

A POTE Microbiológiai Intézete a
"Fertőző betegségek molecularis
pathogenesisise" c. programjához.
Programvezető: Prof. Emődý Levente

**Az Epstein-Barr vírus (EBV) fertőzés
szeroepidemiológiai vizsgálata és az
aktuális EBV fertőzés gyakorisága nem
mononucleosissos betegek körében**

PhD értekezés tézisei

Írta: Dr. Ternák Gábor

Baranya Megyei Kórház Infektológia Osztály

(A POTE Microbiológiai Intézete a „Fertőző betegségek
molecularis pathogenesisise „ c. programjához. Programvezető:
Prof. Emődý Levente)

BEVEZETÉS

Az Epstein-Barr vírus Burkitt tumorból származó lymphocyták kulturájában mutatnak ki először 1964-ben (18). Egyike a legelőbbet tanulmányozott vírusoknak. Az EBV a herpesvírusok családjába tartozik, oncogén (35) tulajdonságokkal rendelkezik. A víruscsoport más tagjaival hasonlóan az EBV a fertőzött gazdaszervezeten perzisztáló fertőzést hoz létre. A primer fertőzés általában tünetmentes, vagy enyhé, spontán gyógyuló betegség (mononucleosis infectiosa: MI) okoz, de számos más, elsősorban immunhiányos állapotokban ill. tumoros megbetegedésekben igazolható jelenlétét.

Az EBV genom egy ketősfonatú DNS molekula, mely 172 kilobázis-pár hosszú és több mint 100 gént kódol, melyből kb. 10 génről tudjuk, hogy szerepet játszik a vírus által közvetített sejtproliferációban (14,34). A vírusgenom lineáris formában van jelen a vírusruson belül, mely a célseltek fertőződésekor a sejtek nucleusába kerülve circularis alakot vesz fel a DNS "terminal repeat sequence" (TR) homológ nukleotidok körüli circularis alakot vesz fel a DNS "terminal repeat sequence" (TR) homológ rekombinációjával. Az EBV olyan receptorokhoz kötődik, melyek megfelelően a complement C3d receptorának. Ez egy 140 kilodalton (kd) nagyságú glycoprotein, melyet CD21-nek is neveznek (35,52). A vírus elsősorban nyugalmi állapotban levő B lymphocytákat fertőz, de az EBV receptorokat más sejteken is ki tudják mutálni (17), pl. T lymphocytákon (2), oropharyngeális epithel sejteken (45), T⁰ sejteken (17,56) mutálni az EBV jelenlétét, bár vitatják, hogy az EBV primer módon fertőzi a hámsejteket (1,2). Az EBV receptorok jelenlétét egyéb sejtsorokon is igazolni tudták (51). A fertőzés folyamán a vírus aktivációs szignál generál, melynek következtében a B lymphocyták felszínén ún. aktivációs markerek (CD23 jelenség megjelensé (27). Antitestek jelennek meg az ún. "early" (korai) antigénekkel szemben is, melyek "diffuse" (D, EA-D) és "restricted" formában (R, EA-R) vannak jelen. Az EA-D polypeptid az EBV DNS-polymerase fontos komponense. Az EBV nucleáris antigénekkel (EBNA) szembeni antitestek gyakran hekekkel az élet végéig jelen vannak. Az EBV nucleáris antigénekkel (EBNA) szembeni antitestek gyakran hekekkel az élet végéig jelen vannak. Az EBV nucleáris antigénekkel (EBNA) szembeni antitestek gyakran hekekkel az élet végéig jelen vannak. Az EBV nucleáris antigénekkel (EBNA) szembeni antitestek gyakran hekekkel az élet végéig jelen vannak. Az EBV nucleáris antigénekkel (EBNA) szembeni antitestek gyakran hekekkel az élet végéig jelen vannak.

Az EBV infekció általában már gyermekkorban, vagy fiatal felnőttkorban bekövetkezik (48). Az EBV ürítését egészséges felnőttek 18%-ában mutatják ki (oropharyngeális ürítés), melyről nem lehet tudni, hogy perzisztáló, vagy reaktiválódott EBV infekciótól van-e szó (54). A szervezetet a vírusfertőzésre, normális esetben, különböző antitestek termelésével reagál. Elsőnek a membrán antígeno (MA) ellen termelt IgM osztló antitestek jelennek meg, melyek megelőzik az IgM osztló víruscapsid elleni antitestek (VCA) megjelenését (27). Antitestek jelennek meg az ún. "early" (korai) antigénekkel szemben is, melyek "diffuse" (D, EA-D) és "restricted" formában (R, EA-R) vannak jelen. Az EA-D polypeptid az EBV DNS-polymerase fontos komponense. Az EBV nucleáris antigénekkel (EBNA) szembeni antitestek gyakran hekekkel az élet végéig jelen vannak. Az EBV nucleáris antigénekkel (EBNA) szembeni antitestek gyakran hekekkel az élet végéig jelen vannak. Az EBV nucleáris antigénekkel (EBNA) szembeni antitestek gyakran hekekkel az élet végéig jelen vannak. Az EBV nucleáris antigénekkel (EBNA) szembeni antitestek gyakran hekekkel az élet végéig jelen vannak.

1

Idős korra az átfertőzöttség aránya 90-97%-os (44). Tartósan szeronegativ felnőttekben a receptorok relatív hiányáról lehet szó (22). Az EBV terjedésében a vírust ürítő ember játsza a legfontosabb szerepet (45,54). Elsősorban oropharyngeális ürítés által terjed, de genitális úton való terjedése ill. friss vér transfúzióval való átvitele is lehetséges (15,46). Mononucleosisos betegek vizeletéből is kimutatták a vírust (37).

Az EBV infekció megjelenési formái és szerepe különböző betegségekben, állapotokban. Az EBV infekció leggyakoribb megjelenési formája az elsősorban "teenager" korban jelentkező mononucleosis infectiosa (28,30,50). A diagnózist a klinikai kép alapján lehet megállapítani, de mivel hasonló körképet más fertőzések (pl. toxoplasmosis, cytomegalovírus, egyéb vírusok stb.) is okozhatnak, ezért a feltételezett diagnózist EBV szerológiai vizsgálatok ill. a heterophill antitest pozitívítása valószínűsítheti (3,10,11,13,35,49,53). Az EBV fertőzése a Burkitt lymphomához kötődik (BL). A BL 96%-ában lehet EBV eredetű, amelyet endémiás BL-nek neveznek és elsősorban Afrikában fordul elő. Főleg malária hyperendémias területeken. Az EBV-nek a nasopharyngealis carcinoma (NPC) kialakításában játszott szerepét számos vizsgálat támasztja alá (47), de örökletes tulajdonságok, bizonyos HLA antigének jelenlété is szerepet játszik (HLA A2, HLA Bsin 2). A mononucleosis infectiosa normális immunrendszerű egyénben benignus, jóindulatú betegség, spontán regresszió, szövethenyére ritkán van. Az ún. X-linked lymphoproliferatív syndroma esetén az EBV infekció mindig fatális lefolyású. Az érintett betegek (csak himennetek) általában gyermekkorban meghalnak, mert az X kromoszómán levő defektív lymphoproliferatív control locus nem képes az EBV infekcióra adott humorális és celluláris immunválaszt regulálni (24,26,42). Az EBV szerepét Hodgkin betegségben (HD) több vizsgálat támasztja alá. Elsősorban a HD-ben szenvedő betegek vérmintájában kimutatható magas EBV elleni antitestszint ill. a HD-re jellemző Sternberg-Sternberg sejtjelekben kimutított EBV genomok jelenléte miatt valószínűsíthető az összefüggés (7,8,23,25,29). Az EBV aktivitás jelei kimutathatók szervtranszplantáció követően is. A solid szervtranszplantációk esetén elsősorban májtranszplantáció követően alakul ki EBV eredetű lymphoproliferatív syndroma. Ez felnőttkorban ritkábban, gyermekkorban gyakrabban észlelhető (31,32,33). Csontvelő transzplantáció után kialakult EBV eredetű lymphomákról is beszámoltak (20,26,38.). Ezeket a lymphomákat B sejtük ellen készített antitestek alkalmaszával befolyásolni lehetett (6). AIDS-ben gyakran észlelték az EBV aktivitás jeleit (4,5,9,12). Különösen fontos az a megfigyelés, hogy AIDS-es betegek központi idegrendszeri lymphomájában az EBV genomokat ki lehetett mutálni (12). Feltehetően, hogy a HIV fertőzés hatására bekövetkező celluláris immungyengeség miatt aktiválódó EBV fontos szerepet játszik az AIDS-ben megfigyelt malignus lymphomákban.

Saját vizsgálatok

Célkitűzés: Az EBV infekció gyakoriságának (szeroprevalenciájának) meghatározása nem mononucleosisos betegek különböző korcsoportjaiban, és annak a lehetőségének a tisztázása, hogy van-e olyan betegcsoport, vagy korcsoport, ahol az EBV-nek specifikus, primer, vagy sekundér köröki szerep tulajdonítható.

A célkitűzés megvalósítására az alábbi munkahypotézis és módszer alkalmaztuk.

Az EBV infekció tulajdonságainak és elterjedtségének alapján fel lehet tételezni, hogy:

1. Aktív, vagy passzív szerepet játszhat más, sokkal gyakoribb betegségekben is ahol valamilyen más infekció (vírus, vagy baktérium) vagy állapot (pl. alkoholizmus, idős kor) mely a szervezet immunreakciójának átmeneti, vagy tartós egyensúlyával jár, lehetővé teszi az EBV reaktiválódását, vagy primer EBV infekció kialakulását.
2. Egy aktívan zajló EBV fertőzés hajlamosá teheti az érintett személyt más betegség acquirálására.
3. Kellően nagy számú vizsgálat esetén az EBV infekció újabb manifesztációinak, tünetinek megfigyelésére is lehetőség lehet.

2

A fenti feltételezés bizonyítására, vagy kizárására a következő vizsgálati eljárást alkalmaztuk:

1. Az aktuálisan zajló EBV infekció, ill. a fertőzöttség állapotának meghatározására alkalmas szerológiai szűróvizsgálatot vezetünk be, melynek segítségével meghatározható volt az IgM és IgG oszlatyú vírus capsid (VCA) elleni antitestek tiere, az Epstein-Barr nuclearis antigén (EBNA) elleni antitestek szintjének meghatározásával együtt. Ezzel egyidőben a heterophili antitestek esetleges jelenlétét is megvizsgáltuk.

2. Nagyszámú (1882) nem mononucleosisos beteg egyetemesi vérmintájából meghatároztuk a fenti paramétereket.

3. A kapott szeropidemiológiai adatokat összehasonlítottuk az irodalomban közölt hazai és külföldi irodalmi adatokkal, ill. kontroll csoportként alkalmazott tünetmentes veradók és mononucleosisos betegeket csoportjával.

4. Megvizsgáltuk, hogy az így kapott összesített eredmények egyenletesen oszlanak-e el az egyes jelentős számban reprezentált, betegcsoportok körében. Az eredményeket egymáshoz, ill. "pozitív" (mononucleosisos betegek) és "negatív" (veradók) kontroll csoporthoz hasonlítottuk. Feltételeztük, hogy ha olyan betegcsoportokat vizsgáltunk és hasonlítottuk össze szeropidemiológiai szempontból, amelyekben, eddigi ismereteink szerint az EBV nem játszik szerepet, akkor a szeropidemiológiai adatok megoszlása egyenletes. Feltelettük továbbá, hogy ha az eredményeket módszerbeli hiba befolyásolja, az is egyenletesen oszlik meg a vizsgált csoportok között. Amennyiben statisztikailag kimutatható eltérést észleltünk az egyes betegcsoportok között, az felveti annak a lehetőségét, hogy az EBV infekció valamilyen szerepet játszik az adott betegcsoportban.

5. Külön megvizsgáltuk azon nem mononucleosisos betegek körét és megoszlását, ahol az aktuálisan zajló EBV infekció valószínűsíthető a kapott szerológiai eredmények alapján.

Anyag és módszer

1984 január 1 és 1994 december 31 között 1882 nem mononucleosisos beteg egyetemesi vérmintájából immuno fluorescens módszerrel meghatároztuk az Epstein-Barr VCA elleni IgM, IgG és EBNA elleni antitesteket, ill. a heterophili antitesteket. Az 1882 betegből 1083 (57,54 %) volt a férfi és 799 (42,45%) a nő. Átlagos életkoruk 33,35 év volt (szórás: 20,0 év, medián 32 év, tartomány: 0-96 év). Az 1882 beteget az alábbi főbb csoportokra osztottuk:

1. Az akut vírushepatitiszos betegek csoportját 345 eset alkotta. A hepatitisz diagnózisát valamilyen alkalommal vírusszerológia igazolta. A 345 betegből 180 (52,17%) volt férfi és 165 (47,82%) nő. Átlagos életkoruk 26,19 év volt (szórás: 15,73 év, medián 20 év, tartomány: 0-80 év). A legtöbben, 268-an, "A" hepatitisz miatt kerültek felvételre. "B" hepatitiszos beteget 59 esetben észleltünk, míg 18-an post-transzfúziós "C" hepatitiszban szenvedtek.

2. A 150 fős HBSAg hordozók csoportját részben veradás során kiszűrt tünet- és panaszmentes veradók, kísérszben ezek családtagjai képezték. Ezzel van nyolc 20 éven aluli is ebben a csoportban. Közülük 106 (70,66%) volt a férfi és 44 (29,33%) a nő. Átlagos életkoruk 35,3 év (szórás: 9,1 év, medián 33 év, tartomány 3-79 év).

3. A 258 alkoholos eredetű májbetegségben szenvedő beteg nagy része cirrhotikus volt (201 beteg). Mindössze 20 esetben észleltünk alkoholos eredetű steatosis hepatitist és 37 alkalommal hepatitisz alkoholistát. A 258 betegből 206 (79,84%) volt a férfi és 52 (20,15%) a nő. Átlagos életkoruk 51,15 év (szórás: 10,77 év, medián 51 év, tartomány: 24-86 év).

4. Az 539 akut gastroenteritisz miatt felvett betegből 265 (49,16%) volt a férfi és 274 (50,83%) a nő. Átlagos életkoruk 23,35 (szórás: 21,25 év, medián 12 év, tartomány: 0-91 év). 301 esetben nem tudtuk körköröszt kimutatni, 9 alkalommal amoebiasist, 6 esetben campylobacter infekciót, ill. 42 dysenteria, 180 salmonellosist és 1 yersiniosist találtunk.

5. A "vegyes" betegcsoport 590 betegből állt melyet 127 diagnosztikus (kitérsi) főcsoportba tartozó beteg alkotott. Törekedtünk arra, hogy egy főcsoportba ne kerüljön túl sok azonos beteg, nehogy az így nyert eredmények valamilyen irányba befolyásolják az összehasonlítást, másrészt a kitérszszámú

diagnosztikus csoportok köréből nem hagytuk ki azokat a betegeket, ahol az irodalmi adatok alapján számítani lehetett az EBV gyakorból előfordulására (pl. tumoros betegek). Ennek megfelelően a legtöbb diagnosztikus főcsoportba csak egy beteg tartozott és a legnagyobb esetszám (pneumoniták) 69 betegét jelentette. Az egy diagnosztikus csoportra jutó átlagos esetszám 6,09 (szórás: 7,78, tartomány: 1-69 eset). Az 590 betegből 326 (55,25%) férfi és 264 (44,74%) nő volt. Átlagos életkoruk 38,77 év (szórás: 21,53 év, medián 37 év, tartomány: 0-96 év).

6. A 63 mononucleosisos infectiosa klinikai diagnózissal észlelt betegből 29 (46,03%) volt a férfi és 34 (53,97%) a nő. Átlagos életkoruk 16,32 év (szórás: 7,01 év, medián: 15 év, tartomány: 2-54 év).

7. A 100 tünet- és panaszmentes veradóból 90 (90%) férfi és 10 (10%) nő volt. Átlagos életkoruk 24,4 év (szórás: 3,57 év, medián: 24 év, tartomány: 19-45 év).

Módszer: Az EBV elleni antitestek kimutatására az általánosan elfogadott módszerek szerint (6,9,12,21,58) immuno fluorescens (IF) eljárást alkalmaztunk. Az EBV-VCA elleni IgM és IgG oszlatyú ellenanyagokat a B95-8 jelzésű EBV transzformált májsejt kultúrán, illetve a EBV-VCA elleni IgM és IgG oszlatyú ellenanyagokat a borjúsavot tartalmazó Eagle MEM táplóközegekben tartottunk fenn. A különböző EBV antigéneket kifejező sejtek tárgylemezeire cseppentett és acetonnal fixált szuszpenziót használtunk fel az ellenanyag vizsgálatokra. Az IgG antitestekhez 1:5-1:1280, az IgM antitestekhez 1:5-1:320-as savhígításokat alkalmaztunk. A lemezekre 60 perces inkubáció és PBS-ben (Phosphate Buffered Saline, /Dulbecco's/, pH 7.2) való ismételt mosás után megfellelő antihuman IgG és IgM típusú FITC-el jelölt konjugátumot (DAKO) cseppentettük előzőleg meghatározott hígításban. Újabb inkubáció és mosás után Evans-kék kontrasztfestést alkalmaztunk, majd a sejteket glicerin-PBS fedés után fluorescens mikroszkóppal vizsgáltuk. Pozitívnak ítéltük meg azt a savóhígítást, ahol a vizsgált sejtekben a VCA még jól kivehetően festődött. IgM vizsgálatnál minden esetben meghatározásra került a rheumatoid zavaró hatásának vizsgálatára is. Az EBNA elleni antitestek meghatározására Rajji sejtekből álló sejtuszpenziót alkalmaztunk. Az ellenanyagter meghatározására anticomplement immuno fluorescens (ACIF) módszerrel történt, EBV-negatív human savó, mint komplementforrás és anti-C36-FITC (DAKO) konjugátum segítségével. Pozitívnak tekintettük azt a reakciót, amely a jellegzetes magfluoreszcenciát még jól mutatta.

1. Szeronegativitnak minősítettük azokat az eseteket, ahol nem lehetett EBV elleni antitesteket kimutatni a vizsgált mintában.

2. Akutan zajló EBV infekciót tetelztünk fel, ha IgM oszlatyú VCA antitestek jelenlétét észleltük.

3. Közelmúltban bekövetkezett EBV fertőzést tetelztünk fel, ha csak IgG oszlatyú antitesteket tudtunk kimutatni, ill. az EBNA antitestek hiánya miatt a celluláris immunválasz gyengesége is szóbajöhett.

4. Régebben lezajlott EBV infekciót állapítottunk meg, ha IgM oszlatyú antitestek már nem voltak jelen, hanem az IgG oszlatyú VCA antitestek mellett EBNA antitesteket találtunk.

Feltételeztük, hogy IgM oszlatyú antitestek nélkül, IgG és EBNA antitestek jelenléte mellett is felvehető az akut EBV infekció amennyiben heterophili antitesteket ki tudunk mutatni. Ezt a csoportot külön vizsgáltuk.

Erdmények: megfigyeltük, hogy a 0-5 éves korosztályban a szeronegativok aránya 41,25 % és ez az arány folyamatosan csökken a következő korcsoportokban. A 6-10 éves korosztályban a szeronegativok aránya már csak 20% körül van és a 90%-os átfertőzöttségi arány már a 11-15 éves korcsoportban kialakul. 60 év felett az átfertőzöttségi arány a 96%-ot meghaladja. Ezzel a folyamattal párhuzamosan megfigyelhető, hogy a csak IgG oszlatyú VCA antitesteket tartalmazó számimminták aránya minden korcsoportban hasonló szinten marad (24,48%-28,03%). Az IgG antitestek és EBNA antitestek együttes megjelenséinek aránya fokozatosan növekszik a legfiatalabb korosztálytól kezdve és a 60% körüli szintet a 11-15 éves korosztályban éri el, inverz módon változva a szeronegativok arányával. Az IgM oszlatyú antitesteket tartalmazó vérminták aránya 3-4% körül marad az első négy korcsoportban (0-20 év közötti), majd kistfokban emelkedni kezd és a 60 év feletti korosztályban

sz. IgM oszlatyú antitestek aránya megduplázódik (5,39%-ról 11,98%-ra), ezzel párhuzamosan az IgG és EBNA antitesteket együttesen tartalmazó széruminának aránya kistokban csökken, mely kb. megfelel az IgM antitest-pozitív széruminát emelkedésnek (az IgG+EBNA antitesteket tartalmazó minták aránya 6,41%-al csökken, az IgM pozitív minták aránya 6,59%-kal emelkedett).

A 345 hepatitiszes betegeből származó széruminák korcsoportok és szerológiai minták szerinti megoszlását vizsgálva azt találtuk, hogy a 10 éven aluli korozsályban alacsony a szeronegativok aránya (15%) és az IgM oszlatyú antitesteket tartalmazó minták aránya is alacsony marad, csak a 41-60 éves korozsályban emelkedik 7,5%-ra.

A 150 HBSAg hordozóból származó széruminák esetén alacsony volt a 20 éven aluliak (8 fő) ill. a 60 éven felüliek (6 fő) száma, így ezeket a korcsoportokat összevonva ábrázoltuk. Azt találtuk, hogy a 0-40 éves korozsályban mindössze 2 szeronegativ minta található az összesen 112 esetből, tehát az átfertözöttség arány 98%-os. Ugyanakkor a 21 éves korozsálytól felfelé 16 IgM pozitív esetet találtunk, mely az ebbe a korcsoportha tartozó összesen 142 HBSAg hordozónak 10,66 %-a.

A 238 alkoholos eredetű májbetegségben szenvedő egyéntől származó széruminata csoporthban a legfratalabab beteg 24 éves volt. Megfigyelhető a korcsoportonkénti megoszlásban az IgM oszlatyú VCA antitesteket tartalmazó széruminák kistoku emelkedése a 60 év feletti korozsályban, de ezek aránya mindattrom korozsályban emelkedetebbnél látszik más betegcsoporthokhoz képest (9,7%-12,5%). A 60 év feletti korozsályban magasabbnak látszik a szeronegativok aránya is.

Az 539 akut gastroenteritisben szenvedő betegek szérumináinak vizsgálatakor látható volt, hogy az IgM antitesteket tartalmazó széruminák aránya a 60 év feletti korozsályban jelentősen megemelkedett, míg az egész vizsgált betegcsoport átfertözöttségi aránya 90% feletti volt és a 0-5 éves korozsályban is már meghaladja az 50%-ot. A 41-60 éves korcsoporthban a szeronegativ minták aránya kissé emelkedett volt (12,3%).

Az ún. "vegyes" csoporthba sorolt 590 beteg szérumináinak kor és szerológiai csoporthok szerinti megoszlásából a korábbiakhoz hasonló megoszlás figyelhető meg. A 10 éven aluli korozsályi az esetek alacsony száma miatt összevontuk. Ebben a csoporthban az átfertözöttség aránya már a 11-20 éves korozsályban meghaladja 95%-ot.

A tünetmentes véradók és a mononucleosisos betegek csoporthjának szerológiai mintáit nem választottuk szét korcsoporthok szerinti részben a hasonló korozsályi miatt (véradók), részben az alacsony esetszám miatt (mononucleosis). Azt találtuk, hogy a klinikai alapon feltételezett mononucleosis infectiosa diagnózist az esetek 47,61 %-ában támasztotta alá az IgM oszlatyú EBV antitestek jelenléte. Feltehető, hogy a csak IgG antitestet tartalmazó minták egy részében is EBV infekció zajlott le, de az IgM már nem mutatható ki és az EBNA még nem jelen meg. A véradókból származó széruminákból csak 1 esetben észleltünk heterophili antitest pozitivitást az IgG és EBNA antitestek egyidejű jelenléte mellett. A csak IgG antitestet tartalmazó szérumináinak aránya mindkét csoporthban nagyjából egyforma volt.

Az IgM pozitívoknak bizonyított csoporthban (a mononucleosisos betegek kiterőan megeas aránya mellett) az IgM pozitív szérumináinak arányának emelkedését tapasztaltuk az alkoholos eredetű májbetegségek csoporthjában és a HBSAg hordozók körében. A különbség szignifikáns az egyéb diagnosztikus csoporthokhoz és a véradók csoporthjához képest ($P < 0,01$). A csak IgG VCA antitestet tartalmazó széruminák vonatkozásában nem állapítható meg hasonló összefüggés.

Az aktuálisan zájlo EBV infektio szerológiai jeleit mutató nem mononucleosisos betegek vizsgálata. Az 1882 beteg szerológiai vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy 123 mintában lehetett IgM oszlatyú EBV VCA antitesteket kimutatni. Ezekben a mintákban az IgM antitesteket kivül az esetek mindegyikében IgG oszlatyú VCA antitestek is jelen voltak ill. a minták egy részében EBNA antitestek is megjelentek (67 eset).

A 123 IgM pozitív esetén kivül még 30 olyan heterophili antitest-pozitív széruminát találtunk, melyben IgM már nem volt jelen - csak IgG antitest (15 eset) vagy IgG és EBNA

antitest együttesen (14 eset) így összesen 153 esetben teteleztük fel, hogy aktuálisan zájlo EBV infekció észleltünk. A 153 beteg diagnosztikának részletes vizsgálata során megállapítható, hogy az összes diagnózis több mint harmadát a HBSAg hordozók (20 eset) és alkoholos májbetegségek (33 eset) feszik ki. Az akut hepatitiszesek között 13 "A" hepatitiszes és 6 "B" hepatitiszes volt ("C"-t nem találtunk). Az akut gastroenteritisz mint felvett betegek közül 18 salmonellosis, 6 dysenterias beteg volt és 18 beteg székletből nem tudunk korokozót kimutatni. Az ún. "vegyes" csoporthba sorolt betegek köréből 39 alkalommal észleltünk aktuálisan zájlo EBV infekció, mely 23 kirtási focioport között oszlott meg.

Az 1882 mintá szerológiai csoporthok és korcsoporthok szerinti megoszlását vizsgálva azt találtuk, hogy az IgM oszlatyú EBV VCA antitestet tartalmazó széruminák aránya az idősebb korozsályban magasabb. Az emelkedés a 30 éves korozsályt követően jelentkezik. Míg a 0-30 év között az IgM antitesteket tartalmazó széruminák aránya egyenlően alacsony (2,72-4,63%), addig a 31-40 éves korozsályban ez az arány 7,38% és a 60 év felettek között 11,9%.

Összefoglalva megállapítható: az 1882 beteg egyrészi széruminájából nyert adatok analíziséval azt találtuk, hogy az EBV infekció viszonylag hamar bekövetkezik és 11-15 év között már eléri a 90%-ot, mely megfelel a korábbi hazai adatoknak (58). Idős korban (60 év feletti) az átfertözöttségi arány meghaladja a 95%-ot. Az általunk tapasztalt átfertözöttségi mintá a "feljövő" ország szintjéhez áll közel. Fontos megfigyelésnek tartjuk az IgM oszlatyú EBV VCA antitestek arányának emelkedését az idősebb korozsályban. Tekintettel arra, hogy az egyes diagnosztikus csoporthok korcsoporthok szerinti eloszlása jelentős különbséget mutatott, kiválasztottuk a jobb összehasonlíthatóság érdekében azt a korozsályt (21-60 évesek) melyhez a HBSAg hordozók és az alkoholos eredetű májbetegségben szenvedő jelenős része tartozott. Az összes vizsgált mintának csaknem a fele (921 eset) volt ide sorolható. A szerológiai minták megoszlása így is a korábbiakhoz hasonló megoszlást mutatja. Az alkoholos eredetű májbetegségben szenvedők körében és a HBSAg hordozók között egy is szignifikáns magasabb volt az IgM oszlatyú EBV VCA antitestet tartalmazó széruminák aránya ($P < 0,05$). Feltehető, hogy a HBSAg hordozók és az alkoholos eredetű májbetegségben szenvedők között észlelt nagyobb arányú EBV aktivitása utaló szerológiai minták megjelenése összefüggésbe hozható részben, az iradalmból ismert, B és T sejtis eredetű immunokárosodással, amelyet feltételezünk a HBSAg hordozók esetében, részben az alkoholfogyasztás miatt kialakult, szintén az iradalmból ismert, immundepresszióval. Ez a megfigyelés egybeesik az EBV azon tulajdonságával, hogy immundeprimáltakon az EBV fertőzés, vagy reaktiválás gyakrabban fordul elő, esetleg sikeres reinfekció is gyakoribb lehet. Hasonló megfigyelést, a HBSAg hordozók és alkoholos májbetegségben szenvedők vonatkozásában, az iradalmi adatok között nem találtunk (Prof. Epstein személyes közlése szerinti is).

Következtetések:

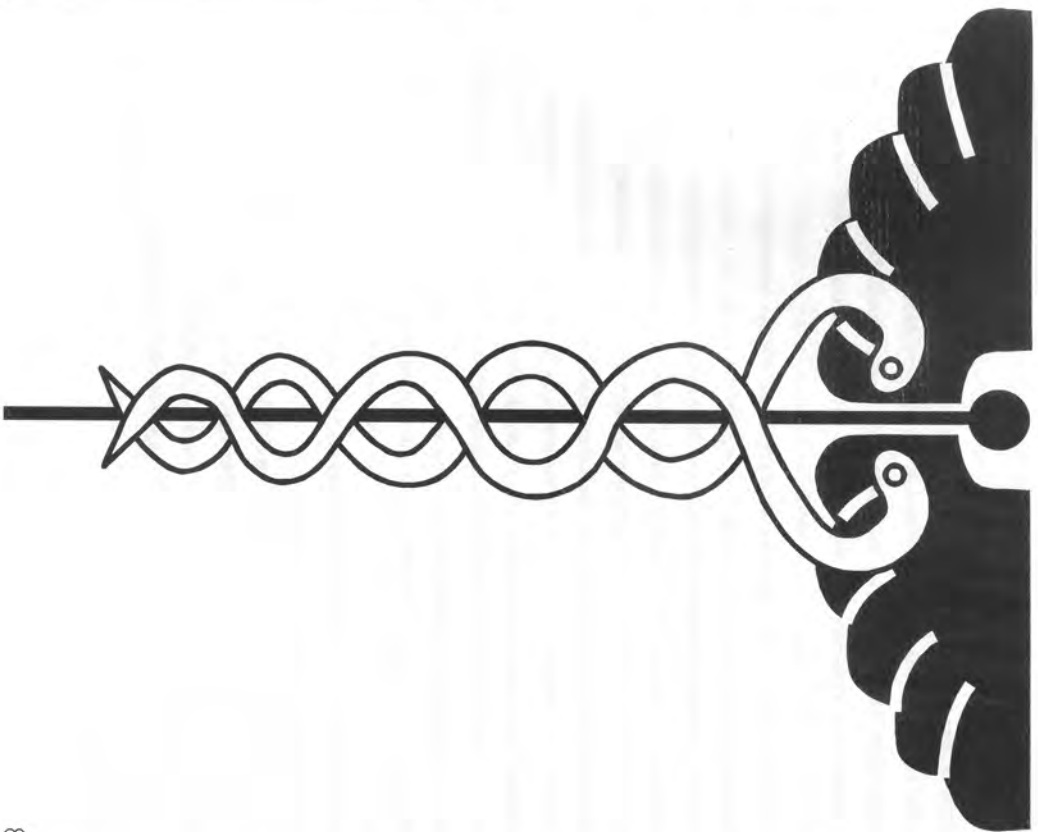
1. Az általunk észlelt nem mononucleosisos populáció (1882 eset) seroepidemiológiai vizsgálata alapján megállapítható, hogy az átfertözöttség mintá minia megfelel a korábbi hazai (21) adatoknak és a "feljövő" országokban észlelt átfertözöttségi mintáknhoz (55,57), közelebb áll, mint a feljött országokhoz (41,43). Hasonló nagyszámú vérmintából végzett seroepidemiológiai vizsgálat még nem volt.

2. A seroepidemiológiai vizsgálatok során egyértelműen igazolható volt, hogy míg az átfertözöttségi arány idősebb korra az iradalmi adatokban közölteknél hasonlóan meghaladja a 90%-ot, ugyanakkor a 30 éves korozsály felett megfigyelhető, hogy az IgM oszlatyú EBV VCA antitesteket tartalmazó széruminák aránya kistokban emelkedni kezd és a 60 éves korozsály felett már meghaladja a 11 %-ot. Ezt a jelenséget részben magyarázza csak, hogy olyan betegek sorolhatók ebbe a korcsoporthba, akik olyan betegcsoporthhoz tartoznak (alkoholos eredetű májbetégek), ahol az átlagos életkor magasabb a többi diagnosztikus csoporthoz képest.

3. Aktuális EBV fertőzésre utaló szerológiai mintákat (IgM osztályú EBV VCA jelenléte, vagy heterophl antitestek jelenléte IgG osztályú EBV VCA antitestek jelenlétével, EBNA antitestekkel együtt, vagy anélkül) HBsAg hordozók és alkoholos eredetű májbetegségek körében szignifikánsan gyakrabban lehet kimutítani, mint más diagnosztikus csoportokban. Ez a megfigyelt illeszkedik az EBV azon tulajdonságaihoz, hogy az EBV fertőzés (reinfekció, reaktiváció ^{1/1}) gyakrabban észlelhető olyan állapotokban, ahol valamilyen eredeti immungyengeségről lehet szó.

Összefoglalás:

1882 nem mononucleosissos beteg számamintájának egyszeri, Epstein-Barr vírus elleni (EBV) IgM és IgG osztályú VCA antitest és EBNA antitest vizsgálata során megállapítható, hogy a vizsgált populációt EBV átfertőzöttsége már a 11-15 éves korosztályban eléri a 90%-ot, mely a "feljődő" országok szintjéhez áll legközelebb. Az összesített eredmények és az egyes diagnosztikus csoportok adataiból kitűnik, hogy az idősebb életkorban, a 90% feletti átfertőződési arány ellenére is, magasabb az IgM osztályú EBV VCA antitestek aránya, mely akutan zajló EBV fertőzésre utal. Az egyes diagnosztikus csoportok összehasonlításából látható, hogy a HBsAg hordozók és alkoholos eredetű májbetegségek körében szignifikánsan magasabb (P<0,05) az akut EBV infekcióra utaló szerológiai markerok aránya, mint más diagnosztikus csoportok és kontroll csoport esetében. Az akut EBV infekcióra utaló szerológiai markerket tartalmazó esetek analíziséből látható, hogy ezek körében szignifikánsan nagyobb arányban vannak jelen az idősebb betegek és a HBsAg hordozók ill. alkoholos májbetegségben szenvedők. Ugyanakkor felvehető, hogy néhány esetben a fehérvér indokló tünetegyüttes háttérben az EBV infekció ritkább manifesztációja állhatott ill. együttes fertőzés történt.



Irodalom

1. Allday, M., Crawford, D.H.: Role of Epithelium in EBV Persistence and Pathogenesis of B-Cell Tumours. *Lancet*, 1988, i, 855-857.
2. Anagnostopoulos, I., Hummel, M., Kreschel, C. és mtsai.: Morphology, Immunophenotype, and distribution of Latently and/or Productively Epstein-Barr Virus-Infected Cells in Acute Infectious Mononucleosis: Implications for the Interindividual Infection Route of Epstein-Barr Virus. *Blood*, 1995, 85, 744-750.
3. Andiman, W.A.: Epstein-Barr virus-associated syndromes: a critical reexamination. *Ped. Infect. Dis.*, 1984, 3, 198-203.
4. Andiman, W.A., Eastman, R., Martin, K.: Opportunistic Lymphoproliferations Associated with Epstein-Barr Viral DNA in Infants and Children with AIDS. *Lancet*, 1985, ii, 1390-1393.
5. Birk, D., Redfield, R., Tosato, G.: Defective Regulation of Epstein-Barr Virus Infection in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) or AIDS-related Disorders. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 874-879.
6. Blanche, S., Deist, F., Veber, F. és mtsai.: Treatment of Severe Epstein-Barr Virus-Induced Polyclonal B-Lymphocyte Proliferation by Anti-B-Cell Monoclonal Antibodies. *Ann Intern. Med.*, 1988, 108, 199-203.
7. Brousset, P., Schlaifer, D., Meggetto, F. és mtsai.: Persistence of the Same Viral Strain in Early and Late Relapses of Epstein-Barr Virus-Associated Hodgkin's Disease. *Blood*, 1994, 84, 2447-2451.
8. Chan, J.K., Yip, T.T., Tsang, W. és mtsai.: Detection of Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease Occurring in an Oriental Population. *Hum. Pathol.*, 1995, 26, 314-318.
9. Chang, R.S., Thompson, H., Pomeratz, S.: Epstein-Barr Virus Infection in Human Homosexual Men with Chronic Persistent Generalised Lymphadenopathy. *J. Inf. Dis.*, 1985, 151, 459-463.
10. Cheeseman, H.S., Sullivan, J.L., Bretler, D.B., és mtsai.: Analysis of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Antibody Responses. *JAMA*, 1984, 252, 83-85.
11. Cheeseman, S.H.: Infectious Mononucleosis. *Seminars in Hematology*, 1988, 25, 261-268.
12. Cinque, P., Brytting, M., Vago, L. és mtsai.: Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet*, 1993, 342, 398-401.
13. Crawford, D.H., Rickinson, A.B., Finerty, S. és mtsai.: Epstein-Barr (EB) Virus Genome-containing, EB Nuclear Antigen-negative B-lymphocyte Populations in Blood in Acute Infectious Mononucleosis. *J. Gen. Virol.*, 1978, 38, 449-460.
14. Editorial: The DNA Sequence of Epstein-Barr Virus. *Lancet*, 1984 ii, 327-328.
15. Editorial: EBV and the Uterine Cervix. *Lancet*, 1986, ii, 1134-1135.
16. Editorial: Epstein-Barr Virus Silver Anniversary. *Lancet*, 1989, i, 1171-1173.
17. Einhorn, L., Steiniz, M., Zefenof, E. és mtsai.: Epstein-Barr Virus (EBV) Receptors, and EBV Infectibility of Different Lymphocyte Fractions of Human Peripheral Blood II. *Cell. Immunol.*, 1978, 35, 43-58.
18. Epstein, M.A., Ashong, B.A., Barr, Y.M.: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*, 1964, i, 702-705.
19. Fleischer, G., Henle, W., Henle, G.: Primary infection with Epstein-Barr Virus in Infants in the United States: Clinical and Serologic Observations. *J. Infect. Dis.*, 1979, 139, 553-558.
20. Forman, S.J., Sullivan, J.L., Wright, C. és mtsai.: Epstein-Barr -Virus Related Malignant B Cell Lymphoplasmaeytic Lymphoma Following Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Aplastic Anemia. *Transplantation*, 1987, 44, 244-249.
21. Gergely, L., Czeglédy, J., Váczi, L. és mtsai.: Studies on the presence of antibodies to EB virus and other herpesviruses in normal children and in infectious mononucleosis. *Acta microbiol. Acad. Sci. Hung.*, 1975, 22, 75-82.
22. Gervais, F., Willis, A., Leyritz, A. és mtsai.: Relative lack of Epstein-Barr Virus (EBV) receptors on B cells from persistently EBV seronegative adults. *J. Immunol.*, 1981, 126, 897-900.
23. Grasser, F.A., Murray, Kremmer, E. és mtsai.: Monoclonal Antibodies Directed against the Epstein-Barr Virus-Encoded Nuclear Antigen 1 (EBNA 1): Immunohistologic Detection of EBNA 1 in the Malignant Cells of Hodgkin's Disease. *Blood*, 1994, 84, 3792-3798.
24. Grintson, H., Purtillo, D.T.: Epstein-Barr Virus Infections in Males with the X-linked Lymphoproliferative Syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 106, 538-545.
25. Gruffman, S.: Discussion of Epidemiologic Studies Assessing the Role of the Epstein-Barr Virus in Hodgkin's Disease. *Yale J. Biol. Med.*, 1987, 60, 329-332.
26. Hanto, D.W., Frizzera, G., Gajl-Peczalska, K. és mtsai.: Epstein-Barr Virus, Immunodeficiency and B-Cell Lymphoproliferation. *Transplantation*, 1985, 39, 461-472.
27. Harada, M., Saitenji, T., Takaki, K., és mtsai.: IgM Antibodies to Epstein-Barr Virus-Associated Membrane Antigen in Sera of Infectious Mononucleosis Patients. *Microbiol. Immunol.*, 1980, 24, 123-132.

28. Henle, G., Henle, W., Diehl, V.: Relation of Burkitt's tumor associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 1968, 59, 94-101.
29. Henle, W., Henle, G.: Epstein-Barr Virus-Related Serology in Hodgkin's disease. *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 1973, 36, 79-84.
30. Henle, W., Henle, G., Horwitz, Ch.A.: Epstein-Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. *Hum. Pathology*, 1974, 5, 551-565.
31. Hillebrand, G., Castro, L.A., Schleibner, S. és mtsai.: Chronic Epstein-Barr Virus Reactivation After Renal Transplantation: Immunosuppression With Cyclosporin Versus Azathioprine. *Transplantation Proceedings*, 1987, XIX, 2179-2180.
32. Ho, M., Jaffe, R., Miller, G. és mtsai.: The Frequency of Epstein-Barr Virus Infection and Associated Lymphoproliferative Syndrome After Transplantation and its Manifestation in Children. *Transplantation*, 1988, 45, 719-727.
33. Hubscher, S.G., Williams, A., Davison, S.M. és mtsai.: Epstein-Barr Virus in Inflammatory Diseases of the Liver and Liver Allografts: An In Situ Hybridization Study. *Hepatology*, 1994, 20, 899-907.
34. Kieff, E., Dambaugh, T., Heller, M. és mtsai.: The Biology and Chemistry of Epstein-Barr virus. *J. Inf. Dis.*, 1982, 146, 506-517.
35. Klein, G., Klein, E.: The Changing Faces of EBV Research. *Prog. med. Virol.*, 1984, 30, 87-106.
36. Knecht, H., Brousset, P., Bachmann, E.: Latent Membrane Protein 1: A Key Oncogene in EBV-Related Carcinogenesis. *Acta Haematol.*, 1993, 90, 167-171.
37. Landau, Y., Gross, R., Sanlievich, A. és mtsai.: Presence of Infective Epstein-Barr Virus in the Urine of Patients With Infectious Mononucleosis. *J. Med. Virol.*, 1994, 44, 229-233.
38. List, A., Greco, F., Vogler, L.B.: Lymphoproliferative Diseases in Immunocompromised Hosts: The Role of Epstein-Barr Virus. *J. Clin. Oncol.*, 1987, 5, 1673-1689.
39. Miller, G.: Epstein-Barr Virus-Immortalization and Replication N. *Engl. Med.*, 1984, 310, 1255-1256.
40. Mochanko, K., Fejes, M., Brezavsek, D.M. és mtsai.: The Relation Between Epstein-Barr Virus Antibodies and Clinical Symptomatology and Immunodeficiency in patients with Hodgkin's Disease. *Cancer*, 1979, 44, 2065-2070.
41. Niederman, J.C., Evans, A.S., Subrahmanyam, L. és mtsai.: Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults. *N. Engl. J. Med.* 1970, 282, 361-365.
42. Purtillo, D.T., Zekowitz, L., Harada, S. és mtsai.: Delayed Onset of Infectious Mononucleosis Associated with Acquired Agammaglobulinemia and Red Cell Aplasia. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 180-186.
43. Sawyer, R.N., Evans, A.S., Niederman, J.C. és mtsai.: Prospective Studies of a Group of Yale University Freshmen. I. Occurrence of Infectious Mononucleosis. *J. Inf. Dis.*, 1971, 123, 263-270.
44. Schneider, K.E., Horst, C.M., Klotman, M.E.: Epstein-Barr Virus and the Elderly Host. *Rev. Inf. Dis.* 1989, 11, 64-73.
45. Sixbey, J.W., Nedrud, J.G., Raab-Traub, N.: Epstein-Barr Virus Replication in Oropharyngeal Epithelial Cells. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, 1225-1230.
46. Sixbey, J.W., Lemon, S.M., Pagano, J.P.: A Second Site for Epstein-Barr Virus Shedding: The Uterine Cervix. *Lancet*, 1986, ii, 1122-1124.
47. Straus, S., Cohen, J.I., Tosato, G. és mtsai.: Epstein-Barr Virus Infections: Biology, Pathogenesis and Management. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 118, 45-48.
48. Sumaya, C.V., Ench, Y.: Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis in Children. I. Clinical and Laboratory Findings. *Pediatrics*, 1985, 75, 1003-1010.
49. Sumaya, C., V.: Serological Testing for Epstein-Barr Virus - Developments In Interpretation. *J. Inf. Dis.*, 1985, 151, 984-998.
50. Szűcs, Gy., Ternák, G.: Epstein-Barr virus capsid antigen (VCA) kimutatása mononucleosissos beteg lymphocytá tenyésztésben. *Orv. Hetil.*, 1977, 118, 1891-1892.
51. Tatsumi, E., Harada, S., Kuszyński, C. és mtsai.: Catalogue of Epstein-Barr Virus (EBV) Receptors on Human Malignant and Non-Malignant Hematopoietic Cell Lines. *Leuk. Res.* 1985, 9, 234-238.
52. Thorley-Lawson, D.A.: Basic Virological Aspects of Epstein-Barr Virus Infection. *Semin. Hematol.*, 1988, 25, 247-260.
53. Timár, L., Koller, M. és Budai J.: Epstein-Barr -virus fertőzések gyermekkorban. *Orv. Hetil.*, 1981, 122, 871-875.
54. Trimbury, M.C., Edmond, E.: Herpesviruses. *J. Clin. Pathol.*, 1979, 32, 859-881.
55. Tsegay, E., Mengesha, B., Hansson, G. és mtsai.: Serological and demographic survey of Epstein-Barr virus infection in Ethiopia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1987, 81, 677-680.
56. Yelouf, E., Bakács, T., EINHORN, L. és mtsai.: Epstein-Barr Virus (EBV) Receptors, Complement Receptors, and EBV Infectibility of Different Lymphocyte Fractions of Human Peripheral Blood. *J. Cell. Immunol.*, 1978, 35, 34-42.
57. Venkataraman, A.R., Lenoir, G.M., John, T.J.: The seroepidemiology of Infection Due to Epstein-Barr Virus in Southern India. *J. Med. Virol.*, 1985, 15, 11-16.
58. Vonka, V., Hirsch, I.: Epstein-Barr-Virus Nuclear Antigen. *Prog. med. Virol.* 1982, 28, 145-179.

A témával kapcsolatos saját közlemények és előadások

1. Epstein-Barr vírus (EBV) antibodies in infectious mononucleosis. Szűcs Gy., Ternák G. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.* 1975. 22. 3. 343-344
2. Epstein-Barr vírus-capsid-antigén (VCA) kimutatása mononucleosisos beteg lymphocytá tenyésztésében. Szűcs Gy., Ternák G. *Orvosi Hetilap* 1977. 118. 32. 1891-1892
3. Prednisolonnal kezelt acut, infectios mononucleosisszerű tünetekkel szövődött HBsAg pozitív vírushepatitis. Ternák G., Márton E., Barna K., Brasch Gy., Litter I. *Orvosi Hetilap* 1978. 119. 18. 1103-1105
4. Klinikai laboratóriumi és serológiai megfigyelések mononucleosis infectiosában. Ternák G., Szűcs Gy., Nemes Zs., Horváth Gy. *Orvosi Hetilap* 1981. 122. 10. 569-575
5. Epstein-Barr vírus (EBV) serológiai vizsgálatok chronicus lymphoid leukemiában. Balikó Z., Új M., Tomoczky J., Ternák G. *Magyar belorv. Arch.* 1986. 39. 4. 209-212
6. Epstein-Barr-vírus markerek szeroepidemiológiai vizsgálata infektológiai osztály nem mononucleosisos beteganyagában. Ternák G. és mtsai *Orvosi Hetilap* 1995. 136. 50. 2727-2730
7. Az Epstein-Barr vírus (EBV) aktivitásának serológiai jelei akut vírus hepatitiszben, tünetmentes HBsA hordozókban és alkoholos eredetű májbetegségekben. Ternák G. és mtsai *Orvosi Hetilap* 1996. 137. 851-855
8. Az Epstein-Barr vírus (EBV) aktivitásának serológiai jelei HBsAg hordozókban. Ternák G., Liszitz M., Új Mária, Szűcs György *Transzfúzió*, 1996. 26. 9-15.
9. Aktualisan zajló Epstein-Barr vírusinfekció serológiai jelei különböző, nem mononucleosisos betegekben. Ternák G. és mtsai *Orvosi Hetilap* 1996. 137. 1633-1636.
10. The serological signs of the Epstein-Barr Virus (EBV) activity in the elderly. Ternák G. és mtsai. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica (Közlése elfogadva)*
11. Serological signs of the Epstein-Barr Virus (EBV) activity in different diseases compared to control groups. Ternák G., Új, M., Szűcs, Gy. *International Journal of Infectious Diseases (közlése benyújtva)*

Előadások:

12. Epstein-Barr vírus ellenes antitestek kimutatása

Szűcs Gy., Ternák G.
Immunológiai Társaság Vándorgyűlése,
Pécs, 1973 nov. 1-3

13. Cytomegalia vírusinfekcióval szövődött vírushepatitis. Ternák G., Márton E., Barna K., Szűcs Gy., Litter I. *Belgyógyász Vándorgyűlés Szekszárd*, 1974. jún. 13-15.
14. Epstein-Barr vírus (EBV) antibodies in infections mononucleosis. Szűcs Gy., Ternák G. *Annual Meeting of the Hungarian Society of Microbiology Szeged* 1974
15. Tünetmentes HBsAg pozitív viraemiákban észlelt májfunkciós és májszöveti elváltozások. Ternák G., Kolumbusz L., Balogh L., Szemes F., Babi I. *Délmagyarországi Belgyógyász Vándorgyűlés Baja*, 1985. apr. 25-26
16. Epstein-Barr vírusinfekció aktivitás jelei nem mononucleosisos beteganyagban. Ternák G. *Magyar Infektológus Társaság Vándorgyűlése, Szolnok*, 1985. szept. 20-21.
17. Epstein-Barr vírus aktivitás gyakorisága májbetegségekben. Ternák G. *Hepatológiai napok Szekesfehértván*, 1985. nov. 16.
18. Tünetmentes HBsAg hordozók májfunkciós és májszöveti vizsgálatának eredményei. Ternák G., Kolumbusz L., Balogh J., Babi S., Szemes F. *Magyar Gastroenterológiai Társaság 28. Nagygyűlés Bálatonaliga* 1986
19. Chronicus EBV infektio jelentosege egy eset ismertetese kapcsán. Ternák G. *Infektológus Vándorgyűlés Szekszárd*, 1988. szeptember 9-10.
20. EBV aktivitásának jelei nem mononucleosisos betegekben. Ternák Gábor, Almási István *A Magyar Infektológiai Társaság Vándorgyűlése Zalaegerszeg*, 1995. október

Saját vizsgálatok.....	2. oldal
Eredmények.....	4. oldal
Következtetések.....	6. oldal
Összefoglalás.....	7. oldal
Irodalomjegyzék.....	8. oldal
Saját közlemények.....	13. oldal

Dr. Ternák Gábor osztályvezető főorvos
Baranya Megyei Kórház Infektológia Osztálya
7623 Pécs, Rákóczi u 2.

A PhD védés ideje 1996 május 13.

10h 30-kor

Helye: POTF Elméleti tömb, I.sz.

tanterem

Pécs, Szigeti u 12.

Magyar Könyvtár
Pécs, Szigeti u 12
Bibliográfiai Osztály
S. J. KÖNYVÉRTÉKELÉS