. flexneri* 2a szerotípusú baktériumtörzs (HNCMB 20019) hordozta (3. ábra)

A hosszú időn át fenntartott és többször átoltott baktériumtörzsek [*S. dysenteriae* 1 (HNCMB 20001); *S. flexneri* 2b (HNCMB 20015); *S. sonnei* I (HNCMB 20044)] valamint a vizsgálatot megelőzően törzsagaron tárolt, és többször passzált járványos eredetű *Shigella* törzsek ismételt PCR-es vizsgálata megerősítette az irodalomban közölt adatokat: az izolátumok hosszabb tárolás és többszöri átoltás következtében elveszíthetik virulencia plazmidjukat. (3. ábra).

3. ábra: A járványból izolált *S. sonnei* és egyéb, többször passzált törzsek inváziós plazmidján kódolt Shigella enterotoxin-2 (*sen*), és a kromoszómáisan kódolt Shigella enterotoxin-1 gén (*set*) kimutatása PCR módszerrel



Jelmagyarázat: 1: 4244/2007; 2: 4699/2007; 3: 4701/2007; 4: 4707/2007; 5: 4709/2007; 6: negatív kontroll; 7: *S. dysenteriae* 1 (HNCMB 20001); 8: pozitív kontroll *S. flexneri* 2a, (HNCMB 20019); 9: *S. flexneri* 2b (HNCMB 20015); 10: *S. sonnei* I (HNCMB 20044).

Így a konfirmáló vizsgálat eredményessége érdekében a sporadikus vagy járványos esetekből izolált, a lehető legkevesebbet passzált *Shigella* baktériumtörzsek megerősítő és patogén marker vizsgálatra történő haladéktalan

beküldése az Enterális megbetegedést okozó aerob kórokozók Nemzeti Referencia laboratóriumába döntő jelentőséggel bír.

Referencia

1. Petrilla, A. (1953): Részletes járványtan. A gyakorló orvos könyvtára, 12. szám. Egészségügyi Kiadó, Budapest.
2. Sansonetti, PJ. (1992): Molecular and cellular biology of *Shigella flexneri* invasiveness: from cell assay system to shigellosis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 180: 1-19.
3. Nataro, JP, Seriwatana, J, Fasano, A, Maneval, DR., Guers, LD., Noriega, F, Dubovsky, F, Levine, MM, Morris, JG, Jr. (1995): Identification and cloning of a novel plasmid-encoded enterotoxin of enteroinvasive *Escherichia coli* and *Shigella* strains. *Infect. Immun.*, 63: 4721-4728.
4. Maurelli, AT, Fernandez, RE, Bloch, CA, Rode, CK, Fasano, A. (1998): „Black holes” and bacterial pathogenicity: a large genomic deletion that enhances the virulence of *Shigella* spp. and enteroinvasive *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95(7): 3943-3948.
5. Baudry, B, Maurelli, AT, Clere, P, Sadoff, JC, Sansonetti, PJ. (1987): Localization of plasmid loci necessary for the entry of *Shigella flexneri* into HeLa cells, and characterization of one locus encoding four immunogenic polypeptides. *J. Gen. Microbiol.*, 133:3403-3413.
6. Pál. T.: *Shigella* (III.1.4.1.4.), Klinikai és járványügyi bakteriológia, Kézikönyv ed.: Czirók Éva, Budapest, Melánia Kiadó, 1999, III. fejezet, 372. old
7. Vargas, M, Gascon, J, De Anta, MTJ, Vila, J. (1999): Prevalence of *Shigella* enterotoxins 1 and 2 among *Shigella* strains isolated from patients with traveler’s diarrhea. *J. Clin. Microb.*, 3608-3611.
8. Pass, MA, Odedra, R, Batt, RM. (2000): Multiplex PCRs for identification of *Escherichia coli* virulence genes. *J. Clin. Microb.*, 2001-2004.
9. Thong, KL, Hoe, SLL, Puthucheary, SD, yasin, RM. (2005): Detection of virulence genes in Malaysian *Shigella* species by multiplex PCR assay. *BMC Infect. Dis.*, 5:8.

A biológiai hadviselés rövid története

Bognár Csaba

A bioterrorizmus rövid története

- **1970. Weather Underground Csoport.** A vízellátó rendszerek szennyezése. Ideológiájuk a hatvanas évek forradalmi ideológiájából táplálkozott, és a mozgalom a vietnámi háborúellenes mozgalmakból nőtte ki magát. A hadsereg készleteiből akartak eszközökhöz jutni, zsarolással.
- **1972. R.I.S.E. csoport** a földi környezet védelme érdekében küzdött a túlnépesedés ellen. A csoport főleg egyetemi hallgatókból szerveződött. Először az egész világ, majd az Amerikai Egyesült Államok ellen készültek merényletre. Céljaik eléréséhez 8-féle kórokozót, köztük *S. Typhi*-t, *S. dysenteriae*-t, *C. diphtheriae*-t és *N. meningitidis*-t terveztek bevetni.
- **1980., Vörös Hadsereg Frakció.** A hírhedt szélső baloldali német terrorista csoport német politikai és gazdasági szereplők ellen tervezett merényleteket botulotoxin felhasználásával. A gyártó laboratóriumot egy párizsi lakásban a francia rendőrség leplezte le. A csoportot az akkori NDK titkosszolgálat „pártfogolta”.
- **1984., Rajneeshe Cult.** Amerikában működő indiai vallási szekta. A szanyaszinok 1982-ben érkeztek az Oregon állambeli Antelope nevű településre. Összetűzésbe kerültek a megyei hatóságokkal és a környező települések lakóival. Két év alatt kisajátították a kis várost. A nevét is megváltoztatták Rajneesh-ra. Saját rendőrséget és egészségügyi intézményt hoztak létre. Át akarták venni a megyei intézmények vezetését. Hogy a megyei választásokat megnyerjék, más városokból hajléktalanokat telepítettek le, és hogy a megyéből minél kevesebben menjenek el szavazni – a megye több városának salátabárjait kívánták fertőzni *S. Typhimurium*-al. 1984 szeptemberében két hullámban próbafertőzést végeztek Wasco megye 8 salátabárjában, mely során 751 ember betegedett meg. A betelepítés gyanút keltett a megyei vezetésben, így a fertőzéstől elálltak, s választásokat elbukták. A baktériumtörzset az egészségügyi intézetük, mint kontrol törzset, legálisan vásárolta. Az ATTC-től vásároltak *S. dysenteriae*-t, *F. tularensis*-t, *S. Parathyphi*-t és *S. Typhi*-t is. A fertőzést *S. Typhi*-vel tervezték, de mivel a törzs beszerzése nyomon követhető, ezért inkább a *S. Typhimurium*-ot választották. Ha a szekta vallási vezetője a Bhagwan 1985-ben (a fertőzések után egy évvel) nem fordul a rendőrséghez, volt titkárát merénylettel

vádolva, talán soha sem derül fény az akcióra. A szekta teljes tevékenységére csak 1985 és 1986 között derült fény, mely során ismertté vált, hogy 1984 és 1985 között mérgekkel, vegyszerekkel és baktériumokkal kísérleteztek. Az egészségügyi intézetüket vezető nővér még az AIDS-iránt is érdeklődött. A járványügyi vezetők a Salmonella-járvány kapcsán határozottan elutasították a helyiek gyanúját, hogy a járványért a szekta a felelős. Az ügy szinte semmilyen publicitást sem kapott. A járványügyi szakemberek nem foglalkoztak az eset súlyosságának megfelelően az üggyel. A szekta vezetőit végül a bevándorlási törvény, és egy fogyasztóvédelmi törvény megsértése miatt ítélték el 20 évre, de jó magaviseletük miatt 4 év múlva szabadultak, majd Európába távoztak.

- **1991., Minnesota Patriot Council.** Szélsőjobboldali adó-, és kormányzat ellenes csoport, mely felelős tisztségviselők ellen tervezett ricin felhasználásával merényleteket.
- **1995., Aum Sinrikjo (A Legfőbb Igazság).** A Soko Asara alapította és vezette, az apokalipszist hirdető szekta biológiai és gáztámadással kívánta siettetni a megjósolt világvégét. Hat országból (köztük Oroszország) mint egy 50 000 tagja volt. A szekta vagyona 1995-re meghaladta az 1 milliárd dollárt. Először, 1993-ban anthrax spórákat próbáltak a légtérbe juttatni az Aum tulajdonában lévő, nyolcvan emeletes belvárosi, Kamito épület tetejéről, de a spórákészítmény nem volt elég tiszta, (egyes források szerint vakcina törzs volt), valamint olyan meteorológiai viszonyok között szórták szét, hogy a spórák hamar inaktiválódtak. A támadás sikertelen volt. Ekkor szarin gázra tértek át, melyet 1995. május 20-án a tokiói metro ellen vetettek be, 5 500 megbetegedést és 12 halálos áldozatot okozva. Ezenkívül kísérleteztek botulotoxinnal is, és vezető szakemberük járt Afrikában, egy Ebola-sújtotta faluban, a járvány idején, „vírusgyűjtés” céljából. A házkutatások során botulotoxin, anthrax spóra, és szarin gáz mellett 15 000 ember elpusztításához elegendő VX-gázt is találtak.
- **1998., Larry Wayne Harris.** A bioterrorizmus egyik legismertebb személyisége. Többszörösen elítélt szélsőjobboldali beállítottságú 50-es éveiben járó férfi. A fehér faji felsőbbrendűség védelmében, 1995-ben saját készítésű pestis bombát akart Irak ellen bevetni. Később, 1998-ban nagyobb mennyiségű, félkész anthrax tartalmú készítmény birtoklásáért letartóztatták. Az interneten receptkönyvet adott ki a házilag gyártott biológiai fegyverek népszerűsítésére.

- **2001., Egy elbocsátott mikrobiológus.** A 2001. szeptember 11.-ét követő sajtóhíztériát kihasználva (az amerikai sajtó szinte szuggerálta a közvéleménynek egy anthrax támadás bekövetkezését) anthraxspórákat tartalmazó leveleket küldött amerikai média munkatársaknak és politikusoknak. (A legtöbb áldozat postai alkalmazott volt.)

A bioterrorizmus

Az elmúlt 30 év terrorszervezeteit és akcióit vizsgálva, napjainkban jelentős változás tapasztalható. Az ideológiai, gazdasági, anyagi szempontból, valamint az alkalmazott eszközök és módszerek tekintetében jelentős a változás. Az 1968-ban működő 11 legfontosabb terrorszervezet közül egy sem volt vallás által motivált. 1995-re azonban az 56 aktívként ismert terrorszervezetek közül 26 vallási, vagy vallás által motivált volt. Ezek a csoportok, vagy valamelyik nagyobb vallás szélsőséges irányzatát tették magukévá (Iszlám), vagy valamilyen teljesen új hitrendszert vallanak kultusz formájában (Aum Sinrikjo).

2. táblázat: Terrorista akciók megoszlása az esemény jellege szerint

Ágens	Riasztás/Esetek száma		
	1909-1999	2000	2001
Biológiai	95	26/22	607/600
Vegyí	65	24/0	12/1
Nukleáris	5	2/0	4/2
Radiológiai	5	17/3	2/0
Kombinált	0	0/0	3/0
Ismeretlen	5	4/0	0/0

Monterey Report 1999/2003

3. táblázat. WHO-felmérés szerint (1970) egy 500 000 lakosú város ellen repülőgépről vagy helikopterről alkalmazott 50 kg harcanyag hatása 2 km széles sávban kiszórva.

Ágens	Halottak száma	Betegek száma
Rift völgyi láz	400	35 000
Typhus	19 000	85 000
Brucellosis	500	100 000
Q láz	150	125 000
Tularémia	30 000	125 000
Anthrax	95 000	125 000

Egy 2004-ben kiadott NATO kiadvány a közegészségügyi felkészülés szempontjából a feltételezett – bioterroristák által legvalószínűbb mikrobiológiai ágenseket veszélyességük és alkalmazásuk valószínűsége alapján két kategóriába sorolta.

4. táblázat: A legfontosabb bioterrorista biológiai ágensek, és kategóriába sorolásuk.

Biológiai ágens	Az általa kiváltott megbetegedés
A kategória	
Variola major (smallpox vírusa)	feketehimlő
Ebola vírus	vérzésekés láz
Marburg vírus	vérzésekés láz
Lassa-vírus	lassa-láz
Junin-vírus	argentín vérzésekés láz
<i>Bacillus anthracis</i>	anthrax (tüdő-, bél-, bőranthrax)
<i>Yersinia pestis</i>	pestis
<i>Clostridium botulinum</i> neurotoxin	botulizmus
<i>Francisella tularensis</i>	tularémia

Biológiai ágens	Az általa kiváltott megbetegedés
B kategória	
Venezuellai lóencephalitis vírusa	encephalitis
Keleti lóencephalitis vírusa	encephalitis
Nyugati lóencephalitis vírusa	encephalitis
<i>Coxiella burnetti</i>	Q-láz
<i>Brucella</i> speciesek	brucellózis
<i>Burkholderia mallei</i>	takonykór
<i>Staphylococcus aureus</i> enterotoxin-B	ételmérgezés
<i>Salmonella</i> speciesek	ételfertőzés
<i>Shigella dysenteriae</i>	bakteriális vérhas
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	haemolitikus urémiás szindróma (HUS)

Természetesen a fenti lista egy teoretikus, igen szűkített kórokozó/ágens lista. A köztudatban minden olyan cselekmény, mely mások ellen irányul és valamilyen mikrobiológiai ágenszt alkalmaz, bioterrorizmus, ezért célszerű felállítani egy új fogalmat a biológiai bűncselekmény fogalmát, hiszen ha valaki pl. ricinnel megmérgezi egyik haragosát, még nem minősülhet terroristának. Mint az a Monterey II-es jelentésből (mely már nem csak nyílt forrásokból dolgozott) kiderül, a terroristák nem szükségképpen alkalmaznak katonai célokra választott biológiai ágenseket akcióikhoz, céljuk eléréséhez gyakran a „primitív” eszközök is megfelelnek, így, mint azt már említettem, az általuk terrortámadás céljára szóba jövő kórokozók és toxinok skálája eltérő, és lényegesen szélesebb a katonai alkalmazásba vont ágenseknél. Sajnos a bioterrorizmus valós probléma. Ebben közre játszik az is hogy a Szovjetunió felbomlása után sok képzett szakember maradt állás, megélhetés nélkül. Rájuk nézve igen nagy a kísértés. Az egyes sajtótermékek is szinte sulykolják a biotámadás bekövetkeztét, és néha még olyan műsorok is születnek, melyek tippet, ötletet, néha még konkrét tanácsot is adnak a leendő elkövetőknek. Az amerikai biológiai fegyverprogram egykori irányítója, Bill Patrick mondta 1977-ben. „*Bioterrorizmus, biológiai fegyver? Nem az a kérdés, alkalmazni fogják-e, hanem az, hogy mikor.*”

Összefoglalás

A bioterrorizmus fenyegetése, felértékelődése új kihívások elé állította a hazai katasztrófavédelmi és egészségügyi szakembereket. Olyan új problémákkal kellett megbirkózni, amelyek eddig csak az amerikai „bioterrillerekből” voltak ismeretesek. Gyakorlatilag a semmiből kellett egy jól felszerelt, megfelelő szakmai tudással rendelkező mintavételi és beszállító, gyors reagálású egységet szervezni. Még messze vagyunk attól, hogy elmondhassuk, tökéletesen felkészültünk. Ami még hátra van, és döntő fontosságú, az az, hogy egy biológiai támadás, járványügyi vészhelyzet esetén az első reagáló egységek (rendőrség, katasztrófavédelem, mentők, MFCS), valamint a többi illetékes hatóság, szervezet együttműködését megfelelően kialakítsuk, begyakoroljuk, és egy szimulációs gyakorlat keretében teszteljük. Hiszen nem elég a támadásban szereplő, ill. a vészhelyzetet előidéző biológiai ágens gyors azonosítása, fontos a megfelelő fertőtlenítés, a szükséges járványügyi intézkedések gyors és szakszerű foganatosítása, a lakosság megfelelő tájékoztatása, az infrastruktúrák működtetése (élelmiszer ellátás, víz, csatorna szolgáltatás, stb.), az egészségügyi ellátás megfelelő kapacitásának biztosítása (kórházi férőhelyek biztosítása, elkülönítés lehetőségének megteremtése, fertőző betegek tömeges szállításának megoldása, gyógyszer készletek biztosítása), a halottak biztonságos tárolása, megsemmisítése, stb. Ellentétben a katonasággal, a civil lakosság sokkal védtelenebb egy biológiai támadással szemben (nincs mindenkinek gázálarca), így áldozatok mindenképpen lesznek, mi csak egyet tehetünk, azt, hogy szakszerű, gyors és összehangolt munkánkkal az áldozatok számát a minimálisra csökkentjük.

Irodalom:

1. Faludi Gábor dr., Rókuszlászló dr.: A biológiai fegyver Magyar Honvédség Egészségügyi Csoportfőnökség, Budapest 2003
2. Rózsa Lajos (2002): A biológiai hadviselés története I-II. Természettudományi Közöny **133.**, 5., 217-220, **133.**, 6., 265-266
3. Ken Alibek, Stephen Handelman: Biohalál, Ármádia, Budapest, 2000.
4. Judith Miller, Stephen Engelberg, William Broad: Baktérium-háború Gabo, Budapest, 2002
5. Kamen, P., Emil, P.(2004): Organization of Military Medical Response to Bioterroristic attacks
6. Preparedness Against Bioterrorism and Re-Emerging Infectious Diseases. Life and Behavioural Sciences **357.**, 47-53
7. Stephen A. M., Richard K., Samuel, R. P., Richard, F. M., David B., David, N., Michael, J. M. 2004): The Laboratory Response Network
8. Preparedness Against Bioterrorism and Re-Emerging Infectious Diseases. Life and Behavioural Sciences **357.**, 26-36

9. Gabor, F., Ágnes, CS., George, B. (2004): National Approach of Hungary to Bioterrorism and Biowarfare
10. Preparedness Against Bioterrorism and Re-Emerging Infectious Diseases. Life and Behavioural Sciences **357.**, 60-65
11. Christophrer, G. W., Cieslak, T. J., Pavlin, J.A., Eitzen, E. M. Jr. (1997): Biological warfare: a historical perspective. JAMA **278.**, 412-417
12. Cohen, H. W., Gould, R. M., Sidel, V. W. (1999): Bioterrorism initiatives: public health in reverse? Am. J. Public Health **89.**, 1629-1631
13. Cole, L. A. (1996): The specter of weapons. Sci. Am. **275** .,60-65
14. Cole, L. A. (1999): Risks of publicity about bioterrorism: anthrax hoaxes and hype. Am J. Infect. Control **27.**, 470-473
15. Davis, C. J. (1999): Nuclear blindness: an overview of the biological weapons programs of the former Sonjet Union and Irak. Emerg. Infect. Dis. **5.**, 509-512
16. Eickhoff, T. C. (1996): Airborne disease, including chemical and biological warfare. Am. J. Epidemiol. **144.**, S39-S46
17. English, J. F. (1999): Overview of bioterrorism readiness plan: a template for health care facilities. Am. J. Infect. Control **27.**, 468-469
18. Harris, S. (1992): Japanese biological warfareresearch on humans: a case study on microbiology and ethics. Ann. N. Y. Acad. Sci. **666.**, 21-52
19. Olson, K. B. (1999): Aum Shinrikyo: once and future threat? Emerg. Infect. Dis. **5.**, 513-516
20. 13. Stern, J. (1999): The prospect of domestic bioterrorism. Emerg. Infect. Dis. **5.**, 517-522.
21. Torok, T. J., Tauxe, R. V., Wise, R. P., Livengood, J. R., Sokolov, R., Mauvais, S., Birkness, K. A., Skeels, M, R., Horan, J. M., Foster, L. R. (1997): A large community outbreak of salmonellosis caused by international contamination of restaurant salad bars. JAMA **278.**, 389-395
22. Christina, G. T., Hardeep, S., S., Dana, C. C., Stephen, C.R., Nichael, J. B., James, W. B., Eddy, A. B., Robert, W.P., Beth P. B. 2002: Surveillance for Anthrax Cases Associated with Contaminated Letters, New Jersey, Delaware, and Pennsylvania, 2001
23. Emerg. Infect. Dis. **8.**, 1073-1077
24. Eyasu, H. T., John, P., Gregory, A. B., Paul, M., Scott, V. W., Larry, F. CS., Ronald, Z., Rick, C., Kathy, A. K., James, L. H., David, L. S. 2002: Enviromental Sampling for Spores of *Bacillus anthraci*
25. Emerg. Infect. Dis. **8.**, 1083-1087
26. Wayne, T. S., Misty, J. H., Lauralynn, T., Brian, D. C., Gregory, M. K., Teresa, A. S., Tajna, P., Harvey, T. H., Molly, E. K., Sigrid, K. M., David, N. W., Edward, A. t., Timothy, W., Jennifer, A. F., Dorothy, S. S., Brian, K., John, H. B. 2002: Surface Sampling Methods for *Bacillus anthracis* Spore Contamination
27. Emerg. Infect. Dis. **8.**, 1145-1077

Tisztelt Olvasóink!

Szeretnénk felhívni szíves figyelmüket az EPINFO-ban a közeljövőben megjelenő, a bakteriológusok érdeklődésére különlegesen számottartó, a Bakteriológia I. osztály munkatársai által összeállított két írásra:

- ***Staphylococcus aureus* vancomycinnel szembeni rezisztenciája**
- **Multirezisztens CA (community-associated) MRSA törzsek megjelenése
A CA-MRSAhelyzete napjainkban**