

TDK DOLGOZAT

Sebő Hunor

2024

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Gyógyszertani és Méregtani Tanszék



Hazai nagylétszámú baromfiállományokból izolált kommenzalista *Staphylococcus* törzsek antibiotikum- érzékenységi profilja

Készítette:

Sebő Hunor

6. évf. ao. hallgató

Témavezető:

Dr. Kerek Ádám

ÁTE, Gyógyszertani és Méregtani Tanszék, egyetemi tanársegéd

Budapest

2024

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
1. Bevezetés	4
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. A <i>Staphylococcus</i> baktériumok általános jellemzése	5
2.2. Az antimikrobiális rezisztencia jelentősége	6
2.3. A házityúk és a pulyka gazdasági jelentősége	9
2.4. A <i>Staphylococcus</i> baktériumok antimikrobiális rezisztencia helyzete.....	11
3. Célkitűzések	13
4. Anyag és módszer.....	14
4.1. A törzsek eredete	14
4.2. Minimális gátló koncentráció (MIC) meghatározás	14
4.3. Statisztikai vizsgálatok	15
5. Eredmények	16
5.1. A beérkezett minták regionális megoszlása.....	16
5.2. Antimikrobiális érzékenységi vizsgálatok.....	16
6. Következtetések.....	31
7. Összefoglalás	34
8. Summary.....	35
9. Irodalomjegyzék	36
10. Köszönetnyilvánítás	40

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMR	Antimikrobiális rezisztencia
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
ECOFF	epidemiológiai határérték (<i>Epidemiological cut-off value</i>)
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
MIC	Minimális gátló koncentráció
MRSA	Meticillin-rezisztens <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>

1. BEVEZETÉS

Korunk egyik legnagyobb kihívása az antimikrobiális rezisztencia (AMR) széleskörű, globális terjedése. Az Egy Egészség tükrében közös feladatunk, hogy folyamatosan monitorozzuk a rezisztencia helyzetét az állat- és közegészségügyben kiemelt jelentőséggel bíró baktérium fajok esetén. A rendszeres felmérő vizsgálatok segítenek egy adott területre vagy állományra vonatkozó képet adni, a felmérések megismétlése pedig egy időbeli trend kialakítását és mintázatok keresését teszi lehetővé. A baromfiipar az egyik legdinamikusabban fejlődő állati eredetű fehérjét előállító ágazat, amely meghatározó szerepet tölt be az emberiség élelmiszerellátásában. A 21. században különösen fontos, hogy nem csak megfelelő mennyiségű, de megbízható és biztonságos élelmiszerek jussanak el a fogyasztókig. A *Staphylococcus* fajok olyan fakultatív patogén mikroorganizmusok, amelyek széles körben elterjedtek és zoonotikus jelentőségük kiemelten fontos a nozokomiális fertőzések kialakításában. Vizsgálataink során a széleskörű felmérésekkel célunk a hazai helyzetkép jobb és szélesebb perspektívában történő megismerése.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A *Staphylococcus* baktériumok általános jellemzése

A *Staphylococcus* fajok Gram-pozitív, biofilmképző, számos antibiotikum hatóanyaggal szemben rezisztenciát kialakítani képes baktérium nemzetség. Gazdaspektrumuk széles, számos állat, és az ember bőrén, nyálkahártyáin egyaránt képesek megtelepedni. Enterotoxin termelésre képes baktériumok, és a humán élelmiszer eredetű megbetegedések egyik leggyakoribb kórokozói világszerte [1]. A *Staphylococcus aureus* baromfinál a leggyakoribb bakteriális fertőzést előidéző kórokozók egyike, de a haszonállattartás egyéb területein is kiemelkedő jelentőséggel bír, potenciálisan komoly gazdasági károkat okozhat [2]. Zoonotikus kórokozóról van szó, ezért a baromfitelegeken dolgozók esetében kiemelten fontos lehet a rezisztencia kialakulásának a lehető legalacsonyabb szinten tartása, hiszen a baktériumok a madarokról könnyen átjuthatnak emberekre [3]. A *Staphylococcus aureus* kiemelt jelentőséggel bíró, potenciálisan patogén faj. Az egyik leggyakoribb „gennykeltő” baktériumnak tekinthető, és számos egyéb fertőzés kialakulásában is szerepet játszhat [4]. Potenciális fertőzésben betöltött szerepét az adja, hogy kimondottan jól, és gyorsan képes számos antibakteriális hatóanyag szelekciós nyomásához alkalmazkodni, többek között ez tette lehetővé a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) törzsek kialakulását [5]. A *Staphylococcus aureus* nagyüzemi baromfitenyésztésben betöltött szerepe kiemelkedő, hiszen képes komoly gazdasági károkat okozni, olyan betegségeken keresztül, mint például különböző mozgásszervi betegségek kialakulása (szeptikus ízületgyulladás, osteomyelitis, chondronecrosis), bőr alatti tályogok képzése, dermatitis [6].

A *Staphylococcus aureus* az állati eredetű élelmiszereken keresztül is potenciális veszélyt jelenthet az emberekre, egyfelől a nem megfelelően hőkezelt hústermékek MRSA fertőzés kialakulásához vezethetnek, másfelől pedig az általuk termelt enterotoxinok szintén megbetegedést okozhatnak, kiváltképpen baromfi eredetű termékek fogyasztása során. Az ilyen szennyeződések forrásai elsősorban maguk az állatok, illetve az állattenyésztésben, vagy élelmiszerfeldolgozásban dolgozó emberek lehetnek [7]. A rezisztencia géneket hordozó *Staphylococcus aureus*-szal fertőzött hús, és tojástermékek esetén továbbá az is aggodalomra adhat okot, hogy a sok esetben mobilis genetikai elemként hordozott AMR mechanizmusok könnyen átkerülhetnek a fogyasztó mikrobiomját képező baktériumokba [8]. Ezek a baktériumok alapvetően ártalmatlan kommenzalistaként vannak jelen az emésztőcsatornában, olykor azonban ez a viszony felborulhat, és invazív fertőzést

okozhatnak, amelynél egy korábban kialakult rezisztencia akár végzetes kimenetelű is lehet a kezelés hatékonyságának elmaradása miatt [9].

Az elmúlt évtizedekben jelentősen megnövekedett MRSA előfordulás már nem csak a közegészségügyben okoz problémát, Egy 2015-ös tanulmány szerint Németországban ezeknek a kórházakon kívüli eseteknek mintegy 10%-a köthető állattenyésztéssel össze, úgynevezett *livestock-associated* (LA)-MRSA-hoz [10]. A LA-MRSA-t először 2005-ben mutatták ki Hollandiában, sertéseknél. Azóta viszont számos európai országban, és Észak-Amerikában is elterjedt [11].

A nagylétszámú haszonállat telepeken dolgozó személyek különös kockázatnak vannak kitéve, ugyanis ezek az állományok, főként a sertés és baromfi állományok esetében, gyakran rezervoárjai ezeknek a baktériumoknak, akár tünetmentesen is hordozhatják, és mivel a *Staphylococcus aureus* zoonotikus kórokozó, az állatoktól való fertőződés esélye fennáll [12]. Kutatásokkal igazolták, hogy az ilyen telepeken, különösképp a közvetlenül élőállattal kapcsolatos munkaköröket ellátó dolgozók körében az átlagnál jelentősen gyakoribb az MRSA hordozás [6].

2.2. Az antimikrobiális rezisztencia jelentősége

Az antibiotikum rezisztencia a baktériumok antibiotikumokkal szemben való ellenálló képességét jelenti. Ez az ellenálló képesség lehet a baktérium alapvető természetéből adódó (*ab ovo*), vagy lehet szerzett, illetve adaptív rezisztencia. *Ab ovo* rezisztenciát figyelhetünk meg például a Gram-negatív baktériumok, és a glikopeptidek, valamint a *Mycoplasma* spp., és a béta-laktám hatóanyagok esetében [13]. A veszélyt elsősorban a szerzett mechanizmusok okozzák, amikor egy korábban alkalmazott hatóanyagra érzékeny baktériumtörzs rezisztensé válik. Ennek a formának az elterjedése, az antibiotikumok felhasználásának mértékével egyenesen arányos [14]. Ilyen típusú rezisztencia a baktériumokban kialakulhat mutációval, vagy egy új genetikai anyag külső forrásból való megszerzésével, amit horizontális géntranszfernek nevezünk. Ez a folyamat három főbb mechanizmuson keresztül mehet végbe. Egyik a transzformáció, amelynek során egy már elpusztult baktériumból származó DNS fragmentum épül be egy élő baktérium genomjába, erre azonban csak néhány faj képes. A genetikai rekombináció akár bakteriofág közvetítésével is megtörténhet, ezt transzdukciónak nevezünk. A horizontális géntranszfer talán legjelentősebb formája a konjugáció. Ennek a folyamatnak a során két bakteriális sejt között létrejött fizikai kapcsolaton keresztül történik meg a genetikai anyag átvitele. Ezzel a

módszerrel a baktériumok hatékonyan képesek egymásnak átadni kromoszómális, és plazmidon kódolt rezisztencia mechanizmusokat is. Mivel egy plazmidon sokszor több rezisztenciagén is található, ezért egy konjugációs kapcsolódás alkalmával több rezisztenciagén is átkerülhet a recipiens sejtbe. Ezen kívül előfordul még úgynevezett adaptív rezisztencia, amely külső tényezők hatására (pH, tápanyag-, ionellátottság, növekedési állapot, hőmérséklet, egyéb stresszt okozó faktor) átmenetileg jön létre, és a baktériumok antibiotikum-terhelésre való gyorsabb reagálását teszi lehetővé [13].

A kialakult rezisztencia többféle mechanizmus alapján működhet. Egy hatóanyaggal vagy hatóanyag csoporttal szemben ugyanazon baktériumsejtben több ilyen mechanizmus is működhet egyszerre, ilyenkor ezek hatásai összeadódnak, tehát hatékonyabb ellenállóképesség fog létrejönni ebben az esetben. A fluorokinolonok elleni védelem például a célhelyüket kódoló gének mutációjával, a hatóanyagot sejtből eltávolító efflux pumpák megnövekedett expressziójával, valamint a célhely úgynevezett *Qnr*-fehérjével történő védelmével is megvalósulhat. A béta-laktám típusú hatóanyagok esetében a Gram-negatív baktériumok jellemzően béta-laktamáz enzimek termelésével alakítanak ki rezisztenciát, míg ugyanennél a hatóanyag csoportnál a Gram-pozitív baktériumok általában a hatóanyag fehérje típusú, penicillin kötőhelyét (PBP) változtatják meg oly módon, hogy a hatóanyag ne legyen képes a hatását kifejteni [15].

A rezisztenciát csoportosíthatjuk aszerint is, hogy a vizsgált baktériumtörzs hány típusú antibiotikummal szemben bizonyul ellenállónak. Ez alapján a rezisztens baktériumtörzseket három nagy kategóriába sorolhatjuk: multirezisztens (MDR) kiterjedt gyógyszerrezisztens (XDR), és pánrezisztens (PDR). Multirezisztensnek abban az esetben nevezünk egy baktériumtörzset, amennyiben az legalább 3 antibiotikum csoport minimum 1 hatóanyagával szemben rezisztenciát mutat (gyakran jellemző a *Pseudomonas aeruginosa* egyes törzseire). Kiterjedt gyógyszerrezisztenciának azt nevezzük, ha egy törzzsel szemben mindössze két antibiotikum csoport hatóanyagai hatékonyak (pl. *Mycobacterium tuberculosis* egyes törzsei). Amennyiben pedig egy baktériumtörzs egyetlen gyakorlati használatban lévő antimikrobiális szerre sem mutat érzékenységet, pánrezisztenciáról beszélhetünk (pl. *Acinetobacter baumannii* egyes törzsei) [16].

Az AMR kialakulása egy természetes jelenség, de az emberi tevékenység annak ütemét a sokszorosára gyorsítja [17]. Napjaink nagy mennyiségű antibiotikum felhasználása széleskörű antibiotikum rezisztencia kialakuláshoz vezet. 2006-os adatok szerint az Egyesült

Államokban (USA) egy évben mintegy 50 000 ember vesztette életét rezisztens baktériumok által okozott tüdőgyulladásban, és szepszisben. Mindemellett az antibiotikum-rezisztens baktériumok okozta fertőzések gazdasági vonatkozásai sem elhanyagolhatóak, szintén az Egyesült Államokban 21-34 milliárd dollár környékére tehető az ilyen megbetegedésekből származó egészségügyi költségek nagysága [18]. A jelenlegi felmérések alapján az Egészségügyi Világszervezet 2050-re az antibakteriális rezisztencia következtében kezelhetetlen fertőzésekből származó halálesetek számát 10 millióra becsüli. Annak érdekében, hogy ez a kedvezőtlen helyzet ne következzen be, kulcsfontosságú a hatóanyagok felhasználásának optimalizálása, és szigorú szabályozása [19].

Egyes baktériumtörzsek antibiotikumokkal szembeni ellenálló képességét a minimális gátló koncentráció (MIC) meghatározásával állapíthatjuk meg. A MIC az a legalacsonyabb hatóanyag koncentráció, melynek jelenlétében az adott baktérium populáció nem képes a szaporodásra [20]. Az epidemiológiai határérték (ECOFF), vagy epidemiológiai töréspont (ECV) azt a legnagyobb MIC-értéket jelöli, amely a vad típusú törzsek 95%-ánál hatékonyan működik. Ez a pont jelenti a határvonalat a vad, és nem vad típusú baktériumtörzsek között. A két csoport MIC értékeinek hisztogramon ábrázolva bimodális eloszlást kapunk, amely ábrázolja a két csoport közti különbséget [21]. Ezen értékek meghatározásának, és a határvonal megállapításának célja a rezisztencia fejlődésének nyomon követése, amely hatékonyabb gyógyszerhasználatot tesz lehetővé [22]. Vad típusú baktérium populációnak nevezzük azokat a törzseket, amelyeknél a vizsgált hatóanyaggal szemben semmilyen rezisztencia nem nyilvánul meg, és genotípusosan sem hordoznak a rezisztenciához köthető genetikai elemeket [23]. Az ECOFF, illetve ECV kifejezések jelentésükben gyakorlati szempontból megegyeznek, a különbség közöttük, hogy míg előbbit az *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), addig utóbbit a *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) használja. Egy bakteriális fertőzés kezelése esetén a siker kulcsa, az antimikrobiális érzékenységi teszt (AST). A teszt során MIC értékeket, majd ezek alapján töréspontokat határoznak meg, ezek pedig elkülönítik a rezisztens törzseket az érzékenyekről, illetve a köztes/határozatlan kategóriától [24].

Az Európai Bizottság létrehozott egy nemzetközi érzékenységvizsgálattal foglalkozó bizottságot, amelyet az Európai Klinikai Mikrobiológia és Fertőző Betegségek Társasága (ESCMID) működtet, mint az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) töréspontokat megállapító tanácsadói bizottsága. Az EUCAST, egy olyan európai bizottság, amely az AMR vonatkozó iránymutatás meghatározásával foglalkozik [25]. Céljuk eredetileg az volt,

hogyan az Európához tartozó klinikai töréspont adatokat összegyűjtsék, és egységesítsék, de ez végül kiterjedt egyéb területekre, valamint újabban engedélyezett hatóanyagokra is. A nagy számú MIC eloszlások összesítése mellett, azok vizuális megjelenítésére szoftvereket is fejlesztettek, amelyek segítik az ECOFF értékek meghatározását [26]. Az EUCAST rezisztencia vizsgálat szempontjából kettő módszert vesz figyelembe. Az elavultabb módszer a korongdiffúziós, vagy agar diffúziós teszt, mely egy kvalitatív eredmény biztosítására képes, a korszerűbb pedig az úgynevezett mikrohígítási technika, amely kvantitatív eredményhez vezet [27].

2.3. A házityúk és a pulyka gazdasági jelentősége

A világ gyorsan növekvő népessége számára a tojás, és a baromfi hús az alacsony termelési költségek, a gyors előállíthatóság, valamint a vallási korlátok csekély ráhatása miatt kulcsfontosságú élelmiszerek. Ebből adódóan az ágazat folyamatosan növekszik [28]. Az Élelmiszerügyi és Mezőgazdasági Világszervezet (FAO) adatai alapján a csirkehús és tyúktartás globális piaca 19% , illetve 9,52%-kal növekedett 2006, és 2010 között. Tehát igen intenzív állattenyésztési ágazatról beszélhetünk, egy baromfi állat akár 100 000 egyedet is számlálhat. Ilyen nagymértékű egyedszám mellett a különböző fertőző betegségek megjelenése jelentős gazdasági károkat okozhat, amelyek megelőzésére, vagy kezelésére sok esetben különböző antimikrobiális szereket alkalmaznak. Ezek alapján látható, hogy a házityúkkal kapcsolatos szektorok a legjelentősebb antibiotikum felhasználó ágazatok közé tartoznak [29]. Ez pedig egyértelmű hatással van a közegészségre, mivel ezeknek a szereknek az ilyen nagymértékű használata rohamosan gyorsítja az AMR kialakulásának ütemét. A használat tehát folyamatos, a megfelelő hatóanyag, dózis, illetve kezelési idő kiválasztása viszont kulcsfontosságú, az AMR kialakulásának mérséklése szempontjából. Ennek a megfontolt antibiotikum használatnak a gyakorlati megvalósítása az állatorvosok feladata is [29]. A megfelelő hatóanyag, dózis illetve kezelési idő helyes megállapításához a szakembernek ismernie kell az adott fajra jellemző anatómiai, és élettani sajátosságokat, melyek farmakokinetikai szempontból jelentőséggel bírnak. A fentiek ismeretében az állatorvosra hárul a felelősség, hogy a nem megfelelő, vagy túlzott antibiotikum felhasználás elkerülésével a lehető legjobban hozzájáruljon az AMR csökkentéséhez. Fontos ismerni az emésztőtraktusban élő bélmikrobiomot, hiszen többek között a csirkék bélmikrobiomjának jelentős részét kitevő *Lactobacillus* spp. képesek például a makrolid-típusú antibiotikum hatóanyagok lebontására. A hatóanyagok felszívódásának, és hasznosulásának szempontjából az adott területen uralkodó kémhatás is

jelentős szerepet játszik. Tetraciklinek esetén például azok 5,5-nél nagyobb pH-jú közegben hajlamosak a kicsapódásra. A csirkék begyének pH-értéke 4,5 körüli, amely alacsonyabb a pulykáknál (pH 6), és a galambokra (pH 6,2) jellemző értéknél. Ebből adódóan a tetraciklinek orális alkalmazása esetén a csirkék begyében kisebb valószínűséggel számíthatunk kicsapódásra, mint más baromfinál. A begyben jelentős mértékű hatóanyag felszívódásról nem beszélhetünk, de a takarmány jellegétől függően (a nedves gyorsabban, a száraz lassabban halad át) 3-20 óra között is mozoghat az itt töltött idő, tehát ez is befolyásolhatja a gyógyszerfelszívódás időbeli mintázatát. Az enterociták citokróm-P450 (különösen a CYP3) enzimtermelése, igen lényeges lehet azoknál a bélbe kerülő hatóanyagoknál, amelyek ezeknek az enzimeknek a szubsztrátja, mint például a linkózamidok, és makrolidok. Itt jelentős first-pass hatással számolhatunk, ami csökkenti a biológiai hasznosulni képes hatóanyag mennyiségét [29].

A pulyka egy szintén széles körben elterjedt, elsősorban hústermelő baromfiféle, húsa világszinten a második leggyakrabban fogyasztott húsféle, Kanadában a negyedik helyen áll [30]. Magas szintű növekedési erélye, húsanak magas fehérje, és alacsony zsírtartalma miatt igen sokan kedvelik. Tenyésztésük nehézségei közé tartozik, hogy igen érzékenyek a környezetre, takarmányra, illetve fertőzésekre, így a bennük rejlő genetikai potenciált csak nagyon precíz tartástechnológiával, és odafigyeléssel lehet kiaknázni [31].

A magyar emberek pulykahús fogyasztása nem kiemelkedő, a legtöbb pulykahúst 2004-ben fogyasztottuk, ekkor 7-7,5 kg pulykahús jutott egy főre/év. Ez azóta jelentős mértékben csökkent, 2022-ben már csupán 3 kg volt fejenként az éves fogyasztás. Ebből adódóan az évente megtermelt nagyjából 90 ezer tonnányi pulykából előállított 65-70 ezer tonna pulykaterméknek mintegy felét exportáljuk, ami jelentős mennyiségnek számít a piacon. A globális pulykahús fogyasztás a hazaival ellentétben növekvő tendenciát mutat. 2016-ban 9%-os növekedéssel 6,2 millió tonna volt, amelynek piaci értéke 13,6 milliárd dollár. Egyes becslések szerint pedig 2025-re az éves fogyasztás elérheti a 6,7 millió tonnát is [32]. A fogyasztás növekedésével párhuzamosan, a pulykahús antibakteriális rezisztencia terjesztésben való szerepe is nő. Több esetben mutatták ki európai vizsgálatok során az MRSA törzsek jelenlétét pulykatelepeken, illetve vágóhidakon [33]. Aggodalomra adhat okot továbbá, hogy a pulykahúsból izolált baktériumok között humán MRSA is megtalálható volt, ez pedig a feldolgozás és vágás higiéniai hiányosságaira enged következtetni [34]. A harmadik legjelentősebb MRSA forrás az élelmiszertermelő állatokkal összeköthető MRSA,

ezért a húsfeldolgozó üzemekben, és vágóhidakon a megfelelő higiéniai gyakorlat kulcsfontosságú szereppel bír [35].

2.4. A *Staphylococcus* baktériumok antimikrobiális rezisztencia helyzete

A multirezisztens baktériumok terjedése világszerte növekszik, a túlzott és nem megfelelő antibiotikum használat ezt a folyamatot jelentősen gyorsítja. A baromfiállományokban előforduló rezisztens baktériumok (pl. *Staphylococcus* spp.) az embert közvetlen érintkezéssel, valamint az ezekből az állatokból készült emberi fogyasztásra szánt termékeken keresztül is megfertőzhetik. Az AMR terjedésnek egyik leghatékonyabb formája, az úgynevezett mobilis genetikai elemek (MGE) átadása [36].

A pulykák különösen érzékeny állatok lévén, nem megfelelő tartási körülmények, illetve kórokozók állományba kerülése során sokféle megbetegedésre mutatnak hajlamot. Kanadában a leggyakoribb bakteriális fertőzéseket pulyáknál a *Staphylococcus* spp. (különösen a *Staphylococcus aureus*), és a madárpatógén *Escherichia coli* (APEC) törzsek okozzák. Jellemző kórokozók továbbá a *Bordetella avium*, a *Pasteurella multocida*, az *Erysipelothrix rhusiopathiae*, a *Clostridium perfringens* valamint az *Ornithobacterium rinotracheale* okozta megbetegedések [37].

Az AMR-t a 2013/652/EU bizottsági végrehajtási határozat alapján 2019-ben, és 2020-ban olyan *Escherichia coli* törzsek alapján vizsgálták, amelyeket a leginkább jelentős élelmiszertermelő haszonállatok vakbéltartalmából izoláltak, ezeket a mintákat pedig a vágás során gyűjtötték be. Ezek közé az állatok közé tartozik a brojlersirke, valamint a pulyka is, melyekből származó izolátumok vizsgálatát 2020-ban végezték el. Összesen 32 országból érkeztek adatok, amelyből 27 EU-s tagállam volt. A vizsgálat során monitorozták azt, hogy milyen gyakorisággal fordulnak elő az *ampC* génnek, a kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (ESBL) és karbapenemázt kódoló génnek ezekben a törzsekben. Az ESBL brojlereknél, és pulyáknál egyaránt 1%-ban volt jelen. Az *ampC* génhordozás pedig előbbinél 0,3%, utóbbinál 0,4%-os gyakoriságot mutatott. Brojlersirkénél, és pulyáknál a ciprofloxacinnal szemben rezisztenciát mutató törzsek aránya igen magas (66,9%, illetve 76,2%) volt, amely jóval nagyobb a sertésből, és borjából izolált törzsekhez képest. Ez az ágazatok közötti szelekciós nyomás különbségére utal, valamint valószínűsíti, hogy a fluorokinolon rezisztencia átvihető génekhez kapcsolódik. Az MDR törzsek pulykánál 41%-os, brojlersirkénél 38,7%-os arányban voltak jelen [38]. A *Staphylococcus aureus* a gazdasági haszonállatok számos csoportjánál képes fertőzéseket előidézni, ilyenek például

a szarvasmarha, a kiskérődző, a nyúl és a baromfi. A baromfiiparban előforduló sántaság egyik leggyakoribb oka a *Staphylococcus aureus* fertőzés, amely korlátozott mozgáshoz, csökkent takarmányfelvételhez, ezáltal gazdasági károkhoz vezet. A közelmúltban végzett bizonyítékok alátámasztják, hogy az állatállományokkal összefüggő *Staphylococcus aureus* törzsek emberben is képesek megtelepedni, ez pedig szélesíti az AMR terjedésének lehetőségeit [12]. Az aminoglikozid rezisztencia házityúkból izolált baktériumtörzsek esetén kimondottan magas, már 1985-ben sztreptomycinre 64%-os, kanamicinre pedig 62%-os rezisztencia arányt írtak le [39]. Brojlercsirkékkel dolgozó vágóhidakon végzett vizsgálatok során, továbbá a csirkék hújának kiskereskedelmi forgalomban lévő mintáiból is kimutatták az MRSA jelenlétét [1].

3. CÉLKITŰZÉSEK

Jelen kutatás célja, hogy felmérje magyarországi nagylétszámú házityúk és pulyka állományokból izolált kommenzalista *Staphylococcus* baktérium törzsek antimikrobiális érzékenységi profilját. Az állat- és közegészségügyi jelentőséggel rendelkező hatóanyagok MIC-értékének meghatározását követően a kapott értékekből gyakorisági táblázatokat készítettünk, valamint hatóanyagonként a vizsgált populáció MIC₅₀ és MIC₉₀ értékét is meghatároztuk. Eredményeinket összehasonlítottuk az EUCAST által meghatározott ECOFF értékekkel is, továbbá a humán rezisztencia adatokkal történő összehasonlítással megteremtettük az Egy Egészség elvet.

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1. A törzsek eredete

A vizsgálatba bevont törzsek 2022-2023. között kerültek begyűjtésre, nagylétszámú állattartó telepeket ellátó állatorvosok diagnosztikai rutinvizsgálata során, az így vett mintákat kaptuk meg további feldolgozásra. A mintákból készült színtenyészeteket Microbank™ rendszerben (Pro-Lab Diagnostics, Richmond Hill, Kanada) -80 °C-os hőmérsékleten fagyasztottuk le. Az összehasonlítást szolgáló humán rezisztencia adatokat a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ bocsájtotta rendelkezésünkre.

A minták esetén olyan információkat gyűjtöttünk, hogy milyen szervből (légcső, kloáka), milyen településről érkezett a minta, a települések alapján pedig Magyarország hét darab közigazgatási régiójába soroltuk a mintákat a nyilvántartás során. A regionális bontás lehetővé tette a minták többféle aspektusban történő vizsgálatát. Továbbá feljegyeztük azt is, hogy milyen hasznosításból származtak a minták (tojás, hús, tenyész), melyik korcsoportból lettek izolálva (növendék, felnőtt) és mekkora volt az állomány nagysága (5001-50000, 50001-100000, >100001).

4.2. Minimális gátló koncentráció (MIC) meghatározás

Az AMR fenotípusos kifejeződését az egyes baktériumtörzsek minimális gátló koncentráció (MIC) értékeinek meghatározásával végeztük, a *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) módszertana szerint [55], a töréspontokat szintén a CLSI szerinti útmutatás alapján választottuk [55], valamint az *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) által meghatározott *epidemiological cut-off value* (ECOFF) értékekkel is összehasonlítottuk azokat. Bizonyos hatóanyagok esetén nem állt rendelkezésre a CLSI által leírt töréspont, ezek esetében szakirodalmi adatokra hagyatkoztunk, úgy mint imipenem [56], tilozin [57] és tiamulin [58] esetében.

A -80 °C-on tárolt baktériumtörzseket a vizsgálat előtt egy nappal 3 ml kation adjuvált Müller-Hinton levesbe (CAMHB) szuszpendáltuk, majd 18-24 órán át inkubáltuk 37 °C-on. A vizsgálatokat 96 lyukú mikrotiter lemezek (VWR International, LLC., Debrecen, Magyarország) használatával végeztük. A munkalemezek első oszlopát kivéve a lemezen található összes lyuk 90 µl CAMHB-vel lett feltöltve. A vizsgált hatóanyagok (Merck KGaA, Darmstadt, Németország) 1024 µg/ml törzsoldatának elkészítése a CLSI iránymutatása szerint történt [55]. Ennek táplevessel felesben hígított 512 µg/ml oldatából 180 µl-t mértünk be a munkalemezek első oszlopába, ezután 2-es alapú hígítási sort

készítettünk belőle. A mikrotiter lemez 10. oszlopa után a felesleges 90 µl oldatot eldobtuk, így minden oszlopban 90 µl oldat maradt. Nefelometer segítségével (ThermoFisher Scientific, Budapest, Magyarország) 0,5 McFarland értékre beállított baktérium szuszpenziót oltottunk a mikrotiter lemezek 11. oszlopától visszafelé haladva, 10 µl/lyuk mennyiségben [55]. Az értékelés Sensititre™ SWINTM automata MIC leolvasó (ThermoFisher Scientific, Budapest, Magyarország) és VIZION szoftver 3.4-es verziója (ThermoFisher Scientific, Budapest, Magyarország, 2024) segítségével történt. A vizsgálatok során minőségellenőrzésre egy *Escherichia coli* (ATCC 25922) törzset használtunk.

4.3. Statisztikai vizsgálatok

Vizsgáltuk az egyes hatóanyagok közötti korrelációs kapcsolatot. A korrelációs vizsgálat azt nézi, hogy a változók között milyen irányú kapcsolat áll fenn. Pozitív a korreláció, ha az egyik változó értékei növekednek, és a másik változó értékei is követik azt, ez akkor tökéletesen pozitív, amennyiben +1 értéket vesz fel. Negatív a korreláció, ha az egyik változó értékei növekednek, addig a másik változó értékei csökkennek, ez akkor tökéletesen negatív, amennyiben -1 értéket vesz fel. Amennyiben ez az érték 0, akkor nincs lineáris kapcsolat a változók között. A korrelációs vizsgálat során általában a Pearson-féle korrelációs együtthatót használják, ha a változók közötti kapcsolat lineáris, és a változók normál eloszlásúak. Más esetekben, mint például nem lineáris kapcsolatok vagy nem normál eloszlású adatok esetén, más módszereket, mint a Spearman-féle rangkorrelációs együtthatót alkalmazzák. Vizsgálataink során a Pearson-féle korrelációs együtthatót alkalmaztuk.

Továbbá hierarchikus klaszterlemzést is végeztünk és annak eredményei alapján főkomponens elemzést hajtottunk végre. A főkomponens elemzés egy olyan statisztikai módszer, amelyet az adatok dimenzióinak csökkentésére használnak, miközben megőrizzük az adatok varianciájának lehető legnagyobb részét. Ez különösen hasznos, ha az adatok sok változót tartalmaznak, ami megnehezíti az elemzést és a vizualizációt. Az elemzés során olyan új tengelyeket (főkomponenseket) határozzunk meg, amelyek mentén a legnagyobb a variancia. Az első főkomponens az adatok legnagyobb varianciáját magyarázza, a második főkomponens a maradék variancia legnagyobb részét, és így tovább. A főkomponensek egymástól függetlenek (ortogonálisak), azaz nem korrelálnak egymással.

5. EREDMÉNYEK

5.1. A beérkezett minták regionális megoszlása

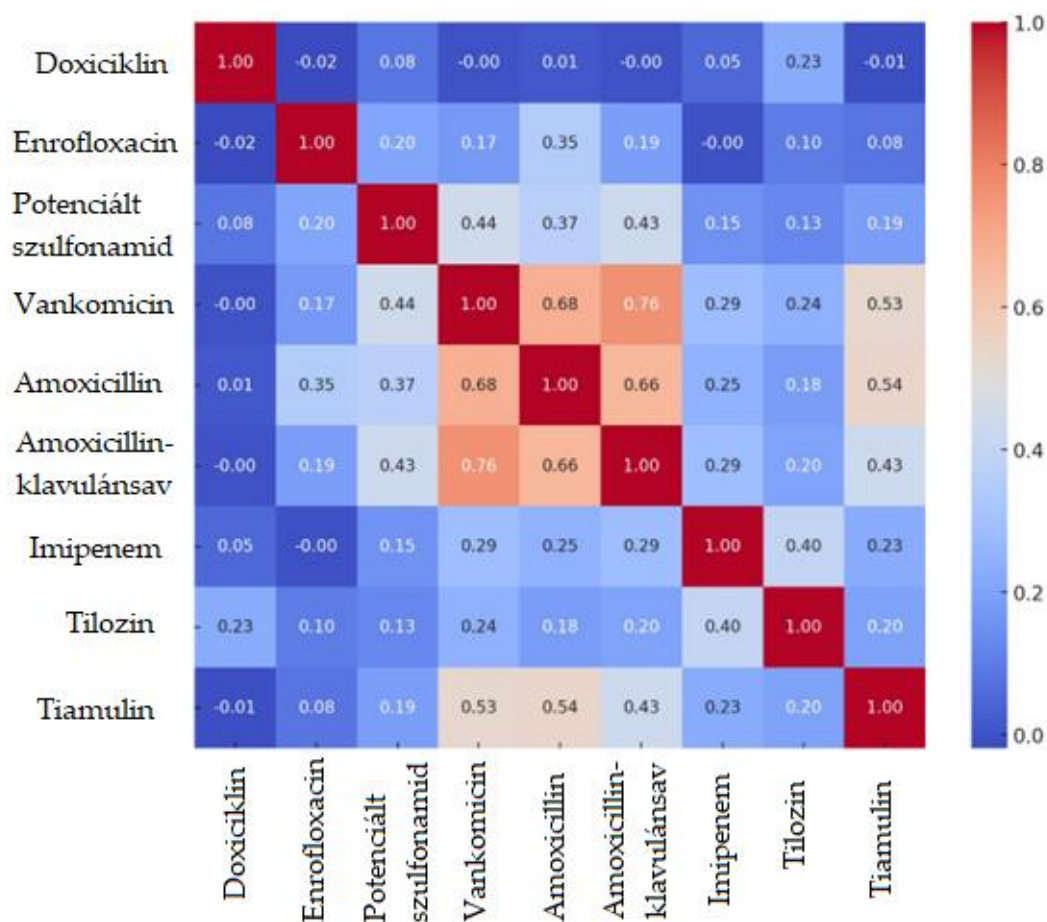
Összesen 23 nagylétszámú házityúk telepről 227 kommenzalista *Staphylococcus* törzset izoláltunk, ezek közül 8 telep tojóállomány, 7 telep tenyésztelep és 8 telep brojlercsirke telep volt. A minták 97,8%-a légúti, 2,2%-a kloáka tamponminta volt. A minták közel azonos eloszlást mutattak Magyarország hét régiója között, a legtöbb minta (18,1%) a dél-Alföldi régióból származott. A minták 35,7%-a brojlercsirke, 26,9%-a tenyész és 37,4%-a tojóállományból származott. A minták 35,7%-a növendék, 64,3%-a felnőtt madarakból származott. Az állomány nagyságát tekintve a minták 53,3%-a kisméretű (5001-50000), 24,3%-a közepes méretű (50001-100000) és 22,4%-a nagyméretű (>100001) állattartó telepről származott.

Vizsgálataink során összesen Magyarország 21 nagylétszámú pulykaállományából 166 kommenzalista *Staphylococcus* törzset izoláltunk. A telepek közül hét (33,3%) tenyész telep volt, 14 (66,7%) pedig húshasznú brojlerpulyka telep volt. A legtöbb minta a dél-alföldi régióból (26,5%) származott, amit az észak-alföldi régió (24,7%) követett. A minták 96,9%-a légúti minta volt és mindössze 3,1%-a lett kloáka tamponmintából izolálva. A minták 81,9%-a húshasznú állományból került izolálásra, míg 18,1%-a származott tenyész állományból, a korcsoport megoszlása ugyanezt követte. A minták 86,1%-a származott kisméretű telepről (5001-50000), míg 13,9%-a közepes méretű telepről (50001-100000).

5.2. Antimikrobiális érzékenységi vizsgálatok

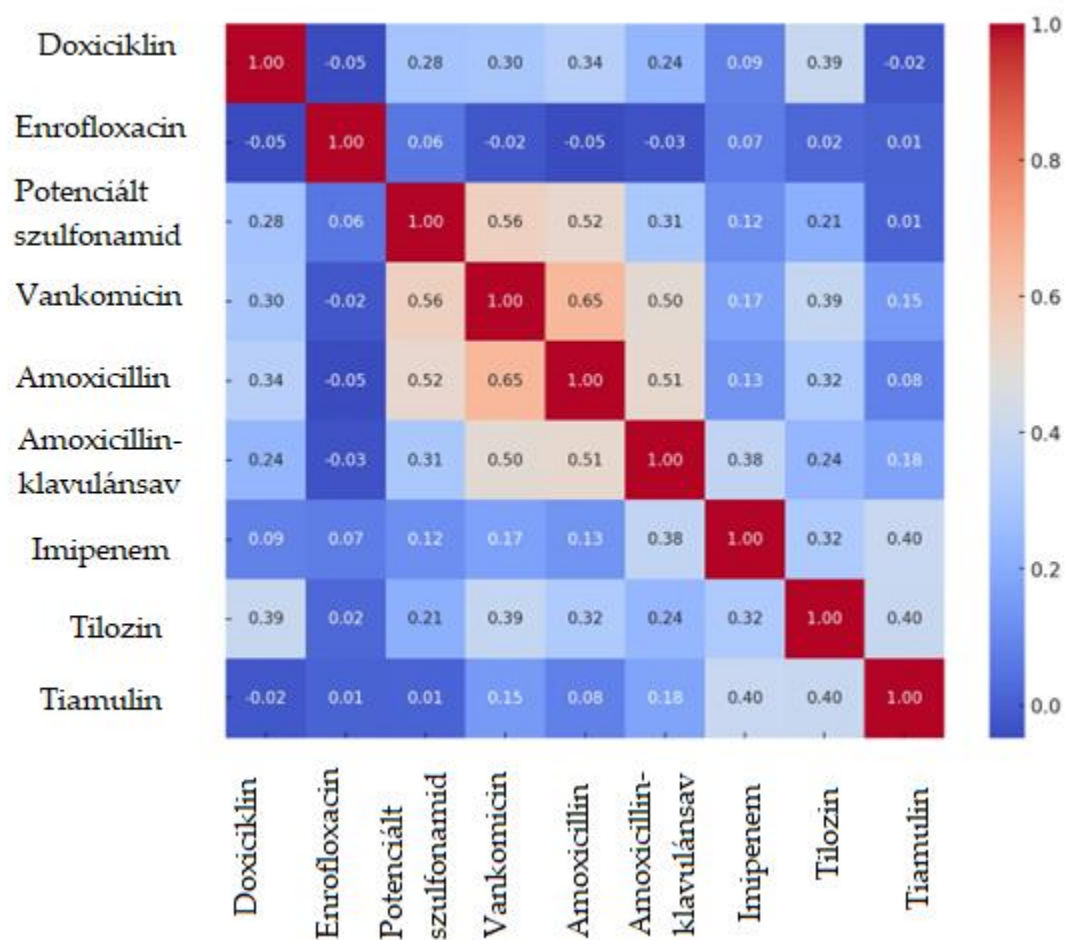
Összesen 9-féle állat- és közegészségügyi jelentőséggel bíró antibiotikum hatóanyag érzékenységi vizsgálatát végeztük el, ezek rendelkeztek klinikai törésponttal, amelynek segítségével meg tudtuk állapítani a rezisztens törzsek arányát.

A klinikai töréspontok alapján meghatározott rezisztencia mértékek alapján az egyes hatóanyagok között elvégeztünk egy korrelációs vizsgálatot mindkét állatfajban (**1. ábra**). Házityúk esetén a korrelációs vizsgálat során erősen pozitív korrelációt találtunk amoxicillin-klavulánsav és vankomicin hatóanyagok között (0,76), amoxicillin és vankomicin között (0,68), amoxicillin és amoxicillin-klavulánsav között (0,66), továbbá vankomicin és tiamulin között (0,53), amoxicillin és tiamulin között (0,54). A negatív irányú korrelációk elhanyagolható méretűek voltak.



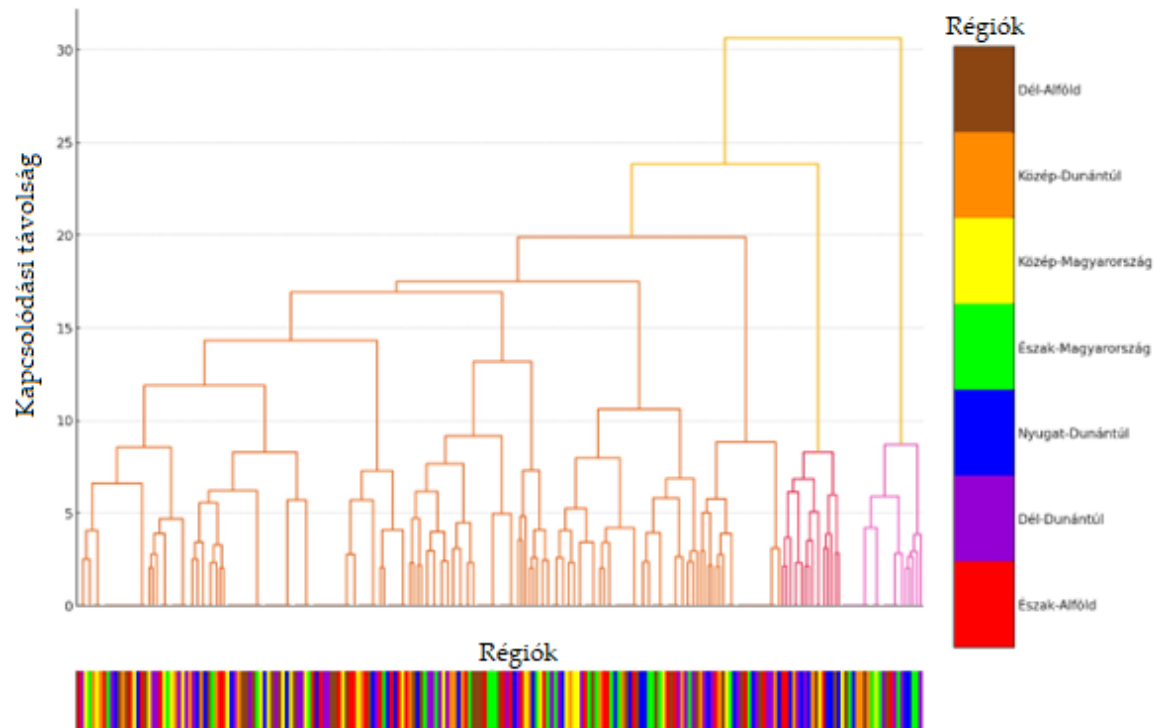
1. ábra A házityúkból izolált *Staphylococcus* törzsek (n=227) egyes hatóanyagokkal szembeni rezisztenciájának hatóanyagok közötti korrelációs vizsgálata és hőtésképen történő ábrázolása.

A pulykaminták esetén (**2. ábra**) során erősen pozitív volt a korrelációs kapcsolat amoxicillin és vankomicin hatóanyagok között (0,65), erős volt a kapcsolat továbbá amoxicillin és potenciált szulfonamid között (0,52), valamint amoxicillin és amoxicillin-klavulánsav között (0,51). Negatív irányú korrelációs kapcsolat nem volt megfigyelhető, a legerősebb ilyen irányú kapcsolat amoxicillin és enrofloxacin hatóanyagok között (-0,05), valamint enrofloxacin és doxiciklin között (-0,05) volt megfigyelhető.



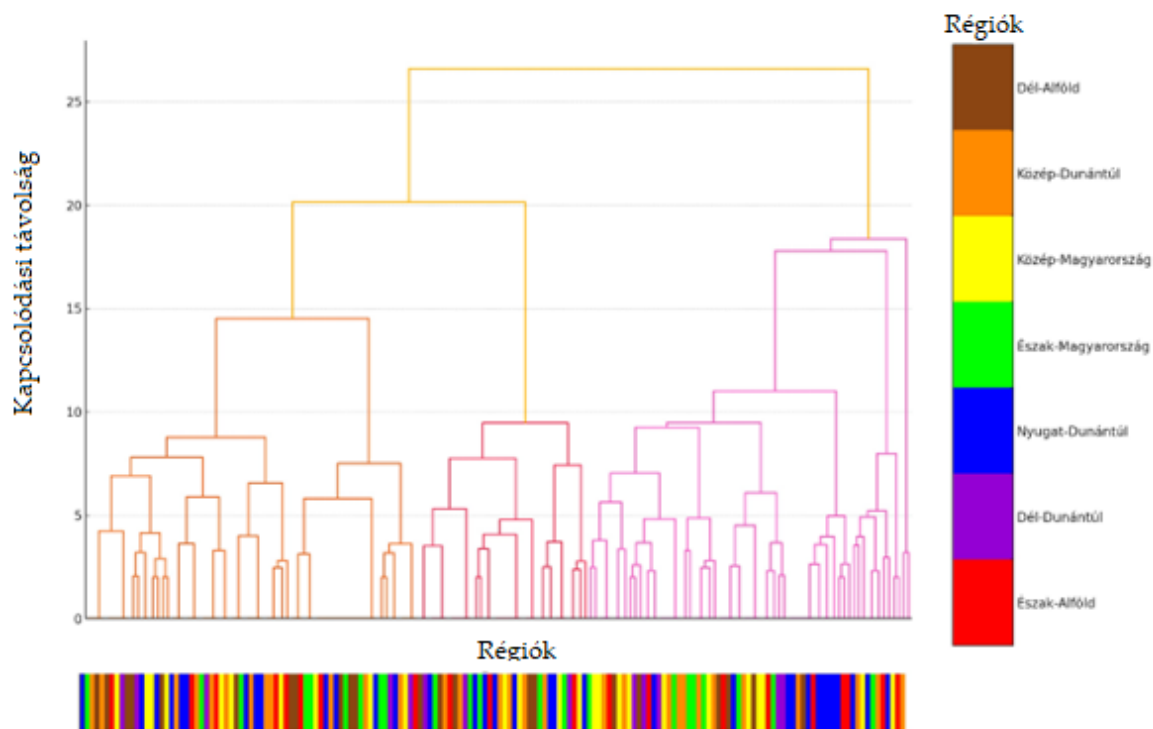
2. ábra A pulykatelepekről beérkezett és izolált kommenzalista *Staphylococcus* (n=166) törzsek antimikrobiális rezisztenciájának hatóanyagokénti korrelációs vizsgálati eredménye és hőtérképen való ábrázolása.

Elvégeztük a házityúk adatok klaszterelemzését (3. ábra). A klaszter analízis egy statisztikai módszer, amelyet arra használnak, hogy adatpontokat csoportosítsanak úgy, hogy az ugyanazon csoportba (klaszterbe) tartozó adatpontok hasonlóbbak legyenek egymáshoz, mint a különböző klaszterekbe tartozó adatpontokhoz. Az adatok hierarchikus klaszterezését alkalmaztuk, ami lehetővé tette a dendrogramok (fa-struktúrák) megjelenítését.



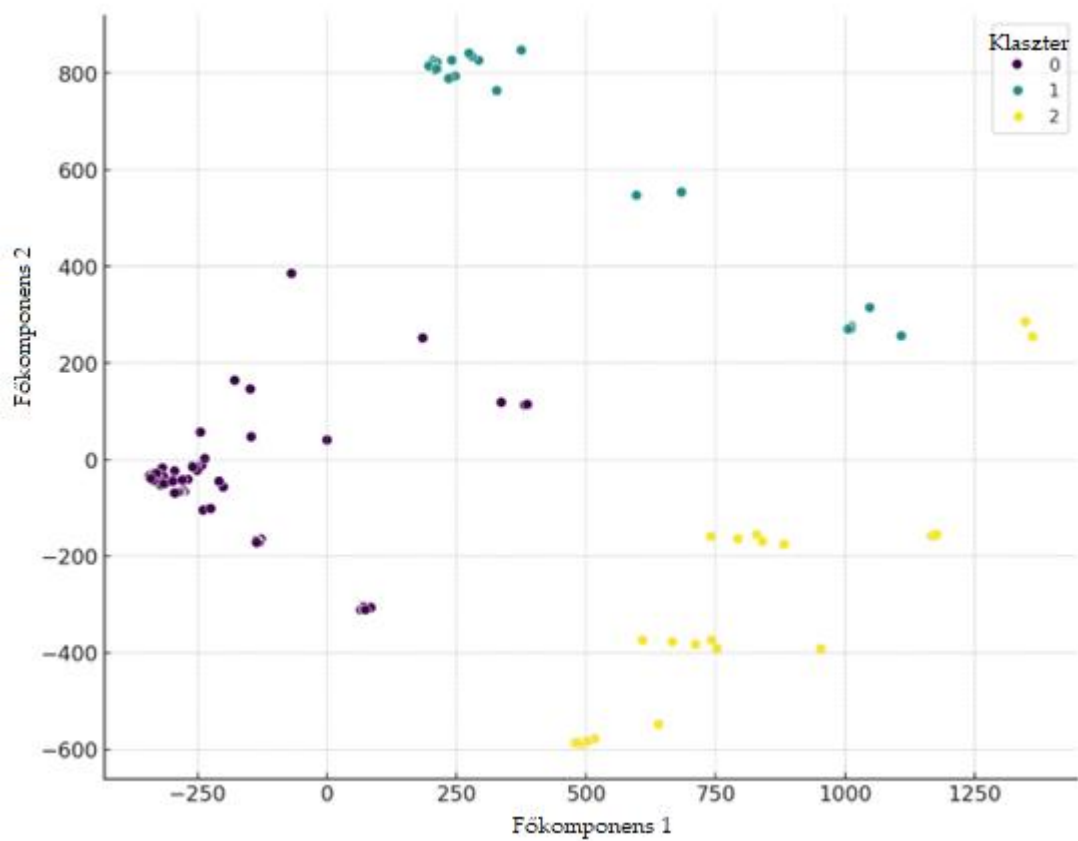
3. ábra A házityúkból izolált *Staphylococcus* törzsek (n=227) klaszterelemzése, az adatok belső homogenitása és külső heterogenitása alapján. Az adatpontok ábrázolása mellett az egyszerűbb áttekinthetőség végett az egyes minták a regionális eredetükhöz lettek hozzárendelve, majd színkódolást követően a vízszintes tengely alatt a megfelelő szín hozzárendelésével skálázva.

Hasonló módon elvégeztük a hierarchikus klaszterlemzést a pulyka eredetű mintákkal is és eredményeinket dendogramon ábrázoltuk (**4. ábra**).



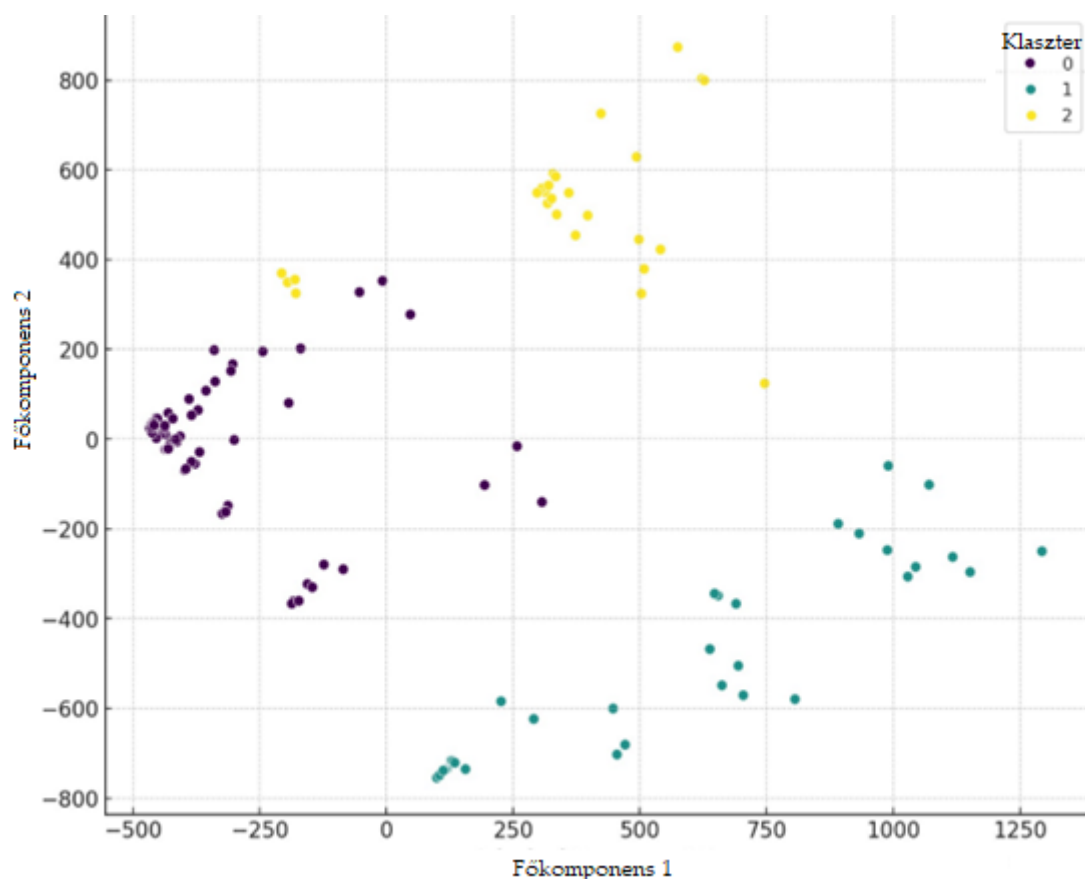
4. ábra A pulykaállományokból izolált kommenzalista *Staphylococcus* törzsek (n=166) klaszterelmzését követő dendrogramon történő ábrázolás. A nagy mintaelemszám könnyebb érthetősége érdekében minden mintát besoroltuk annak származási régiójába, a régiókat színekkel kódoltuk, majd az egyes mintákhoz tartozó régió színe alapján lettek a minták a vízszintes tengely alatt jelölve.

Az elkészített dendrogram segítségével házityúk esetén három főklasztert azonosítottunk, majd elvégeztük a főkomponens analízist és vizualizáltuk a klaszterek közötti különbségeket (**5. ábra**). A három fő klaszterbe sorolt minták megoszlását tekintve azok 67,4%-a az első klaszter kategóriába tartozott (lila színnel jelölve), amelyek regionálisan egyenletes eloszlást mutattak, kivéve az észak-alföldi régiót, ahol jóval kevesebb minta fordult elő. A második klaszterbe (zöld színnel jelölve) a minták 14,9%-a tartozott, itt a dél-alföldi és dél-dunántúli régiók esetén domináltak a minták, a nyugat-dunántúli és az észak-magyarországi régiók esetén nem fordult elő egy minta sem. A harmadik klaszter (sárga színnel jelölve) a minták 17,6%-át ölelte fel, ahol az észak-magyarországi régióban nem fordult elő minta, Közép-Magyarországon pedig csak egy minta volt, Dél-Dunántúlon pedig négy. A többi régiókban egyenletes volt a minták megoszlása.



5. ábra A házityúk eredetű *Staphylococcus* izolátumok (n=227) főklaszter elemzését követő vizuális ábrázolás. Az adatok három fő klaszterbe kerültek besorolásra, amelyek jól elkülönülnek egymástól.

A klaszterelemzést követően elvégeztük a főkomponens analízist a pulyka eredetű mintákra is (**6. ábra**). A minták megoszlása hasonlóan alakult a házityúkból izolált mintákhoz.



6. ábra A három főklaszter szerinti mintaeloszlás vizuális ábrázolása a pulykaállományokból izolált kommenzalista *Staphylococcus* törzsek (n=166) esetén.

Megvizsgáltuk házityúk esetén a minták forrása (légúti, kloáka) szerint (**1. táblázat**), hogy van-e szignifikáns különbség a rezisztenciában, bár a kloáka mintákból izolált törzsek száma alacsony volt, így is mindösszesen egy hatóanyag, a doxiciklin (>0,0001) esetén volt szignifikáns a különbség.

1. táblázat A mintavétel forrása és a rezisztencia mértéke közötti különbség statisztikai vizsgálata házityúk esetén

Hatóanyag	légúti-kloáka
Doxiciklin	>0,0001*
Enrofloxacin	0,4387
Potenciált szulfonamid ¹	0,5184
Vankomicin	0,8005
Amoxicillin	0,6334
Amoxicillin-klavulánsav	0,6437
Imipenem	0,6401
Tilozin	0,5466
Tiamulin	0,1318

¹trimetoprim és szulfametoxazol 1:19 arányban; *szignifikáns különbség

A házityúk hasznosítási típusait tekintve (**2. táblázat**) néhány esetben volt csak megfigyelhető szignifikáns különbség a rezisztencia mértékében. A tojás és hús hasznosítási állomány esetében potenciált szulfonamid (0,0074) és tilozin (0,0077) esetében figyeltünk meg szignifikáns különbséget. A tojás hasznú és tenyész állományok esetében enrofloxacin (0,0402) és potenciált szulfonamid (0,0109) hatóanyagok esetében volt szignifikáns különbség a rezisztencia mértékében. Összehasonlítva a húshasznú és tenyész állományokat is, ebben az esetben doxiciklin (0,0730), imipenem (0,0233) és tilozin (0,0291) esetében figyeltünk meg szignifikáns különbséget.

2. táblázat Az egyes hasznosítási típusonként történő statisztikai elemzés a rezisztencia mértékének különbségére, házityúk minták esetén

Hatóanyag	tojás-hús	tojás-tenyész	hús-tenyész
Doxiciklin	0,0336	0,8927	0,0730*
Enrofloxacin	0,2883	0,0402*	0,6045
Potenciált szulfonamid ¹	0,0074*	0,0109*	0,9978
Vankomicin	0,5427	0,7159	0,2272
Amoxicillin	0,8889	0,1360	0,1438
Amoxicillin-klavulánsav	0,3540	0,6012	0,7879
Imipenem	0,0607	0,6122	0,0233*
Tilozin	0,0077*	0,7487	0,0291*
Tiamulin	0,8055	0,2606	0,1805

¹trimetoprim és szulfametoxazol 1:19 arányban; *szignifikáns különbség

Összehasonlítva a korcsoportok közötti különbséget házityúknál (**3. táblázat**), a doxiciklin (0,058), az imipenem (0,0124) és a tilozin (0,0026) hatóanyagok esetében volt szignifikáns különbség a rezisztencia mértékében.

3. táblázat Korcsoportonként történő statisztikai elemzés a rezisztencia mértékében, házityúk eredetű minták esetében

Hatóanyag	Felnőtt-növendék
Doxiciklin	0,0058*
Enrofloxacin	0,6738
Potenciált szulfonamid ¹	0,0860
Vankomicin	0,3538
Amoxicillin	0,4141
Amoxicillin-klavulánsav	0,4741
Imipenem	0,0124*
Tilozin	0,0026*
Tiamulin	0,4009

¹trimetoprim és szulfametoxazol 1:19 arányban; *szignifikáns különbség

Amennyiben az állományok nagyságát vesszük figyelembe a házityúk esetében (**4. táblázat**), akkor a kicsi (5001-50000) és közepes (50001-100000) méretű állományok között vankomicin (0,0012), amoxicillin (0,0392) és tiamulin (>0,0001) esetében volt szignifikáns a különbség. Összehasonlítva a kicsi és nagy (>100001) méretű állományokat, már jóval több hatóanyag esetén meghatározó volt a rezisztencia mértékében az állomány nagysága. A közepes és nagyméretű telepek között viszont már nem voltak jelentős különbség, csak a doxiciklin (0,0196) és a potenciált szulfonamid (0,0006) esetében volt szignifikáns a különbség.

4. táblázat Az állomány nagyság és a rezisztencia mértéke közötti statisztikai vizsgálat

Hatóanyag	kicsi-közepes	kicsi-nagy	közepes-nagy
Doxiciklin	0,1310	0,5647	0,0196*
Enrofloxacin	0,3589	>0,0001*	0,0597
Potenciált szulfonamid ¹	0,6906	0,0019	0,0006*
Vankomicin	0,0012*	>0,0001*	0,0635
Amoxicillin	0,0392*	>0,0001*	0,4693
Amoxicillin-klavulánsav	0,0552	>0,0001*	0,1816
Imipenem	0,2127	0,3035	0,6089
Tilozin	0,1331	0,4267	0,3763
Tiamulin	>0,0001*	>0,0001*	0,2507

¹trimetoprim és szulfametoxazol 1:19 arányban; *szignifikáns különbség; kicsi - 5001-50,000; közepes - 50,001-100,000; nagy - >100,001

Elvégeztük az egyes csoportosítási szempontok szerint a kétmintás t-próba segítségével a rezisztencia mértékének hatóanyagankénti vizsgálatát a pulyka eredetű mintákkal is, arra vonatkozóan, hogy van-e a csoportok között szignifikáns különbség (**5. táblázat**). A legmeghatározóbb a hasznosítás (hús, tenyész) iránya volt, és ehhez kötődően az életkor (növendék, felnőtt), ebben az esetben az enrofloxacin és potenciált szulfonamid hatóanyagok kivételével minden esetben szignifikáns különbséget figyelhettünk meg. Az állomány mérete hasonló módon volt meghatározó a kicsi (5001-50000) és közepes (50001-100000) méretű telepeket összehasonlítva, a legkevésbé a mintavétel forrása (légúti, kloáka) számított. Ez utóbbi esetében csak a doxiciklin (0,0067) és a potenciált szulfonamid (0,0097) mutatott szignifikáns különbséget.

5. táblázat Az egyes szempontok történő statisztikai elemzés a rezisztencia tekintetében

Hatóanyag	Légúti-kloáka	Hús-tenyész	Növendék-felnőtt	Kicsi-közepes
Doxiciklin	0,0067*	0,0067*	0,0067*	0,0265*
Enrofloxacin	0,2669	0,9473	0,9473	0,1141
Potenciált szulfonamid ¹	0,0097*	0,1932	0,1932	0,0020*
Vankomicin	0,3505	0,0137*	0,0137*	0,0421*
Amoxicillin	0,8926	0,0321*	0,0321*	0,0729
Amoxicillin-klavulánsav	0,5078	0,0043*	0,0043*	0,2733
Imipenem	0,3624	0,0157*	0,0157*	0,0248*
Tilozin	0,9904	0,0001*	0,0001*	0,0006*
Tiamulin	0,4776	0,0180*	0,0180*	0,2706

¹trimetoprim és szulfametoxazol 1:19 arányban; *szignifikáns különbség kicsi: 5001-50,000; közepes: 50,001-100,000; *szignifikáns különbség

A házityúk minták esetén meghatározott MIC-értékekből hatóanyagokként gyakorisági táblázatot készítettünk (**6. táblázat**). A klinikai töréspontok alatt maradt a kiszámolt MIC₅₀ és MIC₉₀ értékek közül az imipenem és a vankomicin hatóanyag. Csak a kiszámolt MIC₅₀ érték maradt a töréspont alatt amoxicillin-klavulánsav, tilozin és potenciált szulfonamid esetén. Az MIC₅₀ és MIC₉₀ értékek fontos mérőszámok, amelyeket a MIC vizsgálat értékelésére használnak antimikrobiális szerek hatékonyságának meghatározásában, populációs szinten. A MIC₅₀ az antimikrobiális szernek az a legkisebb koncentrációja, amely gátolja a vizsgált mikroorganizmusok 50%-ának növekedését. A MIC₉₀ az a legkisebb koncentrációja az antimikrobiális szernek, amely gátolja a vizsgált mikroorganizmusok 90%-ának növekedését.

Amennyiben az ECOFF értékhez hasonlítjuk az eredményeket, akkor a MIC₅₀ értékek közül az tilozin és a vankomicin azok a hatóanyagok, amelyek nem haladják azt meg. Az ECOFF egy olyan érték, amelyet az AMR epidemiológiai vizsgálataiban használnak, és amely segít megkülönböztetni a vad-típusú mikroorganizmusokat a rezisztens törzsektől. Az ECOFF a MIC értékek eloszlásán alapul, az a legnagyobb MIC-érték, amelynél a mikroorganizmusok még vad-típusúnak tekinthetők.

A pulykákból származó minták esetén is elkészítettük a MIC-értékek gyakorisági táblázatát (**7. táblázat**). Ebben az esetben csak a MIC₅₀ érték maradt a klinikai töréspont alatt amoxicillin-klavulánsav, imipenem, tilozin és vankomicin hatóanyagok esetén.

Összehasonlítottuk az általunk kapott értékeket az EUCAST által meghatározott ECOFF értékekkel ebben az esetben is. Az ECOFF érték alatt az amoxicillin-klavulánsav, az imipenem és a vankomicin hatóanyagok maradtak.

6. táblázat A házityúk eredetű *Staphylococcus* minták (n=227) törésponttal rendelkező hatóanyagok vizsgálata során kapott minimális gátló koncentráció (MIC) értékeinek gyakorisági táblázata. Minden egyes hatóanyag felső sorában a darabszám, alsó sorában pedig annak százalékos aránya látható. A piros függőleges vonalak a klinikai töréspontokat jelölik.

Antibiotikum	¹ BP*	0,001	0,002	0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	MIC ₅₀	MIC ₉₀	² ECOFF	
	µg/ml																									µg/ml
Amoxicillin	0,5	1 0,4%	1 0,4%	1 0,4%	5 2,2%	2 0,9%	9 4,0%	18 7,9%	17 7,5%	40 17,6%	51 22,5%	26 11,5%	10 4,4%	18 7,9%	10 4,4%	3 1,3%	1 0,4%	1 0,4%	1 0,4%	3 1,3%	6 2,6%	3 1,3%	0,5	8	0,5	
³ Amoxicillin- klavulánsav	1				1 0,4%	3 1,3%	8 3,5%	13 5,7%	13 5,7%	19 8,4%	53 23,3%	36 15,9%	31 13,7%	7 3,1%	16 7,0%	16 7,0%	2 0,9%	7 3,1%	2 0,9%				0,5	4	0,5	
Imipenem	8					4 1,8%	11 4,8%	20 8,8%	33 14,5%	45 19,8%	34 15,0%	27 11,9%	16 7,0%	7 3,1%	22 9,7%	8 3,5%							0,25	4	0,125	
Doxiciklin	0,5	2 0,9%	1 0,4%	4 1,8%	12 5,3%	22 9,7%	0 0,0%	7 3,1%	2 0,9%	8 3,5%	18 7,9%	48 21,1%	19 8,4%	16 7,0%	14 6,2%	10 4,4%	14 6,2%	20 8,8%	8 3,5%	0 0,0%	0 0,0%	2 0,9%	1	64	0,5	
Tilozin	64	1 0,4%	0 0,0%	1 0,4%	1 0,4%	0 0,0%	6 2,6%	6 2,6%	2 0,9%	5 2,2%	16 7,0%	88 38,8%	11 4,8%	10 4,4%	13 5,7%	0 0,0%	4 1,8%	2 0,9%	2 0,9%	9 4,0%	14 6,2%	36 15,9%	1	1024	2	
Tiamulin	4									2 0,9%	3 1,3%	1 0,4%	27 11,9%	6 2,6%	14 6,2%	10 4,4%	10 4,4%	44 19,4%	68 30,0%	16 7,0%	9 4,0%	11 4,8%	6 2,6%	32	256	2
Enrofloxacin	4							4 1,8%	5 2,2%	19 8,4%	9 4,0%	18 7,9%	12 5,3%	35 15,4%	24 10,6%	14 6,2%	25 11,0%	21 9,3%	26 11,5%	11 4,8%	3 1,3%	1 0,4%		4	64	0,5
⁴ Potenciált szulfonamid	4												1 0,4%	18 7,9%	20 8,8%	31 13,7%	39 17,2%	20 8,8%	24 10,6%	6 2,6%	9 4,0%	14 6,2%	45 19,8%	2	64	0,25
Vankomicin	32	1 0,4%	0 0,0%	1 0,4%	0 0,0%	2 0,9%	3 1,3%	7 3,1%	10 4,4%	49 21,6%	41 18,1%	59 26,0%	25 11,0%	6 2,6%	1 0,4%	1 0,4%	0 0,0%	1 0,4%	0 0,0%	12 5,3%	6 2,6%	2 0,9%	0,5	4	2	

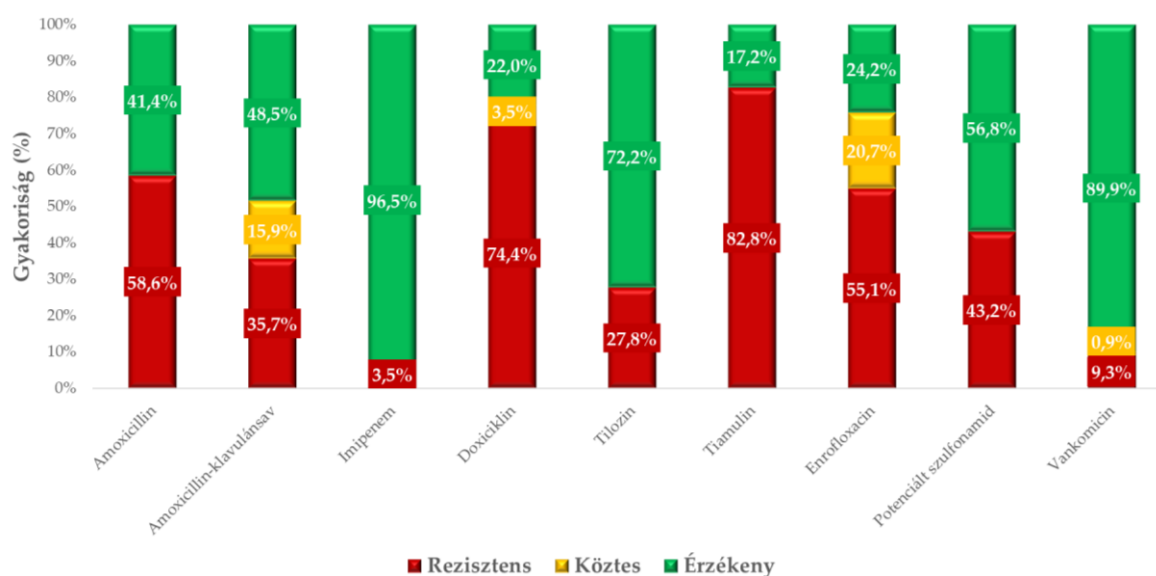
*BP – töréspont; ¹CLSI; ²EUCAST; ³ 1:2 arány; ⁴trimetoprim-szulfametoxazol 1:19 arány

7. táblázat A pulyka eredetű *Staphylococcus* minták (n=166) törésponttal rendelkező hatóanyagok vizsgálata során kapott minimális gátló koncentráció (MIC) értékeinek gyakorisági táblázata. Minden egyes hatóanyag felső sorában a darabszám, alsó sorában pedig annak százalékos aránya látható. A piros függőleges vonalak a klinikai töréspontokat jelölik.

Antibiotikum	¹ BP*	0,001	0,002	0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	MIC ₅₀	MIC ₉₀	² ECOFF	
	µg/ml																									µg/ml
Amoxicillin	0,5				1 0,6%	0 0,0%	4 2,4%	11 6,6%	22 13,3%	23 13,9%	13 7,8%	11 6,6%	15 9,0%	14 8,4%	16 9,6%	3 1,8%	12 7,2%	0 0,0%	1 0,6%	6 3,6%	11 6,6%	3 1,8%	1	256	0,5	
³ Amoxicillin- klavulánsav	1				1 0,6%	0 0,0%	3 1,8%	11 6,6%	18 10,8%	16 9,6%	16 9,6%	17 10,2%	19 11,4%	19 11,4%	22 13,3%	17 10,2%	6 3,6%	1 0,6%					0,25	16	0,5	
Imipenem	8	1 0,6%	0 0,0%	0 0,0%	3 1,8%	10 6,0%	24 14,5%	20 12,0%	10 6,0%	21 12,7%	17 10,2%	16 9,6%	9 5,4%	14 8,4%	13 7,8%	6 3,6%	2 1,2%					0,063	8	0,125		
Doxiciklin	0,5	1 0,6%	1 0,6%	2 1,2%	6 3,6%	3 1,8%	1 0,6%	3 1,8%	11 6,6%	6 3,6%	10 6,0%	28 16,9%	18 10,8%	21 12,7%	13 7,8%	21 12,7%	10 6,0%	11 6,6%					2	32	0,5	
Tilozin	64					1 0,6%	2 1,2%	1 0,6%	8 4,8%	11 6,6%	13 7,8%	35 21,1%	9 5,4%	10 6,0%	3 1,8%	4 2,4%	1 0,6%	1 0,6%	6 3,6%	6 3,6%	16 9,6%	39 23,5%	4	1024	2	
Tiamulin	4									2 1,2%	3 1,8%	5 3,0%	6 3,6%	2 1,2%	3 1,8%	13 7,8%	22 13,3%	35 21,1%	29 17,5%	18 10,8%	14 8,4%	14 8,4%	64	512	2	
Enrofloxacin	4					3 1,8%	1 0,6%	8 4,8%	6 3,6%	7 4,2%	10 6,0%	6 3,6%	11 6,6%	20 12,0%	8 4,8%	18 10,8%	21 12,7%	35 21,1%	7 4,2%	5 3,0%			16	64	0,5	
⁴ Potenciált szulfonamid	4												8 4,8%	7 4,2%	19 11,4%	14 8,4%	18 10,8%	20 12,0%	23 13,9%	8 4,8%	12 7,2%	37 22,3%	4	64	0,25	
Vankomicin	32								1 0,6%	16 9,6%	37 22,3%	26 15,7%	38 22,9%	8 4,8%	3 1,8%	3 1,8%	4 2,4%	5 3,0%	0 0,0%	0 0,0%	18 10,8%	7 4,2%		1	256	2

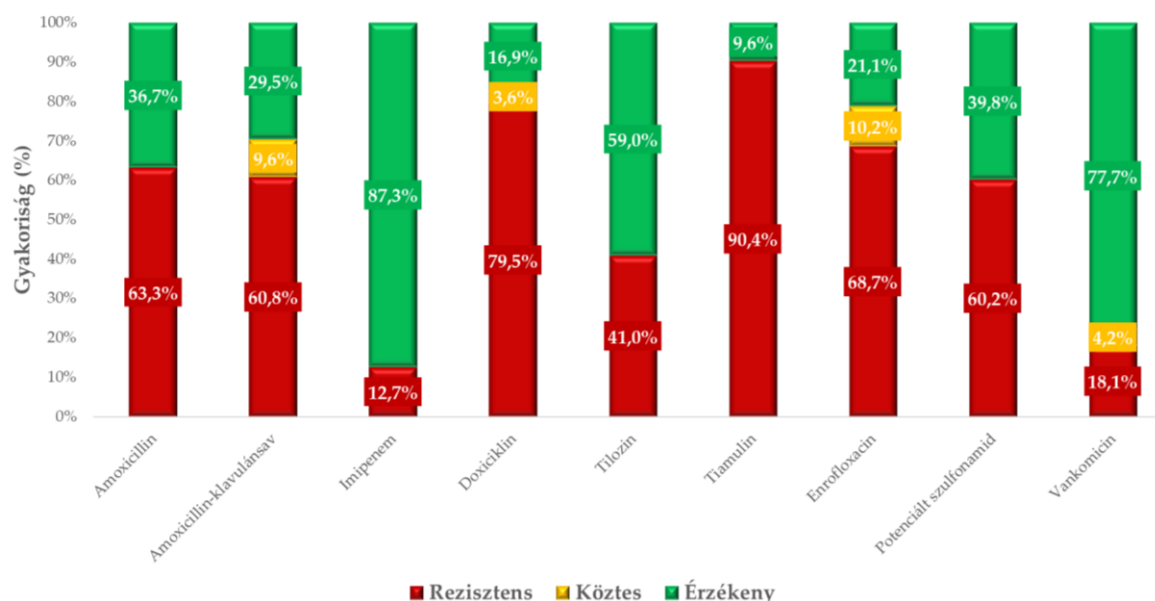
*BP – töréspont; ¹CLSI; ²EUCAST; ³ 1:2 arány; ⁴trimetoprim-szulfametoxazol 1:19 arány

A klinikai töréspontok alapján meghatároztuk, hogy milyen az egyes hatóanyagokkal szembeni érzékenységi profil házityúk esetén (7. ábra). A legnagyobb mértékű rezisztenciát tiamulin (82,8%) és doxiciklin (74,4%) esetében tapasztaltuk. Az imipenemmel szemben tapasztalt 3,5%-os, valamint a vankomicinnel szemben tapasztalt 9,3%-os rezisztencia alacsony szintűnek tekinthető. Az amoxicillin hatóanyaggal (58,6%) és az amoxicillin-klavulánsav hatóanyaggal (35,7%) szembeni rezisztencia mértékének különbsége arra utal, hogy a törzsek egy része β -laktamáz termelő.



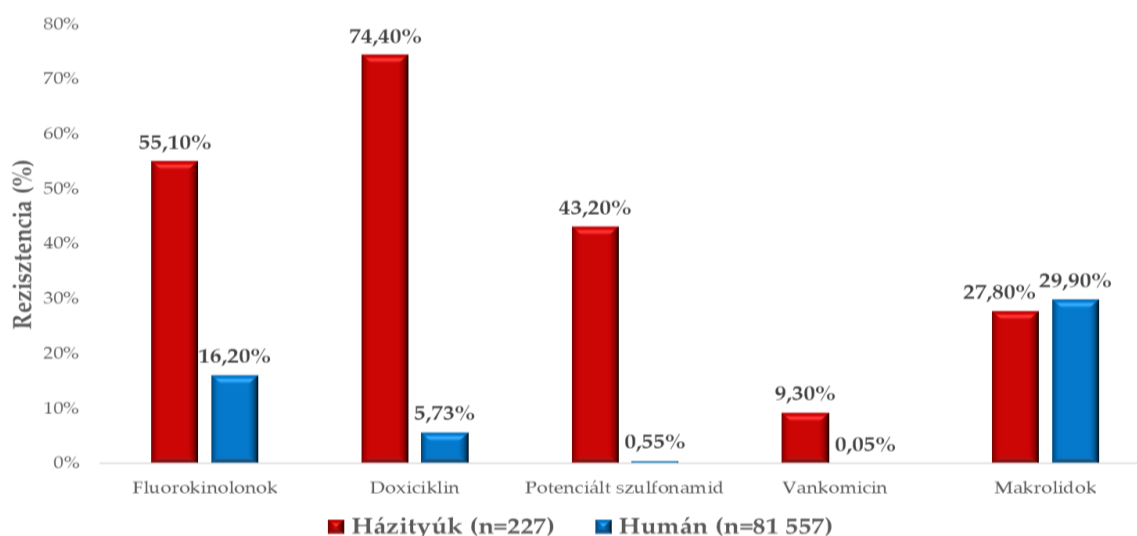
7. ábra A házityúkból izolált kommenzalista *Staphylococcus* törzsek (n=227) állat- és közegészségügyi jelentőségű antibiotikumok hatóanyagokkal szembeni rezisztencia profilja.

Ugyancsak meghatároztuk az érzékenységi profilt a pulyka eredetű minták esetében (8. ábra). A legnagyobb mértékű rezisztenciát tiamulin (90,4%) hatóanyag esetén tapasztaltuk, amit a sorban a doxiciklin (79,5%) követett. Az amoxicillin (63,3%) és amoxicillin-klavulánsav (60,8%) hatóanyagokkal szembeni közel azonos mértékű rezisztencia arra utal, hogy a törzsek jelentős része nem β -laktamáz termelő. Az imipenem (12,7%) és vankomicin (18,1%) hatóanyagokkal szemben rezisztens törzsek aránya viszont aggasztó.



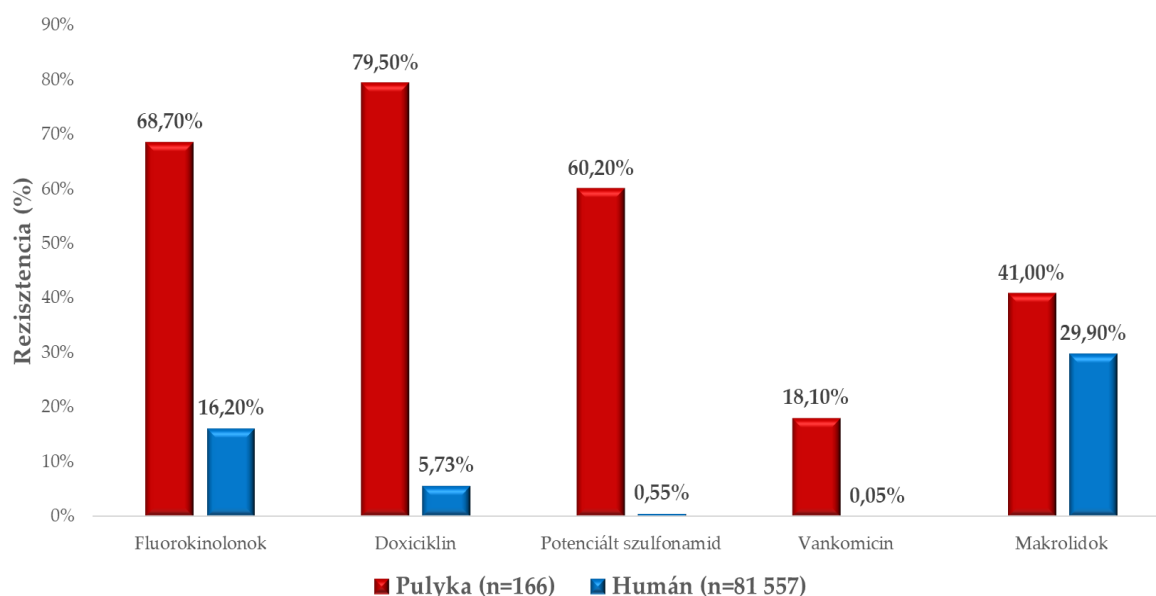
8. ábra A pulykatelepekről izolált kommenzalista *Staphylococcus* törzsek (n=166) antimikrobiális rezisztencia profilja.

Lehetőségünk volt összehasonlítani az eredményeinket a humán rezisztencia adatokkal, házityúk esetén (**9. ábra**) makrolid hatóanyagokra nagyon hasonlóan alakult a rezisztencia mértéke mint a házityúkból izolált minták és a humán minták érzékenységi vizsgálati eredményei alapján. Fluorokinolonok esetében már az állategészségügyben jóval magasabb volt a rezisztencia mértéke (55,1%), mint a humán egészségügyben (16,2%). Doxiciklin esetén rendkívül magas, 74,4%-os rezisztenciát tapasztaltunk, szemben a humán 5,7%-os értékhez képest. Potenciált szulfonamid esetén is hasonló különbség volt megfigyelhető, a vankomicinnel szemben rezisztens törzsek aránya a házityúk esetében (9,3%), azonban jóval nagyobb volt, mint a humán 0,05%-os rezisztencia mértéke.



9. ábra A házityúkból izolált minták és a rendelkezésre álló humán rezisztencia adatok összehasonlítása *Staphylococcus* izolátumok esetében.

Ugyanezt az összehasonlítást elvégeztük a pulyka eredetű mintákkal is (**10. ábra**). Leginkább a makrolid hatóanyagokkal szembeni rezisztencia mértéke közelített a pulyka (41%) és a humán adatok (29,9%) esetén egymáshoz. A fluorokinolonokkal szembeni nagyfokú rezisztencia (68,7%) a hatóanyag baromfiágazatban való túlzott felhasználására utal, szemben a humán 16,2%-os rezisztenciával. Kiemelten nagy a rezisztencia a pulyka minták esetén doxiciklin (79,5%) esetén, amivel szemben a humán mintáknak csupán 5,73%-a volt rezisztens. Hasonló a helyzet a potenciált szulfonamid (60,2%) esetén pulykáknál, szemben a humán eredményekkel (0,55%). A pulykák esetén tapasztalt 18,1%-os vankomicin rezisztencia aggasztó, mivel a humán egészségügyben csupán 0,05%-os rezisztenciát detektáltak.



10. ábra A pulykából izolált minták és a rendelkezésre álló humán rezisztencia adatok összehasonlítása.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Összesen 23 nagylétszámú házityúk állományból 227 kommenzalista *Staphylococcus* törzs érzékenységi vizsgálatát végeztük el. Amoxicillin esetén 58,6%-os rezisztenciát állapítottunk meg, ami nagyon hasonlóan alakult a szakirodalomban mások által leírtakhoz. Kim és mtsai. penicillinekre 51,2%-os rezisztenciát tapasztaltak [40], Abunna és mtsai. 65,6%-os rezisztenciát írtak le [41], Rafiq és mtsai. 85,4%-os rezisztenciát figyeltek meg [42]. Doxiciklin esetén a rezisztencia 74,4%-os volt, hasonló a Miranda és mtsai. által leírt 58,4%-os rezisztenciához [43], Boamah és mtsai. 43,8%-os rezisztenciáról számoltak be [44], Kim és mtsai. pedig tetraciklinre 38,8%-os rezisztencia került megfigyelésre [40], Rafiq és mtsai. 55,6%-os rezisztenciáról számoltak be [42]. Enrofloxacin esetén a rezisztencia mértéke 55,1%-os volt, Rafiq és mtsai. 57,9%-os rezisztenciát figyeltek meg [42], ugyanakkor Kim és mtsai. ciprofloxacinra csak 33,9%-os rezisztenciát találtak [40], Abunna és mtsai. szintén ciprofloxacinra csak 4,7%-os rezisztenciáról számoltak be [41], Sonola és mtsai. 3,7%-os rezisztenciát találtak [45], Boamah és mtsai. 1,9%-os rezisztenciát figyeltek meg [44]. Vankomicin esetén 9,3%-os rezisztenciát tapasztaltunk, Mkize és mtsai. bélsármintából izolált törzsek esetében 14%-os, ugyanakkor vágóhídi mintákban 61,9%-os rezisztenciát mutattak ki [46], Abunna és mtsai. 59,4%-os rezisztenciáról számolnak be [41], Benrabia és mtsai. MRSA törzsek esetén nem találtak rezisztens törzset [47], ahogy Lin és mtsai sem [48].

Amoxicillin-klavulánsav esetén 35,7%-os rezisztenciát tapasztaltunk, Benrabia és mtsai. MRSA törzseket vizsgálva 100%-os rezisztenciát figyelt meg [47], Sonola és mtsai. 9,1%-os rezisztenciát írtak le [45], Boamah és mtsai. viszont nem találtak rezisztens törzset [44]. Imipenem esetén 3,5%-os rezisztenciát állapítottunk meg, Moawad és mtsai. 12,8%-os rezisztenciáról számoltak be [49]. Tilozin esetén 27,8%-os rezisztenciát figyeltünk meg, Lin és mtsai. azonban 43%-os rezisztenciáról számoltak be [48]. Tiamulin esetén 82,8%-os rezisztenciát tapasztaltunk, Nemeghaire és mtsai. vizsgálatuk során 100%-os rezisztenciát állapította meg [50]. Potenciált szulfonamid esetén 43,2%-os rezisztenciát figyeltünk meg, Abunna és mtsai. 14,1%-os rezisztenciát írtak le [41], Bentabia és mtsai. MRSA törzsek esetében tenyész állományokban 27,8%-os, tojó állományokban 27,8%-os, brojlersírkénél 26,3%-os rezisztenciát figyeltek meg [47], viszont Rafiq és mtsai. 50,5%-os rezisztenciáról számoltak be [42], Boamah és mtsai. azonban csak 5,5%-os rezisztenciát tapasztaltak [44].

Vizsgálataink során kiderült, hogy meghatározó tényező volt a hasznosítás iránya a rezisztencia mértékét tekintve, a legjelentősebb különbségek a brojlerállományok és a tenyésztő állományok között voltak. Hasonló mértékben számított több hatóanyagnál az is, hogy növendék vagy felnőtt állományokról van szó. A legjelentősebb különbségek azonban az állomány méretét figyelembe véve voltak megfigyelhetők, ebben az esetben a kisméretű (5001-50000) és nagyméretű (>100001) telepek mutattak a legtöbb hatóanyag esetében szignifikáns különbséget a rezisztenciában (9 hatóanyagból 5 esetben). Korábbi vizsgálataink során arra jutottunk, hogy a házityúknál a hasznosítási irány hasonló különbségeket mutatott [51].

Összehasonlítva eredményeinket a rendelkezésünkre álló humán rezisztencia adatokkal fluorokinolonok esetén a házityúknál 55,1%-os rezisztenciát mutattunk ki, ezzel szemben 16,2%-os volt a humán rezisztencia. Sonola és mtsai. humán mintákat vizsgálva ciprofloxacinra 11,7%-os rezisztenciáról számolnak be [45]. Vizsgálataink során tilozinra 27,8%-os rezisztenciát állapítottunk meg, míg a humán rezisztencia mértéke 29,9%-os volt. Sonola és mtsai makrolidokra 62,8%-os rezisztenciáról számoltak be [45]. Doxiciklin esetében 74,4%-os rezisztenciát figyeltünk meg a csirkékben, a humán adatok pedig 5,7%-os rezisztenciát mutattak. Nazarchuk és mtsai. 34,6%-os rezisztenciáról számoltak be humán kórházakból izolált törzsek vizsgálata során [52].

Vizsgálatink során pulykákból izolált kommenzalista *Staphylococcus* törzsek (n=166) antimikrobiális érzékenységvizsgálatát is elvégeztük. Amoxicillinre 63,3%-os, amoxicillin-klavulánsavra 60,8%-os rezisztenciát mutattunk ki, Benrabia és mtsai. MRSA törzsek esetén penicillinre és amoxicillin-klavulánsavra 100%-os rezisztenciát figyeltek meg [47], Rafiq és mtsai. vizsgálataik során ampicillinre 93,9%-os rezisztenciát állapítottak meg [42]. Vankomicin esetén 18,1%-os rezisztenciát mutattunk ki, Argudín és mtsai. azonban nem mutattak ki rezisztenciát [53], mint ahogy Benrabia és mtsai. sem [47], Moawad és mtsai. azonban hozzánk hasonló módon 12,8%-os rezisztenciát tapasztaltak [49]. A tetraciklinek közül doxiciklinre 79,5%-os rezisztenciát mutattunk ki, Benrabia és mtsai. 96,2%-os [47], Argudín és mtsai. [53], valamint El-Adawy és mtsai. 100%-os rezisztenciát írtak le [54], Rafiq és mtsai. pedig azt találták, hogy az általuk vizsgált törzsek 55,6%-a mutatott rezisztenciát [42]. Enrofloxacin esetén 68,7%-os rezisztenciát mutattunk ki, míg Benrabia és mtsai. ciprofloxacinra 53,2%-ot [47], Rafiq és mtsai. enrofloxacinra 57,9%-os rezisztenciát írtak le [42]. Potenciált szulfonamid esetén 60,2%-os rezisztenciát tapasztaltunk, Benrabia és mtsai. viszont csak 28,9%-os rezisztenciát tapasztalt [47], El-

Adawy és mtsai. viszont az összes vizsgált törzset érzékenynek találták [54], Moawad és mtsai. ezzel ellentétben 100%-os rezisztenciát írtak le [49], Rafiq és mtsai. vizsgálatikban pedig 63,6%-os rezisztenciát mutattak ki [42]. Imipenem esetén 12,7%-os rezisztenciát kaptunk, Moawad és mtsai. 12,8%-os rezisztenciát mutattak ki [49]. Tilozin esetén 41%-os rezisztenciát mutattunk ki, Lin és mtsai. baromfimintákra 43%-os rezisztenciát állapítottak meg [48]. Tiamulin esetében 90,4%-os volt a rezisztencia mértéke, Nemeghaire és mtsai. vizsgálataikban 100%-os rezisztenciát találtak [50].

A különböző csoportok összehasonlítása során azt tapasztaltuk, hogy a legmeghatározóbb tényező itt is a hasznosítás típusa volt, ebben az esetben találtunk a legtöbb hatóanyag esetén a rezisztencia mértékében szignifikáns különbséget. Korábbi vizsgálataink során arra jutottunk, hogy a házityúknál is a hasznosítási irány hasonló különbségeket mutatott [51].

A humán rezisztenciaadatokkal való összehasonlítás során makrolid hatóanyagoknál nagyon hasonlóan alakult a pulykák (41%) és a humán minták (29,9%) rezisztencia értéke. Az összes többi hatóanyag esetében az állategészségügyben sokkal rosszabb volt a helyzet. Fluorokinolonok esetén a pulykából izolált törzsek 68,7%-os rezisztenciát mutattak, ezzel szemben a humán rezisztencia csak 16,2%-os volt. Sonola és mtsai. vizsgálatikban a humán törzsek esetében ciprofloxacinnra 11,7%-os rezisztenciát találtak [45]. Vizsgálataink során tilozinnra 41,0%-os rezisztenciát kaptunk, míg a humán rezisztencia mértéke pedig 29,9%-os volt. Sonola és mtsai. kutatásuk során a humán törzsekre azt állapították meg, hogy 62,8%-os a makrolidokkal szembeni rezisztencia [45]. Doxiciklin esetében volt a legrosszabb a helyzet, itt a pulyka mintáink 79,5%-os rezisztenciát mutattak, szemben a humán 5,7%-os rezisztenciával. Összehasonlítva más nemzetközi irodalommal, Nazarchuk és mtsai. a humán vizsgálatok során 34,6%-os rezisztenciát írtak le [52].

Összességében elmondhatjuk, hogy eredményeink sok esetben egybevágtak más kutatások eredményeivel, az eltérő szakirodalmi adatok az egyes országokban eltérő antibiotikum felhasználással hozhatóak összefüggésbe. Ezek alátámasztják a rendszeres felmérések létjogosultságát, azok időszakos megismétlése pedig időbeli trendek felállítását teszi lehetővé. A humán rezisztencia adatokkal való összehasonlítások megteremtik az Egy-Egészség koncepciót. A jövőben a multirezisztensnek bizonyuló törzseket érdemes további vizsgálatoknak alávetni, különös hangsúlyt fektetve a multirezisztencia hátterében álló okok feltárására, újgenerációs szekvenálással.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az antimikrobiális rezisztencia korunk legnagyobb kihívása, ami közös gondolkodásra sarkall az állat- és közegészségügy területén. A *Staphylococcus* nemzetség tagjai zoonotikus jelentőséggel bírnak, nagyüzemi baromfitenyésztésben betöltött szerepük kiemelkedő.

Célul tűztük ki, hogy felmérjük Magyarország nagylétszámú házityúk és pulyka állományaiából izolált kommenzalista *Staphylococcus* törzsek érzékenységi profilját minimális gátló koncentráció (MIC) érték meghatározás segítségével, kilencféle állat- és közegészségügyi szempontból fontos antibiotikumra nézve, az eredményekből készített gyakorisági táblázatok mellett pedig kiszámoltuk a MIC₅₀ és MIC₉₀ értékeket, továbbá összehasonlítottuk az így kapott eredményeinket a klinikai töréspontokkal, valamint az EUCAST által meghatározott epidemiológiai határértékkel (ECOFF). Végezetül lehetőségünk volt eredményeinket összehasonlítani humán rezisztencia adatokkal.

Összesen 23 nagylétszámú házityúk telepről 227 törzsnek és 21 nagylétszámú pulykaállományból 166 törzsnek a vizsgálatát végeztük el. A hatóanyagokkal szembeni rezisztencia mértéke közötti korrelációs vizsgálatok több esetben erős pozitív kapcsolatot mutattak ki, viszont jellemzően negatív korrelációs kapcsolatot nem tudtunk kimutatni. A klaszterelemzés és főkomponens analízis során a minták három fő klaszterbe voltak besorolhatók. A rezisztencia mintázatában a legkevésbé volt meghatározó, hogy az izolátumok légúti vagy kloáka tamponmintából származtak, a hasznosítási irány viszont a legtöbb hatóanyag rezisztencia mértékében szignifikáns különbséget mutatott. Házityúk esetén a legnagyobb mértékű rezisztenciát tiamulinnal szemben (82,8%) mutattuk ki, amit a doxiciklin követett (74,4%). Pulyka esetén szintén ugyanez a sorrend volt megfigyelhető, tiamulinra 90,4%-os, doxiciklinre 79,5%-os volt a rezisztencia. Eredményeinket összehasonlítva a humán rezisztencia adatokkal azt kaptuk, hogy a fluorokinolonokkal szemben az állategészségügyben jóval nagyobb a rezisztencia mértéke, mind a házityúk és pulyka állományokban, mind a humán kórházakban. A leginkább hasonló mintázat a makrolid hatóanyagok esetén volt megfigyelhető.

Összességében elmondhatjuk, hogy eredményeink több nemzetközi felmérés eredményeivel egybevágtak, ugyanakkor az eltérő tanulmányok háttérében az egyes országok eltérő antibiotikum felhasználása állhat. Eredményeink alátámasztják a rendszeres felmérések végzésének létjogosultságát, az időszakosan megismételt vizsgálatok időbeli trendek felállítását teszik lehetővé. A multirezisztens törzsek genetikai hátterének feltérképezése érdekében pedig a jövőben érdemes új generációs szekvenálást végezni.

8. SUMMARY

Antimicrobial resistance is one of the greatest challenges of our time, prompting joint efforts in the fields of veterinary and public health. Members of the *Staphylococcus* genus is of zoonotic significance, with their role in industrial poultry farming being particularly prominent.

Our objective was to assess the sensitivity profile of commensal *Staphylococcus* strains isolated from large-scale chicken and turkey flocks in Hungary using minimum inhibitory concentration (MIC) values for nine antibiotics of veterinary and public health importance. In addition to generating frequency tables from the results, we calculated MIC₅₀ and MIC₉₀ values and compared our findings with clinical breakpoints and the EUCAST-defined epidemiological cut-off values (ECOFF). Lastly, we had the opportunity to compare our results with human resistance data.

A total of 227 strains from 23 large-scale chicken farms and 166 strains from 21 large-scale turkey flocks were examined. Correlation analyses between the levels of resistance to different antibiotics showed a strong positive correlation in several cases, but we generally did not detect negative correlations. Cluster analysis and principal component analysis classified the samples into three main clusters. The resistance pattern was minimally influenced by whether the isolates were derived from respiratory or cloacal swabs; however, the purpose of use (chicken vs. turkey) showed significant differences in the resistance levels to most antibiotics. In chickens, the highest resistance was observed against tiamulin (82.8%), followed by doxycycline (74.4%). A similar pattern was seen in turkeys, with tiamulin resistance at 90.4% and doxycycline at 79.5%. When comparing our results with human resistance data, we found that resistance to fluoroquinolones was much higher in veterinary settings (chickens and turkeys) than in human hospitals. The most similar resistance pattern was observed with macrolide antibiotics.

In summary, our findings are in line with several international surveys, although the varying results of different studies may be attributed to differences in antibiotic use across countries. Our results support the justification for regular surveys, as repeated periodic studies allow for the identification of temporal trends. To map the genetic background of multidrug-resistant strains, next-generation sequencing should be considered.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Kim YB, Seo KW, Jeon HY, Lim S-K, Lee YJ (2018) Characteristics of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from chicken meat produced by different integrated broiler operations in Korea. *Poultry Science* 97:962–969. <https://doi.org/10.3382/ps/pex357>
2. Peton V, Le Loir Y (2014) *Staphylococcus aureus* in veterinary medicine. *Infection, Genetics and Evolution* 21:602–615. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.08.011>
3. Geenen PL, Graat E a. M, Haenen A, Hengeveld PD, Hoek AH a. MV, Huijsdens XW, Kappert CC, Lammers G a. C, Duijkeren EV, Giessen AWVD (2013) Prevalence of livestock-associated MRSA on Dutch broiler farms and in people living and/or working on these farms. *Epidemiology & Infection* 141:1099–1108. <https://doi.org/10.1017/S0950268812001616>
4. Chen H, Zhang J, He Y, Lv Z, Liang Z, Chen J, Li P, Liu J, Yang H, Tao A, Liu X (2022) Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. *Toxins* 14:464. <https://doi.org/10.3390/toxins14070464>
5. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE (2007) The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection* 13:222–235. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x>
6. Lowder BV, Guinane CM, Ben Zakour NL, Weinert LA, Conway-Morris A, Cartwright RA, Simpson AJ, Rambaut A, Nübel U, Fitzgerald JR (2009) Recent human-to-poultry host jump, adaptation, and pandemic spread of *Staphylococcus aureus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106:19545–19550. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909285106>
7. Sergelidis D, Angelidis AS (2017) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a controversial food-borne pathogen. *Letters in Applied Microbiology* 64:409–418. <https://doi.org/10.1111/lam.12735>
8. Syed MA, Ullah H, Tabassum S, Fatima B, Woodley TA, Ramadan H, Jackson CR (2020) *Staphylococci* in poultry intestines: a comparison between farmed and household chickens1. *Poultry Science* 99:4549–4557. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.05.051>
9. Ramos S, Silva V, Dapkevicius M de LE, Igrejas G, Poeta P (2020) Enterococci, from Harmless Bacteria to a Pathogen. *Microorganisms* 8:1118. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081118>
10. Cuny C, Wieler LH, Witte W (2015) Livestock-Associated MRSA: The Impact on Humans. *Antibiotics* 4:521–543. <https://doi.org/10.3390/antibiotics4040521>
11. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M (2005) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Pig Farming. *Emerg Infect Dis* 11:1965–1966. <https://doi.org/10.3201/eid1112.050428>
12. Anjum MF, Marco-Jimenez F, Duncan D, Marín C, Smith RP, Evans SJ (2019) Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* From Animals and Animal Products in the UK. *Front Microbiol* 10:2136. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02136>
13. Christaki E, Marcou M, Tofarides A (2020) Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol* 88:26–40. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>
14. Mohammed S, Gorski L (2021) Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Stewardship in Home Healthcare. *Home Healthcare Now* 39:238. <https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000001012>
15. Munita JM, Arias CA (2016) Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* 4:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016–2015. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
16. Karakonstantis S, Ioannou P, Samonis G, Kofteridis DP (2021) Systematic Review of Antimicrobial Combination Options for Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics* 10:1344. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111344>

17. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJV (2016) Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet* 387:176–187. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)
18. Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2011) Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clinical Infectious Diseases* 52:S397–S428. <https://doi.org/10.1093/cid/cir153>
19. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfín-Otero M del R, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD (2020) Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it. *Gaceta Médica de México* 156:
20. Wiegand I, Hilpert K, Hancock REW (2008) Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nat Protoc* 3:163–175. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.521>
21. Bimodal Distribution – áttekintés | ScienceDirect témák. <https://www.sciencedirect.com/topics/mathematics/bimodal-distribution>. Accessed 4 Sep 2024
22. Zhang H-L, Wu S-L, Fu J-L, Jiang H-X, Ding H-Z (2021) Research Note: Epidemiological cutoff values and acquired resistance mechanisms of three veterinary antibiotics against *Escherichia coli* from chicken respiratory tract infections. *Poultry Science* 100:1093–1097. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.11.049>
23. Turnidge J, Kahlmeter G, Kronvall G (2006) Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clinical Microbiology and Infection* 12:418–425. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01377.x>
24. Kahlmeter G, Brown DFJ, Goldstein FW, MacGowan AP, Mouton JW, Österlund A, Rodloff A, Steinbakk M, Urbaskova P, Vatopoulos A (2003) European harmonization of MIC breakpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 52:145–148. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg312>
25. Arendrup MC, Friberg N, Mares M, Kahlmeter G, Meletiadis J, Guinea J, Arendrup MC, Meletiadis J, Guinea J, Friberg N, Mares M, Kahlmeter G, Andersen CT, Arikan-Akdagli S, Barchiesi F, Chryssanthou E, Hamal P, Järv H, Klimko N, Kurzai O, Lagrou K, Lass-Flörl C, Matos T, Muehlethaler K, Rogers TR, Velegriaki A, Arikan S (2020) How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised clinical breakpoints v. 10.0 European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). *Clinical Microbiology and Infection* 26:1464–1472. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.007>
26. Giske CG, Turnidge J, Cantón R, Kahlmeter G, az EUCAST Irányítóbizottság nevében (2022) Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Journal of Clinical Microbiology* 60:e00276-21. <https://doi.org/10.1128/jcm.00276-21>
27. Díaz SGN, Robles OA, Moya JMG-L (2022) New definitions of susceptibility categories EUCAST 2019: clinic application. *Rev Esp Quimioter* 35:84–88. <https://doi.org/10.37201/req/s03.18.2022>
28. Swolana D, Wojtyczka RD (2022) Activity of Silver Nanoparticles against *Staphylococcus* spp. *Int J Mol Sci* 23:4298. <https://doi.org/10.3390/ijms23084298>
29. Landoni MF, Albarellos G (2015) The use of antimicrobial agents in broiler chickens. *The Veterinary Journal* 205:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.04.016>
30. Canada PHA of (2016) Foodbook Report. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/food-nutrition/foodbook-report.html>. Accessed 2 Aug 2024
31. Dec M, Nowaczek A, Stępień-Pyśniak D, Wawrzykowski J, Urban-Chmiel R (2018) Identification and antibiotic susceptibility of lactobacilli isolated from turkeys. *BMC Microbiology* 18:168. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1269-6>
32. Global turkey meat market: Key findings and insights. <https://www.thepoultrysite.com/news/2018/05/global-turkey-meat-market-key-findings-and-insights>. Accessed 16 Apr 2024

33. Argudín MA, Cariou N, Salandre O, Le Guennec J, Nemeghaire S, Butaye P (2013) Genotyping and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolates from diseased turkeys. *Avian Pathology* 42:572–580. <https://doi.org/10.1080/03079457.2013.854308>
34. Abdalrahman LS, Stanley A, Wells H, Fakhr MK (2015) Isolation, Virulence, and Antimicrobial Resistance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Methicillin Sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) Strains from Oklahoma Retail Poultry Meats. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 12:6148–6161. <https://doi.org/10.3390/ijerph120606148>
35. Wendlandt S, Schwarz S, Silley P (2013) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Food-Borne Pathogen? *Annual Review of Food Science and Technology* 4:117–139. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030212-182653>
36. Peng Z, Hu Z, Li Z, Zhang X, Jia C, Li T, Dai M, Tan C, Xu Z, Wu B, Chen H, Wang X (2022) Antimicrobial resistance and population genomics of multidrug-resistant *Escherichia coli* in pig farms in mainland China. *Nat Commun* 13:1116. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28750-6>
37. Agunos A, Carson C, Léger D (2013) Antimicrobial therapy of selected diseases in turkeys, laying hens, and minor poultry species in Canada. *Can Vet J* 54:1041–1052
38. Authority EFS, European Centre for Disease Prevention and Control (2019) The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. *EFSA Journal* 17:e05598. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5598>
39. Evidence for a disseminated erythromycin resistance determinant mediated by Tn917-like sequences among group D streptococci isolated from pigs, chickens, and humans. <https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/aac.27.4.439>. Accessed 3 Sep 2024
40. Kim YB, Seo KW, Jeon HY, Lim S-K, Lee YJ (2018) Characteristics of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from chicken meat produced by different integrated broiler operations in Korea. *Poult Sci* 97:962–969. <https://doi.org/10.3382/ps/pex357>
41. Abunna F, Adugna B, Tufa TB, Ayana D, Gutema FD, Waktole H, Regassa F, Abdi RD (2022) Detection and Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus* Species from Chicken, Chicken Litter, and Humans in Addis Ababa, Ethiopia. *Vet Med Int* 2022:9084334. <https://doi.org/10.1155/2022/9084334>
42. Rafiq K, Islam MR, Siddiky NA, Samad MA, Chowdhury S, Hossain KMM, Rume FI, Hossain MK, Mahbub-E-Elahi A, Ali MZ, Rahman M, Amin MR, Masuduzzaman M, Ahmed S, Ara Rumi N, Hossain MT (2022) Antimicrobial Resistance Profile of Common Foodborne Pathogens Recovered from Livestock and Poultry in Bangladesh. *Antibiotics (Basel)* 11:1551. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111551>
43. Miranda JM, Vázquez BI, Fente CA, Calo-Mata P, Cepeda A, Franco CM (2008) Comparison of antimicrobial resistance in *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Listeria monocytogenes* strains isolated from organic and conventional poultry meat. *J Food Prot* 71:2537–2542. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-71.12.2537>
44. Boamah VE, Agyare C, Odoi H, Adu F, Gbedema SY, Dalsgaard A (2017) Prevalence and antibiotic resistance of coagulase-negative *Staphylococci* isolated from poultry farms in three regions of Ghana. *Infect Drug Resist* 10:175–183. <https://doi.org/10.2147/IDR.S136349>
45. Sonola VS, Misinzo G, Matee MI (2021) Occurrence of Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* among Humans, Rodents, Chickens, and Household Soils in Karatu, Northern Tanzania. *Int J Environ Res Public Health* 18:8496. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168496>
46. Mkize N, Zishiri OT, Mukaratirwa S (2017) Genetic characterisation of antimicrobial resistance and virulence genes in *Staphylococcus aureus* isolated from commercial broiler chickens in the Durban metropolitan area, South Africa. *J S Afr Vet Assoc* 88:e1–e7. <https://doi.org/10.4102/jsava.v88i0.1416>

47. Benrabia I, Hamdi TM, Shehata AA, Neubauer H, Wareth G (2020) Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) in Poultry Species in Algeria: Long-Term Study on Prevalence and Antimicrobial Resistance. *Vet Sci* 7:54. <https://doi.org/10.3390/vetsci7020054>
48. Lin J, Yeh K-S, Liu H-T, Lin J-H (2009) *Staphylococcus aureus* isolated from pork and chicken carcasses in Taiwan: prevalence and antimicrobial susceptibility. *J Food Prot* 72:608–611. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-72.3.608>
49. Moawad AA, Hotzel H, Awad O, Roesler U, Hafez HM, Tomaso H, Neubauer H, El-Adawy H (2019) Evolution of Antibiotic Resistance of Coagulase-Negative *Staphylococci* Isolated from Healthy Turkeys in Egypt: First Report of Linezolid Resistance. *Microorganisms* 7:476. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100476>
50. Nemeghaire S, Argudín MA, Haesebrouck F, Butaye P (2014) Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus sciuri* in healthy chickens. *Vet Microbiol* 171:357–363. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.01.041>
51. Barnácz F, Kerek Á, Csirmaz B, Román IL, Gál C, Horváth Á, Hajduk E, Szabó Á, Jerzsele Á, Kovács L (2024) The status of antimicrobial resistance in domestic poultry with different breeding purposes in Hungary between 2022-2023. *Hungarian Veterinary Journal* 146:339–356. <https://doi.org/10.56385/magyallorv.2024.06.339-356>
52. Nazarchuk OA, Nahaichuk VI, Osadchuk NI, Dmytriiev DV, Dmytriiev KD, Turzhanska OS (2020) Prognostic parameters of the susceptibility of *Staphylococcus* spp. to aminoglycosides and doxycycline. *Wiad Lek* 73:1615–1619
53. Argudín MA, Cariou N, Salandre O, Le Guennec J, Nemeghaire S, Butaye P (2013) Genotyping and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolates from diseased turkeys. *Avian Pathol* 42:572–580. <https://doi.org/10.1080/03079457.2013.854308>
54. El-Adawy H, Ahmed M, Hotzel H, Monecke S, Schulz J, Hartung J, Ehricht R, Neubauer H, Hafez HM (2016) Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Healthy Turkeys and Broilers Using DNA Microarrays. *Front Microbiol* 7:2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02019>

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Különös köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Kerek Ádámnak, aki felajánlotta nekem ezt a témát, lehetővé tette, hogy bekapcsolódjak a kutatásba, és készségesen segítette a munkám minden lépését. Szeretnék köszönetet mondani továbbá Dr. Jerzsele Ákosnak, aki a Gyógyszertani és Méregtani Tanszék vezetőjeként megteremtette a kutatás létrejöttéhez szükséges körülményeket. A Gyógyszertani és Méregtani Tanszék többi munkatársának is köszönettel tartozom a munkám során nyújtott segítségükért. Köszönet illeti az Állathigiéniai Tanszék munkatársait, kiknek szerepe a mintagyűjtés folyamatában kulcsfontosságú volt, a kutatás nélkülük sem valósulhatott volna meg. Köszönöm hallgatótársaimnak, akik a laboratóriumi munkában igen sokat segítettek.

Az RRF-2.3.1-21-2022-00001 számú projekt a Helyreállítási és Ellenállóképességi Eszköz és Nemzeti Helyreállítási Alapból nyújtott támogatásával, az RRF-2.3.1-21 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

Témavezetői nyilatkozat

Alulírott **Dr. Kerek Ádám**, mint témavezető nyilatkozom, hogy **Sebő Hunor**, **hatodik** évfolyamos hallgató „**Hazai nagylétszámú baromfiállományokból izolált kommenzalista *Staphylococcus* törzsek antibiotikum-érzékenységi profilja**” című dolgozatát átolvastam és jóváhagytam, részvételét támogatom az Állatorvostudományi Egyetem 2024. évi Tudományos Diákköri Konferenciáján. Továbbá nyilatkozom, hogy a feltöltött TDK dolgozat plágiumellenőrzésen sikeresen átesett és az esetlegesen feltárt egyezőség az Egyetemi iránymutatásoknak/szabályoknak megfelel.

Budapest, 2024. október hó 14. nap.



Dr. Kerek Ádám
témavezető

Hallgatói nyilatkozat

Alulírott, **Sebő Hunor** nyilatkozom arról, hogy a tudományos munkám során az alábbi feladatokat végeztem el, mint saját munka: szakirodalmi áttekintés, aktív részvétel a Mikrobiológiai Laboratóriumban végzett minimális gátló koncentrációk (MIC) értékek meghatározásában, az eredmények leolvasásában. Ezt követően az eredmények kiértékelésében, azok értelmezésében, kimutatások készítésében.

Kelt: Budapest, 2024. október 14.

Sebő Hunor
hallgató