

Szexuális úton terjedő betegségek, koinfekciók és vonatkozásaik a bőrgyógyászatban

Doktori értekezés

**Dr. Pónyai Katinka**

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Marschalkó Márta egyetemi tanár, az orvostudományok doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Sziller István egyetemi docens, PhD

Dr. Kopa Zsolt egyetemi docens, PhD

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Hunyadi János egyetemi tanár, az orvostudományok doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Ongrádi József egyetemi docens, PhD

Dr. Szijártó Attila egyetemi adjunktus, PhD

Budapest

2013

## Tartalomjegyzék

<b>Tartalomjegyzék.....</b>	<b>1</b>
<b>Rövidítések jegyzéke .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Bevezetés .....</b>	<b>7</b>
1.1. A nemi úton terjedő fertőzések .....	7
1.2. Új és régi rizikócsoportok .....	8
1.2.1. Klasszikus rizikócsoportok.....	8
1.2.2. Új rizikócsoportok.....	8
1.2.2.1. Pseudoanonymitás .....	8
1.2.2.2. STI koinfekciók, HIV-syphilis koinfekció .....	9
1.2.2.3. A penis volumenének megnövelése .....	10
1.3. A nemibeteg gondozás .....	10
1.3.1. A nemibeteg counselling .....	10
1.3.2. A kontaktuskutatás .....	11
1.4. A dolgozatban szereplő betegségek .....	13
1.4.1. Syphilis.....	13
1.4.1.1. A syphilis epidemiológiája.....	13
1.4.1.2. A connatalis syphilis epidemiológiája.....	14
1.4.1.3. Klinikum speciális állapotokban .....	15
1.4.1.3.1. Connatalis syphilis .....	15
1.4.1.3.2. A connatalis syphilis megelőzése.....	16
1.4.1.4. Diagnosztikus algoritmus syphilis fertőzés gyanúja esetén .....	17
1.4.1.4.1. Syphilis diagnózisának kizárása .....	17
1.4.1.4.2. A connatalis syphilis diagnózisának felállítása .....	17
1.4.1.4.3. Igazolt connatalis syphilis .....	17
1.4.1.4.4. Feltételezett connatalis syphilis.....	18
1.4.1.4.5. A neurosyphilis diagnózis felállításának algoritmus.....	18
1.4.1.5. A syphilis terápiája.....	19
1.4.1.5.1. Preventív kezelés.....	19
1.4.1.5.2. Syphilis kezelése terhesekben, és a connatalis syphilis kezelése .....	19
1.4.1.6. A syphilis gondozása.....	19
1.4.1.7. Kontaktuskutatás .....	19

1.4.1.8. Prognózis.....	20
1.4.2. HIV fertőzés.....	20
1.4.3. A syphilis és HIV koinfekció.....	20
1.4.3.1. Klinikum - HIV fertőzöttek syphilises fertőzése.....	21
1.4.3.2. Neurosyphilis .....	21
1.4.3.3. HIV fertőzöttek syphilis fertőzöttségének megállapítása.....	22
1.4.3.4. A neurosyphilis diagnózis felállításának algoritmusai HIV fertőzöttekben.....	22
1.4.3.5. Syphilis kezelése HIV fertőzöttekben.....	23
1.4.3.6. HIV fertőzöttek kezelt syphilisének gondozása .....	23
1.4.3.7. HIV és syphilis koinfekció prognózisa .....	23
1.4.4. A penis volumen növelése.....	23
1.4.4.1. A paraffinoma .....	24
<b>2. Célkitűzések.....</b>	<b>26</b>
<b>3. Betegek.....</b>	<b>27</b>
3.1. HIV és/vagy syphilis infekció és koinfekció.....	27
3.2. Syphilises gravidák és újszülötteik .....	27
3.3. Kontaktusok .....	27
3.4. Paraffinoma diagnózisával vizsgált betegek .....	27
<b>4. Módszerek.....</b>	<b>30</b>
4.1. Klinikai analízis .....	30
4.1.1. Diagnózis felállítás.....	30
4.1.2. Retrospektív klinikai anamnézis .....	30
4.1.3. Kontaktuskutatás .....	30
4.1.4. Statisztikai analízis.....	31
4.2. Laboratóriumi vizsgálatok.....	31
4.2.1. Syphilis diagnosztika.....	31
4.2.2. HIV diagnosztika.....	31
4.3. Mikrobiológiai eljárások .....	31
4.3.1. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> kimutatás.....	31
4.3.2. <i>Chlamydia trachomatis</i> kimutatás.....	32
4.3.3. <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> kimutatás.....	32
4.3.4. <i>Trichomonas vaginalis</i> kimutatás.....	32
4.3.5. Sarjadzó gomba kimutatás .....	32

4.3.6. Általános bakteriológiai tenyésztés .....	33
<b>5. Eredmények .....</b>	<b>34</b>
5.1. Eredmények a syphilis fertőzöttek vizsgálatánál ( <i>Syphilis monoinfekció - SM csoport</i> ) .....	34
5.1.1. Epidemiológiai adatok.....	34
5.1.2. Kor, nem, szexuális orientáció, és venerológiai anamnézis szerinti vizsgálatok eredménye .....	35
5.2. Eredmények HIV fertőzöttek vizsgálatánál ( <i>HIV csoport</i> ) .....	36
5.2.1. Epidemiológiai adatok.....	36
5.2.2. Kor, nem, szexuális orientáció, és venerológiai anamnézis szerinti vizsgálatok eredménye .....	38
5.3. Eredmények HIV-syphilis fertőzöttek vizsgálatánál ( <i>HIVS csoport</i> ) .....	38
5.3.1. Epidemiológiai adatok.....	38
5.3.2. Kor, nem, szexuális orientáció, és venerológiai anamnézis szerinti vizsgálatok eredménye .....	40
5.4. Eredmények syphilises gravidák és újszülötteik vizsgálatánál .....	42
5.4.1. Syphilis diagnosztizálása a terhesség alatt .....	42
5.4.2. A syphilis stádiumai a terhesség alatt.....	44
5.4.3. A terhesség kimenetele.....	44
5.5. Syphilis fertőzöttek kontaktuskutatási eredményei .....	45
5.5.1. SM és HIVS fertőzöttek kontaktuskutatási eredményei.....	45
5.5.1.1. MSM férfibeteg syphilises reinfekciója – 1. esetbemutató .....	46
5.5.2. Kontaktuskutatás eredménye syphilises gravidáknál .....	48
5.5.2.1. Terhesség alatt észlelt syphilis, rizikó csoportba tartozó nőbetegnél- 2. esetbemutató .....	50
5.5.2.2. Az elégtelen kontaktuskutatás eredménye, ill. a terhesség alatti ismételt syphilis szerológiai szűrővizsgálatok jelentősége – 3. esetbemutató .....	51
5.6. HIV hatása a syphilis fertőzésre.....	52
5.6.1. A syphilis klinikuma az <i>SM és a HIVS csoportban</i> .....	52
5.6.1.1. Az SM csoport syphilis fertőzésének klinikuma .....	52
5.6.1.2. A HIVS csoport syphilis fertőzésének klinikuma .....	53
5.6.2. A syphilis kezelés eredményessége az <i>SM és HIVS csoportokban</i> .....	54
5.7. Az életkor, nem, szexuális orientáció és venerológiai anamnézis analízise a csoportok összehasonlításával .....	54
5.7.1. Életkor .....	54

5.7.2. Nemi eloszlás .....	54
5.7.3. Nemi orientáció.....	55
5.7.4. Venerológiai anamnézis .....	56
5.8. Eredmények paraffinomás betegek vizsgálatánál .....	56
5.8.1. Életkor, szexuális orientáció, venerológiai anamnézis, motiváció.....	57
5.8.2. A beavatkozás módja, a beadott anyag mennyisége .....	58
5.8.3. Korai és késői szövődmények .....	58
5.8.4. STI szűrővizsgálatok eredménye.....	59
5.8.4.1. HIV és syphilis szűrővizsgálatok eredménye.....	59
5.8.4.2. Mikrobiológiai szűrővizsgálatok eredménye .....	59
<b>6. Megbeszélés.....</b>	<b>61</b>
6.1. Rizikó csoportok .....	61
6.1.1. Klasszikus rizikó csoportok.....	61
6.1.2. Új rizikó csoportok.....	63
6.1.2.1. Női rizikócsoportok.....	63
6.1.2.2. HIV fertőzöttség.....	64
6.1.2.3. HIV- syphilis koinfekció .....	65
6.1.2.4. A paraffinomások .....	65
6.2. A kontaktuskutatás buktatói - internethasználat és pseudoanonymitás.....	68
6.2.1. A kontaktusok elfelejtése és a pseudoanonymitás.....	70
6.3. A syphilis és a connatalis syphilis.....	71
6.3.1. Epidemiológia .....	71
6.3.1.1. A syphilis epidemiológiája.....	71
6.3.1.2. A connatalis syphilis epidemiológiája.....	71
6.3.2. A terhességi syphilis fertőzőképessége, a connatalis kialakulása .....	72
6.4. A HIV és a syphilis koinfekció kölcsönhatása.....	74
6.4.1. Epidemiológia .....	74
6.4.2. A HIV-syphilis koinfekció klinikai jelentősége .....	75
6.4.2.1. A HIV fertőzés hatása a syphilis lefolyására.....	75
6.4.2.2. A HIV fertőzés hatása a syphilis diagnózisának felállítására.....	77
6.4.2.3. A HIV fertőzés hatása a syphilis kezelés eredményességére .....	78
<b>7. Következtetések.....</b>	<b>80</b>
7.1. Új és régi rizikócsoportok .....	80

7.2. Connatalis syphilis .....	81
7.3. Kontaktuskutatás a XXI. században .....	81
7.4. A HIV-syphilis koinfekció .....	82
<b>8. Összefoglalás .....</b>	<b>83</b>
<b>9. Conclusion.....</b>	<b>84</b>
<b>10. Irodalomjegyzék.....</b>	<b>85</b>
<b>11. Saját publikációk jegyzéke .....</b>	<b>94</b>
11.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények .....	94
11.2. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények: .....	96
<b>12. Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>98</b>

## Rövidítések jegyzéke

BAP: biológiai aspecifikus pozitivitás

CS: connatalis syphilis

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay

EPINFO: Országos Epidemiológiai Központ epidemiológiai információs hetilapja

HAART: highly active anti-retroviral therapy

HIV: human immunodeficiency virus

HIVS: HIV- syphilis koinfekció

i.m.: intra muscularis

i.v.: intra vénás

MSM: men who had sex with men

P: paraffinoma

PCR: polymerase chain reaction

PGL: perzisztáló generalizált lymphadenopátia

p.o.: per os

SM: syphilis monoinfekció

STD: sexually transmitted diseases

STI: sexually transmitted infections

*T. pallidum*: *Treponema pallidum*

WHO: world health organisation

## 1. Bevezetés

### 1.1. A nemi úton terjedő fertőzések

A nemi betegségekre vonatkozó adatok világszerte igen heterogének. A főbb bakteriális és virális STI (nemi úton terjedő fertőzések, sexually transmitted infections) incidenciája világszerte 125 millióra becsült. Az Amerikai Egyesült Államokban a jelentett betegek a valós betegszámnak 50–80%-át teszik ki, ez az arány valószínűleg a fejlődő országokban még rosszabb, a hiányos szűrőrendszer, gondozás és adatkezelés miatt [1, 2].

A szexuális úton terjedő fertőzések a fejlődő országokban a fiatal férfiak körében az első tíz leggyakoribb betegség közé számítanak, míg fiatal nők esetében a második helyet érik el. A fiatal felnőttek (15–24 éves korosztály) a 25%-át képezik a szexuálisan aktív populációnak, mégis a nemi betegek körülbelül 50%-át teszik ki. [3, 4]

Az STI terjedésében szoros testi kontaktusnak, szexuális együttlétnek van szerepe (genito-genitalis, oro-genitalis, genito-analis, oro-analis), annak ellenére, hogy ezek a fertőzések vérrel, ill. egyes esetekben anyatejjel is terjednek. A korábban használt összefoglaló STD nevet (sexually transmitted diseases- nemi érintkezéssel közvetített betegségek) ma már nem használjuk, mert nem tükrözi kellőképpen a fertőzés tünetmentes, szubklinikus stádiumát, amely fontos a járvány kialakulásában [5].

A klasszikus nemi betegségek közé tartozik a syphilis, gonorrhoea, HIV és a Magyarországon egyelőre ritka, sporadikus megjelenést mutató trópusi venereás megbetegedések (lymphogranuloma venereum, ulcus molle, granuloma inguinale). Ezeken kívül közel 20 baktérium, vírus, gomba, protozoon és parazita képes nemi úton is terjedni. Közös tulajdonsága az STI kórokozóknak, hogy emberre specializáltak, érzékenyek a környezeti hatásokra (kiszáradásra, hőmérsékletváltozásra), gyakran nem specifikus tüneteket okoznak, ill. nem okoznak tüneteket, az ellenük kialakuló immunitás pedig nem elegendő a következő fertőzés kivédésére. Mivel fertőződés módja azonos, gyakori a többszörös fertőzés [5,6].

Társadalmi jelentőségüket stigmatizáló, kirekesztő mivoltuk mellett, a hosszú távú következményként kialakuló szövődményeik adják. A meddőség, méhenkívüli



terhesség, magzati károsodás jelentősége egészségügyi, járványügyi, gazdasági és népesedéspolitikai szempontból kifejezett [6,7].

## 1.2. Új és régi rizikócsoporthok

### 1.2.1. Klasszikus rizikócsoporthok

Az STI terjedése az ún. *fokozott kockázatú viselkedéssel* függ össze, ami hatványozottan növelheti a fertőzések átvitelének kockázatát. Az ún. *rizikó csoportba* tartozók nagyobb eséllyel fertőződhetnek STI-vel mint az átlagos populáció, de természetesen pusztán a rizikócsoporthba tartozás alapján nem lehet kizárni, vagy bizonyítani venereás betegség jelenlétét [5,8,9].

A nemzetközi statisztikák alapján a legfontosabb rizikó csoportot a promiszkuáló (1 éven belül több mint 4 új partner), alkalmi, vagy csoportos szexuális kapcsolatot gyakran létesítő, barrier védekezést (kondom használatot) mellőző fiatal felnőttek teszik ki. Az STI fertőzések magatartásbetegség mivoltát jelzi, hogy a pozitív venerológiai anamnézis szintén rizikó csoportot képez [5,10,11].

A legtöbb STI a homoszexuális orientációjú - MSM (men who had sex with men) populációból kerül ki [10, 11]. A prostituáltak, intravénás kábítószer élvezők és természetesen ezek partnerei szintén fokozott rizikóval rendelkeznek. Azonban nem szabad megfeledkezni a partnerek partnereiről sem, akik monogámnak hitt kapcsolatukban fertőződhetnek [11].

A nemi betegségek természetesen sem társadalmi, sem szociális osztályokat nem respektálnak. Emiatt - mai gondolkodással – túlhaladott az *1941. évi XV. törvény a házasság előtti kötelező orvosi vizsgálatról*, amelyben a középosztálybeli nők klinikai vizsgálata helyett kizárólag szerológiai vizsgálatot írtak elő, abban a tudatban, hogy tisztességes nő számára a házasság előtti nemi életnek még a feltételezése is sértő lehet [12].

### 1.2.2. Új rizikócsoporthok

#### 1.2.2.1. Pseudoanonymitás

Nemzetközi tendencia a szexuális partnerek *pseudoanonymitása* (álnév használat), ill. a partner nevének „elfelejtése”, amelyre statisztikai adatok alapján a legjobban

promiszkualók hajlamosak, újabb rizikócsoporthoz tartoznak. Ez a rizikócsoporthoz a járvány terjedése szempontjából kiemelt jelentőségű, hiszen a kontaktuskutatást lehetetlenné teszi [13, 14,15].

A legáltalánosabb ismerkedési- és egyben rizikócsoporthoz tartozó helyek: éjszakai bárók, swinger-klubok, fürdők vagy szaunák, ismert parkok, nyilvános illemhelyek a fertőzések robbanásszerű szóródását okozhatják [13]. 1999-ben gonorrhoea endémia zajlott Kanadában, Alberta városában, amelynek „gócpontja” a helybéli motel bárja volt, amelyet az index betegek előszeretettel látogattak és kapcsolataikat is innen választották. Ennek az információnak köszönhetően *De és mtsai*. 107 index gonorrhoea fertőzött esetet találtak meg, ill. további 75 beteget részesítettek preventív kezelésben [16].

Az internet rizikócsoporthoz tartozó erejét először az 1999-es San Franciscó-i syphilis járvány mutatta, amely egy homoszexuális internetes párkereső hatékonyságának volt köszönhető, és a syphilises esetszám tízszeres emelkedését okozta (1998: 41/év, 2002: 495/év) [13]. Az interneten ugyanis a hasonló érdeklődésű és szexuális beállítottságú emberek gyorsan és céltudatosan tudnak kontaktust, majd kivitelezett szexuális kapcsolatot létesíteni, legtöbbször álnéven (avatar). Ennek megfelelően az internetes párkapcsolat keresők is a legmodernebb rizikócsoporthoz sorolhatóak [10,17].

#### **1.2.2.2. STI koinfekciók, HIV-syphilis koinfekció**

Bármely STI koinfekció, nemcsak a bőr-, vagy nyálkahártya-barrier károsodással járók is növelik a HIV átvitelének valószínűségét: növelve a HIV fertőzöttek fertőzőképességét, és a nem fertőzöttek hajlamát a HIV-vel való fertőződésre [18, 19]. A *Treponema pallidum* növeli a HIV transzmissziójának valószínűségét, közvetetten, a vírus szám növelésével és a CD4 + T lymphocytaszám csökkentésével, a HIV epidémia pedig nagy valószínűség szerint befolyásolja más egyéb STI, így a syphilis terjedését is [20]. A syphilises ulcusok miatt károsodó bőr- és nyálkahártya barrier, a macrophag CCR5 koreceptor overexpresszió miatt a syphilis a HIV transzmisszióját 2-9-szeresre, a HIV-vel való fertőződés lehetőségét 2-4-szeresére növeli egyes tanulmányok szerint [21, 22, 23]. Ugyanígy a HIV által kiváltott immunszuppresszió, és az ezzel arányosan növekvő genitális ulcerációk száma megkönnyíti a syphilissel való

fertőződést [18, 19, 24]. A HIV és a syphilis fertőzés tehát rizikócsoporthoz számít az STI szempontjából [11].

### **1.2.2.3. A penis volumenének megnövelése**

A penis volumen növelését subcutan folyékony paraffin vagy vaselin implantációjával ma Magyarországon „tapasztalt” laikusok végzik saját férfi közösségeikben (pl. börtönökben, vagy baráti társaságokban), töltőanyagként főként paraffin viaszt vagy vaselinum albumot használva, amelyet 65C körüli hőmérsékleten, a folyékony halmazállapot elérése után injektálnak be, majd terítnek el a Buck fascia felett, így növelve meg a penis átmérőjét [25, 26].

A paraffinoma klinikai tünetével jelentkező betegek az STI betegségek új rizikó csoportját képezhetik, hiszen (i) a mesterséges manipuláció során az aszepszis-antiszepszis szabályainak be nem tartása, (ii) a gátlások feloldódása következtében megváltozott, felszabadult szexuális magatartás, ill. (iii) a paraffinoma kialakulásával megszűnő barrierfunkció hiánya mind az STI fertőzések statisztikailag nagyobb valószínűségét eredményezik [25,26].

## **1.3. A nemibeteg gondozás**

A gondozás egészségi ártalmakat megelőző és elhárító, az életkörülmény megjavítására irányuló szervezett társadalmi tevékenység, amelynek célja a nemi betegek fertőző forrásainak és megbetegített kontaktusainak gyors kezelésbevitelével megakadályozni a fertőzési lánc kialakulását.

A nemi betegségek elleni küzdelem, gyógyító és megelőző tevékenységre tagolódik, melyekhez szorosan kapcsolódik a gondozás munkája. Ezek a tevékenységek egymástól el nem választhatók, szorosan összefonódnak. A gyógyító, megelőző és gondozási tevékenység ugyanarra a célra irányul: a betegeket meggyógyítani, a megbetegedések számát csökkenteni, azok elterjedését korlátozni [9].

### **1.3.1. A nemibeteg counselling**

Napjainkban is nagy súlyt helyezünk, nem csak a fertőző beteg, hanem felderített szexuális partnereik érdemben történő tájékoztatására és a tanácsadásra, amelyet összefoglaló néven counsellingnek nevezünk. [6,27]. A fogalomnak pontos magyar megfelelője nincsen: egyidejűleg jelent tanácsadást is, gondozást is. A counselling

kiegészíti az egészségnevelést, és azzal együtt azt a célt szolgálja, hogy segítse az embereket saját egészségükkel és magatartásukkal kapcsolatos döntéseikben. A counselling a szexuális úton terjedő betegségek megelőzésének és kezelésének elengedhetetlen, ugyanakkor egyik legnehezebben kivitelezhető része. A szexualitással és az STI-vel kapcsolatos kérdésekről nyíltan beszélve lehetőséget teremtünk a vizsgálatra, a megfelelő diagnózis felállítására, az adekvát kezelésre, illetve az adott betegségre vonatkozó alapvető információk átadására. Megfelelő tanácsadás hiányában a betegek nem fedik fel a veszélyes viselkedési formákat, így a tünetmentes fertőzések nem kerülnek felismerésre, következésképpen kezelésre sem [9].

### 1.3.2. A kontaktuskutatás

Bármilyen fertőző betegség- és így a nemi betegségek- eredményes leküzdése a fertőzőforrások felismerésétől és adekvát kezelésétől függ [8,27]. A syphilissel, gonorrhoeával vagy HIV vírussal fertőzött beteg az 1997. évi CLIV. törvénynek 26. § (2) (c) bekezdése alapján: *köteles „megnevezni azon személyeket, akiktől a fertőző betegséget megkaphatta, illetve akiket megfertőzhetett”* [28].

A klasszikus kontaktus kutatás során az index személy, illetve az összes partner anonimitását biztosítani kell [9, 28, 29]. A fertőzőforrás felkutatása minden fertőző betegség esetén nehéz, anyag és ember igényes, azonban nemi betegségek esetén további nehézségeket okoz az, hogy a fertőzés átvitelében szinte kizárólag csak a szexuális aktus játszik szerepet, ill. hogy a betegek nagy része tünetmentes, fertőzőképességének nincs tudatában, így betegségtudat hiányában kiváló fertőző forrás [30, 31,32].

A tünetesség sem feltétlen gátja a fertőzés továbbvitelének. Már *Guszmán József* professzor, a magyar kontaktuskutatás úttörője, az osztályára felvett venereás betegeknél felvett részletes (tünetek megjelenése, coitusok időrendisége) anamnézisek alapján megállapította, hogy a nemi betegek nagy része még tünetekkel, betegen is promiszkuál. Ő volt, aki már 1915-ben javasolta a venereás betegek ingyenes kezelését, de ez csak az ún. *Lex veneris* kapcsán valósult meg 1940-ben. Ezután vált lehetővé a friss syphilises megbetegedések jelentős csökkentése, és a lappangó, tünetmentes syphilises betegek felkutatása [33,34].

Az 1941. évi XV. T. c. alapján a házasság előtt kötelező volt az orvosi vizsgálat, amely alapján, ha a vizsgáló orvos fennálló gonorrhoeás vagy syphilises fertőzést állapított meg, a házassági engedély kiadását megtagadhatta, sőt a házassági szándékról az illetékes hatóságot is értesíteni volt köteles. Ugyanez a törvény a büntetőtörvények alkalmazási szempontjából testi sértésnek minősítette azt, ha valaki mást szándékosan, vagy akár gondatlanságból nemi betegséggel megfertőzött [12].

A nemibeteg gondozás hálózat működési szabályzatát, a társadalmi és nemi diszkriminációtól független ingyenes vizsgálatot, a kötelező és ingyenes kezelést az 1951/82 M.T. rendelet hozta meg. Az ötvenes években az elégtelen fertőzőforrás kutatás miatt a Budapesti Bőr-Nemibeteggondozó Intézet felállította az ún. *Eü. Felügyeletet*, amely 1972-ig a Rendőrség Erkölcserendészeti Alosztályával együttműködve, a kötelező kórházi kezeléssel, a preventív kezelés bevezetésével, a rendőrségen bejelentett, ill. razzian elfogott prostituáltak egészségügyi megfigyelésével, és partnerszembeállításért el kitűnő eredményeket. A nemi beteg gondozók országos hálózatának kiépítése lehetővé tette az egész országra kiterjeszhető kontaktuskutatást és gondozást. Ezzel a kontaktuskutatási módszerrel a friss syphilises betegek közel 50%-a került kezelésbe [8, 35].

A ma Magyarországon érvényben lévő kontaktus kutatás még mindig *Károlyi* elvei alapján működik: (i) „fel kell kutatni mindazokat a személyeket, akiktől a beteg a maximális lappangási idő figyelembevételével betegségét szerezhetette”, (ii) „a beteggel való ismételt foglalkozás lehetővé teszi, hogy mindazt, amit a beteg a nemibetegségekről nem tud, vagy nem helyesen tud, ilyen alkalommal tudomására hozhassuk”. Ennek alapján tehát az inkubációs időn belül lezajlott szexuális együttlétek partnereire kérdezzük rá, számolva a könnyen hozzáférhető antibiotikus terápiának köszönhetően megnyúlt lappangási idővel [12].

A XXI. század kontaktuskutatási módszereit az Egyesült Államokban kitört egy –egy syphilis járványnak köszönhetően dolgozták ki, kihasználva az internet rizikócsoport teremtő erejét. Az online értesítés és kutatás igénye elsőnek az 1999-es, homoszexuálisok körében kitörő, San-Francisco-i syphilis járvány kapcsán jelentkezett először. Az eredetileg gondozásba vett 7 I. stádiumú és 1 szekunder syphilises beteg összesen 97 internetes szex partnert nevezett meg, amelyek közül 41 férfit (41%-ot)

tudtak az internetes oldal segítségével felkutatni, és letesztelni [15]. Nemcsak az online betegértéslítőt, hanem az online tanácsadó szolgáltatást is kidolgozták, sőt kísérleteket tettek az un. online tesztelésre is, több-kevesebb sikerrel [13,17].

## 1.4. A dolgozatban szereplő betegségek

### 1.4.1. Syphilis

A syphilis, más néven „vérbaj” a *Treponema pallidum* által okozott, krónikus, kezdettől fogva az egész szervezetet érintő általános betegség. A betegség lefolyását rövid tünetes és hosszú ideig tartó tünetmentes periódusok jellemzik. Minden szakban gyógyítható, azonban egyes szövödményei irreverzibilisek [5,36]. Természetes védekltség a *T. pallidummal* szemben nincs, esetleges felülfertözödnél a szervezet olyan tünetekkel reagál, amilyen szakban az eredeti fertözés van [3,6].

#### 1.4.1.1. A syphilis epidemiológiája

A syphilises fertözések száma világszerte 12 millió évente, amelynek gyakorisága az egyéb STI –kel együtt, világszerte emelkedő tendenciát mutat, főként a fejlődő országokban. [37].

A fejlett országokban az incidencia a penicillin felfedezése után csökkent a II. világháború után, egészen az 50-es évek végéig, majd átmeneti emelkedés után (60-as, 70-es évek) egészen a közelmúltig csökkent [1,3, 4].

A jelenleg Magyarországon észlelt syphilis járvány a volt Szovjetunió tagországainak területéről indult a kilencvenes évek elején, majd Nyugat-Európa felé lassan terjedt. Oroszországban 1996-ban a syphilis prevalenciája az 1989. évinek 61-szerese volt, amely a II. világháború utáni gyakoriságnak felelt meg. Romániában és Bulgáriában szintén robbanásszerűen emelkedett a syphilises esetek száma, és ezen belül is a congenitalis syphilis száma [1,4].

Nyugat-Európát a járvány 1995 után érte el. Ebben az évben – Németország kivételével – összesen alig 300 fertözést jelentettek, ezek is inkább az Európai Unió kívül eső országok területéről behurcolt esetek voltak. 1996 óta azonban a syphilises incidencia fokozatosan emelkedik, mind az északi, mind a nyugat-európai államokban [3].

Az Egyesült Államokban, a kilencvenes évek végéig folyamatosan csökkent a syphilis gyakorisága: 2000-ben észlelték a valaha jelentett (1941-től) legalacsonyabb esetszámot. 2001-től azonban ismét emelkedést észleltek, főként a fiatal férfiak, de a nők körében is [38].

Magyarországon az 1950-es évek járványügyi intézkedései és a bevezetett kötelező penicillinkezelés eredményeképpen a nyolcvanas évek végére jelentősen csökkent a syphilises megbetegedések száma. 1955 és 1964 között a syphilises esetek száma évi 100 alatt, 1959 és 1963 között (leszámítva az 1961. évet) évi 10 alatt volt. Az utolsó év, amikor 100 alatti esetszámot észleltek, 1989 volt. 1990-től fokozatosan emelkedik a syphilis fertőzés gyakorisága: 1992-ben már 205 esetet jelentettek. Az 1993-as átmeneti visszaesést követően (142 eset) 1994-től lassú emelkedést lehetett tapasztalni (1994: 200 feletti, 1997-ben 300 feletti esetszám) [39].

A hazai adatok a kilencvenes évek végétől tükrözik a világszerte észlelhető tendenciát. 2004-ig lassú csökkenést, majd 2005 óta stagnálást figyelhetünk meg a syphilises adatokban: 2007 kivételével minden évben több mint 500 friss fertőzést diagnosztizáltak országszerte. Az Országos Epidemiológiai Központ adatai alapján a syphilises fertőzések incidenciája jelenleg 3.9-5.5/100,000/év közé tehető [40, 41, 42].

#### *1.4.1.2. A connatalis syphilis epidemiológiája*

A connatalis syphilis epidemiológiai helyzete különösen fontos mutató, ugyanis az adott ország aktuális járványügyi állapotát ez mutatja a legjobban [43, 44]. A kórkép incidenciája összefügg a felnőtt lakosságban észlelhető fertőző stádiumban lévő syphilis gyakoriságával, a terhes nők syphilis szűrésének hatékonyságával, és a terhesgondozáson való megjelenésekkel, érintve mind a fejlődő, mind a fejlett országokban [45, 46].

A WHO kiemelten foglalkozik ezzel a népegészségügyi problémával, és céljául tűzte ki 2015-ig, a connatalis lues eliminációját az érintett országokban [47]. A WHO 2008-as adatai alapján napjainkban világszerte 1.9 millió terhesség érintett évente, amelyek 70%-a szövődménnyel zárul. A syphilis a halva születések 25%, az újszülött kori halálozások 11%-áért tehető felelőssé [48].

Magyarországon 1978-ban, majd 1994-ben jelentettek először három importált esetben korai connatalis syphilit, azóta pedig majdnem minden évben regisztráltunk néhányat (**1. Táblázat**). Kiemelt évnek számít 2003, amikor 9 korai connatalis és 1 késői connatalis syphilit észleltek [42,43]. A jelen járványügyi helyzetet tekintve hazánkban is számítani kell a syphilises nők (köztük terhes anyák) számának emelkedésével [43, 49].

- 1. Táblázat:** Diagnosztizált connatalis syphilis (CS) esetek Magyarországon 2002-2012 az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) adatai alapján (EPINFO, [www.oek.hu](http://www.oek.hu))

<b>Kórform</b>	<b>200</b>	<b>200</b>	<b>200</b>	<b>200</b>	<b>200</b>	<b>200</b>	<b>200</b>	<b>200</b>	<b>201</b>	<b>201</b>	<b>201</b>
<b>a</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>CS praecox</b>	5	9	4	4	1	3	3	1	1	0	0
<b>CS tarda</b>	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
<b>összesen</b>	5	10	5	4	2	3	4	1	1	0	0

#### *1.4.1.3. Klinikum speciális állapotokban*

##### 1.4.1.3.1. Connatalis syphilis

A connatalis syphilis az anyai syphilis haematogen disszeminációjának következtében in utero, transplacentarisan alakul ki [50]. A magzati túlélés függ az átvitt *Treponemák* számától, tehát az anyai syphilis stádiumától. Az infekció átadása abban az időszakban a legvalószínűbb, amikor a treponemák koncentrációja a legmagasabb az anya vérében, azaz a fertőzéstől számított 5–6. héttől, végig a korai fertőző syphilisben [43, 51].



Négy éven belüli syphilises fertőzés esetén 70-80%-ban fordul elő kóros terhesség, amely az esetek 40%-ában vetéléssel, koraszüléssel, vagy akár in utero elhalással végződik, és 20%-ban látszólag egészséges, tüneteket csak hónapokkal később mutató gyermek születik. Ha az anya latens tarda stádiumában van, ill. több mint 4 éve fertőződött, a kóros terhesség esélye 10%-os, és 90%-ban egészséges újszülött jön világra [52, 53].

Ha a gravida a terhesség alatt, az első két trimeszterben fertőződik, kifejezett perinatalis morbiditás és mortalitás várható, míg a harmadik trimeszter fertőzése rendszerint asymptomatikus, valószínűleg a fetus immunkompetenciája miatt [52,54, 55].

Minél magasabb az anya nem specifikus ellenanyagainak titere (RPR, VDRL), annál kisebb lesz a várható születési súly, ill. minél korábbi gesztációs héten történik a kezelés, annál valószínűbb a fetus túlélése [52,54].

#### 1.4.1.3.2. A connatalis syphilis megelőzése

A múltban a connatalis syphilis megelőzése az 1941. évi XV. T. c. alapján álló házasság előtti kötelező orvosi vizsgálat volt. A vizsgálat 1942 februárjában lépett életbe, és 1945-ig tartott. Az így vizsgált házasulandó nők 6.6%-a syphilises volt [34,35]. A későbbiekben bevezetett 1004-es kormányrendeletben meghatározott csecsemő- és anyavédelem kötelezővé tette a terhesség alatti háromszori szerológiai ellenőrzést, kontrollálhatóbbá téve a connatalis syphilist [35].

A connatalis syphilis prevenciójánál a hangsúlyt a korai felismerésre, és korai kezelésre kell helyezni, amely a szövődménymentes terhesség és egészséges újszülött szempontjából a legfontosabb [49]. A WHO ajánlása szerint a 24. gesztációs hét előtti kezelésre kell törekedni [52,54].

A jelenleg Magyarországon érvényben lévő Módszertani Ajánlás alapján a terhesség megállapításánál a syphilis szűrővizsgálat elvégzése kötelező (VDRL/RPR és TPHA), az ismételt szűrés a 3. trimeszterben ill. szülés előtt pedig ajánlott, amely gyakorlatot javasolt lenne a WHO ajánlása alapján a terhesség alatti három kötelező szűrésre módosítani [29,56]. A jelenlegi járványügyi helyzetre felkészülten a gravidák syphilis szerológiáját a nagy esetszámot észlelő Józsefvárosi Egészségügyi Szolgálat BNG

ajánlására a Terhesgondozó 2010. január 02-től kétszer végzi, az I. és a III. trimeszterben [49].

#### 1.4.1.4. *Diagnosztikus algoritmus syphilis fertőzés gyanúja esetén*

##### 1.4.1.4.1. Syphilis diagnózisának kizárása

A syphilis szerológiai szűrővizsgálat elvégzendő mindenkinél, akinél fájdalomtalan seb alakul ki a nemi szervben, fájdalomtalan regionális nyirokcsomó megnagyobbodással kísérve, ill. minden, szexuálisan aktív személynél, akinél atípusos, nem viszkető, nem hólyagos, heg nélkül gyógyuló bőrtünetet észlelünk, akár influenza-szerű általános tünetekkel kísérve [57, 58].

##### 1.4.1.4.2. A connatalis syphilis diagnózisának felállítása

A syphilis connatalis praecox definíciója magában foglalja a csecsemők és gyermekek születés előtt szerzett syphilisét, valamint a syphilises halvaszületést [6, 57,59].

Terhesség alatt szűrővizsgálatként alkalmazott nem specifikus szerológiai tesztek titrálása mellett specifikus teszt elvégzése, és a szűrés ismétlése szükséges, a *zóna jelenség*, az I. stádium szeronegatív szakasza, esetleges előzetes antibiotikus kezelés vagy HIV pozitivitás, ill. a terhesség alatti infekciók, reinfekciók lehetősége miatt [6, 49].

##### 1.4.1.4.3. Igazolt connatalis syphilis

Újszülöttnél akkor beszélhetünk igazolt connatalis syphilisről, ha annak bőr-és nyálkahártya tüneteiből, placentájából, köldökzsinórjából vagy kórbonctani anyagából *Treponema pallidum* mutatható ki, ill. nem specifikus syphilis teszt titere (RPR/VDRL) a születéskor négyszer magasabb az anyáénál, vagy ha az újszülött nem specifikus szerológiai (RPR/VDRL) titere az első három élethónapban két lépcsős emelkedést mutat [29,60]. Tizenkét hónapnál idősebb gyermeknél, ha mind a specifikus és nem specifikus tesztek egyaránt pozitívak, a veleszületett syphilis diagnózisa felállítható [6, 57]. A syphilis connatalis tarda diagnózisát valamely stigma megléte és a pozitív szerológiai eredmények (RPR/VDRL, TPHA vagy FTA-Abs) alapján állíthatjuk fel. Syphilises halvaszületést állapíthatunk meg, ha a 20. gesztációs hét után, vagy 500 g-nál nagyobb súlyú magzat halálozása következik be, amennyiben az anya kezeletlen, vagy nem megfelelően kezelt syphilise a szüléskor igazolódik [6].

#### 1.4.1.4.4. Feltételezett connatalis syphilis

A connatalis syphilis diagnózisának feltételezése a jelenleg érvényben lévő Módszertani levélben megfogalmazottak szerint szükséges lehet, függetlenül az újszülött tüneteitől, vagy tünetmentességétől [29]. Ekkor az újszülött fejevéből levett vér vizsgálata szükséges, amelyből, ha kimutatható *Treponema pallidum* IgM-antitest a diagnózis egyértelmű [29, 61]. Azonban, mivel a magzati IgM-termelés a fertőzés után csak 2-3 hónappal később indul be, a születéskor észlelhető szeroreaktivitás függ a fertőződés időpontjától, így az *Treponema pallidum* IgM hiánya a diagnózist nem zárja ki [43, 51, 60]. Ugyanígy az anyánál, szüléskor észlelt IgM antitest pozitivitás a connatalis syphilis kialakulásának magas rizikóját jelentheti [62].

#### 1.4.1.4.5. A neurosyphilis diagnózis felállításának algoritmus

Neurológiai előzmény nélkül, fiatal, szexuálisan aktív felnőtteknél hirtelen - akár izoláltan, akár bőrtünetekkel együtt - jelentkező neurológiai tünetek (fejfájás, fotofóbia, zavartság, agyidegbénulás, sensorineuralis nagyothallás, csökkent ínreflexek, hangulatváltozás), főként fiatal felnőttkorban kezdődő epilepszia, stroke, ill. szererezisztencia esetén mindig gondolnunk kell neurolyesre. [42, 63, 64, 65].

Szintén kizárandó a központi idegrendszer érintettsége, ha a syphilis bármely stádiumában neurológiai tünet jelentkezik (akár szemészeti-, vagy fül-orr-gégészeti tünet formájában), cardiovascularis, vagy egyéb terciér syphilisre jellemző tünettől, ill. bizonyított congenitalis syphilisnél [57].

Amennyiben a beteg nem penicillin kezelésben részesült, várható a neurolyes kialakulása, a beteget fokozottan obszerválni kell. Egyes szerzők ezért penicillin deszenzibilizálást javasolnak, amelyet a hazai gyakorlatban nem végzünk [29,57, 66].

A neurolyes diagnózisa felállítható, ha a liquor specifikus teszt (TPHA/ TPPA/ MHA-TP / FTA-abs /Western blot) reaktív és a liquor sejtszám 5-10/μl feletti, vagy a liquor VDRL/RPR teszt reaktív [67]. A diagnózisra erősen utal (egyéb központi idegrendszeri betegség hiánya esetén), ha a sejtszám 5/μl, a proteinszám 40 mg/100 ml, és az IgG index 0.7 feletti. A diagnózist pedig gyakorlatilag kizárja, ha az MHA-TP (vagy FTA) teszt negatív, a liquor TPHA 320 alatti, ill. ha a TPHA index alacsonyabb 70-nél [67].

#### 1.4.1.5. *A syphilis terápiája*

A syphilis minden stádiumában teljes értékű kúrát kell adni. A járóbeteg ellátásban a betegek és kontaktusaik kezelése a beteg számára ingyenes (18/1998. (VI.3) NM rendelet a fertőző betegségek és járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről) [28].

##### 1.4.1.5.1. Preventív kezelés

Amennyiben az igazoltan syphilises beteggel inkubációs időn belül történt szexuális kontaktus, a potenciálisan fertőződött partnereket epidemiológiai bizonyítékok alapján kezelni kell, a syphilis első stádiumában adott terápia szerint [29].

##### 1.4.1.5.2. Syphilis kezelése terhesekben, és a connatalis syphilis kezelése

Gravidánál az antilueses terápia haladéktalanul megkezdendő, a *Jarisch-Herxheimer reakció* kivédésére először p.o. kortikoszteroid terápiával, majd stádiumtól függő komplett kezeléssel. Syphilisen átesett és megfelelően kezelt, terhes nőknek a terhesség első felében a „dormant” *Treponemák* ellen ún. *biztosító kúra* adandó [29].

A connatalis syphilis diagnózisának felállításkor a kezelést, kórházi körülmények között, azonnal meg kell kezdeni, életkor- és testsúlyfüggően, a mindenkor érvényben lévő Módszertani Ajánlások alapján [29].

#### 1.4.1.6. *A syphilis gondozása*

Igazolt syphilises betegeknél a folyamatos szerológiai és klinikai kontroll recens fertőzésnél 2 évig, syphilis latens tardánál 3 évig, cardiovascularis ill. központi idegrendszer is érintő syphilis esetén élete végéig tart. A kezelés értékelése a szerológiai eredmények változása alapján történik. Több éves megfigyelés alatt a klinikai tünetek hiánya, szeronegativitás és a liquor negativitása bizonyítja a gyógyulást [6,29,57].

#### 1.4.1.7. *Kontaktuskutatás*

A prevenció, a betegek kezelésében és a veszélyeztetettek, ill. fertőzőforrások felkutatásában áll, amely a fertőzési lánc mihamarabbi megszakításaért történik [8]. A kontaktus kutatás során, az inkubációs időn belül lezajlott szexuális együttlétek partnereire kérdezzük rá (I. stádiumú syphilis: 3-6 hét, II. stádiumú syphilis: 10-14 hét, syphilis latens recens: 4 hónap-1 év) [9].

A syphilis terjedésének feltérképezésekor elsősorban a szexuális érintkezéssel közvetített fertőzési lehetőségekkel számolunk, transfúzió, egyéb orvosi beavatkozás a syphilis terjedésénél napjainkban nem jön szóba. A kontaktuskutatás során azonban adatot veszünk fel lactatoria, ill. az étel kisgyermek számára történő megrágására, amely miatt családtagok szűrése is szóba jöhet [68].

#### **1.4.1.8. Prognózis**

A syphilis összes stádiumában gyógyítható betegség, amelynek azonban belgyógyászati és neurológiai szövődményei maradandóak.

#### **1.4.2. HIV fertőzés**

A HIV vírus a lentivírusok csoportjába tartozó retrovírus, amely a CD4-pozitív T-lymphocyták progresszív vesztésével, immundeficientia, szokatlan fertőzések, dermatosisok, tumorok kialakulását okozza [5].

A WHO becslése alapján 2010-ben 34 millió ember élt HIV-fertőzéssel: 30,1 millió felnőtt (ebből 16,8 millió nő) és 3,4 millió 15 év alatti. Magyarországon az első HIV-fertőzést 1985-ben diagnosztizálták, azóta összesen 2115 új fertőzést észlelünk, 2011-ben 162 új esettel. Hazánkban 2010-ben a fertőzés incidenciája 1,8 eset/100 000 lakos/év volt, az újonnan diagnosztizált HIV-fertőzöttek 12%-a a 15–24 éves korcsoportból került ki, és 38%-uk nő. Az ingyenes kezelés ellenére az AIDS stádiumú betegek száma évről évre emelkedik (2006: 22/év – 2011: 32/év), az AIDS okozta halálozás pedig stagnál (2006: 6/év – 2011: 9/év). A HIV-szűrés elégtelenségét jelzi, hogy sokan még mindig AIDS stádiumban kerülnek felismerésre [41].

#### **1.4.3. A syphilis és HIV koinfekció**

Az STI-k megnövelik a HIV fertőzésre való hajlamot, és ugyancsak megnövelik a HIV fertőzöttek fertőzőképességét, amit alátámaszt a tény, hogy az ulceratív STI-k a HIV átvitelének valószínűségét 4-6-szorosára emelik [18]. A syphilis megnöveli a HIV transzmisszió lehetőségét, a syphilises fekély által megbontott bőr- és nyálkahártyabarrier, és a gyulladásos sejtek jelenléte, ill. a *T. pallidum* által kiváltott, a HIV fertőzésben elsődleges szerepet játszó, macrophag CCR5 koreceptor overexpresszió miatt [18,69].

A syphilis pontos hatása a HIV progressziójára egyelőre nem tisztázott, igazolt azonban, hogy *T. pallidum* fertőzésnél a HIV vírus szintje megemelkedik a vérben és a genitális excretumokban, párhuzamosan a CD4+ T lymphocytaszám csökkenésével [18, 20, 70]. Mindez csak a megfelelő antilueses kezelés után normalizálódik [71].

Koinfekció az STD betegek kb. 60%-ában fordul elő. Egyre gyakoribb a HIV és syphilis együttes fertőzés, amely a HAART (highly active anti-retroviral therapy) bevezetésétől kezdve észlelhető, egyrészt a javuló életminőség, csökkenő mortalitás, másrészt az újra elterjedő magas rizikójú viselkedésformák megjelenésének köszönhetően [18, 19,72].

A HIV és syphilis koinfekció – tekintettel közös terjedési módjukra és célpopulációjukra- napjainkban igen gyakran előforduló jelenség, amelynek különös jelentőségét az adja, hogy mindkettő segítheti egymás fertőzését, ill. a közös fertőződés az eredeti betegség prognózisát, klinikai lefolyását befolyásolhatja [22, 23].

#### **1.4.3.1. Klinikum - HIV fertőzöttek syphilises fertőzése**

HIV fertőzötteknél, az immundeficiencia miatt, a syphilis minden stádiuma klinikailag vagy szerológiailag atípusos formában (fájdalmas primer affekció), gyorsabban zajlik. Dominálnak a nem specifikus tünetek (láz, levertség, ízületi fájdalom, osteitis), a bőrtünetek változatos formában jelentkezhetnek, gyakori a nyálkahártya érintettsége [18, 19, 73].

A szekunder stádiumban az esetek mintegy 7%-ában - az aktuális immunstátusztól függően - jelentkezhet granulomatosus, nekrotizáló variáns (lues maligna), vagy gyors progresszió (korai terciarizmus, lues galoppans), gummatosus és tuberosus tünetekkel [13,22].

#### **1.4.3.2. Neurosyphilis**

A HIV és syphilis koinfekció megváltoztatta a neurosyphilis megítélését, amelyet már nem a tarda stádium szövödményének, hanem a korai, tünetes syphilis részének kell tekinteni. HIV pozitívokban, kezeletlen syphilises fertőzés esetén a neurosyphilis 23.5%-os eséllyel alakul ki, míg HIV-vel nem fertőzött populációban ez az arány alig éri el a 10%-ot [10,74]. A *T. pallidum* HIV fertőzötteknél már a primer, ill. szekunder stádiumban - a betegek 25-60%-ban - átlépi a vér agy gátat, bekerül a liquorba, tünetet

rendszerint nem okozva. A HIV fertőzöttek központi idegrendszeri érintettségének prognózisa még nem teljesen tisztázott: alacsony CD4+ T lymphocytaszám (350 sejt/ $\mu$ l alatt) háromszoros, 1:32 feletti RPR titer tízszeres esélyt jelent a központi idegrendszeri érintettség kialakulására HIV szeropozitívknál, míg ez utóbbi szerológiai eredmény HIV-vel nem fertőzött populációban csak ötszörös rizikót jelent [19, 38].

Korai tünetként megjelenhet akut meningitis, meningovasculitis, láz, agyidegi tünetek, hemiparesis, dysarthria, vagy ocularis syphilis, míg a késői neurosyphilis tünetei (tabes dorsalis, paralysis progressiva) jellemzően inkább a HIV vírussal nem fertőzöttekben jelentkeznek [18,75].

#### **1.4.3.3. HIV fertőzöttek syphilis fertőzöttségének megállapítása**

A syphilis diagnózis felállításának algoritmusai HIV pozitív betegekben nem különbözik az általános ajánlásoktól [76]. Leggyakrabban a szerológiai tesztek eredménye és a klinikum dönt a diagnózis felállításánál, amelyet azonban az atípusos tünetek, ill. a szerológiai tesztek megbízhatatlansága befolyásolhat. HIV pozitív betegeknél, ha a syphilisre utaló klinikai tüneteket észlelünk, de a szerológiai tesztek negatívak, további kiegészítő vizsgálatok javasoltak (PCR, szövettan, immunfluoreszcens vizsgálat, sötétlátóteres vizsgálat) [19].

A szerológiai tesztek a neurosyphilis diagnózisának felállítására és a terápiás válasz megítélésére HIV fertőzött betegek esetén is megbízhatóak, azonban minden esetben a komplett szerológiai vizsgálat értékelése mellett (RPR/VDRL, TPHA, TP EIA, FTA-Abs-teszt, Western blot), a pontos anamnézis-felvétel, és az alapos klinikai vizsgálat is elengedhetetlen [67,74].

#### **1.4.3.4. A neurosyphilis diagnózis felállításának algoritmusai HIV fertőzöttekben**

HIV pozitív syphilises betegeknél, ha neurológiai tüneteket mutatnak, vagy ha tünet nélküliek, de CD4+ T lymphocyták számuk 350/ $\mu$ l alatti (háromszoros esély) ill. a kezdő RPR titer 1:32 feletti (tízszeres esély), latens tarda vagy ismeretlen ideje fennálló fertőzésük van a neurosyphilis azonnali kizárása és kezelése szükséges [38]. Sikertelen terápia - tünetek perzisztálnak, vagy 1 éven belül elmarad a négyszeres titer csökkenés korai-, és 2 éven belül a késői syphilisben, vagy négyszeres titer emelkedést tapasztalunk a non-treponema tesztekben – szintén liquor mintavétel indokolt [38, 74].

A neurosyphilis korábbiakban felsorolt kritériumai azonban HIV pozitívokban nem validáltak, hiszen liquorjukban az esetek akár 40-60%-ban abnormális értékeket detektálnak (pleocytosis vagy magasabb fehérjeszint). Azonban, ha a liquor fehérjeszám 20 sejt/ $\mu$ l feletti értéken van, a tünetmentes neurosyphilis diagnózisa fel kell, hogy merüljön [57,74].

HIV szeropozitívokban a liquor-VDRL teszt szenzitivitása 30% körüli. A gyakori álnegatív teszteredmények miatt az alacsonyabb specificitású, de magas szenzitivitású liquor FTA-Abs tesztet javasolják ebben az esetben: ennek negativitása HIV szeropozitívokban a neurolues diagnózisát gyakorlatilag kizárja [57, 67,74].

#### **1.4.3.5. Syphilis kezelése HIV fertőzöttekben**

A jelenleg érvényben lévő Módszertani Levél alapján HIV fertőzöttek syphilisét teljes értékű penicillin kúrával kell gyógyítani. A stádiumfüggő kezelés során egy alkalommal adott 2.4 ME benzathin-penicillin mellett 18-20%-ban közöltek recidívát HIV fertőzötteknél, emiatt stádiumtól függetlenül szükséges a komplett antilueses terápiát megadni [3, 29].

#### **1.4.3.6. HIV fertőzöttek kezelt syphilisének gondozása**

HIV fertőzöttek gondozása során fontos figyelembe venni a terápiás eredmény követésénél, hogy a nem specifikus tesztek titerének csökkenése lassabban következik be a várhatónál. A fél évnél tovább tartó szerorezisztencia mindenképpen felveti központi idegrendszeri szövödmény jelenlétét, és a liquorvizsgálat szükségességét. Igazolt és kezelt neurosyphilis esetén 1 évvel a kezelés után a liquorvizsgálatot meg kell ismételni [22].

#### **1.4.3.7. HIV és syphilis koinfekció prognózisa**

A két betegség egymás progresszióját rontja. HIV fertőzötteknél a gyors terciarizmus, a neurológiai szövödmények nagyobb számú és korai megjelenése nehezíti a kezelést. A syphilis a HIV fertőzöttekben a vírusszám emelkedésével, és a CD4+ T lymphocyták sejtek számának csökkenésével az alapbetegség progresszióját okozza [18,23,71].

#### **1.4.4. A penis volumen növelése**

A férfi nemi szerv volumenének mesterséges manipulálását először 1899-ben *Gersuny* alkalmazta tuberculosis miatt eltávolított testis rekonstrukciója miatt. A kezdetben



használt vaselint később a kedvezőbb olvadási hőmérsékletű (65°C) paraffinnal helyettesítették, amely testhőmérsékleten nem változtatta meg az alakját, így nem vándorolt el a beadás helyéről [77,78]. A korai sikereken felbuzdulva az eljárást rendszeresen alkalmazták tüneti kezelésként (hernia, ejaculatio praecox, incontinenia, vagy akár syphilis kezelésére), intramuscularis injekciók vivőanyagaként, hasi adhaesiók megakadályozására, ill. a későbbiekben kozmetológiai céllal ráncfeltöltésre, izom-, mell- és penis növelésre. Alig egy évtizeddel később már dokumentálták a „sclerotizáló lipogranulomának”, ill. „paraffinomának” nevezett szövődményeket, amelyek háttérben minden esetben igazolódott a késői reakcióként idegen test granulómát okozó exogén ásványi olaj kiváltó szerepe [77,79, 80,81].

A penis volumenének paraffinos manipulációját napjainkban is végzik, akár „gyógyítás” céljából is - pl. erectilis disfunctio kezelésére - egyes távol-keleti országokban, kelet-európai és ázsiai országokban [78, 81, 82,83].

#### **1.4.4.1. A paraffinoma**

Mivel a beavatkozást legtöbbször az aseptikus beadási körülmények és a megfelelő anatómiai ismeretek hiányában végzik, a korai szövődmények közé tartoznak a vérrel terjedő fertőzések átvitele, pyogén folyamatok kialakulása, ill. akár az injekció szövődményeként kialakuló embolizáció vagy nekrosis [26, 78, 80].

A korai szövődmények után a groteszkül eltorzult penis erectiója lehet fájdalmas és részleges, a megszilárdult paraffin pedig a bőr alatt sárgásan áttűnik, mégis az esztétikai hatás a betegek többségének megfelelő, szexuális aktivitásukat nem befolyásolja [25, 26, 79].

Késői szövődményként minden kezeltnél kialakul idegentest granuloma, klinikai és szubjektív tünetekkel, amelynek súlyossága nagy részben függ a beadott anyag mennyiségétől, fizikai tulajdonságaitól, a beadás helyétől és mélységétől. Elsőként, a beadás helyén válik a bőr érzékennyé és fájdalmassá, majd a teljes bőrfelszín beszűrt, kemény tapintatú lesz. Sötét-sárga elszíneződések alakulnak ki a subcutisban, a bőr 1-1.5cm vastag, rugalmatlan lesz, a környező szövetek reaktív fibrosisa miatt pedig erectilis disfunkció vagy priapismus is kialakulhat [26,78, 79, 81, 84]. A bőr később nekrotizálódik, spontán, vagy lokális trauma, esetleg egyéb erosiót okozó fertőzés (pl.

herpes simplex, syphilitis ulcus durum) következtében ulcusok alakulnak ki, amelyeken keresztül ürül a beültetett anyag, ill. másodlagos infekciók kapujaként pyogén folyamat, cellulitis vagy erysipelas is kialakulhat. [25, 26, 81, 82, 84].

Terápiaként a konzervatív kezelés - lokálisan injektált triamcinolon vagy szisztémás kortikoszteroid kezelés - csak ideiglenes megoldásként jön szóba, ugyanis a folyamat progressziója rendszerint nem állítható meg. Az első vonalbeli kezelés a széles sebészi excízió, ún. két-lépcsős graft scrotum bőr felhasználásával [85]. A műtét után a kozmetikai eredmény természetesen legtöbbször nem felel meg a páciens amúgy is magas elvárásainak, a heggedés pedig a későbbi erectiót befolyásolhatja.

A sterilitás hiánya miatt már a beadás során elképzelhető az STI-k közül a vérrel terjedő syphilis fertőzés, amely vagy tünetmentes, vagy az idegentest paraffinoma tüneteivel összetéveszthető primer chanker képében jelentkezik, ill. a primer chanker okozhatja az első ulceráció kialakulását is [26, 86].

## 2. Célkitűzések

1. A klasszikus rizikócsoporthoz mellett új rizikócsoporthoz meghatározása céljából vizsgáltuk a syphilis és HIV monoinfekció ill. koinfekciók epidemiológiai sajátosságait, a kontaktuskutatás eredményességét, megállapítandó, hogy az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet megszüntetése utáni években történt-e olyan változás a fenti paraméterekben, amely intézkedéseket tesz szükségessé. Értékelni kívántuk a kontaktuskutatás eredményességét, és új módszerek szükségességére kívántuk felhívni a figyelmet.
2. A HIV-syphilis koinfekció kölcsönhatásának megállapítása céljából vizsgáltuk a koinfekció diagnosztikai nehézségeit, klinikumát, szövődmények kialakulását és a terápiára adott választ.
3. A congenitalis syphilis jellemzőinek, és a szűrési rendszer alkalmasságának megállapításának céljából vizsgáltuk a terhesség alatti syphilis fertőzéseket és hatásukat a terhesség kimenetelére.
4. A paraffinómák rizikócsoporthoz tartozásának megállapítása céljából vizsgáltuk a paraffinoma klinikai tüneteivel jelentkező betegcsoport klinikai jellemzőit és STI koinfekcióit.

### 3. Betegek

*Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika STD Centrum (STD Centrum)*, az Országos Bőr-és Nemikórtani Intézet (OBNI) jogutódként 2005 óta végzi többek között a syphilises HIV fertőzöttek gondozását. Az STD Centrum ellátási területe Közép-Magyarország, és Budapest, de egész Magyarország területéről, ill. külföldről is ellát STI fertőzötteket.

#### 3.1.HIV és/vagy syphilis infekció és koinfekció

Az *STD Centrumban* 2005.01.01. és 2013.01.01. között 1.401 syphilis fertőzést, ill. 338 HIV fertőzést diagnosztizáltunk jellegzetes klinikai tünetek, ill. pozitív szerológiai teszteredményük alapján. Ezen kívül 441, ismertén HIV pozitív beteget gondoztunk állandó jelleggel (CDC A kategória), vagy ideiglenesen, bőr-nemigyógyászati probléma miatt (Szt. László Kórház gondozása: CDC A, B és C kategória). **(2. Táblázat)**

#### 3.2. Syphilises gravidák és újszülötteik

Az *STD Centrumban* a vizsgált időszakon belül kiemelt 4.5 éves időtartamban (2006.01.01 - 2010.06.01.) 53, terhessége során syphilissel diagnosztizált gravidát diagnosztizáltunk és gondoztunk, ill. 12, connatalis syphilis gyanúja miatt gondozásba vett újszülött közül 6 connatalis syphilist igazoltunk.

#### 3.3. Kontaktusok

A kontaktuskutatás eredményeit a vizsgált időszakon belül egy kiemelt 3 éves időtartamban vizsgálva (2005.01.01 - 2008.01.01.), syphilis diagnózisával gondozott 749 betegünk (*SM és HIVS csoport*) 1.382 megnevezett kontaktusát vettünk gondozásba.

A syphilis diagnózisával gondozásba vett 53 gravidának 48 megnevezett kontaktusát vettük gondozásba.

#### 3.4. Paraffinoma diagnózisával vizsgált betegek

A *Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának* munkatársai által, 2008.01.01. és 2012.05.01. között az *STD Centrumba* paraffinoma iránydiagnózisával irányított 71 férfibeteget vizsgáltuk preoperatív STI fertőzések kizárása céljából.

- 2. Táblázat:** A CDC (Centers for Disease Control and Prevention) klasszifikációja HIV fertőzöttség esetén. A3, B3 és C1-3 stádium megfelel az AIDS stádiumnak. (PGL = perzisztáló generalizált lymphadenopátia) [87]

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
	tünetmentes, akut HIV betegség, vagy PGL	tünetes, a tünetek nem tartoznak A vagy C tünetei közé	AIDS- indikátor betegségek
<b>(1) <math>\geq 500</math> CD4 sejt/<math>\mu</math>l</b>	A 1	B 1	C 1
<b>(2) 200-499 CD4 sejt/<math>\mu</math>l</b>	A 2	B 2	C 2
<b>(3) <math>\leq 200</math> CD4 sejt/<math>\mu</math>l</b>	A 3	B 3	C 3

A B kategória tünetei

Legalább egy a következő tünetes állapotok közül, amelyek HIV fertőzött betegben:

- A HIV fertőzésnek tulajdonítható állapotok, amelyek jelzik a sejt közvetítette immunitás zavarát.
- A HIV fertőzés miatt klinikailag különböző, és terápiarezisztens állapotok.

Többek között:

- bacillaris angiomatosis
- oropharyngealis candidiasis

- vulvovaginitis candidiomicetica (perzisztáló vagy rezisztens)
- krónikus kismencedei gyulladás (pelvic inflammatory disease -PID)
- cervix dysplasia/cervix carcinoma in situ
- hairy leukoplakia
- herpes zoster
- idiopatiás thrombocytopeniás purpura
- általános tünetek, láz ( $>38.5^{\circ}\text{C}$ ) vagy diaorrhoea  $>1$  hónap
- peripheriás neuropathia

#### A C kategória tünetei

- bakteriális pneumonia, recurrens (12hónapon belül 2x több)
- bronchus, trachea, vagy tüdő candidiasis
- oesophagealis candidiasis
- cervix carcinoma, invasiv, biopsziával igazolt
- coccidioidomycosis, disszeminált vagy extrapulmonáris
- extrapulmonaris cryptococcosis
- krónikus intesztinális cryptosporidiosis ( $>1$  hónapja fennálló)
- cytomegalovirus fertőzés
- HIV asszociált encephalopathia
- herpes simplex: krónikus ulceratio ( $>1$  hónapja fennálló), vagy bronchitis, pneumonitis, oesophagitis
- disszeminált, vagy extrapulmonalis histoplasmosis
- Kaposi sarcoma
- lymphoma (Burkitt-, immunoblastos-, vagy primer központi idegrendszeri)
- *Mycobacterium avium* complex (MAC), disszeminált, vagy extrapulmonalis  
*Mycobacterium kansasii*
- *Mycobacterium tuberculosis* (pulmonaris vagy extrapulmonaris)
- *Mycobacterium*, más, vagy nem azonosított törzsek (disszeminált, vagy extrapulmonalis)
- *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP)
- Progressive multifocal leukoencephalopathia (PML)
- *Salmonella* septicaemia, recurrens (non-typhoid)

- agyi Toxoplasmosis
- HIV okozta „wasting syndroma” (súlycsökkenés >10% az eredeti testsúlynak), krónikus diaorrhoea (több mint 2 laza székletürítés naponta  $\geq$  1 hónap), krónikus gyengeség és  $\geq$  1 hónapja tartó láz

## 4. Módszerek

### 4.1. Klinikai analízis

#### 4.1.1. Diagnózis felállítás

Diagnózis felállítás és a gondozásba vétel a *Semmelweis Egyetem ÁOK, Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika* munkacsoportja által 2010-ben összeállított Bőrgyógyászati Útmutató alapján, a paraffinoma diagnózis felállítása a jellegzetes klinikai kép és anamnézis (idegen anyag befecskendezése a penis bőre alá) alapján történt [57].

#### 4.1.2. Retrospektív klinikai anamnézis

Retrospektív klinikai analízis: nem, életkor, szexuális orientáció, venerológiai anamnézis, a fertőzöttség stádiuma és ideje, klinikai tünetek, terhességi hét, terhesség kimenetele, HAART kezelés, paraffinomás betegek motivációja, paraffin mennyisége, szövődmények kialakulása.

#### 4.1.3. Kontaktuskutatás

Az 1997. évi CLIV. törvényének 26. § (2) (c) bekezdése alapján a syphilissel fertőzött beteg köteles megnevezni azon személyeket, akiktől a fertőző betegséget megkaphatta, illetve akiket megfertőzhetett [28]. Az inkubációs időn belüli partnereket kutatjuk fel fertőző betegeinknél, figyelembe véve a transplacentaris ill. lactatio útján történő terjedést is [9, 57, 68]. A betegek személyi jogainak maximális figyelembevétele és anonimitásának megőrzése mellett, tudomásul véve, hogy nem kötelezhető információk átadására szexuális partnereivel és szokásaival kapcsolatban, a *visszahívó-*, és *nyaláb technikát* alkalmaztuk a counselling során.

A kontaktusok értesítésének két formáját alkalmaztuk: a *partner általi értesítést*, ill. az anonimitás megőrzésével a *gondozónők általi értesítést*. Ez történhetett telefonon, ill.

zárt, ajánlott, dupla borítékban, amely sem az index személyre, sem a feltételezett diagnózisra vonatkozólag semmilyen adatot nem tartalmazott.

A kontaktuskutatásban országszerte jól működő együttműködés van a hazai BNG-hálózat és Centrumunk között, a megnevezett kontaktusok felkeresésében és kezelésében egyaránt.

#### **4.1.4. Statisztikai analízis**

Kétoldalas, egyenlőtlen variációs Student t-tesztet alkalmaztuk (IBM SPSS Statistics 20.0 software, IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Minden adatot átlag  $\pm$  S.E.M formátumban jeleztünk. A 95%-os konfidencia intervallumot tekintettük statisztikailag szignifikánsnak ( $p < 0.05$ ).

## **4.2. Laboratóriumi vizsgálatok**

### **4.2.1. Syphilis diagnosztika**

A kórokozó direkt kimutatását primer affekcióból vagy nedvedző szekunder bőrtünetből sötét látóteres mikroszkóppal végezzük.

Szerológiai vizsgálatok: RPR-teszt (Immutrep RPR, Omega®), VDRL (Immutrep VDRL, Omega®). Specifikus tesztek: ELISA (Syphilis EIA, Bio-Rad®), TP-PA (Serodia TP-PA, MAST®), Immunoblott IgG és IgM (Mastablot Tp, MAST®).

### **4.2.2. HIV diagnosztika**

A HIV-diagnosztikát az Országos Epidemiológiai Központ Mikrobiológiai Kutatócsoportja végzi (HIV Nemzeti Referencia Laboratórium), pozitív eredmény esetén második vérmintán verifikálva (Murex HIV Ag/Ab, Inno-Lia HIV I/II Score, Innogenetics®; Genscreen HIV-1/2 version 2, BioRad®; AID-anti-HIV 1+2 ELISA, Wantai®).

## **4.3. Mikrobiológiai eljárások**

### **4.3.1. *Neisseria gonorrhoeae* kimutatás**

A kórokozó kimutatásához férfiaknál a mintát urethrából, anusból és pharinxból nyerjük. A húgycső kenetet Gram szerint festjük. Tenyésztés Thayer-Martin-agaron (VCAT3, BioMerieux®), illetve párhuzamosan vancomycinmentes csokoládéagaron



(PVX, BioMerieux®) történik (35,5 °C, 5% CO<sub>2</sub>, 72 óráig). Pozitív tenyésztési eredmény esetén biokémiai azonosítás történik oxidázreakcióval (API 20NE, BioMerieux®). Antibiógramot PVX táptalajon (BioMerieux®), MIC Strip Test (Liofilchem®) alkalmazásával az EUCAST ajánlás szerint végzünk.

#### 4.3.2. *Chlamydia trachomatis* kimutatás

A mintavétel az urethra hámjáról, az erre a célra készített speciális mintavevővel történt. Antigén kimutatást végeztünk ELISA (Enzyme Immunoassay; MicroTrak II Chlamydia EIA, Trinity Biotech USA®, Izinta Kft.) módszerrel.

#### 4.3.3. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* kimutatás

Az urthrából vett minta feldolgozásához és tenyésztéséhez Mycoplasma Duo kitet (Bio-Rad®) használunk; az inkubálás 37 °C-on 48 órán keresztül, emelt CO<sub>2</sub> tenziójú közegben történik. Az antibiotikum-érzékenység meghatározása U9, vagy arginin levesben történt a SIR Mycoplasma kit (Bio-Rad®) segítségével, a tenyésztéssel azonos körülmények között.

#### 4.3.4. *Trichomonas vaginalis* kimutatás

A *Trichomonas vaginalis* kimutatása céljából az urethra váladékot natívan vizsgáljuk: fiziológiás konyhasóoldatba belemosott váladék preparátumot fedőlemezzel fedünk, majd 40x nagyítással, fénymikroszkóppal vizsgálunk. Pozitív esetben az aktív mozgást végző *Trichomonasok* láthatóak. A tenyésztés speciális táptalajon történik (CPLM – cysteine-peptone-liver-maltose / Chemium®).

#### 4.3.5. Sarjadzó gomba kimutatás

Férfiakban az urethra váladék 37°C-on közönséges termosztátban történő tenyésztését alkalmazzuk, chloramphenicollal kiegészített Saboraud agaron (Biolab®) 48 óráig. Species szintű beazonosítás Chromagar (Csertex®), kukoricaagar és Auxacolor (Bio-Rad®) használatával történik, rezisztencia vizsgálatot a Magyarországon forgalomban lévő, genitális fertőzésben használatos gyógyszerek antimycoticum hatóanyagaival végezzük (itraconazole, fluconazole, nystatin, clortrimazole, econazole - ROSCO sensib), Müller-Hinton methilénkék táptalajon, amelynek értékelése az CLSI szerint történik.

#### **4.3.6. Általános bakteriológiai tenyésztés**

A steril pálcával vett mintát véres, csokoládé és eozin-metilénkék (COS, EOS, PVX, BioMerieux®) táptalajra oltjuk le. 18-24 óra 35,5 °C 5% CO<sub>2</sub> atmoszférás inkubálás után értékeljük a megjelenő telepeket, amelyet mikroszkópos vizsgálat és biokémiai azonosítás, ill. rezisztencia vizsgálat követ. Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatához az EUCAST ajánlást követjük.

## 5. Eredmények

### 5.1. Eredmények a syphilis fertőzöttek vizsgálatánál (*Syphilis monoinfekció - SM csoport*)

#### 5.1.1. Epidemiológiai adatok

2005.01.01. és 2013.01.01. között 27.148 syphilis szűrővizsgálatot végeztünk.

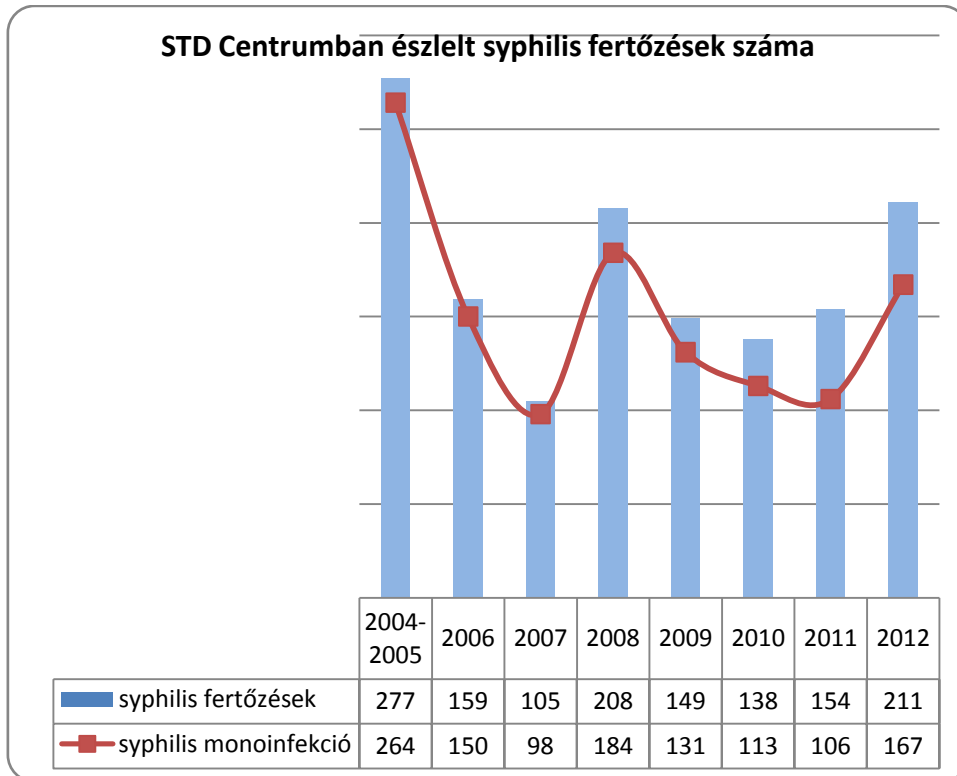
Diagnózis felállítható a kórokozó direkt kimutatásával, a szerológiai tesztek eredménye, ill. a klinikai kép alapján. Korai szeronegatív, tünetes szakban a klinikai kép és a kórokozó direkt kimutatása, korai szeropozitív, tünetes stádiumban a szerológiai tesztek pozitivitása és a klinikai kép alapján állítottuk fel a diagnózist. Latens recens fertőzés esetén a szűrő- és a megerősítő teszt pozitivitása (RPR, TPPA, TP ELISA) alapján állítjuk fel a diagnózist. Az RPR/VDRL negativitás a latens tarda stádiumra jellemző.

Összesen 1.401 syphilises fertőzést diagnosztizáltunk ebben az időszakban. (**3. Táblázat**)

**3.Táblázat:** Centrumunkban diagnosztizált syphilis fertőzések esetszáma 2005-2012

év esetszám	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Σ
<b>syphilis fertőzés</b>	277	159	105	208	149	138	154	211	<b>1,401</b>

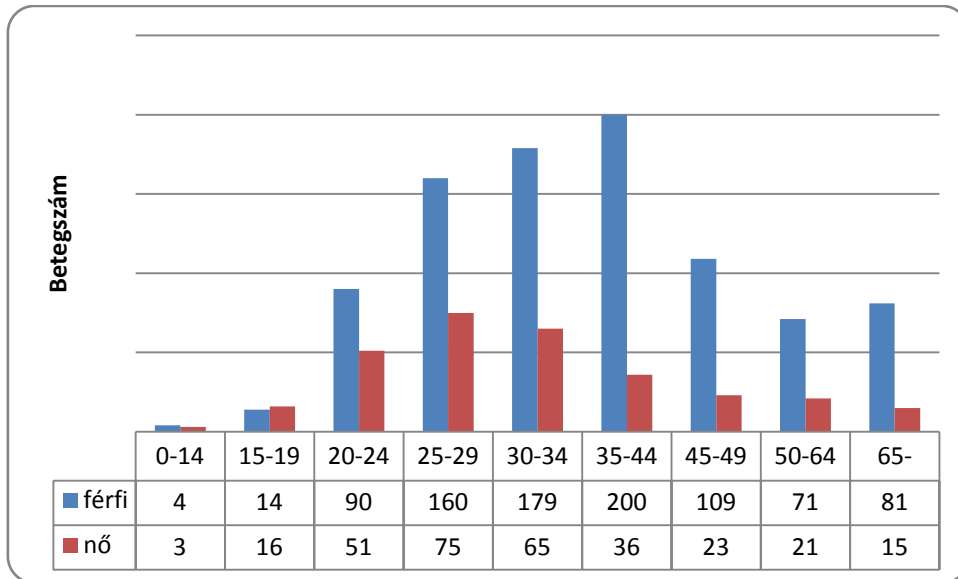
A syphilissel diagnosztizált betegek közül 1.213 esetben (1,213/1,401; 86.58%) monoinfekciót (*SM csoport*) diagnosztizáltunk. (**1. Ábra**)



**1.Ábra:** Az STD Centrumban észlelt syphilis fertőzések 2005-2012 között. A fertőzéseken belül külön jelöljük a syphilis monoinfekciók számát.

### 5.1.2. Kor, nem, szexuális orientáció, és venerológiai anamnézis szerinti vizsgálatok eredménye

Az *SM csoportban*: (i) az átlag életkor férfiaknál  $38.5 \pm 13.7$  év, nőknél  $33.6 \pm 13.02$  év, (ii) a fertőzés diagnosztizálásakor a férfi betegek átlag életkora nagyobb volt, mint a nőbetegek átlagéletkora ( $p < 0.001$ ); (iii) a férfi: nő arány 3:1 (férfi: 908/1.213, 74.85%; nő: 305/1.213; 25.15%) (**2. Ábra**); (iv) a szexuális orientáció 56.14%-ban MSM (681/1.213), 36.36%-ban heteroszexuális (441/1.213), és 7.5% biszexuális volt (91/1.213); (v) a betegek 65.37%-nak (793/1,213; 65.37%) venerológiai anamnézise pozitív volt: 31.5% (382/1,213) syphilis, 19.53% (237/1,213) gonorrhoea, 14.34% (174/1,213) syphilis és gonorrhoea fertőzésen esett át korábban.



**2.Ábra:** Az SM csoport nemi és életkori eloszlása; n=1.213

## 5. 2. Eredmények HIV fertőzöttek vizsgálatánál (*HIV csoport*)

### 5.2.1. Epidemiológiai adatok

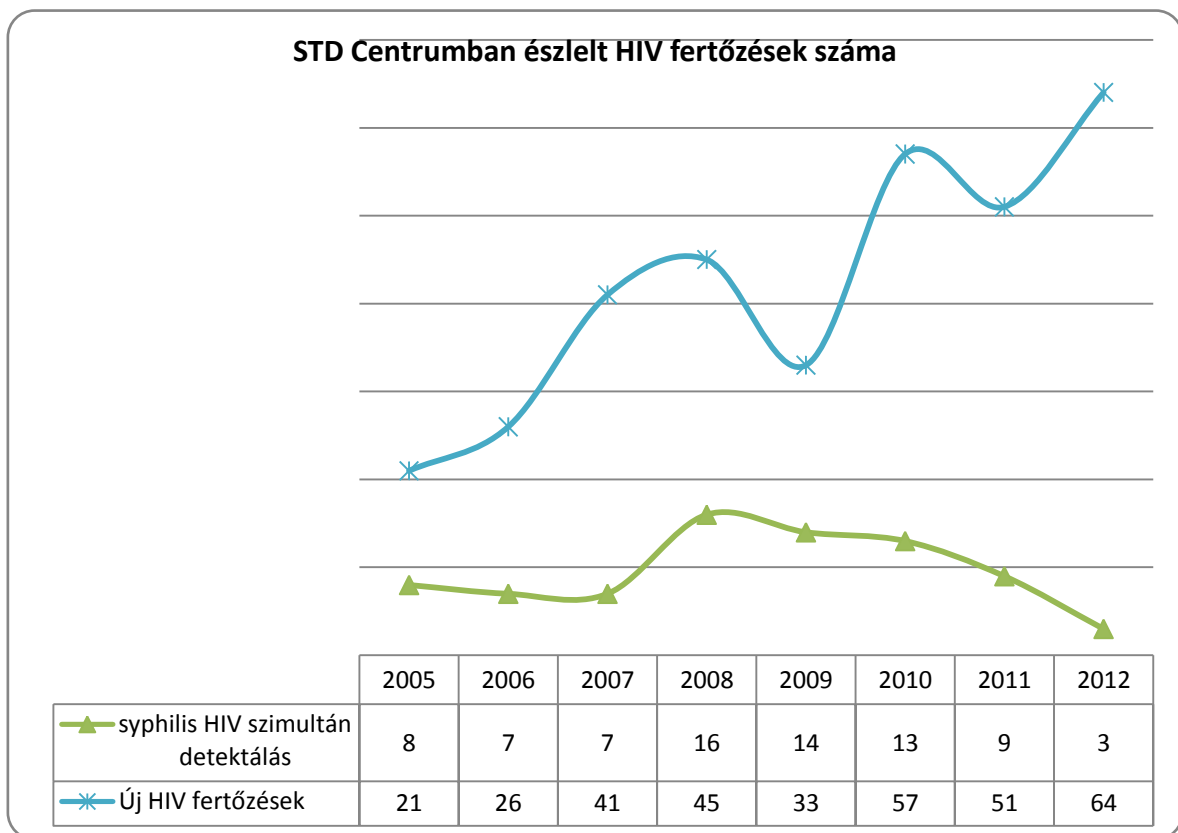
2005.01.01. és 2013.01.01. között 44.289 HIV szűrővizsgálatot végeztünk az *STD Centrumban*. Állandó gondozás (CDC A kategória), ill. átmeneti bőr-, ill. venerológiai gondozás alatt (CDC A, B, C kategória Szt. László Kórház gondozása alatt) 441 HIV szeropozitív betegünk volt. A diagnózis a szerológiai tesztek eredménye és a klinikum alapján állítható fel.

Összesen 338 HIV fertőzést (*HIV csoport*) diagnosztizáltunk ebben az időszakban. (**4. Táblázat**)

**4.Táblázat:** Centrumunkban diagnosztizált HIV fertőzések esetszáma 2005-2012

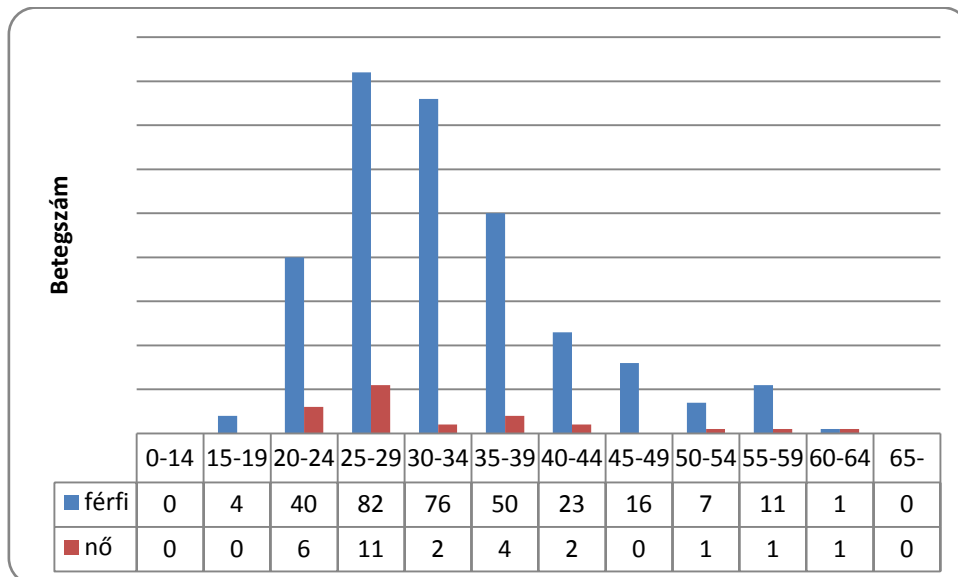
év esetszám	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Σ
<b>HIV fertőzés</b>	21	26	41	45	33	57	51	64	<b>338</b>

Az új HIV fertőzések száma STD Centrumunkban 2005 és 2008 között fokozatosan emelkedett (21/év – 45/év, 214.28% emelkedés), majd a 2009-es év kivételével (33/év) folytatta a fokozatos emelkedést 2010 és 2012 között (57/év – 64/év). Jelenleg a 2005-ös adatokhoz képest 304.76% emelkedést észlelünk. (**3. Ábra**)

**3.Ábra:** Az STD Centrumban észlelt HIV fertőzések 2005-2012 között

### 5.2.2. Kor, nem, szexuális orientáció, és venerológiai anamnézis szerinti vizsgálatok eredménye

A HIV csoportban: (i) az átlag életkor férfiaknál  $35.1 \pm 9.8$  év, nőknél  $33.9 \pm 12.3$  év; (ii) a diagnosztizálásakor a férfibetegek és nőbeteg átlagéletkora között nem volt szignifikáns különbség ( $p=0,596$ ); (iii) a férfi:nő arány 11:1 (férfi: 310/338, 91.71%; nő: 28/338, 8.29%) (**4. Ábra**); (iv) a szexuális orientáció 82.54%-ban MSM (279/338), 8.28%-ban heteroszexuális (28/338), és 9.18%-ban biszexuális volt (31/338); (v) a betegek 36.98%-ban a venerológiai anamnézis pozitív volt (125/338): 24.26%-ban syphilis (82/338), 9.17%-ban gonorrhoea (31/338), 3.55%-ban syphilis és gonorrhoea fertőzésen estek át korábban.



**4. Ábra:** A HIV fertőzöttek nemi és életkori megoszlása;  $n=338$

### 5.3. Eredmények HIV-syphilis fertőzöttek vizsgálatánál (HIVS csoport)

#### 5.3.1. Epidemiológiai adatok

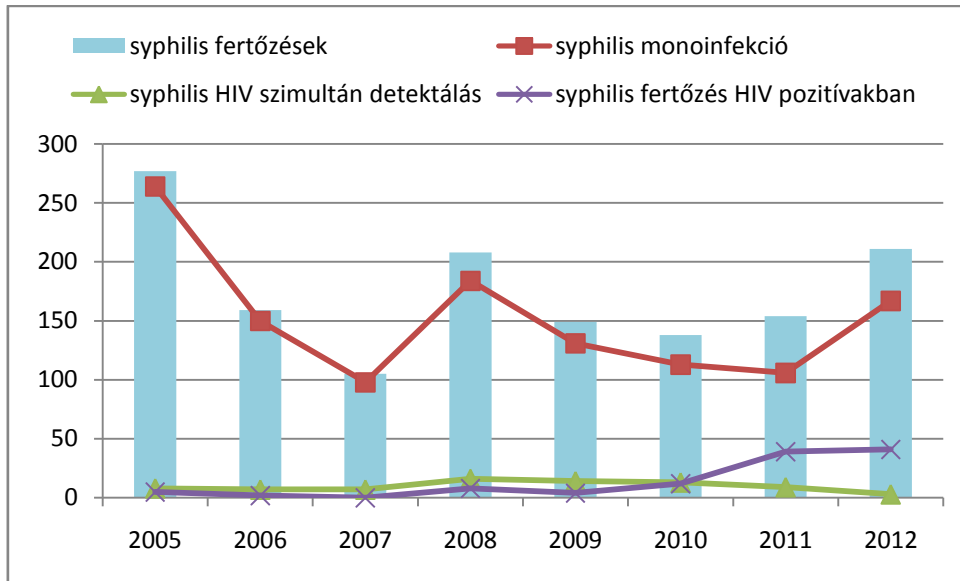
2005.01.01. és 2013.01.01. között a syphilissel diagnosztizált betegeknél 188 esetben syphilis HIV koinfekciót (HIVS csoport) észleltünk (188/1,401, 13.42%): (i) 111 esetben (111/1.401, 7.92%) már ismert HIV szeropozitív személyben, (ii) 77 esetben (77/1.401, 5.5%) pedig egyidejűleg. (**5. Táblázat**)

**5.Táblázat:** Centrumunkban diagnosztizált syphilis monoinfekció, és HIV-syphilis koinfekció esetszáma 2005-2012

év esetszám		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Σ
<b>syphilis monoinfekció</b>		264	150	98	184	131	113	106	167	1,213
<b>Syphilis/HIV koinfekció</b>	egyidejű észlelés	8	7	7	16	14	13	9	3	77
	nem egyidejű észlelés	5	2	0	8	4	12	39	41	111

A syphilises fertőzés kapcsán diagnosztizált szimultán HIV fertőzések száma a monoinfekciók számának megfelelően *Centrumunkban* 2005-2008-ig duplájára nőtt (8/év -16/év, 200%), majd csökkenni kezdett, és 2012-ben 3 új esetet diagnosztizáltunk, amely a 2005-ben észlelthez képest (62.5% csökkenés). (**5. Ábra**)

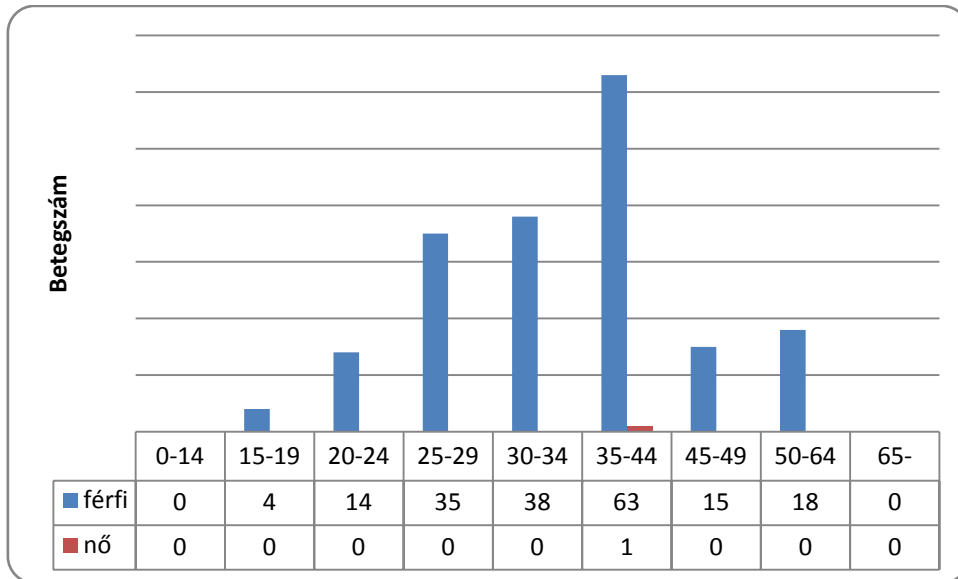




**5.Ábra:** Syphilis monoinfekciók és HIV-syphilis koinfekciók 2005. 01.01-2013.01.01. között

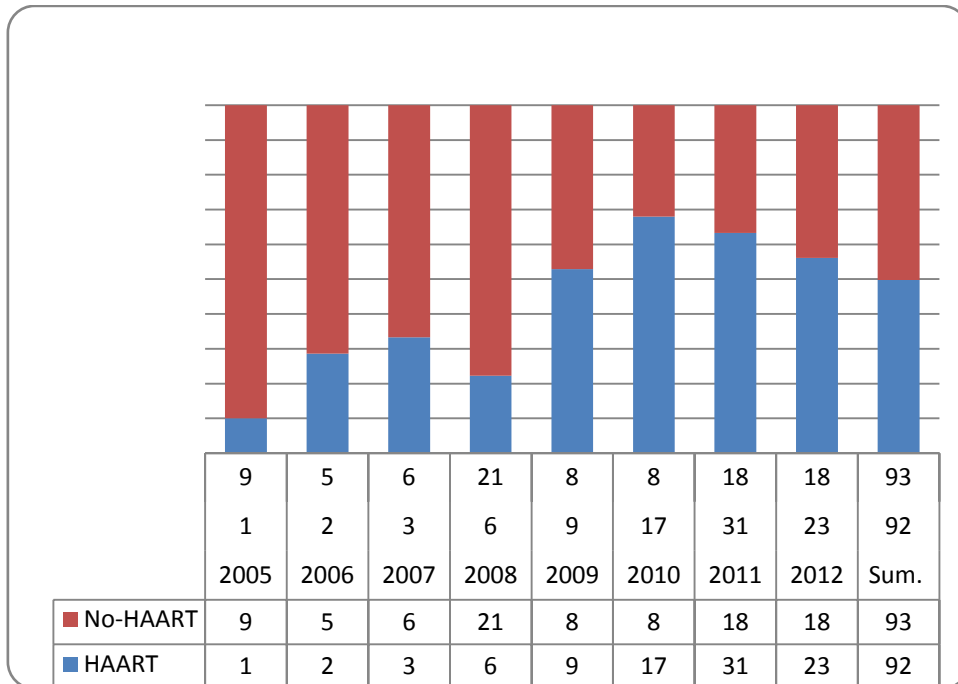
### 5.3.2. Kor, nem, szexuális orientáció, és venerológiai anamnézis szerinti vizsgálatok eredménye

A *HIVS csoportban*: (i) a férfi betegek átlagéletkora  $36.1 \pm 9.8$  év, a nőbeteg életkora  $39.5 \pm 0$  év volt a diagnózis felállításakor, (ii) a férfi: nő arány 187:1 (férfi: 187/188, 99.47%; nő: 1/188, 0.53%) (**6. Ábra**), (iii) a szexuális orientáció 91.5%-ban MSM (172/188), 1.6%-ban heteroszexuális (3/188), és 6.9%-ban biszexuális volt (13/188), (iii) (iv) A syphilis és HIV fertőzést 77 betegnél egy időben diagnosztizáltuk.



**6. Ábra:** HIV csoport nemi és életkori megoszlása, n=188

HIV fertőzés miatt gondozott betegeinknél 111 esetben diagnosztizáltunk syphilit: 67 esetben a HIV fertőzésük diagnosztizálását követő első 5 évben, 34 esetben 5-10 év között, 10 esetben a tizedik év után; (vi) syphilis reinfekciót a betegek 61.17%-ban észleltünk (115/188); (vii) a betegek 48.93% HAART kezelésben részesült a syphilis fertőzés idejében (92/188). (7. Ábra)



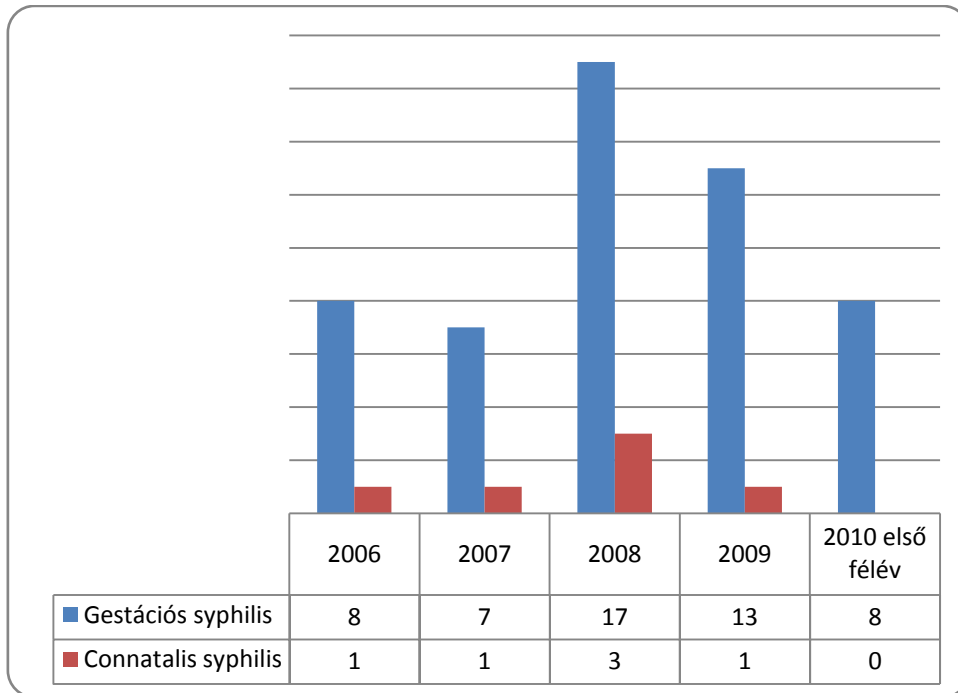
**7. Ábra:** A HAART kezelésre szoruló (HAART) és a HAART kezelésre nem szoruló (No-HAART) HIV szeropozitívok aránya a syphilis diagnózisának felállításakor

#### 5.4. Eredmények syphilises gravidák és újszülötteik vizsgálatánál

##### 5.4.1. Syphilis diagnosztizálása a terhesség alatt

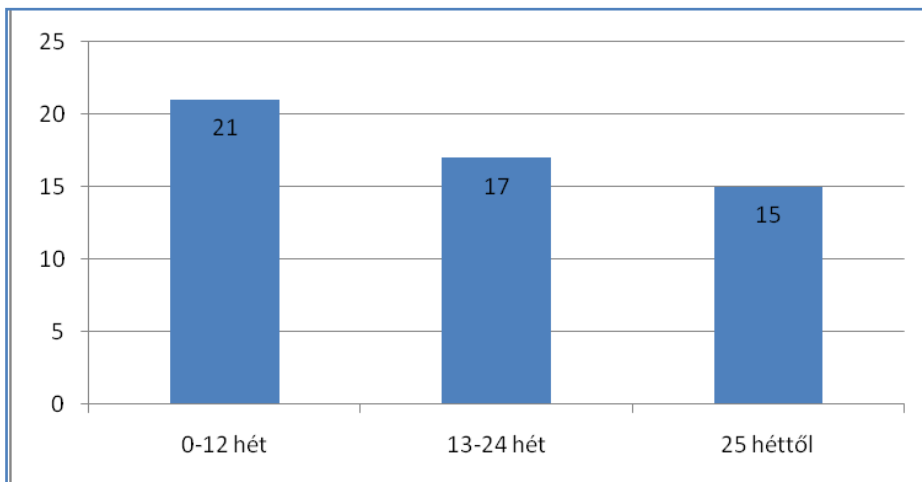
53 gravidát vettünk terhessége alatt gondozásba 2006.01.01-2010.06.01. között. Az évenkénti eloszlást, ill. az észlelt connatalis syphilises esetek számát a **8. Ábra** mutatja.

A gravidákat vagy pozitív syphilis szűrővizsgálatuk alapján a Közép Magyarországi Terhesgondozók, Bőr-Nemibeteggyógyászok irányították STD Centrumunkba, vagy önkéntesen jelentkeztek szűrővizsgálatra.



**8.Ábra:** Az STD Centrum által obszervált syphilises gravidák.

Az 53 grávida esetében a diagnózis és gondozásba vétel 21 esetben (21/53, 39.63%) történt az első trimeszterben - 1 tervezett abortusz előtti kivizsgálás során - a kötelező syphilis szűrés kapcsán. A második trimeszterben 17 grávida (17/53, 32.07%), a harmadik trimeszterben 15 grávida (15/53, 28.3%) fertőzöttségére derült fény, ezek közül 4 esetben (4/53, 7.55%) a szülés idejében. (**9. Ábra**)



**9.Ábra:** A syphilis diagnózisának felállítása a terhességi hetek szerint osztályozva.

Átlag életkoruk a diagnózis felállításakor 27.13 év, valamennyien heteroszexuális orientációjúak voltak, korábban már 5/53 (9.43%) vészelt át syphilises fertőzést.

Beküldjük a területileg illetékes BNG 29 esetben, gondozó nőgyógyász 20 esetben, háziorvos 1 esetben volt. Önként 2 gravida keresett fel minket, partnerkutatás során pedig 1 gravidát vettünk gondozásba.

Valamennyien HIV szeronegatívak voltak.

#### 5.4.2. A syphilis stádiumai a terhesség alatt

Szekunder stádium tüneteit 4 esetben észleltük (8., 9., 26, és 28 hetes terhességi hét), 49 esetben a gravida tünetmentes fertőzött volt. A szerológiai vizsgálatok eredménye alapján a tünetmentesek közül 42 korai latens stádiumban, 7 latens tarda stádiumban volt.

A harmadik trimeszterben diagnosztizált 15 fertőzött közül 12 gravidának friss fertőzése volt (2 szekunder stádium: 2/53, 3.77%; 10 latens recens stádium: 10/53, 18.87% - magas titerű RPR, pozitív TPPA, és TP ELISA, korábbi negatív szerológia), 3 gravidánál a specifikus tesztek pozitivitása és titrált negatív RPR alapján tarda állapotot (3/53, 5.66%) diagnosztizáltunk.

#### 5.4.3. A terhesség kimenetele

Connatalis syphilis gyanúja miatt 12 újszülöttet vettek kezelésbe szakmai tanácsaink alapján. A kezelés 5 esetben a későn, 3. trimeszterben felállított diagnózis és megadott terápia miatt volt indokolt, 5 esetben az anya penicillin allergiája, 1 esetben a terhesség utolsó hetében történt ismételt syphilis fertőzés, 1 esetben szülésnél igazolt - később tarda stádiumnak bizonyult – fertőzés miatt, ill. 1 esetben a kezelés és gondozásba vétel felesleges óvintézkedés volt.

Congenitalis syphilis 6 újszülöttben diagnosztizáltunk, a pozitív *T. pallidum* IgM és az anyáénál 2 hígítással magasabb RPR titer alapján.

Gondozatlan terhességből 3 újszülött fertőződött (kábitószer fogyasztó anya: 2; 3. trimeszterben elvégzett lues teszt: 1).

Az anya diagnózisa mindegyik esetben syphilis latens recens volt, a diagnózis felállítása átlagosan a 25.3 (16-32) terhességi héten történt. Az anya RPR titere 4 esetben volt 1/64 felett. Ezek közül a terhességek közül 1 végződött in utero elhalással (18. terhességi hét), 3 esetben tünetes újszülött született (connatalis syphilis praecox, szülésnél, 32.

héten diagnosztizált syphilis). További két in utero elhalás esetében az anya titere 1/8 (24. terhességi hét), ill. 1/4 (16. terhességi hét) volt.

A klinikum és a szerológiai vizsgálatok eredménye alapján a 3 in utero elhalt magzat esetében a syphilis a gravida a terhesség alatt, a 3 congenitalis praecox syphilis esetében a terhesség előtt acquirálta.

## 5.5. Syphilis fertőzöttek kontaktuskutatási eredményei

### 5.5.1. SM és HIVS fertőzöttek kontaktuskutatási eredményei

Az illetékes területi gondozói hálózat segítségét is igénybe véve 2005.01.01. és 2008.01.01. között az STD Centrum 749 syphilises fertőzött gondozott betege 1434 kontaktust azonosítottunk (**6. Táblázat**).

**6. Táblázat:** A syphilises betegek kontaktuskutatásának eredménye 2005-2008 között.

év \ beteg	2005	2006	2007	2008	összes
syphilis fertőzések	277	159	105	208	749
megnevezett kontaktusok	181	409	395	449	1434

Az 1434 megnevezett kontaktus közül 52 felkutathatatlan volt pseudoanonymitás, vagy fals adatok miatt. A meg nem nevezett, anonym vagy pseudoanonym kontaktusok száma jelentősen nagyobb volt, és nehezen becsülhető adat.

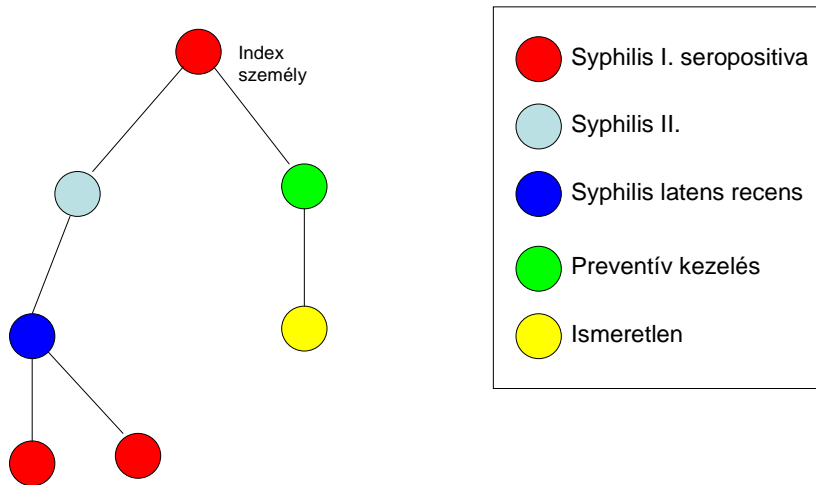
A megnevezett, felkutatótt kontaktusok közül syphilisesnek bizonyult 306 fő (2005: 73, 2006:59, 2007:72, 2008:102), akiket stádiumuknak megfelelően kezelésben részesítettünk, és gondozásba vettünk. Preventív kezelést kapott – epidemiológiai bizonyítékok alapján, a klinikai tünetek hiánya és a szerológia negativitása ellenére – 1.076 személy (2005:66, 2006:350, 2007:313, 2008:347). (7. Táblázat)

**7.Táblázat:** A syphilises betegek megnevezett kontaktusainak megoszlása 2005-2008 között.

	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>összes</b>
<b>megnevezett kontaktusok</b>	181	409	395	449	1434
<b>fertőzöttnek bizonyultak</b>	73	59	72	102	306
<b>preventíven kezelték</b>	66	350	313	347	1076
<b>felkutathatatlan</b>	42	0	10	0	52

#### ***5.5.1.1. MSM férfibeteg syphilises reinfekciója – 1. esetbemutató***

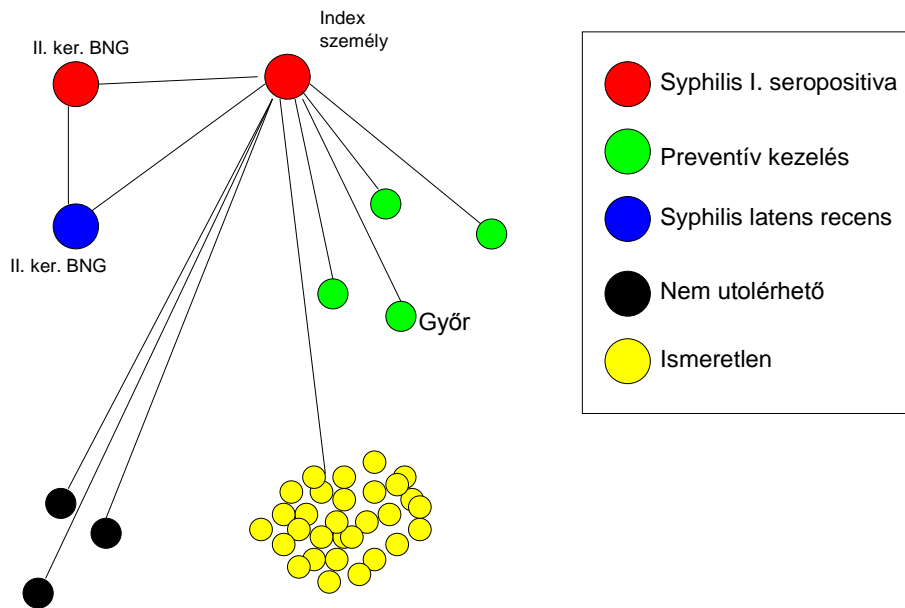
A 25 éves homoszexuális férfibeteg syphilis I. seropositiva miatt került gondozásba. Kontaktus kutatás eredménye: 1 preventíven kezelt férfi. Kezelése után 1 hónappal később reinfekciót diagnosztizáltunk. A fertőzőforrás kutatásunk ekkor már eredményesebb volt, 4 férfi partnert syphilis diagnózisával gondozásba vettünk, 1 férfi partnert preventíven kezeltünk (**10. Ábra**).



**10. Ábra:** Az első reinfekció kontaktuskutatásának eredménye – 1. esetbemutató.

Egy évvel később syphilis I. seropositiva stádiumban diagnosztizáltuk második reinfekcióját. Az újból elvégzett fertőzőforrás kutatás eredménye jól mutatja a beteg szerteágazó szexuális partnerkapcsolatait: 2 férfit a II. kerületi BNG segítségével syphilis diagnózisával gondozásba vettünk, 4 férfit preventív kezelésben részesítettünk, 3 férfit partner nem volt utolérhető, ill. számos anonym partner felderítetlen maradt (**11. Ábra**).





**11. Ábra:** A második reinfekció kontaktuskutatásának eredménye – 1. esetbemutató

A beteg jelenleg is gondozásunk alatt áll, szerológiai eredménye kedvezően alakul, azonban promiszkuáló magatartásán nem változtatott, amit az időközben szerzett acut urethritis gonorrhoeica igazol.

### 5.5.2. Kontaktuskutatás eredménye syphilises gravidáknál

A terhesek syphilises fertőzése járványügyi szempontból kiemelt jelentőségű a magzat fertőződése és a gyógyíthatatlan szövődmények kialakulása miatt. A terhesség kimenetele szorosan összefügg a fertőzés időpontjával, emiatt a terhesség alatti fertőzés és újrafertőzés a legtöbb szövődménnyel járó formája a syphilisnek, amelynek egyik megelőzési lehetősége a kontaktuskutatás.

Az 53 grávida 50 kontaktust nevezett meg. (**8. Táblázat**).

**8. Táblázat:** Syphilises gravidák kontaktuskutatásának eredménye 2006-2010.06.01. között.

	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010.06.01- ig</b>	<b>összes</b>
<b>syphilises gravidák</b>	8	7	17	13	8	53
<b>megnevezett kontaktusok</b>	9	6	15	13	7	50

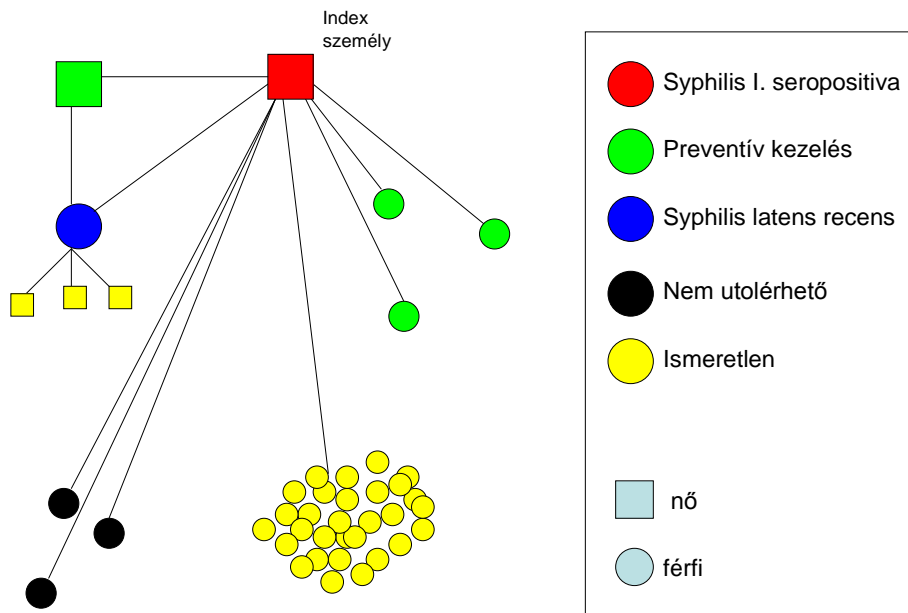
Gondozásba igazolt syphilises fertőzésük miatt 20 férfit vettünk, 28 férfit preventív kezelésben részesítettünk. Az 53 grávida 48 esetben megnevezett partnere születendő gyermekük apja volt. Csak 3 grávida nevezett meg alkalmi partnert – ebből 1 preventív kezelést kapott, 2 anonyim maradt. **(9. Táblázat)**

**9. Táblázat:** A syphilises gravidák megnevezett kontaktusainak megoszlása 2006-2010.06.01. között.

	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010.06.01- ig</b>	<b>összes</b>
<b>megnevezett kontaktusok</b>	9	6	15	13	7	50
<b>fertőzöttnek bizonyultak</b>	5	4	5	5	1	20
<b>preventíven kezelt kontaktusok</b>	3	2	9	8	6	28
<b>felkutathatatlan kontaktusok</b>	1	0	1	0	0	2

*5.5.2.1. Terhesség alatt észlelt syphilis, rizikó csoportba tartozó nőbetegnél- 2. esetbemutató*

2010 áprilisában gondozásba vett, 9. terhességi hetében lévő 22 éves prostituált nőnél a terhesség során elvégzett rutin syphilis teszt alapján syphilis latens recens diagnózisát állapítottuk meg. Kontaktuskutatása során összesen 8 partnert nevezett meg és számos ismeretlen, ill. pseudoanonym partnert említett. (12. Ábra)



**12. Ábra:** Betegünk kontaktuskutatási ábrája – 2. esetbemutítás.

A felkutatott kontaktusok közül a syphilis latens recens stádiumban lévő férfi további 4 női prostituálttal vallott be szexuális kapcsolatot, azonban ezek felderítése már nem volt lehetséges. A partnerek között 1 nő is szerepelt, aki a csoportos szex révén került be a preventív kezelték közé.

#### *5.5.2.2. Az elégtelen kontaktuskutatás eredménye, ill. a terhesség alatti ismételt syphilis szerológiai szűrővizsgálatok jelentősége – 3. esetbemutítás*

Terhessége 18. hetében syphilis latens recens fertőzéssel diagnosztizált gravidát vettük gondozásba. Kontaktuskutatás során férjét nevezte meg, akinél szintén syphilis latens recens diagnózisát állítottuk fel. A férj további kontaktusokat nem nevezett meg.

A grvida és férje kontrolljánál a terhesség 30. hetében syphilis reinfekció igazolódott, és a komplett antilueses kúra ellenére in utero elhalt magzat született a 37. héten per vias naturales (2000g,46 cm). A reinfekció forrása nem derült ki.

## 5.6. HIV hatása a syphilis fertőzésre

### 5.6.1. A syphilis klinikuma az SM és a HIVS csoportban

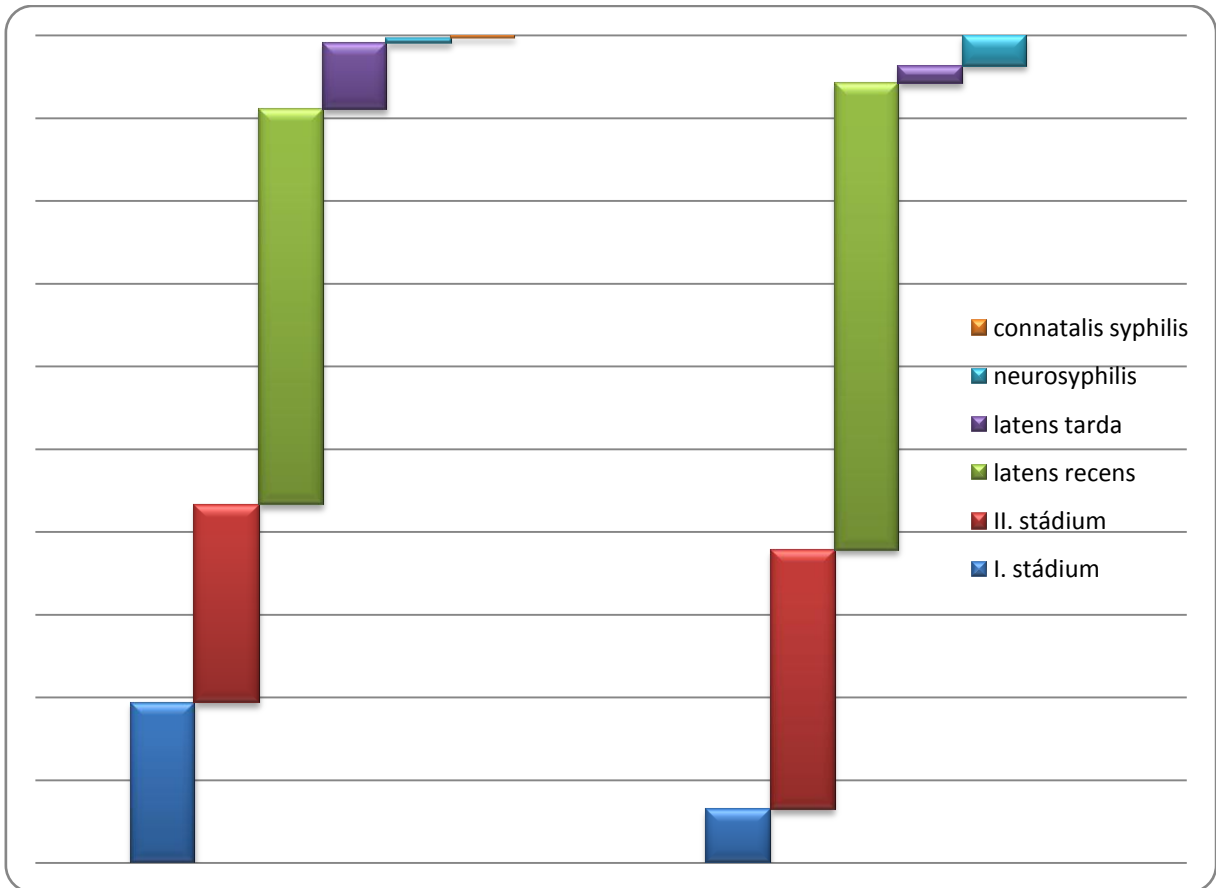
#### 5.6.1.1. Az SM csoport syphilis fertőzésének klinikuma

Az SM csoportban 525/1.213 esetben (43.3%) diagnosztizáltuk a syphilist klinikai tünet (bőr- ill. nyálkahártya tünet) alapján: primer stádiumban 235/1,213 (19.4%), szekunder stádiumban 290/1,213 (23.9%) beteget észleltünk. Az SM csoport syphilis fertőzése szerológiai kontroll vizsgálat során derült ki 676/1,213 esetben (55.73%): 579/1,213 latens recens (47.73%), 97/1,213 latens tarda (7.99%) stádiumban. **(10. Táblázat)**

**10. Táblázat:** A syphilis fertőzés stádiuma a diagnózis felállításakor az SM és a HIVS csoportban.

Syphilis stádiuma a diagnózis felállításakor		SM csoport		HIVS csoport	
tünetes állapot	I. stádium	235	∑ 525	12	∑ 71
	II. stádium	290		59	
tünetmentes állapot	latens recens	579	∑ 676	106	∑ 110
	latens tarda	97		4	

Aszimptomatikus neurosyphilist 8/1.213 esetben diagnosztizáltunk (0.66%) terápiát követő szerorezisztencia alapján, de tünetes neurosyphilist nem igazoltunk a vizsgált időszak alatt. Praecox connatalis syphilist 4 újszülöttnél diagnosztizáltunk. **(13. Ábra)**



**13. Ábra:** A syphilis stádiumai százalékos eloszlásban az *SM* és a *HIVS csoportok*ban.

#### 5.6.1.2. A *HIVS csoport syphilis fertőzésének klinikuma*

A *HIVS csoportban* 71/188 esetben (37.76%) diagnosztizáltuk a syphilit klinikai tünet (bőr- ill. nyálkahártya tünet) alapján: 12/188 esetben (6.38%) primer stádiumban (2 betegben észleltünk mély, ulceráló, multiplex és fájdalmas primer affekciót), 59/144 esetben (31.38%) szekunder stádiumban (4 betegben perzisztáló primer lézió mellett). Rutin szerológiai szűrővizsgálat során korai latens stádiumban 106/188 (56.38%), latens tarda stádiumban 4/188 (2.13%) fertőzést diagnosztizáltuk (2012-ben egy cardiovascularis szövödményt is észleltünk). **(10. Táblázat)**

Korai tünetes neurosyphilit (meningitis, uveitis) szekunder stádiumban a 96 HAART kezelésben nem részesülő betegnél 5 esetben észleltünk (5/188; 2.65%), tünetmentes

neurosyphilist a 92 HAART kezelt betegnél 2 esetben (2/188; 1.06%). Congenitalis syphilist nem detektáltunk. (13. Ábra)

### 5.6.2. A syphilis kezelés eredményessége az SM és HIVS csoportokban

A kezelés eredményességét 1 hónappal a terápia befejezése után, és utána minden negyedévben ellenőriztük. Gyógyulást akkor állapítottunk meg, ha a kezelés utáni első kontrollon a nem specifikus teszt titere két hígítási sort csökkent.

Az SM csoportban 8/1,213 esetben szerorezisztenciát (0.66%) tapasztaltunk, amelynek hátterében a további vizsgálatok neurosyphilist igazoltak.

A HIVS csoportban eredményes volt a kezelés 152/188 (80.85%) esetben: Szerorezisztenciát, fals pozitív és fals negatív szerológiai eredményeket nem tapasztaltunk, azonban 36/188 esetben (19.15%) a betegek önkényesen felfüggesztették gondozásukat, és külföldön folytatták.

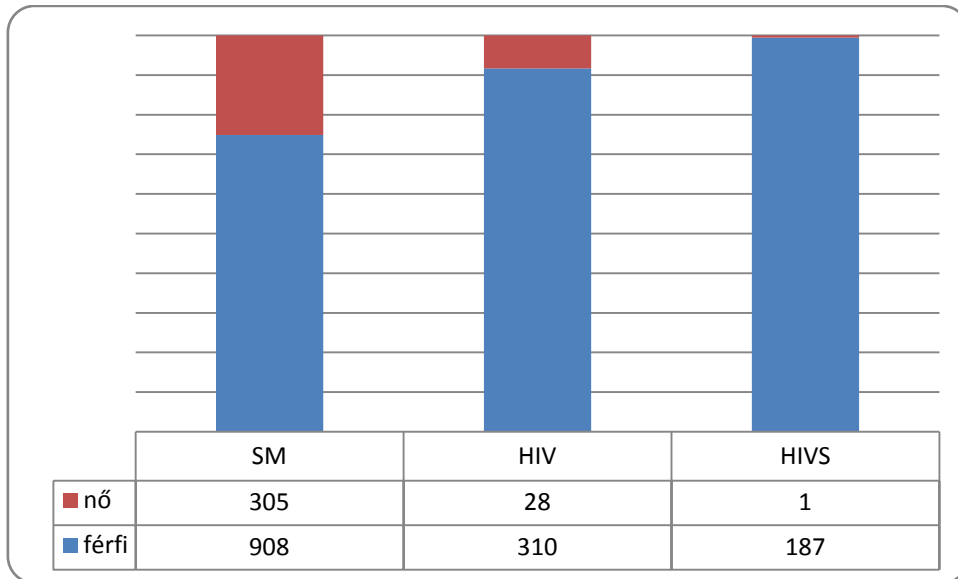
### 5.7. Az életkor, nem, szexuális orientáció és venerológiai anamnézis analízise a csoportok összehasonlításával

#### 5.7.1. Életkor

Az SM, HIV és HIVS csoportokat vizsgálva a férfi betegek átlagéletkora a fertőzések diagnosztizálásakor statisztikailag különböző volt: az SM csoport tagjai statisztikailag szignifikánsan idősebbek voltak, mint (i) a HIV csoport ( $p < 0.001$ ), és (ii) a HIVS csoport tagjai ( $p < 0.001$ ). A HIV- és HIVS csoportok férfitagjai ( $p = 0.266$ ), ill. egyik csoport nőtagjai között sem volt - az életkort tekintve - statisztikai differencia.

#### 5.7.2. Nemi eloszlás

A férfi dominancia mindegyik csoportnál egyértelmű volt (SM csoport: 908/1213, 74.85%; HIV csoport: 310/338, 91.71%; HIVS csoport: 187/188, 99.47%). (14. Ábra)

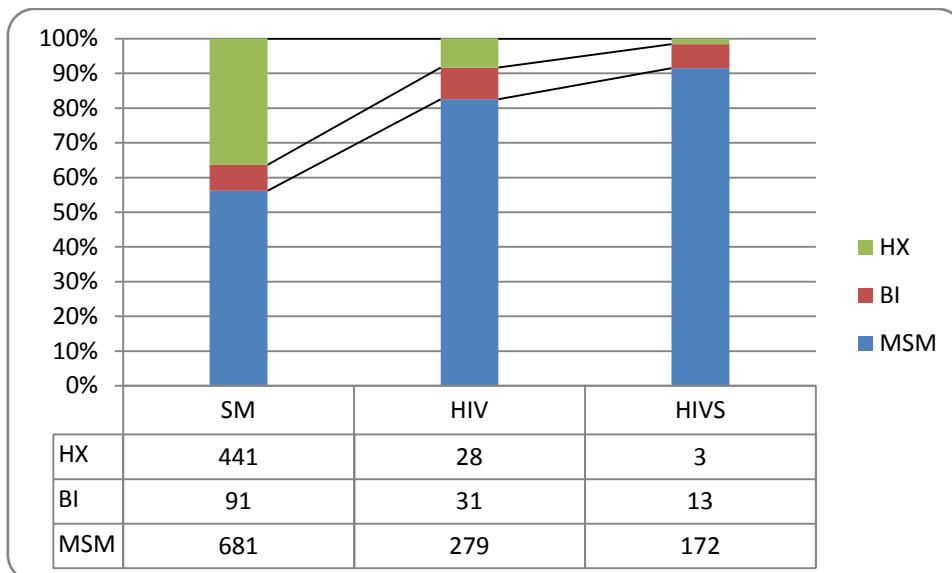


**14. Ábra:**A vizsgált csoportokban a férfi:női megoszlás az *SM*-, *HIV*- és *HIVS* csoportban.

### 5.7.3. Nemi orientáció

Az MSM orientáció az *SM*, *HIV* és *HIVS* csoportban domináns volt, bár a syphilis monoinfekció esetén volt a legkevesebb (*SM*: 56.14%, *HIV*: 82.54%, *HIVS*: 91.5%).

(15. Ábra)



**15. Ábra:**A vizsgált csoportokban a szexuális orientáció megoszlása az *SM*-, *HIV*- és *HIVS*csoportban. (MSM = homoszexuális orientáció, BI = biszexuális orientáció, HX = heteroszexuális)

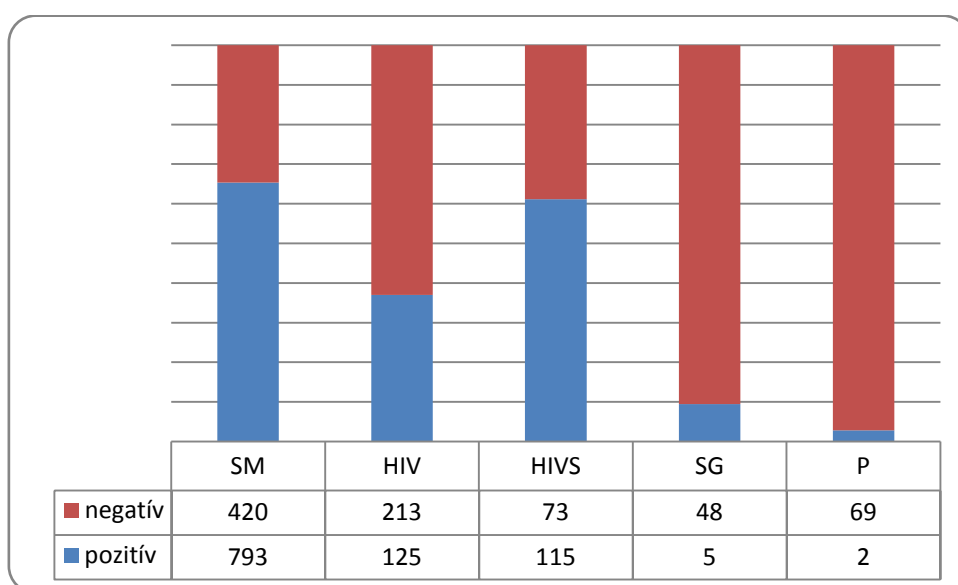


#### 5.7.4. Venerológiai anamnézis

A vizsgált csoportokban a venerológiai anamnézis jelentős százalékban pozitív volt. Legmagasabb az *SM csoportban* (793/1,213; 65.37%), majd a *HIV csoportban* (125/338, 36.98%), és a *HIVS csoportban* (115/188, 61.17%).

A syphilis monoinfekció csoportból kiemelten vizsgált gravidák csoportjában a venerológiai anamnézis (5/53) 9.43% pozitív.

A paraffinoma diagnózisával gondozásba vetteknel a venerológiai anamnézise (2/71) 2.89%-ban pozitív. **(16. Ábra)**



**16. Ábra:**A venerológiai anamnézis megoszlása a vizsgált csoportokban. (SG = syphilises gravidák, P = paraffinomás betegek)

#### 5.8. Eredmények paraffinomás betegek vizsgálatánál

Klinikánk STD ambulanciáján 71 férfibeteg járt paraffin granuloma beutaló diagnózissal (2008: 9, 2009: 9, 2010: 23, 2011: 17, 2012.05.01-ig: 13). **(11.Táblázat)**

A diagnózis felállítása a jellegzetes klinikai kép és anamnézis (idegen anyag befecskendezése a penis bőre alá) alapján történt.

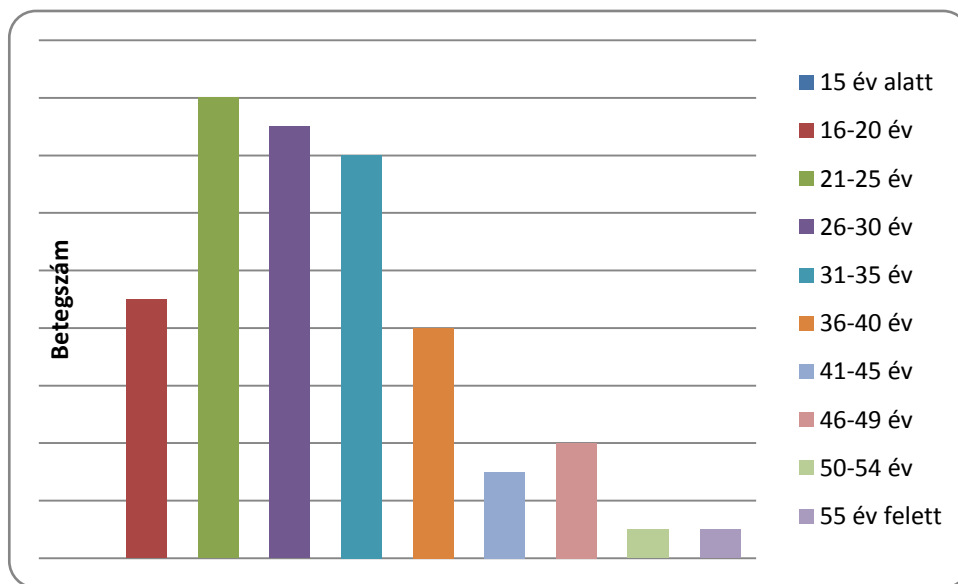
**11. Táblázat:** STD Centrumban preoperatíván szűrt paraffinomás betegek 2008-20012.01.05. között. (n=71)

	2008	2009	2010	2011	2012.05.01-ig	Összes
<b>Paraffinomás betegek száma</b>	9	9	23	17	13	71

### 5.8.1. Életkor, szexuális orientáció, venerológiai anamnézis, motiváció

A beavatkozásnál a betegek kora átlagosan 30.1 év volt (legfiatalabb 18 éves-legidősebb 59 éves), a legtöbben a 21-25 éves korcsoportban voltak. **(14. Ábra)** A vizsgált betegek valamennyien heteroszexuális orientációjúnak vallották magukat. A 71 férfibeteg közül ketten (2/71, 2.89%) említettek syphilis fertőzést az anamnézisükben, egyéb venerológiai betegséget tagadtak.

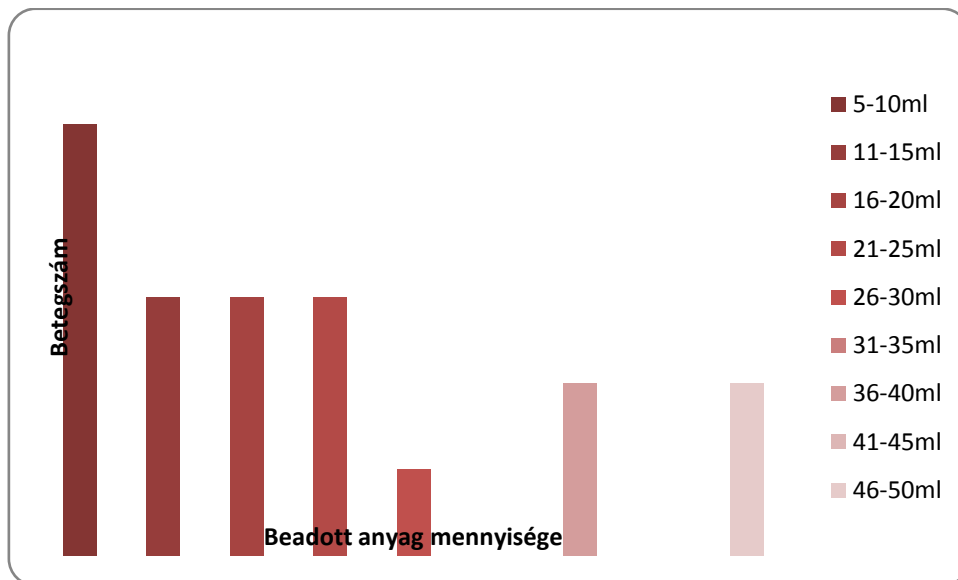
Motivációjuk 69 esetben (69/71, 97.18%) a penis megnövelése volt, 1-1 beteg egyéb okot említett (1 beteg darázscsípés, 1 beteg ejaculatio praecox kezelésére kapta, elmondásuk szerint külföldön, orvosi beavatkozásként).



**17. Ábra:** A paraffinomás betegek száma korcsoportos megoszlásban.

### 5.8.2. A beavatkozás módja, a beadott anyag mennyisége

Az anamnesztikus adatok a beadott anyag minőségére és mennyiségére, a beadás körülményeire és az „operatőr” személyére vonatkozóan nem voltak következtetések, amely a betegek hiányos compliance-ének, iskolázottságuknak, és - elmondásuk szerint - a beavatkozás során fájdalomcsillapítóként használt tudatmódosító szereknek is betudható. Az anamnézisek alapján következtetve legtöbbször paraffin viaszt és vaselinum albumot használtak. A 19/71 beteg (26.76%) volt tisztában a beadott anyag mennyiségével, amely a legtöbb esetben 5-10 ml között (átlagosan 22ml), de 2 extrém esetben 50ml volt. (18. Ábra)



18. Ábra: A beadott folyékony paraffin/vazelin mennyisége.

### 5.8.3. Korai és késői szövődmények

A panaszok pontos megjelenését 62 beteg tudta meghatározni (62/71, 87.32%). Ennek a betegcsoportnak az adatai alapján a szövődmények átlagosan 2.23 hónap után készítették orvosi ellátásba a betegeket (1 hét – 1.5 év). Korai szövődményt a beavatkozást követően azonnal jelzett 13 beteg (13/71, 18.31%): spontán, ill. erekciónál jelentkező fájdalom, inflammatio. Késői szövődmény 57 betegnél (57/71, 80.28%), átlagosan a beavatkozás után 2.83 évvel (6 hónap–8 év) később alakult ki: fájdalom, erekciós zavar, ulcerációk, nekrozis, ill. 2 esetben másodlagos bakteriális felülfertőzés következtében

kialakuló erysipelas. Az ulcusok megjelenését legtöbbször külső traumához (pl. szexuális együttlét alatti sérülés) kapcsolták, míg azok 1-1 esetben herpes simplex progenitalis következtében, ill. primer syphilises ulcusban alakultak ki. Egy beteg megelőzőképpen, a szövődmények kialakulása előtt kérte a műtéti beavatkozás elvégzését, annak ellenére, hogy 5 évvel korábban beadott 10ml paraffin implantátuma panaszt nem okozott.

#### 5.8.4. STI szűrővizsgálatok eredménye

##### 5.8.4.1. HIV és syphilis szűrővizsgálatok eredménye

Szerológiai szűrővizsgálatokkal 4/71 (5.63%) esetben diagnosztizáltunk syphilis fertőzést (2 syphilis latens recens, 1 syphilis latens tarda, 1 syphilis I. seropositiva), és 2 esetben erősítettük meg a beteg anamnézisében szereplő kezelt syphilises fertőzést (2/71, 1.81%). HIV fertőzést nem igazoltunk a betegek vizsgálata során. (**12. Táblázat**)

**12. Táblázat:** Szerológiai vizsgálatok eredménye paraffinomás betegeinknél. (n=71)

Szerológiai vizsgálat	pozitív	negatív
<i>Treponema pallidum</i>	6	67
<i>HIV</i>	0	71

##### 5.8.4.2. Mikrobiológiai szűrővizsgálatok eredménye

A szűrővizsgálatok során az urethrából elvégzendő bakteriológiai vizsgálatot, részletes felvilágosítás ellenére, 13 beteg (13/71, 18.31%) nem engedélyezett.

Az urethrából végzett STD szűrővizsgálatok 3/58 (5.17%) *Ureaplasma urealyticum*, 4/58 (6.89%) *Streptococcus agalactiae*, 3/58 (5.17%) *Haemophilus influenzae* és 2/58 (3.45%) *Candida albicans* fertőzést igazoltak. *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* és *Trichomonas vaginalis* fertőzést nem diagnosztizáltunk. (**13. Táblázat**)

**13.Táblázat:** Mikrobiológiai vizsgálatok eredményei paraffinomás betegeinknél.  
(n=58)

<b>Mikrobiológiai vizsgálatok</b>	<b>pozitív</b>	<b>negatív</b>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	3	55
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	54
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	55
<i>Candida albicans</i>	2	56
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	58
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	58
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	58
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	58

## 6. Megbeszélés

### 6.1. Rizikó csoportok

Az STI terjedése az ún. „fokozott kockázatú viselkedéshez” kapcsolható, amely hatványozottan növelheti a fertőzések átvitelének kockázatát. Az ún. „rizikó csoportba” tartozók nagyobb eséllyel fertőződnek STI-vel mint az átlagos populáció [5,30].

#### 6.1.1. Klasszikus rizikó csoportok

A legfontosabb rizikó csoportot a promiszkuáló, barrier védekezést mellőző fiatal, MSM férfi populációból kerül ki, akiknek venerológiai anamnézisében már szerepel valamilyen STI fertőzés [10, 11].

Az STI a fejlődő országokban az első tíz leggyakoribb betegség közé számít fiatal férfiak (15–24 éves korosztály), a második helyet érik el fiatal nők között. A fiatal felnőttek az STI-betegek körülbelül felét teszik ki [2, 3, 4].

A fiatal felnőttkor saját beteganyaginkban is jellemző. Az *SM csoportban* az átlag életkor férfiaknál  $38.5 \pm 13.7$  év, nőknél  $33.6 \pm 13.02$  év. A *HIV fertőzöttek* között az átlag életkor férfiaknál  $35.1 \pm 9.8$  év, nőknél  $33.9 \pm 12.3$  év volt. A *HIVS csoportban* a férfi betegek átlagéletkora  $36.1 \pm 9.8$  év, a nőbeteg életkora  $39.5 \pm 0$  év volt a diagnózis felállításakor.

Mindhárom csoportot vizsgálva a férfi betegek átlagéletkora a fertőzések diagnosztizálásakor különböző volt: az *SM csoport* tagjai statisztikailag idősebbek voltak, mint (i) a *HIV csoport* ( $p < 0.001$ ), és (ii) a *HIVS csoport* tagjai ( $p < 0.001$ ). A *HIV-* és *HIVS csoportok* férfitagjai ( $p = 0.266$ ), ill. egyik csoport nőtagjai között sem volt - az életkort tekintve - statisztikai differencia.

A férfiak és ezen belül az MSM orientációjúak könnyebben fertőződnek STI-vel és ennek megfelelően rizikó csoportnak számítanak [10, 11]. Míg 2002-ben férfiaknál 3.8/100.000 syphilises eset, 2005-ben 5.1/100.000 fordult elő világszerte, nőknél ugyanezekben az években a syphilises esetek száma 1.1/100.000 ill. 0.9/100.000 volt [1,3, 4].

Kelet-Közép-Európában, így Magyarországon is a syphilis fertőzötteknél a férfi-női arány 1:1, a fertőzött férfiak közel 40%-a MSM [10]. Nyugat-Európában az 1998-as 2:1

férfi:női arány, 2007-ben már 5:1-re módosult. Az érintett férfi populáción belül az MSM orientáció jelentősen növekedett, míg 1998-ban 20-30%-os volt, 2007-ben már 60%, egyes országokban – pl. Norvégiában- eléri a 90%-ot [10]. Az Egyesült Államokban 2001 óta észlelnek folyamatos incidencia emelkedést, főként a fiatal férfiak, de a nők körében is [2].

Adataink alapján a syphilissel fertőzöttek között a férfi: nő arány 3:1, a *HIV csoportban* 11:1, a *HIVS csoportban* pedig 187:1. Az MSM orientáció mindhárom csoportban domináns volt, de syphilis monoinfekció esetén volt a legkevesebb (*SM*: 56.14%, *HIV*: 82.54%, *HIVS*: 91.5%).

Az STI fertőzések rizikó csoportjába tartozik a pozitív venerológiai anamnézis, azaz, ha a fertőzött korábban már átesett bármilyen nemi betegségen. Ez utóbbi adatot saját vizsgálataink is alátámasztják. Ennek alapján a nemi betegségen átesett populáció, rossz élménye ellenére, nagyobb eséllyel fertőződik újra, mint a fertőzésen még át nem esettek. Az STI fertőzés átvészeltisége tehát nem jelenti azt, hogy a betegek változtatnának életmódjukon, és a monogámiát, vagy az óvszer használatot választanák. A *Centrumunkban* diagnosztizált *SM csoportban* a betegek 65.37%-nak (793/1,213) venerológiai anamnézise pozitív volt: 31.5% (382/1,213) syphilis, 19.53% (237/1,213) gonorrhoea, 14.34% (174/1,213) mind syphilis, mind gonorrhoea fertőzésen esett át korábban. A megfigyelt lueses gravidákat kiemelve, venerológiai anamnézisükben 9.43%-ban (5/53) szerepelt korábbi, kezelt syphilis fertőzés. Mindezek alapján a syphilissel való fertőződést megelőzően a betegek több mint a fele már átesett venerológiai betegségen, és viselte annak egészségügyi és társadalmi következményeit, különösebb magatartásváltoztatás nélkül.

A HIV szeropozitív MSM populációban észlelt syphilis átvészeltiség, amelyet nemcsak az Egyesült Államokban, hanem világszerte erősödő tendenciaként észlelnek, saját beteganyagunkban is megjelenik. A *HIVS csoportbana* betegek 36.98%-nál volt pozitív a venerológiai anamnézis (125/338): 24.26%-ban syphilis (82/338), 9.17%-ban gonorrhoea (31/338), 3.55%-ban syphilis és gonorrhoea fertőzésen estek át korábban [18].

A HIV fertőzés előtt tehát a betegek több mint egyharmada találkozott már életmódja potenciális – gyógyítható – következményével. Ezek a betegek nem számítanak tehát „naivnak” az STI szempontjából, hiszen átették betegségük gondozása során counsellingen, amely során prevencióként felvilágosítást kaptak.

## 6.1.2. Új rizikó csoportok

### 6.1.2.1. Női rizikócsoportok

A klasszikus, női rizikócsoporton kívül (prostituáltak, kábítószer élvezők) a heteroszexuális nők STI fertőzése nem elhanyagolható, és a nemzetközi trend alapján lassan emelkedik, bár közel sem éri el a férfiakban észlelt esetszámot.

A heteroszexuális terjedési mód a vizsgált beteganyagunkban az *SM csoportban* volt a legelterjedtebb (SM csoport: 36.36%, HIV csoport: 8.28%, HIVS csoport:1.6%), a nők aránya ugyancsak ebben a csoportban volt a legmagasabb (SM csoport: 25.15%, HIV csoport: 8.29%, HIVS csoport:0.53%), ill. következetesen a terheseket szintén ebben a csoportban észleltük. A megfigyelt gravidák mind heteroszexuálisnak vallották magukat, és kontaktuskutatásunk során a beismert partnerszám alapján (53 grávida -50 kontaktus) semmiképpen nem tartoztak klasszikus rizikócsoportba, bár 3 *connatalis syphilis* gondozatlan terhességéből született (kábitószer fogyasztó anyja: 2; 3. trimeszterben elvégzett lues teszt: 1), mégis jelentős arányban képviselték magukat a *syphilis* fertőzött nők között.

Aggodalomra ad okot, hogy a magas rizikójú, MSM orientációjú csoportról, az alacsony rizikójú heteroszexuális női csoportra a biszexuális orientációjúak (SM csoport: 7.5%, HIV csoport: 9.18%, HIVS csoport: 6,9%) viszik át a fertőzéseket, amelynek köszönhetően mindegyik csoportban az évenként észlelt női betegek száma emelkedik.

Női rizikócsoportnak tartjuk a kábítószer fogyasztást, az alacsony szocializáltságú és műveltségű csoportot, akik még a terhes gondozáson sem vesznek részt, ill. a biszexuális, vagy MSM partnerrel szexuális kapcsolatot létesítőket.

A nők érintettsége hosszú távú következményként magában hordozza a fertilitási problémákat, a graviditást, vagy lactatio soráni transzmissziót, ill. a biztosító kezelések számának növekedését és szükségessé teszi a graviditás alatti szűrővizsgálatok algoritmusának megváltoztatását.



### 6.1.2.2. HIV fertőzöttség

A HIV fertőzöttség adataink – és a szakirodalom alapján – szintén kiemelkedő jelentőségű az újabb STI fertőzés, főként a syphilis megszerzésében. Beteganyagunk vizsgálata során az egyik legjelentősebb probléma, az ismert HIV fertőzöttek syphilises infekciója és reinfekciója, amely növekvő tendenciát mutat 2008 óta (2005:5, 2006:2, 2007:0, 2008:8, 2009:4, 2010:12, 2011:39, 2012:41 új fertőzés/év). A jelenleg HAART kezeléssel karban tartható, de gyógyíthatónak nem minősülő HIV fertőzés *Centrumunk* adatai alapján sem számít visszatartó erőnek STI szempontjából. A nemzetközi tendencia, miszerint a HAART bevezetése, az életminőség javulása, és az AIDS-től való félelem a veszélyes magatartásformák elterjedésével járt együtt, *Centrumunk* adataival egybecseng [88]. A *HIVS csoportban* észlelt 111 syphilis fertőzés több mint fele (67 eset) a páciensek HIV fertőzöttségének első 5 évében lett diagnosztizálva, ami tehát nem vezetett szexuális magatartásuk megváltozásához. Az esetek egyharmadában (34 eset) a diagnózis felállítása után 5-10 év között, egytizedében (10 eset) a tizedik év után fertőződtek syphilissel, amely a régebb óta HIV fertőzéssel élők magatartásáról ad információt, amely a HIV fertőzéssel kapcsolatos éberségük és félelmük csökkenését is mutatja. Ezen kívül a syphilis, reinfekciónak minősült az esetek 61.17%-ban (115/188), tehát visszaeső betegeink voltak, amely tények szintén a szabados életformát és a védekezés nélküli szexuális aktust támasztják alá, ill. a pozitív venerológiai anamnézis rizikócsoport teremtő erejét.

Az immunrendszer összeomlásakor beállított HAART kezelés elvárásaink alapján a betegek rizikós magatartás kerülését, önvédelmét, és ennek érdekében életmód változtatását kellene okoznia. A nemzetközi szakirodalom a HAART kezelés mortalitás csökkentő, és életminőség javító hatását okolja az 1996 óta fellendülő HIV-syphilis koinfekció elterjedésében [24, 88]. Ezt a sajátosságot saját beteganyagunkban is észleltünk, hiszen míg a betegek 51.07% (96/188) még egyensúlyban, betegségtudat nélkül élt a syphilis fertőzés idején, 48.93% már HAART kezelésre szorult, és terápiában részesült (92/188). Ebben szerepet játszhat, hogy a vírusszámot a kimutathatóság alá csökkentő HAART a HIV továbbadásától való félelemérzetet a fertőzöttben csökkenti, ezért szabadosabb szexuális magatartásformákat enged meg.

### 6.1.2.3. HIV- syphilis koinfekció

Az STI koinfekciók esélye általában 60%-ra tehető, köszönhetően a közös terjedési módoknak, és közös célpopulációnak. A legfontosabb koinfekció napjainkban a HIV és syphilis együttfertőzés, amely az említett okok miatt 1996 óta emelkedő tendenciát mutat [18,19,72].

Bármely STD koinfekció, főként a fekélyképződéssel járó betegségek, 4-6-szoros rizikót jelentenek a HIV acquirálására. De nemcsak a bőr-, vagy nyálkahártya-barrier károsodással járó, hanem a nem-ulceratív STD fertőzések is növelik a HIV átvitelének valószínűségét, növelve a HIV fertőzöttek fertőzőképességét, és a nem fertőzöttek hajlamát a HIV-vel való fertőződésre [18, 19].

Syphilis és HIV együttfertőződést minden évben észlelünk (2005:8, 2006:7, 2007:7, 2008:16, 2009: 14, 2010:13, 2011:9, 2012:3, összes: 77), de csökkenő tendenciát igazoltunk 2008 óta, annak ellenére, hogy a HIV monoinfekcióval gondozásba vett esetek száma 2005 óta háromszorosára emelkedett. **(2. Ábra)** A csökkenő tendencia magyarázható a HIV fertőzés korai – nem egy syphilises fertőzésnél először elvégzett – szűrésével, amely jelezheti a javuló, széles körben elérhető szűrési rendszert és a laikusok ill. rizikócsoporthoz tartozók figyelmének javulását, tudatosságát is.

### 6.1.2.4. A paraffinómások

A penis volumenének megnövelésére vállalkozó fiatal, heteroszexuális, alacsony szocializáltságú és edukáltságú férfipopuláció vizsgálataink szerint igen speciális.

Motivációjuk erős: egyrészt a férfiasság és termékenység szimbóluma, a penis nagyságával kapcsolatos kulturális és társadalmi elvárás áll, másrészt a fájdalom tűrésének beavatási szertartás-szerű mivolta, ill. a választott példakép követése - főként börtönökben – állhat a háttérben [78, 79]. Egyes szakirodalmi adatok szerint a külső férfi genitáliák esztétikai vagy funkcionális torz percepciójával járó penis dysmorphophobia gyakori rendellenesség lehet ebben a csoportban, ezt azonban eddig egy tanulmány sem vizsgálta. Ugyanakkor ez adhat magyarázatot arra a szakirodalomban is közölt, és betegeink között is észlelt tényre, hogy szexuálisan egyértelműen diszfunkcionális méretet alakítottak ki és tartottak megfelelőnek [79, 82]. A beadott anyagmennyiségről a betegek negyede tudott megbízható információt adni. A

legtöbbször 5-10ml anyagot fecskendeztek be, de két extrém esetben 50ml anyagot kért az injektortól a páciens.

A férfiakat a legtöbb tanulmány szerint a penis megnagyobbítása hajtja (betegeink 97.18%-a), de leírtak szexuális potencianövelés, erectilis disfunctio javítás, vagy a szexuális partnernek való örömszerzés céljából elvégzett beavatkozásokat is [78, 79, 86]. Két betegünkönél orvosi beavatkozásként történt a műtét külföldön (Ukrajna).

Az injektálás legtöbbször valamilyen tudatmódosító anyag „fájdalomcsillapító” hatása alatt esnek át, emiatt a beadott anyag minőségére és mennyiségére, a beadás körülményeire és az „operatőr” személyére vonatkozóan elég változó információkat kaptunk. A legtöbb beavatkozást a 21-25 éves korcsoportban végezték el. Négy betegünk bevallottan börtönviselt korában esett át a beavatkozáson, kettőt közülük fogságuk alatt kialakult szövődmény miatt küldtek Ambulanciánkra. Az anamnézisek alapján következtetve Magyarországon legtöbbször paraffin viaszt és vaselinum albumot használnak.

A hiányos mentál-higiénét mutatja, hogy az egy társadalmi rétegből, sokszor egy baráti társaságból, családból kikerülő kezelték előtt a beavatkozás szövődményei ismeretlenek voltak, egészen a megjelenésükig, ill. hogy a beavatkozás töretlen népszerűségnek örvend. Klinikánk *STD ambulanciájára* utalt betegek száma évek óta lassan növekszik (2008: 9, 2009: 9, 2010: 23, 2011: 17, 2012.05.01-ig: 13), és a betegek – egy személy kivételével – nem megelőzésképpen, hanem csak a szövődmények megjelenésekor kérték a befecskendezett idegen anyag műtéti eltávolítását [25, 26, 78, 79].

Panaszok a beavatkozást követően azonnal a betegek 18.31%-nál jelentkeztek, késői szövődmény- paraffinoma- a betegek 80.28%-nál alakultak ki. Érdekes, hogy a kifejezett objektív és szubjektív panaszok ellenére átlagosan 2.23 hónapig nem kértek orvosi segítséget –akár 1.5 évig - sőt „zavartalanul” folytatták nemi életüket.

A paraffinoma tünetei a vizsgált csoportban átlagosan 2-3 évvel az injektálás után - leghamarabb 6 hónappal azt követően – alakultak ki, 1 ember híján azoknál, akiket nem a korai szövődmények kényszerítettek orvosi ellátásra. Ezen 1 betegünkönél nem alakult ki semmilyen szövődmény 5 éve meglévő 10ml-es implantátuma ellenére- ő megelőzésként kérte a műtétet. Klinikai tünetként hirtelen jelentkező fájdalom és

erekciós zavar mellett kiterjedt, vaskos purulens váladékkal fedett ulceráció, necrosis, ill. 2 esetben a másodlagos bakteriális fertőzés következtében akut hospitalizációt igénylő erysipelas alakult ki.

A diagnózis felállítását nehezíti, hogy a betegek jellemzően szégyellik bevallani a beavatkozás megtörténtét, és valamilyen külső traumához kötik a panaszokat. A sérülés legtöbbször szexuális együttlét kapcsán alakul ki, de leközöltek a kialakult erectilis disfunctio kezelése céljából beadott nandrolone decanoate injekció kiváltotta tüneteket is. Sokszor az anamnesztikus adatokat csak akkor sikerül megtudnunk, amikor a szövettani metszetben egyértelműen kimutatható az idegen anyag jelenléte [78, 79, 81]. Beteganyagunkban a szövettani vizsgálat csak a diagnózis megerősítésére és nem felállítására szolgált, az egyértelmű anamnesztikus adatok és klinikai kép miatt. Az ulcusok megjelenését betegeink szintén legtöbbször külső traumához (pl. szexuális együttlét alatti sérülés) kapcsolták, míg azok 1-1 esetben herpes genitalis, ill. primer syphilises ulcus következtében alakultak ki.

Az STI fertőzések szűrése tehát a paraffinomával obszervált betegpopulációban több szempontból is indokolt volt: (i) a beavatkozásnál a sterilitás hiánya, amely 18.31%-ban okozott szövődményt; (ii) az injektálást követően - gátlásaik feloldódása után - átlagosan 2-3 évig tartó liberált, és az okozott barrier károsodás ellenére átlagosan 2.23 hónapig változatlan életmód; (iii) a késői szövődményként keletkező ulcusok kialakulása miatt differenciáldiagnosztikai szempontból kötelezően kizárandó ulcerálódó STI lehetősége [25, 26, 78].

Bár a nemi szervén észlelt ulceráció minden esetben felvetette syphilises primer affekció lehetőségét, a szerológiai szűrővizsgálat és a sötétlátóteres vizsgálattal történő direkt kórokozó-kimutatás csak egy alkalommal igazolta azt. Ennél az esetnél a paraffinoma ulcerációját maga a syphilises primer affekció váltotta ki, amely friss fertőzésként mindenképpen mutatja a beteg szexuális aktivitását. A szerológiai szűrővizsgálatoknak köszönhetően két esetben korai fertőző, tünetmentes syphilis recens stádiumot, egy esetben - járványügyi szempontból jelentéktelen, viszont a hosszú távú, irreverzibilis szövődmények (neurológiai, cardiovascularis) szempontjából a páciens életminőségét befolyásoló - tarda stádiumot állapítottunk meg, amelyek kiszűrése és kezelése csak és kizárólag a kivizsgálásnak volt köszönhető. A szerológiai

vizsgálatok két esetben erősítették meg a betegek által is ismert kezelt syphilises fertőzéseket.

Mikrobiológiai vizsgálatokkal az urethrából 5.17%-ban igazoltunk *Ureaplasma urealyticum* fertőzés, amely az urogenitalis mycoplasmák képviselőjeként a fokozott szexuális aktivitás mérőjeként ismert kórokozó [7, 89, 90]. A vizsgált STI kórokozók közül 6.89%-ban *Streptococcus agalactiae*, 5.17%-ban *Haemophilus influenzae* és 3.45%-ban *Candida albicans* fertőzést is igazoltunk. HIV, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* és *Trichomonas vaginalis* fertőzést nem diagnosztizáltunk.

A paraffinomasok rizikócsoportba tartozását a következő tények támasztják alá: (i) Magyarországon 2010-ben észlelt 5.6/100.000 lakos incidenciájú syphilis a vizsgált csoportban jelentősen gyakoribb volt (4/71, 5.63%), ill. 2 esetben pozitív syphilis anamnézis is igazolódott (2/71, 1.81%); (ii.) a fokozott nemi aktivitást monitorozó *Ureaplasma urealyticum* 5.17%-ban volt kimutatható (3/58) a vizsgált csoportban. A szerológiai és mikrobiológiai vizsgálatok eredménye bizonyítja a populáció kifejezett szexuális aktivitását, amelyet nem befolyásol a paraffin beültetés utáni penis torzulás.

## 6.2. A kontaktuskutatás buktatói - internethasználat és pseudoanonymitás

Bármilyen fertőző betegség- és így a nemi betegségek- eredményes leküzdése a fertőzőforrások felismerésétől és adekvát kezelésétől függ [8]. A kontaktuskutatás célja, hogy az index beteg szexuális partnereit felderítsük, megvizsgáljuk és epidemiológiai szempontok alapján, klinikai és szerológiai eredményeitől függetlenül preventív kezelésben részesítsük. A *fertőző források* általában a betegség nem egészen korai szakaszában lévő, promiszkuáló személyek, a *veszélyeztetett kontaktusok* ezzel szemben általában az infekció korai tünetes, vagy lappangó szakaszában vannak, és partnerük révén kerülnek gondozásba. A kontaktuskutatás során az index betegnél legalább egy fertőző kontaktust kell találnunk. Amennyiben csak szeronegatív partnert sikerül felkutatnunk, a fertőző forrást nem találtuk meg, és a fertőzési lánc megszakítása részleges [9].

A nemi betegségek viszonylatában a szexuális érintkezéssel közvetített fertőzési lehetőségekkel számolunk (genito-genitalis, oro-genitalis, genito-analis, oro-analis). Az

inkubációs időn belül lezajlott együttlétek partnereire kérdezzük rá, számolva az esetleges öngyógyszerezés miatt megnyúlt lappangási idővel [12,27, 30].

Centrumunkban az ún. *face-to-face* módszert (szemtől-szemben) használva, a *visszahívó technika* során a beteggel minden egyes vizit alkalmával mélyrehatóan elbeszélgetünk partnereiről, szexuális szokásairól és életmódjáról, a *nyaláb technika* pedig minden újabb beszélgetés során új információkat hoz felszínre [9,30].

A syphilissel fertőződött betegek kontaktusainak felderítése során 749 fertőzöttnek 1,434 olyan megnevezett kontaktusa volt, akiknél rendelkezésünkre állt valamilyen személyes adat (név, cím, telefonszám), amely lehetővé tette a kontaktuskutatás megkezdését. Valós adattal azonban csak 1,382 kontaktus rendelkezett. A megnevezett, felkutatható kontaktusok közül 306 fő bizonyult fertőzöttnek, tehát kizárólag ezekben az esetekben nevezhető sikeresnek a fertőzési lánc megszakítása, amely az esetek 40.85%-a (306/749). A preventív kezelést kapott 1076 személy esetében a fertőzési lánc ugyan részlegesen megszakadt, de a fertőző forrást nem találtuk meg.

Az 53 gravida közül 3 nem nevezett meg partnert, míg 50 saját gyermekének apját nevezte meg, ezek közül pedig csak 3 vallott be alkalmi kapcsolatot, 2 esetben anonyim partnerrel. Ezzel együtt, mivel 28 esetben az apa tünetmentes és szeronegatív volt, tehát semmiképpen nem lehetett fertőzőforrás, így annak felderítése elmaradt, és a fertőzési lánc megszakítása is. A terhes nőknél tehát a gyakorlati tapasztalatok alapján kijelenthetjük, hogy a kontaktuskutatás a szokásoson túl további nehézségekbe ütközik, hiszen a gravidák a gyermek apjának elvesztésétől és a jövőbeli család szétesésétől félve nem vallják be fertőzőforrásaikat, annak ellenére, hogy nem csak a terhesség alatt, hanem akár az előző kapcsolatból is fertőződhetnek. Ez a konfliktuskerülési technika nem feltétlenül vezet eredményre, hiszen a szerológiai diszkrepancia a két felnőtt élettárs között saját beszélgetéseik során legtöbbször kiderül, és további kérdéseket és bizonytalanságot vet fel a férfi partnerben, akár az apa személyére vonatkozóan is.

A fel nem derített fertőzőforrások miatt a terhesség alatti újrafertőzés, mint potenciális veszély továbbra is fennáll, ellene egyedül a counselling során átadott információk és a jó beteg compliance ad védeltséget.

### 6.2.1. A kontaktusok elfelejtése és a pseudoanonymitás

A kontaktuskutatás során az index beteget a félelem általában az igazság elhallgatására kényszeríti, akkor is, ha anonimitása biztosítva van. A betegek hajlamosak csak azokat a partnereket felsorolni, ill. értesíteni, akiktől saját feltételezésük szerint acquirálhatták a betegséget, és elfelejteni azoknak, akiket ők fertőzhettek meg [14]. A partner nevének „elfelejtése”, amelyre statisztikai adatok alapján a legjobban promiszkualók hajlamosak, újabb rizikócsoprotot alkot, szintén lehetetlenné teszi a korrekt kontaktuskutatást [13,16].

Nemcsak a szexuális magatartás, hanem egyéb közös érdeklődési terület (pl. szauna, fitness terem, park, internetes blog), vagy frekventált szórakozóhely is rizikó csoportot jelenthet STI szempontjából, azonban a legújabb rizikócsoprot teremtő közösség az internet, ahol gyorsan és névtelenül, a földrajzi határok mellőzésével lehet szexuális partnert találni [15,17]. A szexuális partnerek pseudoanonymitása, mint nemzetközi tendencia az internethasználat elterjedésének egyik következménye [13, 14].

A pseudoanonymitás és az elfelejtett partnernevek saját gyakorlatunkban is jelentős számban szerepeltek. A syphilissel fertőzött betegek gondozásba vételükkor 1:2 arányban neveztek meg partnereket (749:1434), azonban ezek 3.62% (52/1434) pseudoanonym volt, vagy az index beteg csak fals adatokkal rendelkezett róluk (ennél jóval nagyobb, és nem megbecsülhető adat a teljesen anonym kontaktusok száma - ld. 6.5.1.1.). Ennek eredményeként végül csak 2.45:1 arányban volt sikeres a fertőzőforrás kutatás (749:306). A syphilises gravidák között még rosszabb arányt észleltünk 2.65:1 (53:20), ugyanis ők csak férjüket, ill. élettársukat neveztek meg, és csak 3 esetben említettek anonym partnert. Az anonym, ill. pseudoanonym, telefonon és postai levél útján utolérhetetlen partnerek legtöbbször internetes, „chat” kapcsolatok voltak.

A kontaktuskutatás jelenleg érvényben lévő módszere több szempontból alkalmatlan a fertőzési lánc megállítására. A törvényi szabályozás az index beteg személyes jogait védi, ezért csak az orvos és gondozónó iránt a counselling során megnyert bizalom, és az STI betegségekről átadott információ győzheti meg a beteget kontaktusainak megnevezéséről. Amennyiben a meggyőzés sikeres, további akadály a telefonos és postai értesítés módszere, amely nem alkalmazkodott a XXI. század kommunikációjához [30].

A pseudoanonym partnerek értesítésének egyetlen módja lehet az interneten keresztüli kapcsolatfelvétel, amelynek módszerét már az Egyesült Államokban egy-egy internetes párkereső hatékonysága miatt kialakult syphilis járvány felszámolása kapcsán már kidolgoztak (1999 San Francisco) [13]. Az online értesítés esetén probléma lehet az illetéktelen hozzáférés kivédése, amelyre már régóta működő biztonsági megoldások léteznek (digitális aláírás)[15,17,91].

Szintén felhasználható az internet a rizikócsoportok STI prevenciójához, az információk átadásához. STD Centrumunk Munkacsoportja 2012-ben létrehozott egy olyan felvilágosító honlapot ([www.biztonsagosszex.hu](http://www.biztonsagosszex.hu)), amely a statikus információk mellett lehetőséget nyújtott online, anonym kapcsolatteremtésre orvosainkkal. Ez a honlap lehet az online kontaktuskutatás egyik előfutára.

### **6.3. A syphilis és a connatalis syphilis**

#### **6.3.1. Epidemiológia**

##### **6.3.1.1. A syphilis epidemiológiája**

Klinikánk *STD Centrumában* 2005.01.01. és 2013.01.01. között 27.148 syphilis szűrővizsgálatot végeztünk el. Ez idő alatt összesen 1.401 syphilises fertőzést diagnosztizáltunk (2005: 277, 2006: 159, 2007:105, 2008: 208, 2009: 149, 2010: 138, 2011: 154, 2012:211). A fertőzések száma Centrumunkban folyamatosan változik, 100-200 eset/év között változva. A syphilissel diagnosztizált betegek közül 1.213 esetben (1,213/1,190; 86.58%) észlelt monoinfekció (*SM csoport*) (2005: 264, 2006:150, 2007: 98, 2008: 184, 2009: 131, 2010: 113, 2011:106, 2012:167) száma az összadatokkal párhuzamosan változik.

##### **6.3.1.2. A connatalis syphilis epidemiológiája**

Világszerte évente 2 millióra becsült a syphilis fertőzéssel érintett terhességek száma. Ezen terhességek kb. 50%-ban várható a syphilis fertőzés szövődményeként in utero-, vagy perinatalis elhalás, alacsony születési súly, vagy connatalis syphilis [92].

Magyarországon 1994 óta majdnem minden évben regisztráltak connatalis syphilises esetet [43]. *STD Centrumunkban* a vizsgált időszakban észlelt 53 syphilissel gondozásba vett terhesnél 6 esetben fertőződött a magzat.



Adataink alapján sem a terhesség alatt észlelt, sem a connatalis syphilis száma nem növekedett a vizsgált években, de a jelen járványügyi helyzetet tekintve, számítva a syphilises nők számának emelkedését mindegyik vizsgált betegcsoportunkban, ezek a számok változhatnak.

A WHO ajánlása szerint a syphilis diagnosztizálása és kezelése a terhesség első 24. hetében meg kell történnjen, amelyet a jelenleg érvényben lévő Módszertani Levél által kötelezővé tett, első trimeszterben történő szerológiai szűrővizsgálatok Magyarországon lehetővé is tesznek [29]. A jelen gyakorlat azonban több hibalehetőséget rejt. Az első szűrővizsgálatnál kötelező a nem specifikus titrált teszt mellett egy specifikus megerősítő teszt elvégzése. A gyakorlat azonban változó, a nem specifikus tesztet legtöbbször nem titrálják, az álnegatív eredményt kockáztatva, ill. a megerősítő tesztet nem végzik el, ezzel a korai szeronegatív és tarda stádiumok, ill. a kezelt syphilises fertőzések diagnózisa nem történik meg. A nagyon friss fertőzés, és a terhesség alatti fertőződés kizárása céljából szükséges lenne a teszt többszöri ismétlése akkor is, ha a gravida nem a klasszikus rizikócsoport tagja [49, 57].

Beteganyagunkban a syphilissel kezelt gravidák elhanyagolható része (1.06%, 2/53) tartozott klasszikus rizikócsoportba intravénás kábítószerhasználat miatt, 98.94% monogám, heteroszexuális, párkapcsolatban élő nő volt, tehát a nőgyógyász társadalom számára – saját szakmai ajánlásaink alapján – nem veszélyeztetett, emiatt syphilis szempontjából nem fordítanak rá elég figyelmet.

### **6.3.2. A terhességi syphilis fertőzőképessége, a connatalis kialakulása**

A nők syphilises fertőzésének egyik következménye a fertőzés haematogén disszeminációja miatt kialakuló connatalis syphilis, amelynél a fetus túlélése érdekében a hangsúly a lehető legkorábban megkezdett kezelésen van [52,93].

A fetus fertőzése esetén a connatalis syphilis klinikai manifesztációja függ a gesztációs héttől, az anyai syphilis stádiumától, az anya kezelésétől, és a fetus immunválaszától [51]. Gravidák esetében a klasszikus két éves határt a fertőző és a nem fertőző állapot között a szakirodalom a negyedik évre tolja ki. Ezen belül a kóros terhesség kialakulásának esélye 70-80%, ezen túl pedig 10%-os [44,52]. Terhesség alatti syphilis fertőzésnél a magzat minden esetben fertőződik, az első két trimeszterben

kifejezett perinatalis morbiditás és mortalitás várható, a harmadik trimeszter fertőzése rendszerint tünetmentes [52, 55].

A diagnózis és gondozásba vétel a kiemelt időszakban vizsgált terheseinknél megfelelő időben csak 39.63% -ban történt.

A további esetek (32/53, 60.37%), már a WHO ajánlás szerint későn, a terhesség kimenetele szempontjából a magzatot veszélyeztető stádiumban kerültek gondozásba, ill. 7.55% (4/53) csak a szülés kapcsán, a terhesgondozási rendszert teljesen elkerülve került diagnosztizálásra. A szűrővizsgálat elégtelenségét mutatja, hogy ez utóbbi csoportból a terhességek közül csak 3 gravida nem volt nőgyógyász szakorvos, ill. védőnő által gondozott. A késői diagnózisfelállítás a gondozott esetekben a 24. hét után végzett szűrővizsgálat, ill. a terhesség alatti syphilis fertőzés miatt történt.

A gravidák átlag életkora a diagnózis felállításakor 27.13 év, amely valamivel fiatalabb, mint az *SM csoportban* észlelt syphilises nöbetegek átlag életkora ( $33.6 \pm 13.02$  év). Valamennyien heteroszexuális orientációjúak voltak, viszont venerológiai anamnéziséük 9.43%-ban pozitív volt syphilisre, amely igen kiemelkedő, rizikócsoport teremtő adat.

A gravidák gondozását végző intézmények direkt, ill. a területileg illetékes BNG-n keresztül 50 esetben irányították hozzánk a fertőzötteket. Önként (gyanús klinikai tünet, partner hűtlensége, szűrővizsgálat miatt) 2 gravida keresett fel minket, saját beteganyagunkon végzett partnerkutatásunk pedig 1 gravida kiszűrését, és kezelését segítette elő.

A diagnózis felállítását, és a fertőződés idejének meghatározását szekunder stádiumra jellemző klinikai tünet az esetek 2.12%-ban segítette, tehát a syphilisre jellemző tünetek megjelenésére alapozni nem lehet a szűrővizsgálatok elrendelésénél. A tünetek megjelenése alapján (8., 9., 26, és 28 hetes terhességi hét), 2 gravida a fogantatás idején, 2 pedig a második trimeszterben fertőződött.

A tünetmentesek között csak a szerológiai vizsgálatok eredményére támaszkodhattunk, amely alapján 42 gravida 2 éven belül, 7 gravida 2 éven túl fertőződött syphilissel. A jelenleg érvényben lévő gyakorlat hiányosságát támasztja alá az a tény is, miszerint a harmadik trimeszterben diagnosztizált 15 fertőzött közül 3 gravida tarda állapotban volt, tehát első szűrővizsgálatuk vagy nem történt meg, vagy csak nem-specifikus szerológiával.

A terhesség alatt diagnosztizált, de terhesség előtt megszerzett syphilis nemcsak az átlag női populáció ismereteinek hiányát, hanem a társszakmák figyelmének csökkenését is mutatja, hiszen az évente elvégzett nőgyógyászati kontroll során, esetleges partnerváltáshoz, orális anticoncipiens felírásához, spontán, vagy tervezett abortusz, vagy gyermekvállalás tervezéséhez kapcsolatosan javasolható lenne rutin szerológiai szűrővizsgálat elvégzése is [49].

A terhesség alatti fertőzés a legkritikusabb a terhesség kimenetele szempontjából -mint azt saját adataink is mutatták - ezért a harmadik trimeszterben diagnosztizált 12 friss fertőzés mindenképpen elfogadhatatlanul sok a vizsgált időszakban. Az anya 1/64 feletti RPR titere, ill. a syphilissel való fertőződés ideje a fogantatás idejéhez képest predisponálta a terhesség kimenetelét: in utero elhalást terhesség alatti fertőződés esetében, korai congenitális syphilist pedig a terhesség előtti friss fertőzés esetében észleltünk.

#### **6.4. A HIV és a syphilis koinfekció kölcsönhatása**

##### **6.4.1. Epidemiológia**

Klinikánk *STD Centrumában* 2005.01.01. és 2013.01.01. között 44.289 HIV szűrővizsgálatot végeztünk el. Állandó gondozás (CDC A kategória), ill. átmeneti bőr-, ill. venerológiai gondozás alatt (CDC A, B, C kategória Szt. László Kórház gondozása alatt) 441 HIV szeropozitív betegünk volt. Összesen 338 HIV fertőzést (*HIV csoport*) diagnosztizáltunk ebben az időszakban: a betegek száma 2005 óta háromszorosára emelkedett.

A syphilissel diagnosztizált betegek közül 188 esetben a syphilist HIV koinfekcióval együtt diagnosztizáltuk (188/1,401, 13.42%), 77 esetben (77/1.401, 5.5%) szimultán észlelt fertőzésként (2005: 8, 2006: 7, 2007: 7, 2008: 16, 2009: 14, 2010: 13, 2011: 9, 2012: 3).

Az STI koinfekciók között kiemelkedő jelentőségű és egyre gyakoribb a HIV és syphilis együttes fertőzés, amely 1996-tól, a HAART terápia bevezetésétől kezdve észlelhető. Ez köszönhető a fertőzöttek javuló életminőségének, csökkenő mortalitásuknak, és az újra elterjedő magas rizikójú viselkedésformák megjelenésének. A koinfekció különös jelentőségét az adja, hogy mindkét betegség segítheti egymás

átadását, ill. a közös fertőződés az eredeti betegség prognózisát, klinikai lefolyását befolyásolhatja [19,24, 72].

Az Amerikai Egyesült Államokból származó adatok alapján a syphilissel fertőzött férfiak 27.5%-a (MSM betegek 20-50%-a; Kaliforniában 60%), a nők 12.4%-a egyben HIV szeropozitív [18, 45]. E mellett a 2002-ben az új syphilis fertőzések aránya HIV fertőzött nőknél 25/100.000, heteroszexuális férfiaknál 60/100.000, MSM férfiaknál 336/100.000 lakos volt, amely arány az átlag populációban 2.4/ 100.000 fő [18].

A syphilissel diagnosztizált betegek közül 188 esetben a syphilis HIV koinfekcióval együtt diagnosztizáltuk (188/1,401, 13.42%): (i) 111 esetben (111/1.401, 7.92%) már ismert HIV szeropozitív személyben, (ii) 77 esetben (77/1.401, 5.5%) pedig együttes fertőzésként.

A HIV syphilis egyidejű diagnosztizálás nem feltétlenül jelenti az egyidejű fertőződést, de kizárni ezt nem tudjuk, hiszen ismert, hogy a két fertőzés hogyan segítheti elő egymás terjedését. Aggasztó adat azonban a HIV fertőzöttek körében észlelt syphilises fertőzések és reinfekciók (61.17%, 115/188) számának jelentős emelkedése, amely 2009 óta észlelhető Centrumunkban, és amely a syphilis és HIV együttes fertőzések jövőbeli emelkedését is jelenti.

#### **6.4.2. A HIV-syphilis koinfekció klinikai jelentősége**

A HIV-syphilis koinfekció az immundeficiencia miatt a syphilis diagnózisának felállítását, transzmisszióját és klinikai lefolyását befolyásolhatja [1,19,22,29].

##### **6.4.2.1. A HIV fertőzés hatása a syphilis lefolyására**

A syphilises fertőzés klinikai lefolyását összehasonlítottuk egészséges immunitású (*SM csoport*), ill. immunkompromittált betegekben (*HIVS csoport*). Ez utóbbiak 51.1%-a (96/188) része még nem részesült HAART kezelésben, míg 48.9% (92/188) a kezelés immunstabilizáló védelme alatt fertőződött syphilissel.

Az *SM csoport* 43.3%-ában (525/1.213) diagnosztizáltuk a syphilis klinikai tünetet alapján, ez az arány a *HIVS csoportban* valamivel alacsonyabb volt (37.76%, 71/188). A primer stádium tünetei az *SM csoportban* nagyobb százalékban segítették a diagnózist (19.4% v.s. 6.38%), megfelelően annak, hogy a rejtett primer affectiók (intraanalis,

intraoralis) lehetősége alacsonyabb volt a nők és az MSM férfiak aránya alapján (25.15% nő, 56.14% MSM, össz: 89.29%), mint a *HIVS csoportban* (0.53% nő, 91.5% MSM, össz: 92.03%). A szekunder stádium tünetei a *HIVS csoportban* segítették a diagnózist, amely csoportban a primer stádium tünetei valószínűleg rejtve maradtak (23.9% vs. 31.38%).

Az immunszuppresszió jeleként a *HIVS csoportban* 2 betegnél a primer affekció mély, ulceráló, multiplex és fájdalmas, 4 betegnél a szekunder tünetek mellett perzisztáló volt, amelyben egyrészt a lassú gyógyulás, másrészt talán a korábban megjelenő szekunder stádium is szerepet játszott. Nem specifikus tüneteket a betegek nem jeleztek, a bőr- és nyálkahártyatünetek pedig a várttal ellentétben típusosak voltak. Lues malignát, gyors progressziót még a HAART kezelésben nem részesülő csoportban sem tapasztaltunk.

A szerológiai szűrővizsgálatok és a HIV fertőzöttek gondozása alatti lues kontroll gyakorlati jelentőségét adja, hogy a fertőzöttek több mint a felét ezek alapján diagnosztizáltuk (*SM csoport* 55.73%, *HIVS csoport* 58.51%), tünetmentes állapotban. A betegek jelentős részében aktív fertőző stádiumban nem észleltünk semmilyen klinikai tünetet.

A HIV fertőzéssel gondozás alatt álló betegek rendszeres syphilis szűrésének köszönhetően latens recens fertőző syphilit a *HIVS csoportban* nagyobb arányban diagnosztizáltunk (56.38%), mint az *SM csoportban* (47.73%), ill. a latens tarda arány is jelentősen alacsonyabb volt (2.13%). Ez utóbbi adat azonban, tekintettel arra, hogy a több mint 2 évig hordozott kezeletlen syphilis az immunrendszer fokozott megterhelésével és a HIV fokozott fertőzőképességgel egyenlő, elfogadhatatlanul magas szám, ami a negyedéves HIV gondozás elégtelenségét, ill. a páciensek compliance problémáját mutatja.

Az egészségügyi ellátás elégtelenségét, a betegek felvilágosulatlanságát, a kontaktuskutatás hiányosságait jelzi, hogy az *SM csoportban* a fertőzöttek 7.99%-a latens tarda stádiumban lett diagnosztizálva, tehát legalább 2 évig nem estek át syphilis rutin szűrővizsgálaton, akár általános egészségszűrés, akár egyéb orvosi beavatkozás kapcsán.

Korai terciarizmusként *HIV csoportban* egyetlen esetben észleltünk cardiovascularis szövődményt, ill. az esetek 2.65%-ban korai, szekunder szakban kialakuló, tünetes neurosyphilist (meningitis, uveitis). Tünetmentes neurosyphilist a kezelés után fennálló szerorezisztencia, ill. HIV fertőzött betegeinknél az 1:32 feletti induló nem specifikus szerológia titer, és 350 sejt/ $\mu$ l alatti CD4+ T lymphocytaszám kockázati tényező fennállása esetén tételeztünk fel. A diagnózis kizárása céljából ezekben az esetekben liquor vizsgálatot végeztünk, amely alapján a HAART-tal kezelt betegek között 1.06%-ban, az *SM csoportban* 0.66%-ban diagnosztizáltunk neurosyphilist. A HIV fertőzöttek esetében, bár a neurosyphilis esélye egyértelműen nagyobb volt, a HAART kezeléssel egyensúlyban tartott immunrendszer, az egészséges immunrendszerű betegekhez hasonlóan, a klinikai tüneteket nem engedte kifejlődni, azonban ezek hiánya nem jelentette automatikusan a neurosyphilis kizárását.

Igaz, a HIV csoportban 2.65%-ban észlelt neurosyphilis nem éri el a szakirodalomban megállapított 23.5%-os esélyt, de jelentősen magasabb arányt ér el, mint syphilis monoinfekció esetén (0.66%), a HIV fertőzés és a következetes immunuszupresszió szerepét alátámasztva [18,19].

#### **6.4.2.2. A HIV fertőzés hatása a syphilis diagnózisának felállítására**

A syphilis diagnózis felállításának algoritmususa a szerológiai tesztek eredménye és a klinikai tünetek alapján, az anamnesztikus adatokkal megerősítve történik. A HIV fertőzötteknél nemcsak az atípusos tünetek, hanem a szerológiai tesztek esetenkénti megbízhatatlansága befolyásolhatja a klinikust [19, 29, 94].

A HIV pozitív betegeknél a szerológiai tesztek értékelésénél figyelembe kell venni a HIV pozitívakra jellemző eltéréseket. A szerológiai vizsgálatok közül a nem-treponema tesztek titerének maximuma jellemzően magasabb HIV fertőzöttekben, annak ellenére, hogy a szekunder syphilis lefolyása legtöbbször nem különbözik a normál immunitásúakban megszokottól [94]. Gyakori a fals negatív és fals pozitív szerológiai teszt, ill. a késői szerokonverzió a humorális immunitás zavara miatt [18]. A fals negatív nem-specifikus tesztek mögött leggyakrabban a kifejezett antitest produkció miatt jelentkező *zóna effektus* áll, negatív specifikus szerológiai eredmény (FTA és MHA-TP - mikrohemagglutináció assay *T. pallidum* antitest) pedig kezelés után előfordulhat, ezért HIV pozitívokban nem zárja ki teljesen a fertőzést [18]. Fals pozitív

eredményhez, biológiai aspecifikus pozitivitáshoz vezethet a B sejtek aktivációja és a hipergammaglobulinaemia az esetek 1-4%-ban, amely a nem fertőzött populációban 0.8% eséllyel jelentkezik. HIV szeropozitívokban ezért a BAP kizárása céljából mindig konfirmálni kell a nem specifikus teszteket [19]. A kezelés után a nem-specifikus teszt titerének lassú csökkenése ugyancsak erre a jelenségre vezethető vissza, bár a neurosyphilis egyetlen jele is lehet. [75,94].

*HIVS csoportba* tartozó kezeltjeink között a szakirodalomban leközölt fals pozitív, fals negatív szerológiai eredményeket, szerorezisztenciát nem észleltük, a diagnózis minden esetben egyértelműen felállítható volt, nem volt szükség a kórokozó - sötétlátóteres mikroszkópos diagnosztikáján kívül – direkt kimutatására.

#### **6.4.2.3. A HIV fertőzés hatása a syphilis kezelés eredményességére**

A jelenleg érvényben lévő Módszertani Levél alapján, míg az *SM csoport* tagjait stádiumuknak megfelelő kezelésben részesítettük, a *HIVS csoportot* teljes értékű penicillin kúrával gyógyítottuk a szerológiai kontrollok birtokában, szükség szerint ismételve. Neurolues esetén mindkét csoportnál a fenti kúra előtt iv. 18-24 ME/nap kristályos penicillin adtunk 6 óránként, 10-14 napig. Penicillin érzékeny betegeinknél elsősorban a doxycyclin (2x200 mg/nap p.o. 2x15 napig) kezelést választottuk, de terheseknél, és újszülötteknél azithromycin kezelést (500 mg/nap 2x10 napig) adtunk, a szülés után doxycyclinnel ismételve [3, 29].

A kezelés eredményességét, minden esetben, a gondozás során, a kezelés után 1 hónappal ellenőriztük. Szerorezisztencia, vagy titer emelkedés esetén, a reinfekció kizárása után a neurológiai szövődményeket zártuk ki. A *HIVS csoportban* a kezelés az obszervált és gondozásban maradó csoportban (152 eset, 80.85%) eredményes volt, azonban 19.15%-ban a betegek önkényesen felfüggesztették az STD Centrumban történő gondozásukat, amely ellen tenni nem tudtunk, hiszen a jelenleg érvényben lévő 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet (A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről) 21. § alapján a syphilis kezelése - tehát fertőzőképességének megszüntetése után - nincs jogalapunk a gondozás fenntartására, csak a beteg személyes rábeszélése és meggyőzése segíthet ebben az esetben [28].

A rendelet nem írja elő a kötelező kontroll szűrővizsgálat elvégzését egy olyan betegségnél, ahol ez az egyetlen mód a gyógyulás megállapításának [28]. A kontroll, és a gondozás indokolt minden syphilis fertőzöttnél a (i) a szerorezisztencia megállapítása és a neurológiai szövődmények időben való felismerése miatt, (ii) a hiányos kontaktuskutatás és a potenciális gyors újrafertőzés miatt, (iii) a penicillin allergia miatt alternatívan más antibiotikummal kezeltéknél a makrolid rezisztens esetek miatt [95], (iv) HIV koinfekció esetén pedig a syphilis fertőzöttség mellett észlelt emelkedett vírusszám és fokozott fertőzőképesség miatt.



## 7. Következtetések

Az STI betegségek esetében a primer prevenció a legfontosabb eszköz a venerológusok kezében, amely a betegségek szövődményeit, és következményesen a társszakmák által már gyógyíthatatlan hosszútávú következményeket megelőzheti.

A prevenció eszközei közül a rizikócsoportha tartozók felismerése, a szükséges információk átadása, a kontaktuskutatás, ill.a koinfekciók korai felismerése és korai kezelése kiemelkedő szerepet játszik.

### 7.1. Új és régi rizikócsoporthok

Vizsgálataink alapján rizikócsoportha tartoznak saját adataink alapján a fiatal felnőtt férfiak, MSM orientációval, és pozitív venerológiai anamnézissel. A HIV fertőzést acquiráló betegek statisztikailag a legfiatalabbak, és fiatalabban fertőződnek syphilissel. A férfi dominancia és az MSM orientáció egyértelmű - főleg a HIV-syphilis koinfekcióval fertőzöttek között, bár a HIV monoinfekciónál és a syphilis monoinfekciónál a női arány és a bi- ill. heteroszexuális arány, olyan statisztikai adat, amely előrevetíti a heteroszexuális, női populáció fertőződését, és a későbbi vertikális transzmissziót, új rizikócsoporth megjelenését előrejelezve.

A pozitív venereológiai anamnézis az STI-k magatartásbetegség mivoltát támasztják alá, amely szerint a nemibetegséggel fertőződött betegek nem változtatnak szexuális magatartásukon és ismét fertőződnek STI-vel, amely adat mindegyik vizsgált betegcsoportban megfigyelhető volt, még az obszervált lueses gravidák között is. A pozitív venerológiai anamnézisen belül a HIV fertőzöttek, rendszeres counsellingjük ellenére alkotják az egyik legújabb rizikócsoporthot, amely tényt syphilises fertőzéseik növekvő tendenciája támaszt alá. A HAART életminőség javító hatását - a barrier védekezés mellőzését mutató syphilises fertőzések számával mérve - saját beteganyagunkban is észleltük.

A paraffinoma klinikai tünetével jelentkező betegek az STD betegségek acquirációjának új rizikó csoportját képezik, a fiatal, alacsony szocializáltságú, idegen anyag implantációt vállaló férfiak körében.

## 7.2. Connatalis syphilis

A connatalis syphilis leküzdésének egyetlen módja a terhességi syphilis korai felismerése, és megfelelő kezelése, amelyet jelen gyakorlat alapján a terhesség első trimeszterében kötelező, ill. a harmadik trimeszterben ajánlott szűrés nem teljesít tökéletesen [43, 49].

A terhesség során tehát minden trimeszterben és a szülésnél javasolt lenne specifikus és titrált nem specifikus syphilis teszt szűrővizsgálat jellegű elvégzése, HIV teszttel kiegészítve, akár az apák szűrésével együtt, ahogyan az már a Józsefvárosi BNG javaslatára a terhesgondozáson résztvevőknél megtörténik. Mivel a rizikócsoporthoz való tartozás, vagy annak hiánya alapján nem dönthetünk az STI meglétéről, emiatt a betegek megkülönböztetése nélkül lenne szükséges ezen tesztek elvégzése [49].

## 7.3. Kontaktuskutatás a XXI. században

A jelenleg érvényben lévő járványügyi rendelet alapján a beteg köteles kezelőorvosát tájékoztatni fertőződésének körülményeiről, és megnevezni azokat a személyeket, akiktől - feltevése szerint - a fertőzést kaphatta, és akiket megfertőzhetett, de a gyakorlatban a kontaktusok önkényes elfelejtése, a pseudoanonymítás a kontaktuskutatás lehetetlenné teheti [14, 28]. Ennek köszönhető a legnagyobb gonddal és empátiával végzett counselling során is csak 2:1 arányban felkutatott és kezelt kontaktusszám, amely a syphilitikus gravidák között még rosszabb.

Az index betegek compliance hiánya miatt a kontaktuskutatás jelen rendszerében változtatásokat követel. Az internet – mint elsőrendű kommunikációs eszköz – használata elengedhetetlen a XXI. századi gondozásban, kontaktuskutatásban, ill. a prevencióban. Szükséges, nemcsak a rizikócsoportokat, hanem az egész társadalmat célzó, modern követelményeknek megfelelő felvilágosító programok bevezetése mellett a megfelelő biztonsági alkalmazásokkal ellátott gondozói online hálózati rendszer kiépítése.

A folyamatos gondozónői és szakasszisztensi képzés elengedhetetlen az STI betegek korrekt ellátása és további fokozott rizikójú magatartásának megváltoztatása miatt, amelyet a Semmelweis Egyetem 2011-ben létrehozott *Gondozónőie-learning képzése*, megújult, e-book formájában is elérhető Asszisztensi Jegyzettel segít (*A venerológiai betegellátás szakdolgozói specifikumai – e-learning: <http://sote.etan.hu>*).

A célcsoport első online informálása a Semmelweis Egyetem STD Munkacsoportja által 2012-ben létrehozott felvilágosító honlap ([www.biztonsagosszex.hu](http://www.biztonsagosszex.hu)), amely elsősorban a tizenéves korosztályt, másodsorban a rizikócsoportokat célozza, ill. a felhasználók pseudoanonymitásának megőrzésével és gyors online orvosi konzultációval lehetővé tette a célcsoportok megközelítését, előkészítve az online gondozás és kontaktuskutatást.

#### 7.4. A HIV-syphilis koinfekció

A HIV fertőzöttek kiemelkedő szerepét az adja, hogy nemcsak fertőződnek syphilissel, amely immunszuprimáltságuk miatt szövődményes formában zajlik le, hanem fertőzőbbé is válnak, és a HIV vírust nemcsak ugyanazon aktus során, hanem később a *T.pallidum* baktériummal együtt továbbadhatják. A syphilis fertőzés klinikuma, prognózisa, diagnosztizálása és terápiája HIV fertőzöttek esetében – különösen a HAART kezelésben nem részesülőknél - kifejezetten problémás lehet. A két fertőzés kölcsönösen befolyásolja egymás megszerzését, és ennek megfelelően az epidemiológiai jellemzőket is. A közös fertőződési módra való lehetőség, ill. a HIV vírushordozás - HAART kezelés alatt, vagy a nélkül – a syphilis HIV közös fertőzések számának további növekedését eredményezi a közlejtőben.

A HIV szeropozitívak rendszeres és kötelező fizikális és szerológiai kontrollja alkalmas a syphilises koinfekció korai kiszűrésére, és a megfelelő időben megkezdett kezeléssel a szövődmények elkerülésére, a counselling pedig a biztonságos szexuális életre való neveléssel megelőzheti a további STI fertőzéseket és adott esetben a HIV továbbterjedését.

## 8. Összefoglalás

A nemi betegségek közül a syphilis a rendelkezésre álló antibiotikus és diagnosztikus lehetőségek ellenére reneszánszát éli. A HIV fertőzöttek száma folyamatosan növekszik, azonban a társadalom, és a fertőzöttek ébersége csökken, a HAART kezelésnek köszönhetően megjavult életminőség és csökkenő mortalitás a védekezés nélküli szexuális aktus, és a HIV továbbterjedését, ill. újabb nemi betegségekkel való fertőződést - jellemzően syphilis –jelent.

A klasszikus rizikócsoportokon kívül figyelmet kell szentelnünk a penis volumen növelésén átesett populációra, ill. a biszexuális nemi orientációval rendelkező fertőzöttek által jelentett fenyegetettségre, amely az eddig nem rizikócsoportba tartozó heteroszexuálisok, főként a heteroszexuális nők érintettségét és következményes vertikális transzmisszió lehetőségét is magával hozza.

A jelen epidemiológiai helyzetben az érvényben lévő jogszabályok mellett a kontaktuskutatás 1950-es években lefektetett alapjai nem megfelelőek. A fertőzöttek felkutatása a földrajzi határok megszűnésével, az internet segítségével gyorsan terjedő járványok, és a szankcionálás hiánya miatt a klasszikus módszerekkel gyakorlatilag lehetetlen feladat, amellyel a gondozásban dolgozók mindennap szembesülnek. Az első próbálkozások az online kapcsolatteremtésre, és az ellátó rendszer folyamatos informálására megtörténtek, de további változtatások szükségesek. A kontaktuskutatást, kontrollvizsgálatot és rendszeres szűrést támogató módszertani előírások megalkotása, ill. a fertőzési lánc megszakítását célzó - a klasszikus módszereken túlmutató - eszközök bevezetése, online kontaktuskutatás, ill. a rizikócsoportok, gravidák és partnereik rendszeres, tervezett szerológiai szűrése szükséges az STI terjedésének megállítása céljából, amely csakis a társszakmák (nőgyógyász, urológus, infektológus, mikrobiológus, neurológus, kardiológus, szemész, fül-orr-gégész, pszichiáter) szoros együttműködésével valósítható meg.

## 9. Conclusion

Presently, despite the wide spectrum of the antibiotic arsenal, sexually transmitted diseases particularly syphilis renaissance is observable. The number of HIV infected people is constantly increasing, the vigilance of society and infected individuals is decreasing, improved life quality and decreasing mortality due to HAART therapy and lack of condom use predict further spread of HIV and co-infections –mainly syphilis infections.

We have to pay attention to classical risk groups and possible new risk groups as paraffin enlargement of the penis and the possible threat by bisexual orientated infected people building a bridge between the high risk population and the low risk heterosexual female population and consequent vertical transmission.

Nowadays epidemiological situation venerological principles developed in the fifties aren't suitable anymore. The use of the classical methods for tracing infected contacts are practically useless in everyday practice because of fast spreading endemics due to the internet respecting no geographical distances, lack of consequences and sanctions. The first attempts for making online contact making and the constant information of venerological staff training were initiated but further changes are needed. New methodological standards of contact tracing, long term follow up, and regular screenings have to be processed, as does the use of modern tools helping to interrupt the chain of infection - online counselling- and stop further spreading of STIs, which is only possible with the help and close cooperation of associated professions (gynaecology, urology, infectology, microbiology, neurology, cardiology, ophthalmology, otolaryngology, psychiatry).

## 10. Irodalomjegyzék

1. Da Ros CT, Schmitt CDaS. (2008) Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Asian J. Androl*, 10(1): 110-114.
2. Weinstock H, Berman S, Cates W Jr. (2000) Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, *Perspect. Sex. Reprod. Health*, 2004, 36(1), 6–10.
3. Fenton K, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, Blower S. (2008): Infectious syphilis in high income settings in the 21st century. *Lancet Inf. Dis*, 8(4), 244-253.
4. Adler MW. (1996): Sexually transmitted diseases control in developing countries. *Genitourin. Med*,72(2), 83-88.
5. Kárpáti S, Kemény L, Remenyik É (szerkesztők): *Bőrgyógyászat és venerológia*.2013:161-236.
6. Várkonyi V. (szerk.): *STD-atlasz gyakorló orvosoknak*. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest 2006:53-104.
7. Párducz L, Ostorházi E, Pónyai K, Mihalik N, Párduczné SzA, Rozgonyi F. (2013) A reprodukciót befolyásoló fiatalkori bakteriális STD fertőzések. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 6:97-101.
8. Károlyi I.(1957) A kontaktus-kutatás módszerei a gyakorlatban. *Derm Vener Haladása*, 5: 101-124
9. Pónyai K, Kárpáti S.(szerk.): *Bőrgyógyászat és venerológia - Asszisztensi jegyzet* Digitalbooks, 2011, 69-81.
10. Savage EJ, Hughes G, Ison C, Lowndes CM. (2009) European Surveillance of Sexually Transmitted Infections network: Syphilis and gonorrhoea in men who have sex with men: an european overview. *Eurosurveillance*, 14 (47) pii: 19417.
11. Pónyai K, Ostorházi E, Mihalik N, Rozgonyi F, Kárpáti S, Marschalkó M. (2013) Syphilis and HIV coinfection – Hungarian Sexually Transmitted Infection Centre

experience between 2005 And 2013. *Acta Microbiologica Et Immunologica Hungarica*, 60 (3): 247–259.

12. Károlyi I. (1970) A magyar nemibeteg gondozás útja az elmúlt negyedévszázad alatt. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 46:51-53.

13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2003) Internet use and early syphilis infection among men who have sex with men – San Francisco, California, 1999-2003. *MMWR, Morb Mortal Wkly Rep*, 52 (50): 1229-1232.

14. Hogben M., Paffel J, Broussard D, Wolf W, Kenney K, Rubin S, George D, Samoff E. (2005) Syphilis partner notification with men who have sex with men: a review and commentary. *Sex Transm Dis*, 32(10 Suppl.):43-47.

15. Klausner JD, Wolf W, Fischer-Ponce L, Zolt I, Katz MH. (2000) Tracing a syphilis outbreak through cyberspace. *JAMA*, 284(4); 447-449.

16. De P, Singh AE, Wong T, Yacoub W, Jolly AM. (2004) Sexual network analysis of a gonorrhoea outbreak. *Sex Transm Inf*, 80(4);280-285.

17. McFarlane M, Kachur R, Klausner JD, Roland E, Cohen M. (2005) Internet-based health promotion and disease control in the 8 cities: successes, barriers, and future plans. *Sex Transm Dis*, 32(10 Suppl.);60-64.

18. Weintrob AC, Crum-Cianflone N, Michael, N L. (2006) Syphilis and Human Immunodeficiency Virus coinfection: more than the sum of its parts. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 14(4): 197-203.

19. Körber J, Dissemmond M, Lehnen M, Franckson T, Grabbe S, Esser S. (2004) Syphilis bei HIV-Koinfektion. *JDDG*, 2(10):833-840.

20. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, Klausner JD. (2004) Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilitic infections. *AIDS*, 18(15):2075-2079.

21. Jindal N, Bansal R. (2012) VDRL test and its interpretation. *Indian J Dermatol*, 57(5),3-8.

22. Sammet SC, Niedermeier A, Bogner J, Mackert M, Gauglitz GG, Ruzicka T. (2012) Unusual faces of syphilis. *Hautarzt*, 63(5), 415-22.
23. Hun KJ, Pseudos G, Suh J, Sharp V.(2011) Factors influencing syphilis treatment failure and/or re-infection in HIV co-infected patients: immunosuppression or behaviors. *Chinese Medical Journal*, 124(14): 2123-2126.
24. Telzak EE, Chiasson MA, Bevier PJ, Stoneburner RL, Castro KG, Jaffe HW. (1993) HIV 1 seroconversion in patients with and without genital ulcer disease. A prospective study. *Ann Intern Med*, 119(12):1181-1186.
25. Pónyai K, Marschalkó M, Hársing J, Ostorházy E, Kelemen Z, Nyirády P, Várkonyi V, Kárpáti S. (2010) Paraffinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 8(9): 686-8.
26. Pónyai K, Kelemen Zs, Nemes-Nikodém É, Ostorházi Eszter, Vörös L, Rozgonyi F, Nyirády P, Várkonyi V, Kárpáti S, Marschalkó M. (2013) A penis paraffin granulómája – STD koinfekciók elemzése. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 2:39-45.
27. Vitéz Berde K.: A bőr - nemibetegségek orvosok és orvostanhallgatók számára. *Studium Kiadó*, 1944;415-487.
28. 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet (A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről) 21. §
29. Módszertani ajánlás a Szexuális úton terjedő infekciók kivizsgálására és kezelésére. 2002, *Bőr-és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma. Egészségügyi Közlöny* 52.évfolyam 11. szám (2002. május 23.), 1509-1518.
30. Pónyai K, Pálfi Zs, Marschalkó M, Kárpáti S, Várkonyi V.(2008) A kontaktuskutatás jelentősége korai fertőző syphilisben. *STD és genitális infektológia*, 2(2): 66-70.
31. Trelle S, Shang A, Nartey L, Cassell JA, Low N. (2007) Improved effectiveness of partner notification for patients with sexually transmitted infections: systematic review. *BMJ*, 17, 334-354.



32. Coleman C, Lohan M. (2007) Sexually acquired infections: do lay experiences of partner notification challenge practice? *Journal of Advanced Nursing*, 58(1): 35-43.
33. Ketzán I. (1976) Syphilis és prevenció. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*,52:196-199.
34. Petki G. (1976) A késői syphilis gondozása. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 52:199-200
35. Kálmán E, Király K, Kovács L. (1954) Az antivenereás küzdelem problémái. *Népegészségügy*, 12: 309-320.
36. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Gilchrest BA, Paller A, Leffell DJ, Leffell D: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, McGraw-Hill 2008, (7th Edition);125-166.
37. Mabey D.(2010) Epidemiology of STIs: worldwide. *Medicine*, 38 (5): 216-219.
38. Zetola NM, Klausner JD. (2007) Syphilis and HIV infection: an Update. *Clin Infect Dis*, 44(9):1222-8.
39. Berez M, Várkonyi V, Horváth A (1998) A syphilis epidemiológiai trendjei Magyarországon az 1997. évi megbetegedések tükrében. *Magyar Venerológiai Archivum*, 2, 95-103.
40. Várkonyi V, Dudás M, Kaszás K (2008) A szexuális érintkezéssel közvetített fertőzések az ezredfordulót követően Magyarországon (2000–2007). *STD és Genitális Infektológia*, 4:158-166.
41. *Weekly Gazette of the National Centre of Epidemiology / Országos Epidemiológiai Központ Epidemiológiai Információs hetilapja*. 2011, 46, 529-532. [www.oek.hu](http://www.oek.hu)
42. Pónyai K, Marschalkó M, Ackermanné Schöffler M, Ostorházi E, Rozgonyi F, Várkonyi V, Kárpáti S (2009) Analysis of syphilis and gonorrhoea cases, based on data from the National STD Centre, Department of Dermatology and Venerology, Semmelweis University (2005-2008). *Orv Hetil*,150(38): 1765-1772.

43. Tabák R, Tabák A, Várkonyi V. (2010) Connatalis syphilis. *Orv Hetil*, 10;151(2):54-61.
44. Beltrami J, Berman S (2006) Congenital syphilis: a persisting sentinel public health event. *Sex Transm Dis*, 33(11):675-6.
45. Walker GJ, Walker DG (2007) Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. *Semin Fetal Neonatal Med*,12(3):198–206.
46. Workowski KA, Berman SM. (2011) Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*,53(3): S59-63.
47. Schmid GP, Stoner BP, Hawkes S, Broutet N. (2007) The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sexually Transmitted Disease*, 34(7): S5-10.
48. Kamb ML, Newman LM, Riley PL, Mark J, Hawkes SJ, Malik T, Broutet N.(2010) A road map for the global elimination of congenital syphilis. *Obstetrics and Gynecology International*, Article ID 312798, 6 pages.
49. Simola M., Pónyai K, Bakó E, Marschalkó M, Kárpáti S. (2012) Syphilises gravidák gondozása során tapasztalt hiányosságok, nehézségek és eredmények. *Magyar Nőorvosok Lapja*,2:4-8.
50. Moodley P, Sturm AW. (2000): Sexually transmitted infections, adverse pregnancy outcome and neonatal infection. *Semin Neonatol*, 5(3):255-69.
51. De Santis M, De Luca C, Mappa I, Spagnuolo T, Licameli A, Straface G, Scambia G.(2012) Syphilis infection during pregnancy: fetal risks and clinical management. *Infect Dis Obstet Gynecol*,2012:430585. doi: 10.1155/2012/430585.
52. Liu JB, Hong FC, Pan P, Zhou H, Yang F, Cai YM, Wen LZ, Lai YH, Lin LJ, Zeegers MP. (2010) A risk model for congenital syphilis in infants born to mothers with syphilis treated in gestation: a prospective cohort study. *Sex Transm Inf*, 86(4):292-296.
53. Matteelli A, Dal Punta V, Angeli A, Basché R, Carvalho AC, Tomasoni LR, De Iaco G, Spandrio M (2007) Congenital syphilis in Italy. *Sex Transm Infect*,83(7):590-591.

54. Vásquez-Manzanilla O, Dickson-Gonzalez SM, Salas J, Teguedor LE, Rodríguez-Morales AJ.(2008) Influence of mother VDRL titers on the outcome of newborns with congenital syphilis. *Tropical Biomedicine*,25(1): 58-63.
55. Sanchez, PJ, Wendel GD. (1997) Syphilis in pregnancy. *Clin Perinatol*,24(1):71–90.
56. Goh BT, Thornton AC.(2007) Antenatal screening for syphilis. *Sex Transm Infect*, 83(5):345-6.
57. Kárpáti S, Marschalkó M.: *Bőrgyógyászati Útmutató, Klinikai Irányelvek Kézikönyve*, Medition Kiadó, 2010; pp9-15.
58. Cruz AR, Pillay A, Zuluaga AV, Ramirez LG, Duque JE, Aristizabal GE, Fiel-Gan MD, Jaramillo R, Trujillo R, Valencia C, Jagodzinski L, Cox DL, Radolf JD, Salazar JC. (2010) Secondary syphilis in Cali, Colombia: New concepts in disease pathogenesis. *PLoS Negl Trop Dis*, 18;4(5):e690. doi: 10.1371/journal.pntd.0000690.
59. Stepanova A, Marsch WCh. (2006) Plaques opalines. Eine seltene Manifestation der Sekundär-syphilis an der Mundschleimhaut. *Hautarzt*,57(6)514-517.
60. Herremans M, Notermans DW, Mommers M, Kortbeek LM. (2007) Comparison of a *Treponema pallidum* IgM immunoblot with a 19S fluorescent treponemal antibody absorption test for the diagnosis of congenital syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 59(1):61-6.
61. Nemes-Nikodém É, Vörös E, Pónyai K, Párducz L, Kárpáti S, Rozgonyi F, Ostorházi E. (2012) The importance of IgM positivity in laboratory diagnosis of gestational and congenital syphilis. *European Journal Of Microbiology And Immunology*,2(2):157-160.
62. Rawstron SA, Mehta S, Bromberg K (2004) Evaluation of a *Treponema pallidum*-specific IgM enzyme immunoassay and *Treponema pallidum* western blot antibody detection in the diagnosis of maternal and congenital syphilis. *Sex Transm Dis*, 31(2):123-6.
63. Hutto B. (2001) Syphilis in clinical psychiatry. *Psychosomatics*,42(6):453-60.

64. Friedrich F, Geusau A, Greisenegger S, Ossege M, Aigner M. (2009) Manifest psychosis in neurosyphilis. *General Hospital Psychiatry*, 31(4),379-381.
65. Scheck DN, Hook EW 3rd. (1994) Neurosyphilis. *Infect Dis Clin North Am*, 8(4):769-95.
66. Workowski KA, Berman S, Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Emory University, Atlanta, Georgia: CDC STD- Treatment Guidelines 2010. *MMWR*,R12; 59:1-110.
67. Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. (2000) Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS*,11(4):224-34.
68. Együd K, Várkonyi V. (2004) A szexuálisan szerzett korai syphilises fertőzés gyermekeknél *Magyar Vener Archivum* 7(2):85-92.
69. Otten MW, Zaidi AA, Peterman TA, Rolfs RT, Witte JJ. (1994) High rate of HIV seroconversion among patients attending urban sexually transmitted disease clinics. *AIDS*, 8(4):549-553.
70. Sadiq ST, McSorley J, Copas AJ, Bennett J, Edwards SJ, Kaye S, Kirk S, French P, Weller IV. (2005) The effects of early syphilis on CD4 counts and HIV-1 RNA viral loads in blood and semen. *Sex Transm Infect*, 81(5):380-385.
71. Kofoed, K., Gerstoft, J., Mathiesen, L., Benfield, T. (2006) Syphilis and human immunodeficiency virus-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis*, 33(3):143-148.
72. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S, McFarland W. (2002) Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health*,92(3):388-94.
73. Lynn WA, Lightman S. (2004) Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*, 4(7):456-66.

74. Tyler KL, Sandberg E, Baum KF (1994) Medical medullary syndrome and meningovascular syphilis: A case report in an HIV-infected man and a review of the literature. *Neurology*, 44(12):2231-5.
75. Pónyai K, Marschalkó M, Kárpáti S. (2010) A neurosyphilis aktuális problémái. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 15:28 – 31.
76. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, Voorst Vader P, Young H. (2009) IUSTI: 2008 European Guidelines on the management of syphilis. *International Journal of STD & AIDS*, 20:300-309.
77. May J, Pickering P (1956): Paraffinoma of the penis. *California Medicine*, 85(1);42–4.
78. Pehlivanov G, Kavaklieva S, Kazandjieva J, Kapnilov D, Tsankov N. (2008) Foreign-body granuloma of the penis in sexually active individuals (penile paraffinoma). *JEADV*, 22(7), 845–851.
79. Foxton G, Vinciullo C, Tait CP, Sinniah R. (2011) Sclerosing lipogranuloma of the penis. *Australasian J. Dermatol*, 52(3), 12–14.
80. Santos P, Chaviero A, Nunes G, Fonseca J, Cardoso J. (2003) Penile paraffinoma. *JEADV*, 17(5):583-584.
81. Balighi K, Farsinejad K, Naraghi ZS, Tamizifar B. (2008) Paraffinoma and ulcer of the external genitalia after selfinjection of nandrolone. *Int J Dermatol*, 47(10), 1092–1094.
82. Akkus E, Iscimen A, Tasli L, Hattat H. (2006) Paraffinoma and ulcer of the external genitalia after self-injection of vaseline. *J Sex Med*, 3(1):170-172.
83. Kokkonouzis I, Antoniou G, Droulias A. (2008) Penis deformity after intra-urethral liquid paraffin administration in a young male: a case report. *Cases J*, 1(1): 223.
84. Cohen JL Keoleian CM, Krull EA. (2001) Penile paraffinoma: self injection with mineral oil. *J. Am. Acad. Dermatol*, 45(6. suppl.): 222-224.

85. Nyirády P, Kelemen Z, Kiss A, Bánfi G, Borka K, Romics I. (2008) Treatment and outcome of vaseline-induced sclerosing lipogranuloma of the penis. *Urology*, 71(6): 1132–7.
86. Nairn RC, Woodruff MFA. (1955) Paraffinoma of the rectum. *Annals of Surgery*,141(4): 536–40.
87. Pónyai K (2012) A HIV fertőzés helyzete Magyarországon. *Magyar Családorvosok Lapja*, 5:29-32.
88. Karp G, Schlaeffler F, Jotkowitz A, Riesenber K. (2009) Syphilis and HIV co-infection. *Eur J Intern Med*,20(1):9-13.
89. Pónyai K, Mihalik N, Ostorházi E, Farkas B, Párducz L, Marschalkó M, Kárpáti S, Rozgonyi F. (2013) Incidence and antibiotic susceptibility of genital mycoplasmas in sexually active individuals in Hungary. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,32 (11), 1423-1426.
90. Juhász E, Ostorházi E, Pónyai K, Silló P, Párducz L, Rozgonyi F. (2011) Ureaplasmas: from commensal flora to serious infections. *Reviews in Medical Microbiology*,22(4):73-83.
91. Tomnay JE , Pitts MK, Fairley CK. (2005) New technology and partner notification – why aren't we using them? *International Journal of STD & AIDS*, 16(1), 19-22.
92. Simms I, Broutet N. (2008) Congenital syphilis re-emerging. *J Dtsch Dermatol Ges*,6(4):269-72.
93. Várkonyi V, Tisza T, Horváth A, Takácsy T, Berecz M, Kulcsár G, Sárdy M. (2000) Epidemiology of syphilis in Hungary between 1952 and 1996. *Int. J. STD AIDS*, 11(5), 327–333.
94. Mayer KH. (2011) Sexually Transmitted Diseases in Men Who Have Sex with Men. *Clin Infect Dis*,53(3), S79-83.
95. Katz KA, Klausner JD (2008) Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 21(1):83-91.

## 11. Saját publikációk jegyzéke

### 11.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

**Pónyai K.** Ostorházi E, Mihalik N, Rozgonyi F, Kárpáti S, Marschalkó M. (2013) Syphilis and HIV coinfection – Hungarian Sexually Transmitted Infection Centre experience between 2005 And 2013. Acta Microbiologica Et Immunologica Hungarica,60(3):247-259.

**Pónyai K.** Mihalik N, Ostorházi E, Farkas B, Párducz L, Marschalkó M, Kárpáti S, Rozgonyi F. (2013) Incidence and antibiotic susceptibility of genital mycoplasmas in sexually active individuals in Hungary. European Journal Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases, 32(11),1423-1426.

**Pónyai K.** Kelemen Zs, Nemes-Nikodém É, Ostorházi E, Vörös L, Rozgonyi F, Nyirády P, Várkonyi V, Kárpáti S, Marschalkó M. (2013) A penis paraffin granulomája - STD koinfekciók elemzése. Bőrgyógyászati És Venerológiai Szemle,89:(2), 39-45.

**Pónyai K.** Marschalkó M, Kárpáti S. (2013) Szexuális úton terjedő betegségek a mindennapi orvosi gyakorlatban. Magyar Orvos,21:(3), 17-21.

**Pónyai K.** (2012)A HIV-fertőzés helyzete Magyarországon. Magyar Családorvosok Lapja,5: 34-37.

**Pónyai K.** Marschalko M, Harsing J, Ostorhazy E, Kelemen Z, Nyirady P, Varkonyi V, Karpati S. (2010) Paraffinoma. Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft,8(9): 686-688.

**Pónyai K.** Ostorhazi E, Marschalko M, Karpati S, Rozgonyi F.(2010) Syphilis: today. Reviews In Medical Microbiology,21:(4), 84-95.

**Pónyai K.** Marschalkó M, Kárpáti S. (2010) A neuroszifilisz aktuális problémái. Háziorvos Továbbképző Szemle,15(5): 287-290.

**Pónyai K**, Marschalko M, Ackermanne Schoffler M, Ostorhazi E, Rozgonyi F, Varkonyi V, Karpáti S. (2009) Syphilis- és gonorrhoeaesetek elemzése, a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Országos STD Centrum adatai alapján (2005–2008).

Orvosi Hetilap,150(38): 1765-1772.

**Pónyai K**, Pálfi Zs, Marschalkó M, Kárpáti S, Várkonyi V. (2008) A kontaktuskutatás jelentősége korai fertőző syphilisben. STDés Genitális Infektológia, 2(2): 66-70.

**Pónyai K**, Pálfi Zs, Marschalkó M, Kárpáti S, Várkonyi V. (2008) A penis paraffin granulomája. STDés Genitális Infektológia,2(3): 127-130.

Nemes-Nikodém É, Vörös E, **Pónyai K**, Párducz L, Kárpáti S, Rozgonyi F, Ostorházi Eszter. (2012) The importance of IgM positivity in laboratory diagnosis of gestational and congenital syphilis. European Journal Of Microbiology And Immunology,2(2): 157-160.

Farkas B, Ostorhazi E, **Pónyai K**, Toth B, Adlan E, Parducz L, Marschalko M, Karpáti S, Rozgonyi F. (2011) Az Ureaplasma urealyticum és a Mycoplasma hominis antibiotikum-érzékenysége és gyakorisága szexuálisan aktív egyének genitális mintáiban [Frequency and antibiotic resistance of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in genital samples of sexually active individuals].Orvosi Hetilap,152(42): 1698-1702.

Simola M, **Pónyai K**, Bakó E, Marschalkó M, Kárpáti S. (2012) Szifilisz gravidák gondozása során tapasztalt hiányosságok, nehézségek és eredmények. Magyar Nőorvosok Lapja,75(2):4-8.

Juhász E, Ostorhazi E, **Pónyai K**, Sillo P, Parducz L, Rozgonyi F. (2011) Ureaplasmas: from commensal flora to serious infections. Reviews In Medical Microbiology,22(4):73-83.



Palfi Z, **Pónyai K**, Varkonyi V, Karpáti S. (2008) Primary syphilis on the finger. *Dermatology*,217(3): 252-253.

## **11.2. Egyéb - nem az értekezés témájában megjelent - eredeti közlemények:**

**Pónyai K**, Baló-Banga JM, Pónyai Gy, Hársing J, Silló P, Holló P, Berecz M, Marschalkó M, Temesvári E. (2010) Morbus Hailey-Hailey, mint kontakt szenzibilizáció Köbner tünete. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 86(2): 46-50.

**Pónyai K**, Wikonkál N, Marschalkó M, Várkonyi V, Kárpáti S. (2008) Gonorrhoea okozta arthritis-differenciáldiagnózis. *STD és Genitális Infektológia*,2(1): 16-19.

**Pónyai K**, Pálfi Zs, Hársing J, Nyirády P, Várkonyi V, Kárpáti S. (2007) Zoon balanitis és Zoon vulvitis – balanoposthitis et vulvitis chronica circumscripta benigna plasmocellularis. *Bőrgyógyászati És Venerológiai Szemle*,83(4): 137-144.

**Pónyai K**, Ablonczy E, Hársing J, Gonzales R, Horvath A, Karpáti S. (2005) Sarcoidosis (kozmetologiai beavatkozás után). *Orvosi Hetilap*,146(41): 2113-2116.

Silló P, Pintér D, Ostorházi E, Mazán M, Wikonkál N, **Pónyai K**, Volokhov D V, Chizhikov V E, Szathmary S, Stipkovits L, Kárpáti S. (2012) Eosinophilic fasciitis associated with Mycoplasma arginini infection. *Journal Of Clinical Microbiology*,50(3):1113-1117.

Máthé M, **Pónyai K**, Ostorházi E, Harnos F, Erős N, Hársing J, Kárpáti S. (2012) Tinea incognito, mint differenciáldiagnosztikai probléma a bőrgyógyászatban. *Bőrgyógyászati És Venerológiai Szemle*, 88(1):27-31.

Tamási B., **Pónyai K.**, Bucsi V., Bencsik B., Glasz T., Holló P., Kárpáti S. (2012) Felső légúti carcinomához társuló acrokeratosis paraneoplastica Bazex. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 88(4):121-124.

Szandányi R, Ábrahám K, Pálfi Zs, **Pónyai K**, Tabák R, Palikó B, Tabák Gy Á, Várkonyi V, Kárpáti S. (2008) Genitalis lichen sclerosus: irodalmi áttekintés. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 84(1):21-24.

## 12. Köszönetnyilvánítás

Külön, kiemelt köszönettel tartozom Dr. Kárpáti Sarolta Professzor Asszonynak, aki megalapította Magyarország legnagyobb STD Centrumát, és bizalmával megajándékozott, hogy ennek Vezetőhelyetteseként a kutatásomat megkezdhessem. Ezzel együtt szívügyeként támogatta a Magyar Gondozónői Szakképzést, és a primer prevenció új eszközeit, amellyel Magyarországon, egyedülálló módon új kommunikációs csatornákat nyitott meg.

Köszönöm Dr. Marschalkó Márta Professzor Asszonynak, hogy tanított és támogatott nemcsak a dolgot, hanem mindennapi munkám során és az STD betegségek módszertana mellett megtanította azt a határtalan empátiát, amely a prevenció egyik legfontosabb eszköze a kezünkben.

Köszönöm a *Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Mikrobiológiai Laborjának*, kiemelten Dr. Ostorházi Eszter Adjunktus Asszonynak és Dr. Rozgonyi Ferenc Professzor Úrnak, ill. a *Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika* bőrgyógyász kollégáinak és asszisztenseiknek lelkiismeretes munkáját, ami lehetővé tette, hogy ezen PhD dolgozat elkészüljön.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Horváth Attila Professzor Úrnak, hogy megismertetett a témával és elindította kutatásomat, ill. Dr. Várkonyi Viktória Főorvos Asszonynak, hogy az STI alapjait és a megfelelő szemléletet megtanította.

Köszönöm a *Szt. László Kórház Immunológiai Osztályának* és *HIV Laboratóriumnak*, a *Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikán* Dr. Kovács Tibor Docens Úrnak, ill. a *Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika* paraffinomás betegek ellátásáért felelős munkacsoportjának segítségét, kiemelve Dr. Nyirády Péter Professzor Úr és Dr. Kelemen Zsolt Professzor Úr munkáját.

Köszönöm a *Semmelweis Egyetem I. Sz. Sebészeti Klinika Kísérletes Sebészeti Szekció* statisztikai számításban elvégzett segítségét.