

Staphylococcus aureus orrban történő hordozásának
epidemiológiai vizsgálata óvodásokban és egyetemi
hallgatókban Magyarországon

Doktori tézisek

Dr. Menyhárt-Laub Krisztina

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Dobay Orsolya, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Mészner Zsófia, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Köles László, Ph.D., habil. egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Cseh Károly, D.Sc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Makk Judit, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Jakabfi Péter, Ph.D., habil. egyetemi docens

Budapest
2017

BEVEZETÉS

A *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) az egyik leggyakoribb közösségben szerzett és kórházi fertőzéseket is okozó gennykeltő baktérium. Emberek és állatok bőrét illetve nyálkahártya felszíneit gyakran kolonizálja. Tünetmentes hordozása leggyakrabban az orrüreg elülső részében fordul elő, de számos egyéb testrészen is megtelepedhet. Az átlagnépesség közel 20%-a hosszabb időn keresztül hordozza ezt a baktériumot, míg 30%-a átmeneti hordozónak tekinthető. A gyermekek gyakrabban válnak perzisztens hordozóvá mint a felnőttek. Azt is kimutatták, hogy a perzisztens hordozók nagyobb eséllyel kapnak *Staphylococcus* okozta fertőzéseket.

A *S. aureus* orrban történő hordozásának korábban már számos kockázati tényezőjét meghatározták, mint a férfi nem, az elhízás, különböző krónikus betegségek vagy például a szoros fizikai kontaktussal járó sportok. A fogékony személyeket megfertőzhetik a tünetmentes hordozók által terjesztett *S. aureus* baktériumok, de akár magában a hordozó személyben is kifejlődhet fertőzés megfelelő körülmények között.

A közösségbe járó gyerekek közismerten számos kórokozó baktériumot hordozhatnak, többek között *S. aureus*-t és *Streptococcus pneumoniae*-t (*S. pneumoniae* vagy *Pneumococcus*) is. Számos tanulmányban negatív összefüggést találtak e két baktérium között. Ez az ellentétes kapcsolat a kisgyermekek között a legerőteljesebb, ezen kívül a védőoltásban lévő szerotípusokra jellemző.

Az 1990-es évek közepén jelentek meg az első közösségben-szerzett meticillin-rezisztens *S. aureus* (CA-MRSA, community-acquired MRSA) törzsek, melyek azóta világszerte sikeresen elterjedtek. Manapság egyre fokozódó problémát jelentenek ezek a rezisztens baktériumok, ugyanis a kórházban szerzett MRSA (HA-MRSA, hospital-acquired MRSA) törzsekhez viszonyítva fokozott virulenciával rendelkeznek és gyorsan képesek elterjedni. Ezen okok miatt is egyre nagyobb jelentőségűvé vált a *S. aureus* szűrése és környezeti terjedésének monitorozása, valamint antibiotikum rezisztenciájának vizsgálata. A CA-MRSA törzseket nemcsak epidemiológiai tulajdonságaik, hanem genetikai mintázatuk és antibiotikum rezisztencia profiljuk alapján is el lehet különíteni a HA-MRSA törzsektől. Egyre nagyobb az egyetértés abban a tekintetben, hogy a különböző MRSA törzseket inkább genetikai jellemzőik alapján határozzák meg, ilyen tipizálási módszer például az SCC*mec* (staphylococcal cassette chromosome *mec*) tipizálás vagy az MLST (multilocus sequence typing) technika.

A *S. aureus* emberről emberre történő terjedését azért is nehéz megakadályozni, mert a bőrön és a nyálkahártyákon is gyakran előfordul. Az orrban történő *S. aureus* és MRSA törzsek hordozásának megszüntetésére leggyakrabban mupirocin antibiotikumot tartalmazó kenőcsöt alkalmaznak.

CÉLKITÚZÉS

Jelen tanulmány célja a *S. aureus* orrban történő hordozásának felmérése volt, mely során egészséges fiatal felnőtteket (a Semmelweis Egyetem hallgatóit) és egészséges óvodába járó kisgyermeket szűrtünk országszerte. Ilyen jellegű felmérés korábban még nem történt Magyarországon.

Céljaink között szerepelt az orrban történő hordozás lehetséges kockázati tényezőinek felmérése, a baktériumok antibiotikum rezisztencia profiljának illetve genetikai kapcsolatának meghatározása.

Fokozott figyelmet fordítottunk az MRSA-k kiszűrésére és e törzsek molekuláris szintű vizsgálatára.

A nagy mintaszámnak köszönhetően néhány különleges tulajdonságot mutató törzset is sikerült izolálnunk. Célunk volt ezeknek a törzseknek a jellemzése illetve a tipikus *S. aureus* törzsektől való különbség molekuláris hátterének megállapítása.

Miután az orrmintákból párhuzamosan történt *S. aureus* és *S. pneumoniae* meghatározása, célul tűztük ki a két patogén együtt hordozásának vizsgálatát is.

A *Pneumococcus* elleni konjugált vakcinát (PCV7) 2009 áprilisában vezették be Magyarországon választható védőoltásként a Nemzeti Immunizációs Program keretében (majd 2014 júliusában vált kötelező védőoltássá). Terveink közt szerepelt az oltás *S. aureus* hordozásra kifejtett lehetséges hatásának vizsgálata is.

MÓDSZEREK

Vizsgálati csoportok és mintagyűjtés

1. Csoport. Vizsgálatunk első északán **300** (205 magyar és 95 külföldi) harmadéves egyetemi **hallgatót** (21-24 éves) szűrtünk a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Karán.

2. Csoport. A felmérés második részében 3-7 éves egészséges óvodás gyermekeket szűrtünk Magyarországon. 2009. február és 2011. december között **878 gyermektől** történt mintavétel. A mintákat az ország 16 különböző településének összesen 21 óvodájából gyűjtöttük.

3. Csoport. Szolnokon mind a 20 óvoda beleegyezett a vizsgálatba, így 2012. február és június között összesen **1390 gyermeket** sikerült leszűrni.

A mintákat steril **vattapálcával** vettük mindkét orrlyukból, majd ezt követően a vattapálcát aktív szén tartalmazó Amies transzporttáptalajba (Transwab, Medical Wire & Equipment, Corsham, UK) helyeztük. A mintavevőket 24 órán belül a mikrobiológiai laborba szállítottuk.

Staphylococcus aureus identifikálása

Az orrminták leoltása Mueller-Hinton **véres agar lemezre** történt. A *S. aureus* gyanús **β -hemolizáló** telepeket ezután tovább oltva szintenyészetet kaptunk. Ezt követően elvégeztük a **kataláz-** és **clump-tesztet** (Pastorex Staph-Plus Kit, Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France). Néhány speciális esetben cső koaguláz tesztet is végeztünk. Végül minden *S. aureus*-nak tünő törzset speciális fagyasztó gyöngyön (Cryobank, Mast Diagnostica, Bootle, UK) -80°C -on tároltunk a további feldolgozásig.

Minden törzs esetében genetikai szintű identifikálást is végeztünk, mely során a csak a *S. aureus*-ra jellemző termonukleáz gént mutattuk ki **nucA PCR** vizsgálattal. Az MRSA szűrést a **mecA** gén kimutatásával végeztük (szintén minden törzs esetében) a *nucA* génnel egyszerre egy multiplex PCR vizsgálat során. Azoknál a törzseknél, ahol az oxacillin MIC (minimális gátló koncentráció) ≥ 1 mg/L volt, **mecC** gént is vizsgáltuk egy különálló PCR reakcióban.

A fenotípusos megjelenésük alapján bizonytalannak tünő törzseket tovább identifikáltuk **MALDI-TOF** (matrix-assisted laser desorption ionization – time-of-flight) tömegspektrométer

(Bruker Daltonics, Bremen, Germany) használatával (a Bruker Biotyper 2.0 software alkalmazása mellett).

Antibiotikum érzékenységi vizsgálat

Penicillin (PEN), oxacillin, erythromycin (ERY), clindamycin (CLI), gentamicin (GEN), ciprofloxacin (CIP), trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX), tetracyclin (TET), mupirocin (MUP) és vancomycin esetében történt MIC meghatározás E-tesztet vagy agarhígításos módszert alkalmazva. Korongdiffúziós módszert használtunk penicillin, **cefoxitin** esetében és az indukálható clindamycin rezisztencia **D-teszttel** történő vizsgálata során. Minden esetben az **EUCAST** (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ajánlását és rezisztencia határait vettük figyelembe a kiértékelésnél.

Genotipizálás pulzáló mezejű gélelektroforézissel

A törzsek genetikai kapcsolatát pulzáló mezejű gélelektroforézissel (PFGE) vizsgáltuk. A PFGE mintázatok elemzéséhez és a dendrogramok készítéséhez a Fingerprinting II szoftvert (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) használtuk.

Az MRSA-k molekuláris jellemzése

A *mecA* pozitív törzsek esetében **SCCmec tipizálást** végeztünk PCR-rel. Miután a CA-MRSA törzsek többnyire a IV-es és V-ös SCCmec típusba tartoznak, ezért csak ezt a két típust vizsgáltuk.

MLST vizsgálatot az MRSA törzseknél, néhány methicillin-érzékeny törzsnél és a kataláz-negatív izolátumnál végeztünk.

Hemolízis típus meghatározása

Ugyanazon gyermekből származó két különböző *S. aureus* törzs esetében a hemolitikus aktivitás összehasonlítását végeztük el ezzel a módszerrel.

***katA* gén szekvenálás**

Egy esetben egy kataláz-negatív *S. aureus* (CNSA) törzset sikerült azonosítanunk. Először PCR segítségével elvégeztük a *katA* gén amplifikálását. A DNS tisztításához és előkészítéséhez a ZR Fungal/Bacterial DNA MiniPrep-et (Zymo Research Corp., Irvine, CA,

US) használtuk. Ezt követően PCR-rel a teljes *katA* gént felsokszoroztuk két primerpárt alkalmazva így egymást átfedő termékeket kaptunk.

Toxin gének azonosítása

A kataláz-negatív (L1034) törzs esetében számos toxin gén kimutatását végeztük PCR technika segítségével: enterotoxin A (*sea*), enterotoxin B (*seb*), enterotoxin C (*sec*), toxikus shock szindróma toxin (*tsst*), exfoliatív toxin A (*eta*) and exfoliatív toxin B (*etb*).

Statisztikai elemzés

A kockázati tényezők statisztikai elemzése során khi-négyzet próbát használtunk 95%-os konfidencia intervallum alkalmazásával. Szignifikáns eredmények a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

EREDMÉNYEK

Hordozási arányok és kockázati tényezők

Egyetemi hallgatók (1. Csoport)

A leszűrt 300 harmadéves hallgató közül **88** esetben izoláltunk *S. aureus*-t, ez **29,3%**-os hordozási aránynak felel meg. A hordozási arány valamivel magasabb volt a magyar hallgatók ($65/205 = 31,7\%$) között, mint a külföldieknél ($23/95 = 24,2\%$), de ez a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

Magyarország különböző régióiból származó óvodások (2. Csoport)

A vizsgálatban 16 magyarországi településről összesen 878 óvodás gyermek vett részt. Közülük **187** esetben volt kimutatható az orrmintából a *S. aureus*, mely **21,3%**-os hordozási aránynak felel meg.

A következő lehetséges rizikófaktorok közül egyik sem volt statisztikailag szignifikáns kapcsolatban a *S. aureus* hordozással: nem, testvér, közösségbe járó testvér és passzív dohányzás.

Szolnoki óvodások (3. Csoport)

Ebben a csoportban **474** gyermekből azonosítottunk *S. aureus*-t, ez **34,1%**-os hordozási aránynak felel meg. Két mintából két különböző *S. aureus* baktériumot sikerült izolálni, így összesen **476** törzset identifikáltunk.

A 474 hordozó közül 58,2% volt fiú, míg a nem hordozók közül csak 49,8%. Ez a különbség statisztikailag szignifikánsnak mutatkozott ($p=0.003$). A többi kockázati tényező esetében nem volt szignifikáns összefüggés.

Összesített adatok

Összesen **749** *S. aureus* hordozót azonosítottunk – amely **29,2%**-os összesített hordozási aránynak felel meg – viszont **751** *S. aureus* törzset izoláltunk (köszönhetően a kettős hordozásnak).

A kockázati tényezőket is elemeztük az összes óvodást figyelembe véve. Így a férfi nem szignifikánsan gyakoribb volt a hordozók között ($p=0.003$). Érdekes módon a közösségbe járó testvérekkel rendelkező óvodások között szignifikánsan több *S. aureus* hordozó volt kimutatható a nagyobb mintaszám mellett végzett elemzés során ($p=0.008$). A másik két kockázati tényező (testvér jelenléte és a passzív dohányzás) a jelen vizsgálatban nem mutatott összefüggést a *S. aureus* hordozással.

MRSA hordozási arány

Az összes leszűrt egyén közül **0,2%** (6/2568) volt MRSA hordozó, illetve a *S. aureus* törzsek **0,8%**-a (6/751) hordozta a *mecA* gént.

Antibiotikum érzékenység

Az összes vizsgált törzs antibiotikum érzékenységi adatait figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a törzsek legnagyobb része (>95%) érzékeny volt oxacillinre, ciprofloxacinnra, gentamicinre és tetracyclinre. TMP/SMX, mupirocin és vancomycin esetében 100%-os érzékenységet találtunk. Penicillin esetében >90% volt a rezisztencia és 9-10%-os rezisztenciát mértünk erythromycin és clindamycin esetében.

Ezen felül négy MSSA (methicillin-érzékeny *S. aureus*) törzs **multi-drog rezisztensnek** mutatkozott (azaz 3 vagy több különböző antibiotikum csoportra is rezisztens volt): egy törzs

PEN-, ERY-, CIP-rezisztens volt; egy törzs PEN-, ERY-, GEN-rezisztens volt; egy törzs PEN, GEN-, TET-rezisztens volt; és egy másik PEN-, ERY-, TET-rezisztens volt.

A *mecA* gén pozitív MRSA-k közül három oxacillin érzékeny volt. Ezek közül egy törzs cefoxitinre is érzékeny volt, a másik kettő viszont rezisztens. Így 50%-a az MRSA törzseknek oxacillin-érzékeny MRSA-nak (OS-MRSA) bizonyult. A törzsek többsége magas szintű ERY-rezisztenciát mutatott, egyébként pedig érzékenyek voltak CIP-, GEN-, TET- és MUP-ra. Mindegyik ERY-rezisztens törzsnél indukálható volt a CLI-rezisztencia. A három oxacillin-érzékeny törzs esetében a *mecA* gént **szekvenálással** verifikáltuk.

Az MRSA-k molekuláris tipizálása

A hatból öt izolátum **ST45** (szekvencia típus) típusba tartozott, egy pedig **ST7**-be. Szintén öt törzs hordozta a **IV-es típusú SCC*mec*** kazettát, egy pedig az **V-öset**.

A törzsek genetikai kapcsolata

A hallgatói mintákból származó törzsek magas szintű genetikai változatosságot mutattak a PFGE mintázatuk alapján. Négy nagyobb klónt lehetett megkülönböztetni, azonban ezeken belül is észleltünk számottevő különbségeket. Egy PFGE klónba tartozó két MSSA és két MRSA törzs esetében azonos MLST típusokat azonosítottunk (ST45 ill. ST7), de mégis valamennyire különbözött a PFGE mintázatuk.

Az óvodások mintáiból izolált törzsek is jelentős genetikai változatosságot mutattak a hallgatói törzsekhez hasonlóan. Emellett három nagyobb klónt azonosítottunk. Ebből a csoportból három törzsnek volt ismert az MLST típusa, ezek ST7, ST45 ill. ST30-ba tartoztak.

Két különböző *S. aureus* törzs együttes hordozása

Két esetben két fenotípusosan különböző *S. aureus*-t izoláltunk ugyanazon orrmintából. Ezek hemolízis típus meghatározása során különböző hemolizin termelést azonosítottunk. A PFGE mintázatuk is különbözött a törzseknek. Ezek alapján bebizonyítottuk, hogy az egy mintából származó két törzs különböző volt.

Clumping-faktor negatív *S. aureus*

Az összes izolált törzsből (n=751) kilenc esetben a morfológia alapján ugyan *S. aureus*-t valószínűsítettünk, de a clump-teszt negatív lett. Ugyanakkor mindegyik hordozta a *nucA* gént. A cső koaguláz teszt mindegyik esetében pozitív lett. A MALDI-TOF eljárás *S. aureus*-ként

azonosította ezeket a törzseket (Biotyper score value ≥ 1.9). Így végül megállapítottuk, hogy a törzsek **1,2%**-a clumping-faktor negatív *S. aureus*-nak (CFNSA) tartható. A PFGE mintázat nyolc törzs esetében azonos volt, így klonális eredetet véleményeztünk.

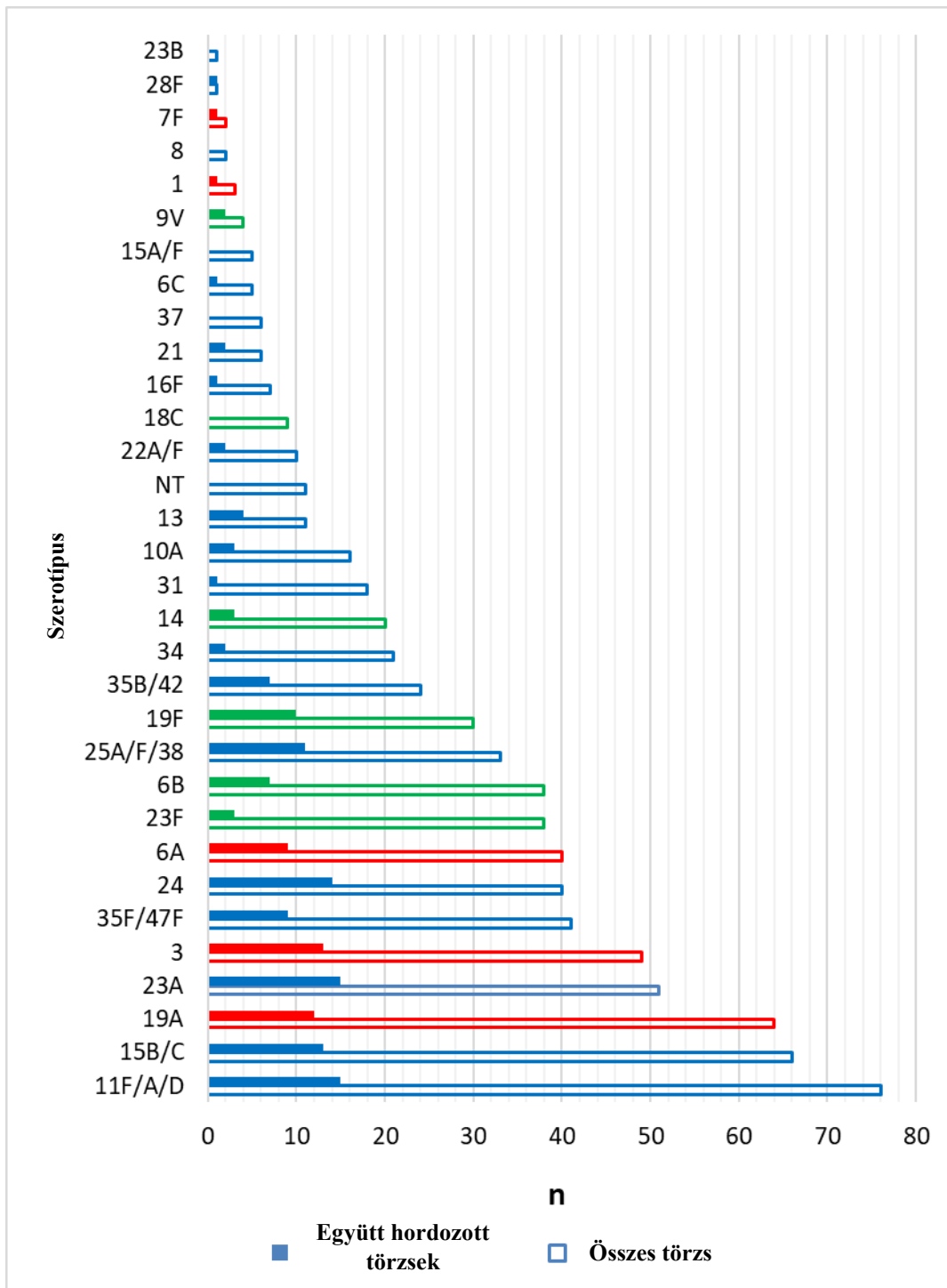
Kataláz-negatív *S. aureus* (CNSA)

Egy törzs esetében, amely jellegzetes *S. aureus* morfológiát mutatott, a kataláz-teszt negatív lett, viszont hordozta a *nucA* gént. A MALDI-TOF MS technika ezt a törzset is *S. aureus*-ként azonosította, ráadásul magas score értékkel (=2,3). A *katA* gén szekvenálása során egy nukleotid cserét (G491A) azonosítottunk a kontroll törzshöz (ATCC 29213) viszonyítva. Ez a változás egy nonsense mutációt eredményezett, melynek következtében kisebb géntermék keletkezett. A *katA* gén szekvenciáját a GenBank adatbázisba KY587223 szám alatt töltöttük fel (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). A vizsgált hat toxingén közül a törzs **enterotoxin A-t** (*sea*) hordozott és negatív volt *seb*, *sec*, *tsst*, *eta* és *etb* toxin génekre. A CNSA izolátumunk **ST5** MLST típusba tartozik.

***S. aureus* és *S. pneumoniae* hordozás közötti kapcsolat**

A gyerekeknél (2. Csoport és 3. Csoport, n=2268) *S. aureus*-t és *S. pneumoniae*-t is szűrtünk a mintákból. Ebben az összesített csoportban a *S. pneumoniae* hordozás 32,8% volt. **161** esetben mindkét baktériumot azonosítottuk ugyanazon mintában. Összesítve, a gyerekek **7,1%**-a tekinthető kettős hordozónak. A *S. aureus* hordozók 24,4%-a hordozott *S. pneumoniae*-t is, miközben a nem hordozóknak 36,3%-a. A *Pneumococcus* hordozók 21,6%-a volt *S. aureus* hordozó is. Ez a különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ($p=3.9 \times 10^{-8}$), ami azt jelenti, hogy a két baktérium orrban történő hordozása között negatív korreláció van.

Összegeztük az együtt hordozott *Pneumococcus* törzsek szerotípusait különös figyelmet fordítva a PCV7 (7-komponensű *Pneumococcus* konjugált vakcina) és PCV13 (13-komponensű *Pneumococcus* konjugált vakcina) lefedettségre. A PCV7 oltás a törzsek 15,4%-át (25/162) fedte le, míg a PCV13 lefedettsége 37,7% (61/162) lett volna. Ebben a gyermek populációban az összes *Pneumococcus* szerotípusát figyelembe véve hasonló vakcina lefedettséget tapasztaltunk (PCV7: 18,6%, PCV13: 39,7%). Az együtt hordozott törzsek szerotípus megoszlását összehasonlítva az összes *Pneumococcus* törzsével megállapítható, hogy a leggyakoribb szerotípusok hasonlóak voltak, ahogy ezt az **1. ábra** is szemlélteti.



1. ábra. Az összes (n=748) versus az együtt hordozott (n=162) *S. pneumoniae* törzsek szerotípus megoszlása az összes gyerek között (n=2268)

Zöld oszlop, PCV7 szerotípus; piros oszlop, a PCV13-ban lévő kiegészítő szerotípusok; kék oszlop, nem-PCV szerotípus; NT, nem-típezhető; n, izolátumok száma.

A PCV7 oltás *S. aureus* hordozásra kifejtett lehetséges hatását is vizsgáltuk. Az egyes óvodák átoltottsági arányát 50% alatt (átlag: 24,6%, tartomány: 0,0-42,1%) alacsony szintűnek tekintettük, az 50% feletti (átlag: 67,9%, tartomány: 54,2-85,3%) átoltottságot pedig magas szintűnek. A statisztikai elemzés alapján a magas szintű PCV7 átoltottságú csoportok és a *S. aureus* hordozás között egyértelmű pozitív összefüggést találtunk ($p=5.2 \times 10^{-9}$). Ezzel ellentétben az adott személy oltottsági státusza nem mutatott összefüggést a hordozási aránnyal.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az egyetemi hallgatók között megfigyelt 29,3%-os *S. aureus* orrban történő hordozási arány megfelel a nemzetközi adatoknak és korrelál az átlagos felnőtt lakosság körében mért adatokkal.

Habár a két óvodás csoportban (2. Csoport és 3. Csoport) mért hordozási arány viszonylag eltérő volt, 21,3% versus 34,1%, de az átlagos prevalencia (29,1%) összhangban áll az európai adatokkal.

Az általunk mért 0,2%-os MRSA hordozási arány alacsonynak mondható. Főként keleten lényegesen magasabb hordozási arányokat mérnek, mely aggasztó a jövőre nézve.

A *S. aureus* hordozás és a férfi nem között pozitív korrelációt tapasztaltunk. Ugyanilyen összefüggést találtunk a közösségbe járó testvérek esetén is, de ez csak az összesített adatoknál vált szignifikánssá. Ez a tény felhívja a figyelmet a statisztikai elemzések során a mintaszám fontosságára.

A hordozott törzsek általában érzékenyebbek az antibiotikumokra a klinikai törzseknél. Magyarországi klinikai minták adataival összehasonlítva ezt a mi vizsgálatunk is bizonyítja. A nemzetközi adatokkal összehasonlítva az általunk mért rezisztencia mértéke általában hasonló vagy inkább alacsonyabb más európai országokhoz képest.

Az összes MRSA törzs fele fenotípusosan oxacillin-érzékeny volt. A *mecA* gén kimutatása nélkül ezeket a törzseket nem ismertük volna fel, mely alátámasztja a molekuláris diagnosztika jelentőségét.

Az általunk azonosított MRSA-k SCC mec típusa (IV és V) közismerten CA-MRSA törzsekre jellemző. Ez is bizonyítja a törzseink közösségből származó eredetét.

MLST tipizálási eredmények alapján megállapítható, hogy az MRSA törzseink nem egyediek.

A törzsek PFGE mintázatának viszonylag nagy diverzitása valamint az azonos MLST típusok jelenléte alapján feltételezhető, hogy habár bizonyos sikeres klónok cirkulálnak a közösségben, de ezek a törzsek folyamatosan változnak, melyet az érzékenyebb PFGE módszerrel lehet kimutatni.

A rutin diagnosztika során használt clump-teszt 1,2%-ban negatív eredményt adott a *nucA* gén pozitív *S. aureus* törzseinknél. Ez is alátámasztja a genetikai szintű azonosítás fontosságát.

A *nucA* gén kimutatása és a MALDI-TOF technika alkalmazása nélkül a kataláz-negatív törzset nem tudtuk volna azonosítani. A *katA* gén szekvenálásával egy új nonsense mutációt mutattunk ki. Az irodalomban eddig ez az első közölt eset egészséges *S. aureus* hordozóból származó CNSA-ra.

A *S. aureus* és *S. pneumoniae* együtthordozási aránya (7,1%) többé-kevésbé megfelel az irodalmi adatoknak. A két patogén közötti negatív összefüggést többen leírták előttünk is.

Korábban a PCV7 átoltottsági arány hatását nem vizsgálták *S. aureus* hordozásra. Új eredménynek tartható a statisztikailag szignifikánsnak bizonyult pozitív korreláció a magas átoltottságú gyermekpopuláció és a *S. aureus* hordozás között.

Végül megállapíthatjuk, hogy az orrban történő hordozás epidemiológiájának megértése közelebb vihet ahhoz, hogy megoldást találjunk a *S. aureus* okozta fertőzések kontrollálásához, különösképpen az MRSA-k esetében.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent közlemények

Laub K, Kristóf K, Tirczka T, Tóthpál A, Kardos S, Kovács E, Sahin-Tóth J, Horváth A, Dobay O. (2017) First description of a catalase-negative *Staphylococcus aureus* from a healthy carrier, with a novel nonsense mutation in the *katA* gene. Int J Med Microbiol, In press, DOI:10.1016/j.ijmm.2017.10.011.

Laub K, Tóthpál A, Kovács E, Sahin-Tóth J, Horváth A, Kardos S, Dobay O. (2017) High prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal carriage among children in Szolnok, Hungary. Acta Microbiol Immunol Hung, In press, DOI: 10.1556/030.65.2018.001.

Laub K, Tóthpál A., Kardos S, Dobay O. (2017) Epidemiology and antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in children in Hungary. Acta Microbiol Immunol Hung, 64: 51-62.

Tóthpál A, Laub K, Kardos S, Tirczka T, Kocsis A, van der Linden M, Dobay O. (2016) Epidemiological analysis of pneumococcal serotype 19A in healthy children following PCV7 vaccination. Epidemiol Infect, 144: 1563-1573.

Laub K, Kardos S, Nagy K, Dobay O. (2011) Detection of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in healthy young adults from a Hungarian University. Acta Microbiol Immunol Hung, 58: 75-84.