

Baranya megyei szennyvizek virológiai vizsgálata

Ph.D. tézis

Meleg Edina

Programvezető: Prof. Dr. Emőd Levente
(Bakteriális fertőzések molekuláris pathogenezise)

Témavezető: Dr. Szűcs György
(Virális gasztroenteritiszek molekuláris epidemiológiai vizsgálata)

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet

2007

BEVEZETÉS

A WHO szakértői bizottsága szerint a vízszükséglet 1900 és 1990 között hatszorosára nőtt. Ez kétszer több a népességnövekedésnél, vagyis a vízigény 30 évenként megduplázódik. Ugyanakkor közvetlenül ivóvíz-kitermelésre a Földön fellelhető vizek csupán 0,3%-a alkalmas. Az ivóvízkészletet azonban nemcsak a felszíni és felszín alatti vizek tarthatatlan kitermelése fenyegeti, hanem a háztartási, ipari és mezőgazdasági szennyeződések, hulladékok is, amelyek kezelés nélkül ömlenek a folyókba és patakokba. Jelentős a vízkészletek biológiai pollúciója, ezen belül a virális szennyeződés is. A számos emberi betegséggel (pl. gasztroenteritiszek, okuláris, respiratorikus fertőzések, hepatitisz, miokarditisz, neurológiai megbetegedések) összefüggésbe hozható – és főleg enterálisan ürülő – vírusok többsége nagy mennyiségben távozik a szervezetből, és a kommunális szennyvizekben felhalmozódik. Számos vírust, köztük az enterovírusokat, a hepatitis A és E vírusokat, a calicivírusokat, a rotavírusokat és az enterális adenovírusokat az elmúlt néhány évtizedben sikerült különböző eredetű vizekből kimutatni. A szennyvízben lévő vírusok kontaminálhatják az ivóvizet, a természetes vizeket (tavak, folyók), az üdülési vagy szórakozási célú vízterületeket, de az öntözésre használt vizeket is, és így potenciális népegészségügyi kockázatot jelentenek. A tengeri állatokban (kagylófélékben) akkumulálódva pedig újabb fertőzések kiindulópontjai lehetnek. A vízzel (és élelmiszerrel) terjedő vírusok a legrezisztensebb vírusok közé tartoznak; a különböző fizikai és kémiai tényezőkkel szemben nagyfokú ellenálló képességet mutatnak. A mai szennyvízkezelési és fertőtlenítési eljárások pedig nem elég hatékonyak a vírusok eltávolítására, ami miatt az elfolyó szennyvízzel vírusok távoznak az élővizekbe, ahol fertőzőképességüket hosszú ideig megőrizhetik.

A vizek fekális szennyezésének jelzésére szolgáló standard indikátor szervezetek: fekális coliformok, fekális streptococcusok, anaerob bakteriális indikátorok (elsősorban a clostridiumok és a bifidobaktériumok), valamint bakteriofágok hiányosságaira számos tanulmányban rávilágítottak már, amely maga után vonta az ezen organizmusokon alapuló vízminőségi mutatók újragondolását. Néhány ma használatos indikátor sokkal érzékenyebb vagy éppen rezisztensebb (pl. baktérium spóra) a környezeti stresszel és a fertőtlenítéssel szemben, mint a vírusok. Így a hagyományos vízminősítési eljárásokkal kapott negatív eredmény a biztonság hibás érzetét keltheti. Ezért merült fel az a gondolat, hogy az „ideális” indikátor maga a vírus lenne.

A szennyvíztelepek kommunális és ipari szennyvizeket kezelnek, így a szennyvizek vírustartalma a közösségben cirkuláló vírusok megfelelő indikátora lehet. Amíg a virális

ágensek kimutatásához ivóvíz vagy fürdővíz esetén nagy kiindulási vízmennyiségre van szükség, addig szennyvíznél – a magasabb vírus-koncentrációnak köszönhetően – kisebb volumen is elegendő. Mégis a vízben előforduló vírusok azonosítása hatékony koncentrálási és megfelelő vírus kimutatási eljárások nélkül nehézkes, és az esetek döntő többségében sikertelen is.

Bár számos hazai és külföldi vizsgálat kimutatta a vírusok szennyvízben, felszíni- és ivóvízben való előfordulását, mégsem létezik általánosan elfogadott és alkalmazható módszer ezeknek a mikroorganizmusoknak a környezeti vizekből való kimutatására. Napjainkig öt alapvető tisztítási-koncentrálási technika alakult ki: a kétfázisú szeparálás, a kicsapás, az ultraszűrés, az ultracentrifugálás és az adszorpció-elúció módszere. Ezek közül az egyik legnépszerűbb az adszorpció-elúciós eljárás pozitív, illetve negatív töltésű szűrők alkalmazásával, de meglehetősen drága, és elsősorban nagy volumenű vizekből történő víruskimutatásra alkalmas. Ettől jóval szélesebb körben használják – a szennyvízvizsgálatoknál is szívesen alkalmazott – polimer kétfázisú szeparálási technikát.

Magának a vírusnak a kimutatására is több eljárás létezik. A hagyományos víruskimutatást a sejt kultúrában történő izolálás jelenti. Azonban a szennyvízben található vírusok többsége nehezen, vagy egyáltalán nem szaporítható szövetkultúrában. Ráadásul, a szennyvízben lévő bakteriális kontamináció még nehezebbé teszi a sejt kultúrában történő vírus szaporítást. Ezért napjainkban a molekuláris technikák jelentik a környezeti mintákból történő víruskimutatás legérzékenyebb és legspecifikusabb alternatíváját.

CÉLKITŰZÉSEK

Napjainkban a víz- és élelmiszer eredetű járványokkal kapcsolatban a környezeti virológia világszerte egyre többet hallat magáról. Ugyanakkor a környezeti virológia az elmúlt 20 évben „néma” terület volt hazánkban. Mivel azonban az elmúlt két évtizedben újabb és újabb enterálisan ürülő vírusokat ismertünk meg, új módszerek honosodtak meg a vizekbe kerülő vírusok koncentrálására, és a molekuláris virológiai módszerek elterjedése jelentősen megnövelte a víruskimutatás lehetőségét, szükségesnek éreztük, hogy hazánkban újraindítsuk a víz-virológiai vizsgálatokat, kezdetben szennyvizek vizsgálatával.

Célul tűztük ki:

- gyors, megbízható, hatékony és reprodukálható koncentrálási és direkt molekuláris kimutatási módszer adaptálását, fejlesztését,
- a közegészségügyi szempontból jelentős, és a dunántúli régió szennyvizeiben cirkuláló

enterális vírusok (humán astrovírusok, humán rotavírusok, humán calicivírusok, humán adenovírusok) kimutatását,

- a szennyvízmintákban talált különböző vírusok molekuláris szintű jellemzését.
- Meg akartuk tudni, hogy vajon a kórházban ápolat gyermekek körében megfigyelt gastroenteritiszes esetek száma jól mutatja-e az említett vírusok valódi szerepét a populációban, vagy csupán a fertőzések bizonyos hányadát észlelik az orvosok.
- Tisztázni kívántuk, hogy a fekális coliformok és az általunk kimutatott vírusok, mint fekális szennyező ágensek között létezik-e a korreláció.
- Tanulmányozni kívántuk a szennyvíztisztítási hatékonyságot a vizsgált vírusok eliminálásának képessége szempontjából.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Szennyvízminták: A mintagyűjtés helyszíne, valamint a minta típusa alapján vizsgálati időszakunkat három periódusra osztottuk. Az első ciklusban (2004. április és november között) 35 nyers (tisztítatlan) szennyvízmintát vizsgáltunk Baranya megye 22 szennyvíztelepéről. A második ciklusban (2004. november és 2005. november között) 4 szennyvíztisztító telepről 36 nyers és tisztított szennyvízminta-párban kerestük a vírusokat. Végül vizsgálataink 3. periódusában, 2005. november és 2006. augusztus között, Baranya megye 3 szennyvíztisztító telepéről újabb 12 nyers-tisztított mintapár vizsgálata történt meg.

Koncentráció, virális nukleinsav kivonása: A koncentráció módszer alapját Minor és mtsai. (1985) által korábban leírt nátrium-klorid–polietilén-glikol eljárás képezte. A virális nukleinsav kivonására pedig a Boom és mtsai. (1990) által publikált guanidin-tiocianát-silica módszert használtuk kisebb módosítással.

Reverz transzkripció-polimeráz láncreakció (RT-PCR): A vírusokat standard RT-PCR, PCR, „semi-nested” PCR, vagy SYBR Green alapú valós idejű (real-time) RT-PCR módszerrel mutattuk ki.

Szekvencia vizsgálat és filogenetikai analízis: Az RT-PCR specificitását a reakcióból származó ampliconok nukleotid szekvencia meghatározásával és filogenetikai analízisével ellenőriztük. A filogenetikai analízishez a GenBank-ban fellelhető szekvenciákat használtuk referenciaként. A „nyers” szekvenciákat a GeneDoc programmal szerkesztettük, és a filogenetikai kapcsolatot az illesztett szekvenciák alapján a MEGA v 2.1 programmal készítettük Neighbor-Joining algoritmus és Kimura 2 szubsztitúciós modellel, 1000 összehasonlítást végezve.

Belső kontroll: Az inhibitorok jelenlétének/hiányának igazolására egy módosított rövid virális nukleinsav szekvenciát mértünk a minták egy részéhez.

EREDMÉNYEK

- Egy gyors, gazdaságos és hatékony koncentrálni módszer kidolgozásához, illetve a szennyvizekből való víruskimutatási kísérletekhez a humán astrovírust (HAstV) alkalmaztuk modellvírusként. A NaCl-polietilén-glicol koncentrálni módszerrel, valamint a Boom és mtsai. által leírt virális nukleinsav extrakcióval 80%-ban nyertük vissza a vízmintákhoz kívülről beadott („spiked”) HAstV-t; ezzel igazolva, hogy módszerünk mind érzékenységében, mind fajlagosságában alkalmazható.
- A közegészségügyi szempontból fontos astro-, rota-, calici- és enterális adenovírusok kimutatására végzett vizsgálatok során az alábbi eredmények születtek:

Az első vizsgálati időszakban 35 nyers szennyvízmintából 15 esetben (43%) tudtunk HAstV-t kimutatni.

A vizsgálat második és harmadik periódusában 2004. november és 2006. augusztus között összesen 48 nyers és tisztított szennyvízminta-párt vizsgáltunk 4 Baranya megyei szennyvíztelepről. Ebben az időszakban humán astrovírusokat 52,5%-ban, A és C csoportú rotavírusokat (RV-A, RV-C) 54,6%, illetve 97,9%-ban, míg humán calicivírusokat (HuCV) 34,2%-ban találtunk, adenovírusokat (AdV) pedig 90,9%-ban sikerült kimutatnunk.

Kilenc olyan mintapárt találtunk, amelyekben csak a mintapárok tisztított fele tartalmazott vírust. Ennek egyik lehetséges oka, hogy a tisztított minta nem a vizsgált nyers minta valódi párját képezte, mivel a nyers, illetve a tisztított minták gyűjtése ugyanazon a napon, ugyanabban az órában történt a szennyvíztelepek be- és kifolyó pontjain.

A HAstV, RV-A, HuCV és HAdV környezeti mintákban lévő szezonális eloszlása megfelelt a klinikai minták elemzése során általánosan elfogadott halmozódásnak.

A humán RV-C törzsek elsősorban az egyik telepen fordultak elő, és főként 2005. első hat hónapjában cirkuláltak, majd azokat sertés törzsek váltották fel. Az állati törzsek a vizsgált időszak alatt nem mutattak évszakos eloszlást. Érdekes módon 2006-ban nem találtunk humán törzseket, és az állati vírusok közül is inkább a szarvasmarha törzsek domináltak.

- Az első vizsgálati időszakban a PCR-t követő szekvencia analízissel a korábban klinikai minták vizsgálatából Magyarországon kapott HAstV eredményekhez hasonlóan szennyvizekben is a HAstV 1-es típusának dominanciáját figyeltük meg. Egy mintában 2-es típusú HAstV-t is azonosítottunk Magyarországon első alkalommal.

A 2. és 3. vizsgálati időszakban a szekvencia vizsgálatok során a HAstV 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és 8-as típusát sikerült azonosítani, amely igazolja, hogy egyszerre több genotípus van jelen a lakosságban.

Négy vízminta (8,7%) tartalmazott HAstV-1 típust, 5 minta HAstV-2 típust (10,87%), 2 minta HAstV-3 típust (4,35%), 13 minta HAstV-4 típust (28,26%), 2 minta HAstV-5 típust (4,35%), 11 mintában (23,91%) pedig HAstV-8 típust azonosítottunk.

A C csoportú rotavírusok real-time PCR vizsgálatával összesen a nyers mintákban 12 humán, 15 szarvasmarha és 17 sertés törzset azonosítottunk.

Az első vizsgálati időszakban a filogenetikai analízist az általunk talált 11 környezeti törzs, referencia-, valamint klinikai mintákból kimutatott HAstV szekvenciák bevonásával végeztük el. A filogenetikai analízis alapján a környezeti mintákban talált HAstV-1 törzsek a klinikai mintákból izolált megfelelő magyar HAstV törzsekkel együtt rendeződtek csoportba, de azoktól egyértelműen elkülönültek. Az egyetlen talált HAstV-2 vírus genetikailag Mexikóból és Dél-Afrikából származó törzsekhez állt a legközelebb.

A 2. és 3. periódusban vizsgált mintákban az 1-es és a 8-as típusok leginkább a korábban klinikai mintákból kimutatott magyarországi HAstV törzsek szekvenciáival mutattak hasonlóságot. A 2-es típusok genetikailag Mexikóból származó törzsekhez álltak a legközelebb. A 3-as típusú HAstV-ok egyiptomi szekvenciákkal voltak rokonok. A 4-es típusok Németországban (Drezda) kimutatott vírusokhoz hasonlítottak, és a filogenetikai fán 2 jól elkülöníthető csoportba (4a és 4b) rendeződtek. A HAstV-5 típusok norvégiai szekvenciákhoz álltak a legközelebb.

A szekvenált A csoportú rotavírusoknak három különböző genocsoportját azonosítottuk. Az egyetlen talált AU-1-szerű törzs valószínűleg macska eredetű volt, és feltehetőleg zoonózis révén került át emberbe. Két minta sertés törzset tartalmazott.

7 calicivírus szekvenciát tudtunk filogenetikai módszerrel elemezni. Az I. genocsoportba 3, a II-ba 4 szekvencia tartozott. A szennyvízből kimutatott törzsek azonban minden esetben elkülönültek a referencia szekvenciáktól.

- Környezeti minták vizsgálata alapján a Baranya megyei populációban az adenovírusok jelenléte mondható leggyakoribbnak a vizsgált populáció körében (~91%), ezt követi a humán astrovírusok és az A csoportú rotavírusok előfordulása (~53-54%), legkevésbé gyakori vírusnak a humán calicivírust találtuk (~34%). Ezeket az adatokat összevetve azonos időszakban klinikai minták vizsgálata során nyert vírus-előfordulási értékekkel megállapítottuk, hogy a szennyvízben talált vírusok magasabb arányban vannak jelen a populációban, mint ahogy azt a klinikai minták vizsgálatából feltételezni lehetett (pl. a HAstV előfordulása klinikai anyagban csak 1,6% volt a vizsgált időszakban). Ebből arra következtettünk, hogy a Baranya megyei populációban jelentős a tünetszegény vagy tünetmentes vírusfertőzések száma.
- Vizsgálataink azt is alátámasztották, hogy a vírusok és jelenleg a fekális eredetű szennyezés indikátoraiként elfogadott fekális coliformok száma között az összefüggés hiányzik. Sajnos ilyen irányú bakteriológiai vizsgálatok csupán a vírusokra megvizsgált minták közel 7%-ánál történtek, ezért eredményeink az adott időszakra nézve nem reprezentatívak. A mintákból végzett rutin kémiai tesztek eredményeként kapott kémiai paraméterek és ionok az egyes mintáknál nem mutattak különbségeket.
- Az eredmények nem teszik lehetővé a tisztítási hatékonyság egyértelmű meghatározását, hiszen 15 esetben csak a vizsgált mintapár tisztított fele bizonyult pozitívnak, de a nyers minta nem. Informatívabb adatokat a C csoportú rotavírusok mennyiségi vizsgálatával kaptunk. A kvantitatív vizsgálatok eredménye szerint a tisztítási hatékonyság a telepek között 60 és 97% között változott. Ezzel szemben az általánosan elfogadott – baktériumszám csökkenésen alapuló – tisztítási hatékonyság mind a négy tisztítási technológia esetén azonos volt (99,5%).

Kísérleteink alapján valószínűnek látszik, hogy a vizsgált telepek által alkalmazott kezelési eljárásokkal szemben az adenovírusok a legellenállóbbak, kicsit érzékenyebbek a C csoportú rotavírusok, amit a humán astrovírusok, majd az A csoportú rotavírusok követnek. Legérzékenyebbek a humán calicivírusok bizonyultak.

A vizsgálatunkban használt molekuláris technika kétségtelen hátránya, hogy nem tudtunk a fertőző és a nem fertőző vírusok között különbséget tenni.

ÖSSZEFOGLALÁS, AZ ÚJ EREDMÉNYEK BEMUTATÁSA

Húsz év után sikerült újra hazánkban víz-virológiai vizsgálatokat végezni, és az alkalmazott módszerekkel igazolni, hogy az újonnan megismert enterális vírusok is

kimutathatók a szennyvízből. Előzetes eredményeink alapján megfogalmazható, hogy ezek a vírusok a legtöbb esetben tünetmentes, vagy enyhe tüneteket okozó infekciókból ürülnek a környezetbe, genetikailag heterogén populációt képeznek, és a kezelt szennyvizekben még az alkalmazott szennyvíztisztítási eljárások után is jelen lehetnek. Kimondható, hogy a jelenleg alkalmazott biológiai vízszennyezettségi indikátorok nem alkalmasak a vírus-kontamináció jelzésére, továbbá leginkább az adenovírusok jöhetnek szóba a vizek vírustartalmának jelzésére.

Vizsgálatainkkal, reményeink szerint, újraindulhatnak hazánkban a víz-virológiai, környezet-virológiai kutatások, elősegítve környezetünk vírus-szennyezettségének jobb megismerését, és e szennyezettség csökkentéséhez szükséges intézkedések megalapozását.

A célkitűzések tükrében a következő új felismerések születtek:

- Magyarországon sikerült újraindítani a szennyvízből történő víruskimutatásokat.
- Egy gyors, hatékony, megbízható koncentrálni és direkt molekuláris kimutatási módszert sikerült adaptálni és optimalizálni, amely a szennyvízből történő víruskimutatást lehetővé teszi.
- Hazánkban első alkalommal használtunk molekuláris módszereket szennyvízből történő víruskimutatásra.
- Első alkalommal vizsgáltunk Magyarországon nyers-tisztított szennyvízminta párokat.
- Első alkalommal mutattunk ki astrovírusokat, rotavírusokat, adenovírusokat és calicivírusokat környezeti mintákból Magyarországon.
- Megállapítottuk, hogy a kórházi előfordulásnál minden valószínűség szerint magasabb arányban vannak jelen az astro-, rota-, calici- és adenovírusok a vizsgált populációban. Ebből arra következtettünk, hogy jelentős a tünetszegény, vagy tünetmentes fertőzések száma, tehát a hasmenéses esetek nem tükrözik a vizsgált vírusoknak a populációban betöltött valódi szerepét, s csupán a fertőzések bizonyos hányada észlelt az orvosok által.
- A polimeráz láncreakciót gátló inhibitorok jelenlétének kimutatására egy belső virális nukleinsav kontrollt alkottunk meg.
- Bizonyítottuk, hogy a víruskimutatásra optimalizált rendszerünk hatékonyan távolítja el az inhibitorokat a szennyvízmintákból.
- Alátámasztottuk, hogy a vírusok és jelenleg a fekális eredetű szennyezés indikátorai (fekális coliformok száma) között nincs összefüggés. Bizonyítottuk, hogy a vírusok

jelentős része a coliform vagy más enteropatogén baktériumoknál ellenállóbb a víztisztítási eljárásokkal szemben. Ezért a rutin vízminősítéssel kifogásmentesnek ítélt vizek is tartalmazhatnak enterális vírusokat.

- A szennyvíztisztítási hatékonyság pontosan nem volt meghatározható, hiszen több mintapárnál csupán a tisztított minta bizonyult pozitívnek egy adott vírusra. Mégis alátámasztottuk, hogy – hasonlóan a külföldön végzett tanulmányok eredményeihez – a mai szennyvízkezelési és fertőtlenítési eljárások hazánkban sem elég hatékonyak a vírusok szennyvízből való eltávolítására.
- Első alkalommal végeztünk molekuláris módszerekkel mennyiségi vizsgálatokat. Ennek eredményei arra engednek következtetni, hogy a magyarországi szennyvizek az enterális vírusfertőzések lehetséges forrásai lehetnek.
- Megállapítottuk, hogy a szennyvizekben kimutatott vírustörzsek genotípusa eltér a klinikai mintákban talált törzsekétől. Ebből arra következtettünk, hogy a szennyvízben talált törzsek talán a klinikailag tünetszegény esetekből kerülnek ki, vagy esetleg az egyéb típusoknál ellenállóbbak a különböző környezeti faktorokkal szemben.
- Megállapítottuk, hogy egyszerre több HAstV, RV-A, RV-C, illetve HuCV genotípus volt jelen a Baranya megyei lakosságban a vizsgált időszakban.
- Hazánkban először sikerült 2-es típusú astrovírust azonosítani.
- Megállapítottuk, hogy a vizsgált vírusok szezonális eloszlása jól tükrözte a járványok, illetve a klinikai esetek számának halmozódását.
- Sikerült állati törzseket is azonosítani, illetve hazánkban először vetettük fel a C csoportú rotavírusok esetében a zoonózis lehetséges szerepét a fertőzés terjedésében.
- Eredményeink alapján kijelenthető, hogy a vizsgált vírusok endémiásan fordulnak elő Baranya megyében.

PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

A disszertáció alapját képező közlemények

➤ *Előadások, poszterek*

- **Meleg, E.,** Jakab, F., Kocsis, B., Bányai, K., Melegh, B., Szűcs, Gy.: Humán astrovírusok első kimutatása szennyvízmintákból Magyarországon. (*Előadás, Semmelweis Egyetem Doktori Iskola PhD Tudományos Napok 2005, április; Budapest*)

- **Meleg, E.**, Jakab, F., Kocsis, B., Bányai, K., Melegh, B., Szűcs, Gy.: Humán astrovírusok első kimutatása nyers szennyvízből Magyarországon. (*Előadás, Népegészségügyi Tudományos Társaság XV. Nagygyűlése 2006; Siófok*)
- **Meleg, E.**, Jakab, F., Kocsis, B., Bányai, K., Bogdán, Á., Szűcs, Gy.: Baranya megyei szennyvizek virológiai vizsgálata. (*Előadás, Magyar Mikrobiológiai Társaság 2006. évi Nagygyűlése, 2006. október; Keszthely*)
- **Meleg, E.**, Jakab, F., Kocsis, B., Bányai, K., Melegh, B., Szűcs, Gy.: First detection of human astroviruses in raw sewage samples in Baranya County, Hungary. (*Poszter, 1st Central European Forum for Microbiology, 2005, október; Keszthely*)
- **Meleg, E.**, Bányai, K., Jakab, F., Kocsis, B., Bogdán, Á., Melegh, B., Szűcs, Gy.: C csoportú rotavírusok kimutatása szennyvízből real-time PCR módszerrel Baranya megyében. (*Poszter, Magyar Mikrobiológiai Társaság 2006. évi Nagygyűlése, 2006. október; Keszthely*)
- **Meleg, E.**, Bányai, K., Szűcs, Gy.: Detection of human, porcine and bovine group C rotaviruses in the communal sewage: zoonosis or contamination? (*Poszter, II. DIVINE EVENT Meeting, 2006. szeptember; Róma*)

➤ **Előadáskivonatok**

- **Meleg, E.**, Jakab, F., Kocsis, B., Bányai, K., Melegh, B., Szűcs, Gy.: First Detection of Human Astroviruses in Raw Sewage Samples in Baranya County, Hungary. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 2005, **52(Suppl)**, 95. (*Abstract*)
- **Meleg, E.**, Jakab, F., Kocsis, B., Bányai, K., Melegh, B., Szűcs, Gy.: First Detection of Human Astroviruses in Raw Sewage Samples in Baranya County, Hungary. *Clinical Microbiology and Infection* 2006, **12 (Suppl 4): R2209**, 112. (*Abstract*)
- **Meleg, E.**, Bányai, K., Jakab, F., Kocsis, B., Bogdán, Á., Szűcs, Gy.: Detection of group C rotaviruses by real-time PCR in sewage samples in Baranya County, Hungary. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 2006, **53(3)**, 316-317. (*Abstract*)
- **Meleg, E.**, Jakab, F., Kocsis, B., Bányai, K., Bogdán, Á., Melegh, B., Szűcs, Gy.: Viral examination of sewage samples in Baranya County, Hungary. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 2006, **53(3)**, 315-316. (*Abstract*)

➤ **Cikkek**

- **Meleg, E.**, Jakab, F., Kocsis, B., Bányai, K., Melegh, B., Szűcs, Gy. (2005) Humán astrovírusok első kimutatása nyers szennyvízből Magyarországon. *Egészségtudomány* **49**,

318-327. (IF: -)

- **Meleg, E.**, Jakab, F., Kocsis, B., Bányai, K., Melegh, B., Szűcs, Gy. (2006) Human astroviruses in raw sewage samples in Hungary. *Journal of Applied Microbiology* **101**, 1123-1129. (IF: 2,127)
- **Meleg, E.**, Bányai, K., Martella, V., Jiang, B., Kocsis, B., Kisfali, P., Melegh, B., Szűcs, Gy. Detection and quantification of group C rotaviruses in the communal sewage. (közlésre benyújtva: Applied and Environmental Virology)

Egyéb közlemények

➤ *Előadások, poszterek*

- Bogdán, Á., Bányai, K., Jakab, F., **Meleg, E.**, Martella, V., Melegh, B., Szűcs, Gy.: Humán C csoportú rotavírusok kimutatása és molekuláris jellemzése Baranya megyében (*Poszter, Népegészségügyi Tudományos Társaság XV. Nagygyűlése 2006; Siófok*)

➤ *Cikkek*

- Jakab, F., **Meleg, E.**, Bányai, K., Melegh, B., Tímár, L., Péterfai, J., Szűcs, Gy. (2004) One year survey of astrovirus infection in children with gastroenteritis in a large hospital in Hungary - Occurrence and genetic analysis of astroviruses. *Journal of Medical Virology* **74**, 71-77. (IF: 2,52)
- Bányai, K., Gentsch, J. R., Schipp, R., Jakab, F., **Meleg, E.**, Mihály I., Szűcs, Gy. (2005) Dominating prevalence of P[8],G1 and P[8],G9 rotavirus strains among children admitted to hospital between 2000 and 2003 in Budapest, Hungary. *Journal of Medical Virology* **76**, 414-423. (IF: 2,52)
- Jakab, F., Péterfai, J., **Meleg, E.**, Bányai, K., Mitchell, D. K., Szűcs, Gy. (2005) Comparison of clinical characteristics between astrovirus and rotavirus infections diagnosed in 1997 to 2002 in Hungary. *Acta Paediatrica* **94**, 667-671. (IF: 1,277)
- Jakab, F., Péterfai, J., Verebély, T., **Meleg, E.**, Bányai, K., Mitchell, D. K., Szűcs, Gy. (2007) Human astrovirus infection associated with childhood intussusception. *Pediatrics International* **49**, 103-105. (IF: 0,666)
- Bányai, K., Jiang, B., Bogdán, Á., Horváth, B., Jakab, F., **Meleg, E.**, Martella, V., Magyar, L., Melegh, B., Szűcs, Gy. (2006) Prevalence and molecular characterization of human group C rotaviruses in Hungary. *Journal of Clinical Virology*, **37**, 317-322. (IF: 2,623)

Összesített impakt faktor: 11,733