

TDK DOLGOZAT

Barnácz Franciska Vera

2023

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Gyógyszertani és Méregtani Tanszék



Hazai házityúk állományokból izolált baktériumtörzsek érzékenységi vizsgálata

Készítette:

Barnácz Franciska Vera

V. évf. ao. hallgató

Témavezető:

Dr. Kerek Ádám

ÁTE, Gyógyszertani és Méregtani Tanszék, egyetemi tanársegéd

Budapest

2023

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
1. Bevezetés	4
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. Az antimikrobiális rezisztencia jelentősége	5
2.2. A házityúk gazdasági haszonállat szerepe, élettani sajátosságai	6
2.3. A házityúk, a csirkehús és a tojás rezisztencia terjesztésében betöltött szerepe ...	6
2.4. Az vizsgált baktérium fajok jelentősége.....	8
2.5. A vizsgált hatóanyagok áttekintése	11
3. Célkitűzések	14
4. Anyag és módszer.....	15
4.1. A minták és a humán adatok eredete	15
4.2. A törzsek izolálása.....	15
4.3. A hatóanyag törzsoldatok elkészítése.....	16
4.4. A minimális gátló koncentráció meghatározása.....	16
5. Eredmények.....	19
6. Következtetések.....	28
7. Összefoglalás	31
8. Summary.....	32
9. Irodalomjegyzék	33
10. Köszönetnyilvánítás	41

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMR	Antimikrobiális rezisztencia (<i>Antimicrobial resistance</i>)
<i>C. perfringens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (<i>Extended-spectrum beta-lactamase</i>)
MDR	Multirezisztens (<i>Multidrug resistance</i>)
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	Vankomicin-rezisztens <i>Enterococcus</i>

1. BEVEZETÉS

Az antibiotikum hatóanyagokkal szembeni rezisztencia egy olyan egész világon átívelő probléma, amely közös gondolkodást követel meg a humán- és állategészségügy területén, az Egy egészség tükrében. Nem csupán az egészség az, ami individuális érték, hanem a terápiás kezelésben használt gyógyszerek és az életet adó bolygónk is. Ezért közös érdekünk a bakteriális fertőzések gyógykezelésében életet mentő antibiotikumok hatékonyságának megőrzése, valamint megtanulni egyensúlyban élni azzal a közös környezettel, ami biztosítja számunkra a fennmaradást. Ehhez folyamatos monitorozásra alkalmas rendszer kidolgozására és reprezentatív vizsgálatok elvégzésére van szükség, egy olyan adatbázis kiépítésével, amely időbeli trendek lekövetésével lehetővé teszi bármikor a szükséges beavatkozást.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Az antimikrobiális rezisztencia jelentősége

Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) a mikroorganizmusok olyan tulajdonsága, ami bizonyos antimikrobiális szerekkel szemben ellenállóvá teszi őket, amely komoly egészségügyi veszélyeket hordoz magában [1]. A legkövetkezetesebb előrejelzések alapján, az AMR 2050-ben éves szinten 10 milliónyi emberi áldozatot is követelhet [2]. Az Európai Unió/Európai Gazdasági Térség (EU/EGT) legfrissebb becslése szerint jelenleg évente több mint 670 000 fertőzés köthető AMR-hez, aminek közvetlen következményeként közel 33 000 ember hal meg évente bizonyítottan rezisztenciával összefüggésben [3].

Különösen aggasztó a vankomicin rezisztens *Enterococcus* törzsek globális terjedése. Az Európai Antimikrobiális Rezisztencia Felügyeleti Rendszer (EARSS) arról számolt be, hogy a klinikai vankomicin-rezisztens *Enterococcus faecium* prevalenciája Európában a 2015-ös 10,5%-os szintről 2018-ra 17,3%-os szintre nőtt [3]. Az *Escherichia coli* (*E. coli*) törzseknél szintén nagy probléma az úgynevezett Új-Delhi metallo- β -laktamázt termelő vonalak világszintű terjedése, amelyek képesek hidrolízis útján bontani a penicillineket, a cefalosporinokat és a karbapenemeket, azonban monobaktámokat nem. A β -laktamázoikat gátló anyagok viszont nem képesek működését gátolni [4]. A globális *surveillance* program részeként felmért *Enterobacteriaceae* törzsek 19,4%-a bizonyult karbapenemáz pozitívnak [5], Kínai viszonylatban már 31% [6], míg Európai viszonylatban *E. coli* baktériumnál 10,3%-os arányt mutattak ki [7]. Az Európai Betegségmegelőzési Járványvédelmi Központ beszámolója alapján Európa országaiban az előfordulási gyakoriságuk 2017-2021 között csaknem ötszörösére nőtt [8]. Közegészségügyi szempontból kiemelten fontos fertőzés a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) okozta fertőzés. Bár Európában az elmúlt években a prevalenciája csökkent, jelentős szórást mutat az északi országok 1%-os, míg a déli országok 50%-os előfordulási gyakoriságával [9]. Az USA-ban 2005-2016 között 17%-os csökkenés volt megfigyelhető a vérfertőző eseteknél, azonban nem hagyható figyelmen kívül, hogy még így is a morbiditása 119 247 fertőzőeset és abból a mortalitása 19 832 esetet mutatott [10].

Az AMR globális szemléletének időbeli eltolódását mutatja, hogy Ausztráliában már 2015-2019 között sikeresen végrehajtották az állatorvosi szakma és élelmiszeripar összefogásával az első nemzeti antimikrobiális rezisztencia stratégiát, majd a 2020-ban megjelent új stratégia elfogadásával az állatorvosi szakma továbbra is kritikus szerepet vállalt az AMR visszaszorításában [11].

2.2. A házityúk gazdasági haszonállat szerepe, élettani sajátosságai

A baromfiágazat az állattenyésztés egyik legdinamikusabban növekvő része. Az Európai Unió mintegy 400 millió tojótyúkot állít elő éves szinten, és tojástermelésének 10%-át Spanyolország adja [12]. Emellett a baromfiipar az egyik legnagyobb antibiotikum felhasználással rendelkező szektor [13,14]. Kétségtelenül a baromfihús és a tojás a világ gyorsan növekvő népességének fő táplálékforrása, hiszen a termelési költségek alacsony szintűek, nem vonatkoznak rá fogyasztási vallási korlátozások. Az Élelmezésügyi és Mezőgazdasági Világszervezet (FAO) 2022-es kimutatása alapján 2020-ban globális szinten a hús előállítás 337 millió tonnában volt mérhető, amely 2000-hez képest 45%-os növekedést mutatott és a házityúk arányaiban ennek több mint a felét képezte [15].

Az állatfaji sajátosságok figyelembevétele is kiemelt fontosságú az antibiotikumokkal történő kezelések során. A házityúk begyének pH értéke 4,5 körüli, ami savasabb a pulykák (pH 6,0) begyéhez képest [16]. Ez például a tetraciklinek esetén előnyös, hiszen az nem csapódik ki. Másrészt a *Lactobacillus* fajok nagyobb arányban való jelenléte megzavarhatja például a makrolidok felszívódását, mivel azok képesek metabolizálni a hatóanyagot [17]. A felnőtt csirkék bélmikrobiomjának szintén nagyszámban alkotója a *Lactobacillus* spp., ami a makrolidok, linkózamidok és sztreptograminok fokozott metabolizációját vonja maga után. Ezen kívül az enterociták is gazdagok citokróm P-450 enzimekben, különösen a CYP3A-ban, ami a makrolidok és a linkózamidok esetén jelentős *first pass* metabolizmus hatásként érvényesül, ezáltal csökkentve a biológiai hasznosulást [18]. A *duodenumban*, a *jejunumban* és az *ileumban* található enterociták apikális felszínén pedig p-glikoprotein efflux pumpák találhatók, amelyek szintén megzavarhatják a fluorokinolonok, oxitetraciklin, doxiciklin, kisebb mértékben a makrolidok szájon át történő felszívódását [19,20].

2.3. A házityúk, a csirkehús és a tojás rezisztencia terjesztésében betöltött szerepe

Az *Enterococcus* fajok vankomicin rezisztenciája összefüggésbe hozható a glikopeptid antibiotikumok közé tartozó avoparcin 1975-ös hozamfokozóként történő alkalmazásának bevezetésével [21], amelyet legfőképpen brojlercsirkéknél, pulykáknál alkalmaztak széles körben [22,23]. Ez a hatóanyag keresztrezisztenciát biztosított a vankomicinnel, amely megmutatkozott a vankomicin-rezisztens *Enterococcus* (VRE) törzsek arányának folyamatos növekedésében [24]. Azokban az országokban, mint például az Egyesült Államok, ahol nem engedélyezték a használatát, egészen 2008-ig nem izoláltak VRE törzset haszonállatból. Ennek következtében betiltották az avoparcin hozamfokozóként való

felhasználását. Ugyan a VRE törzsek aránya elkezdett csökkenni, de teljesen nem tűnt el [25]. Fennmaradása azzal magyarázható, hogy a leggyakrabban sertéseknél, de baromfinál is alkalmazott tilozin együtt szelektálja a két hatóanyaggal szembeni rezisztenciagéneket, ugyanis gyakran ugyanazon plazmidon találhatók azok [25].

Különösen magas a csirkék esetén előforduló aminoglikozid rezisztencia mértéke. Kanamicin esetén már 1985-ben 62%-os, sztreptomicin esetén pedig 64%-os rezisztenciát írtak le [26]. Brojlercsirkék esetén kiskereskedelmi csirkehús mintákból kimutatták az MRSA jelenlétét [27], valamint a vágóhidakon vett mintákban is jelen volt [28]. Egy 1998-2016-os időszakot felölelő holland, *E. coli* rezisztenciát vizsgáló tanulmány alapján megállapítható, hogy a legtöbb vizsgált hatóanyaggal szembeni rezisztencia mértéke 2010-től csökkenni kezdett. Azonban aggasztó, hogy például Hollandiában is egészen 2010-ig, igaz illegálisan, de megelőzés céljából használtak ceftiofur hatóanyagot naposcsibéknél, valamint keltetőházakban [29].

A 2013/652/EU bizottsági határozat iránymutatása szerint 2019-2020-ban a legkiemeltebb élelmiszer-termelő állatoktól vágóhídon vett vakbéltartalom esetén izolált *E. coli* törzseknél vizsgálták az AMR helyzetét. Az időszakokra osztott vizsgálatok közül a brojlerscirke és pulyka minták vizsgálatára 2020-ban valósul meg, amelyben figyelték a kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termeléséért felelős géneket, *ampC* géntípust hordozó és karbapenemáz géneket hordozó törzsek előfordulását. Az EU tagállamai közül 27 ország és öt további nem tagország jelentett adatokat. Baromfifélék esetén a ciprofloxacín és nalidixsav rezisztencia volt kiemelkedő brojlerscirkénél és nagy volt a pulykáknál; klóramfenikol és gentamicin hatóanyagoknál magas és rendkívül nagy szinteket állapítottak meg. A kolisztinre rezisztens törzsek aránya alig volt megfigyelhető, ellenben a fluorokinolonok esetén leírt rezisztencia kritikus mértékű volt (brojlercsirkénél ciprofloxacínra 60,7%, nalidixsavra 51,8%; pulykáknál 33,5% és 22,9%). Ceftazidim valamint cefotaxim esetében csirkékben 0,5%-os és 0,4%-os, pulykáknál 1,4%-os és 1,0%-os rezisztenciát írtak le. Brojlercsirkénél az ESBL aránya 1%-os, az *ampC* gén jelenléte 0,3%-os; pulykáknál 1%-os és 0,4%-os gyakorisággal jelentkezett. A multirezisztens (MDR) törzsek brojlerscirkékben 38,7%-os, pulykáknál 41%-os gyakoriságban jelentek meg [30]. Brazília évente 4384 ezer tonna csirkehúst exportál és ezzel a világ legnagyobb exportőrének számít. A csirkehús kiváló szubsztrátként szolgál az olyan kommenzalista mikróbának, mint az *E. coli*. A baromfi eredetű és az emberi bélrendszeren kívüli fertőzésekből izolált törzsek hasonló virulenciaprofillal és filogenetikával rendelkeznek,

ezzel fokozva zoonotikus potenciáljukat [31]. Különösen nagy aggodalomra ad okot, hogy a cefalosporin rezisztencia gének is átvihetők csirkehússal emberbe, ami a klinikai fertőzések kezelésében okoz nehézséget [32]. Biofilmbeltermelése a vágóhidakon szintén komoly kihívást jelent, hiszen sok tárgy felületéhez tapadva hosszú ideig kontamináció forrásaként szolgálhat [33,34].

S. aureus esetén is bebizonyosodott, hogy élelmiszertermelő állatoknál a hús az antimikrobiális rezisztencia terjedésében szerepet játszik [35]. Az is megerősítést nyert, hogy például vankomicinnel szemben könnyen alakít ki rezisztenciát [36]. A csirkehús esetén kimutatott MRSA törzsek tömeges megjelenése világszerte antibiotikum rezisztencia válsághoz vezet [37]. Ezek a törzsek bizonyítottan kontaminálhatják az emberi élelmiszereket, *Staphylococcus* ételmérgezést okozva [38]. A közelmúltban előfordult, tömeges élelmiszereredetű fertőzéshez köthető járványkitörés [39]. A *Staphylococcus* okozta ételmérgezés hányással, szeptikémiával, tüdőgyulladással és toxikus sokkal társuló megbetegedés [40], amely során az enterotoxinok a hús hőkezelését követően is megmaradnak az élelmiszerben [38]. Enterotoxinjai kis molekulatömegű pirogén exotoxinból álló szupercsaládot alkotnak, erős antigén választ váltanak ki. Megzavarják az adaptív immunitást azáltal, hogy stimulálják a T-sejteket, ami gyulladásos citokintermelést indukál. Az ezeket hordozó gének általában mobilis genetikai elemként (MGE) vannak kódolva, ami széles körben való elterjedtséget okoz [40]. A csirkehús potenciális zoonotikus MRSA fertőzés forrása lehet és a szennyezett élelmiszer fogyasztása bizonyítottan az emberekre való áttérjedését eredményezheti [41,42]. Ezen kívül a *S. aureus* biofilmet is képes termelni, ezáltal a húsfeldolgozás során folyamatos szennyeződési forrásként is szolgálhat a hússal érintkező kontaminált felület [43–45]. Ezek a biofilm kötődések a bakteriális felületi komponenseket érzékelő ragasztó- és mátrixmolekulákat foglalják magukban, a biofilm érése pedig az intracelluláris adhézión génklaszter (*icaABCD*) operon által hordozott poliszacharid adhézión molekulák expressziója révén jön létre [46,47].

2.4. Az vizsgált baktérium fajok jelentősége

A *Staphylococcus* baktérium fajok széles gazdaspektrummal rendelkező Gram-pozitív baktériumok, amelyek többek között az emberek és madarak orrgaratüregeiben, bőrén és nyálkahártyáin is megtelepednek [48,49]. Az összes közül a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) a leginvazívabb faj, amely bőrfertőzéseket, tályogokat, ételmérgezést, toxikus sokk szindrómát, vérmérgezést, endocarditist és tüdőgyulladást okozhat [50–52]. Alkalmazkodó képessége kiemelkedő, antibiotikum használat okozta nyomás hatására pedig könnyen

MRSA törzsek alakulnak ki, amelyet a *mecA* gén és annak *mecC* homológ génje egy kromoszómális génkazettában mobilis genetikai elemként hordoz [53,54]. Ezek a törzsek nem csak a közegészségügyre jelentenek veszélyt kórházi és közösségekben terjedő fertőzéseket okozva, hanem az állatállományokhoz kapcsolódó ún. LA-MRSA törzsek zoonotikus tulajdonsága is globális jelentőséggel bír [55–57]. A legfőbb kockázatot a baromfitermékek esetén az általuk termelt enterotoxinok okozzák, amely élelmiszer eredetű megbetegedésekhez vezethet. Ezen kívül a nyers hús keresztszennyeződést adhat, a nem megfelelően hőkezelt hús fogyasztása MRSA fertőzés kialakulásához vezethet [38,58]. Egy 2020-as nagyüzemi és a háztáji baromfi bélcsatornájában előforduló *Staphylococcus* fajokra kiterjedő vizsgálat során nem találtak szignifikáns különbséget a bélmikrobiomok között. Viszont a magas AMR hordozás mind a piacon árusított baromfihús, mind a háztáji csirkék és a tojások esetén aggodalomra adhat okot az emberre való átviteli forrás tekintetében [59]. A mobilis genetikai elemként hordozott antimikrobiális rezisztencia génjei a *S. aureus* genomjának 25%-át teszik ki, amely számos virulenciafaktort és AMR mechanizmust hordoz [60]. Ezáltal ezeknek az MGE-nek fontos szerepe van a baktérium alkalmazkodóképességében és túlélésében [61]. Egy amerikai vizsgálat során a baromfifélékből izolált *S. aureus* törzsek 96%-a volt legalább egy antibiotikumra nézve rezisztens [62].

Az enterococcus kifejezés a 19. század végéről származik, amikor Thiercelin egy bél eredetű szaprofita coccust írt le, amelyet diplococcusnak nevezett el. Az első részletes leírást MacCullum és Hastrins adta az előbb említett faj kórokozó képességéről egy endocarditis betegtől. Ez adta a nemzetség kommenzalista oppurtunista paradigmájának alapját [63]. Filogenetikailag a Gram-pozitív baktériumok közé tartoznak, egészen 1984-ig a *Streptococcus* nemzetségbe sorolták őket [64,65]. Kataláz-negatív, nem spóráképző fakultatív anaerob tejsavtermelő baktériumok [3]. Az elmúlt 50 évben egyre jelentősebbé váló gyógyszerrezisztenciájuk világszerte az egyik vezető nozokomiális fertőzési okká emelte ki őket [66,67]. Az 1990-es évekig a humán klinikai izolátumok 90-95%-át az *Enterococcus faecium* okozta fertőzés adta, azonban az antimikrobiális rezisztencia terjedésével az *Enterococcus faecium* izolátumok aránya elkezdett növekedni, különösen a vankomicin és ampicillin rezisztencia terjedésének köszönhetően [68,69]. Legnagyobb rezervoárjuk az állati gastrointestinalis traktus [69], a fertőződés ember-állat között oda-vissza megtörténhet [70]. Az emlősök bélrendszerében leggyakrabban előforduló enterococcusok az *E. faecalis*, az *E. faecium*, az *E. hirae* és az *E. durans* [71]. A csirkéket

életük kezdetén az *E. faecalis* kolonizálja, majd fokozatosan kiszorítja azt az *E. faecium* [72]. Az *E. avium* és *E. gallinarum* ritkán kerül azonosításra, annak ellenére, hogy eredetileg csirkéből izolálták őket [72].

A *Salmonella enterica* alfaj az egyik legfontosabb élelmiszer útján terjedő kórokozó. 2017-ben még mindig ez állt leggyakrabban az élelmiszereredetű bakteriális fertőzések mögött az Európai Unióban [73]. Az EU-ban 2018-ban a leggyakrabban jelentett humán szalmonellózist okozó szerovariánsok a *Salmonella* Enteritidis, a *Salmonella* Typhimurium, a *Salmonella* Infantis és a *Salmonella* Derby voltak [74]. Ezek közül a *Salmonella* Enteritidis okozta fertőződés főként tojáshoz és húshoz, míg a *Salmonella* Infantis főleg húshoz kapcsolódik [75]. A baromfihús a teljes termelési lánc során szennyeződhet szalmonellával, a vágóhídon [76], különösen a vágás során az állati bélsárral történő kontaminációval. Akár egy vágási tételen belül, akár korábban levágott állományok között keresztszennyeződést is okozhat, mind a vágóberendezések, az állatok szállítására használt eszközök és a forrázóvízen keresztül [77]. Maga a forrázás, kopasztás, zsigerezés növelheti a keresztszennyeződés esélyét [78].

Az Enterobacteriaceae családba tartozó *Escherichia coli* (*E. coli*) egy Gram-negatív, pálcika alakú baktérium. A csirkék bélcsatornáját kolonizáló *E. coli* törzsek többsége kommenzalista, a normális bélmikrobiom részét képezi. Néhányuk madárpatógén, amelyeket *avian pathogenic E. coli* (APEC) törzseknek nevezünk, amely törzseket az extraintesztinális patogén (ExPEC) kategóriába soroljuk [79–81]. Az APEC törzsek okozta colibacillosis világszerte a baromfiágazaton belül az egyik legjelentősebb oka a megnövekedett mortalitásnak, a magas gyógyszerköltségeknek és a vágóhídi kobzásoknak [82]. A csirkehús leggyakrabban a vágóhídi zsigerezés során kontaminálódhat vele. Legjelentősebb közegészségügyi kockázatuk az antimikrobiális rezisztencia gének hordozása, valamint egyes törzsek lehetnek emberben patogén shiga toxin-termelésért felelős *E. coli* (STEC) törzsek [83,84]. Egy vágóhídi monitoring vizsgálat alkalmával, a csirkehúsból izolált törzsek tesztelése során 56,6%-ban A, 28,3%-ban B1, 6,0%-ban B2 és 9,1%-ban D filogenetikai csoportba sorolt törzseket azonosítottak [85]. Az A és B1 filogenetikai csoportot gyakran kapcsolják össze multirezisztenciával [86].

A *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*) csirkékben leggyakrabban elhalásos bélgyulladást okozó, Gram-pozitív, anaerob spóráképző baktérium, amelynek a brojlercsirkeágazatban az egyik legjelentősebb gazdasági következményei lehetnek [87].

Becslések szerint madaranként akár öt cent is lehet a szubklinikai formája okozta veszteség, a járványkitörések pedig globálisan kétmilliárd dollár veszteséget okoznak a brojleriparnak [88]. A közelmúltban kialakított új toxin alapú tipizálási rendszerben az F-típusú izolátumok enterotoxint termelnek (CPE), a G-típusú izolátumok pedig a kritikusan fontos *NetB* toxint termelő virulenciafaktorral rendelkező, elhalásos bélgyulladást kialakító izolátumokat foglalják magukba [89]. Az antimikrobiális rezisztencia és a virulenciafaktorok megléte függhetnek egymástól, az antibiotikumok szelekciós nyomása pozitív vagy negatív korrelációban állhat ezekkel. Ez a kapcsolat fontos szerepet játszhat a mikróba patogenitásában [90–92].

2.5. A vizsgált hatóanyagok áttekintése

A baromfifélékben leggyakrabban használt antibiotikum csoportok közé tartoznak a béta-laktámok, a tetraciklinek, az aminoglikozidok, a makrolidok, a linkóزامidok, a fenikolok, a polipeptidek és a szulfonamidok [93].

Az anaerob baktériumok kezelésében, mint a *Clostridium perfringens*, szóba jöhet a penicillin [94], de hatékony a pasteurellózis és a baromfikolera kezelésében is [95,96]. Az amoxicillin az időfüggő baktericid hatásmódú hatóanyagcsoportok közé tartozik [97], amely hatásos Gram-negatív fertőzések, így például az *E. coli* okozta légzsákgyulladás valamint a baromfikolera kezelésére [95]. Az optimális adagolás során az a cél, hogy koncentrációja a kezelési idő 40-60%-os intervallumában haladja meg a MIC-értéket, azaz a T>MIC értéket érje el [98,99]. A klavulánsavat baromfifélékben tilos alkalmazni [100]. A ceftriaxon egy harmadik generációba tartozó cefalosporin, amelyek rendkívül hatékonyak Gram-negatív fertőzések kezelésében, azonban kizárólag parenterálisan használhatók. A csoportba tartozó hatóanyagok közül csak a ceftiofur hatóanyagot használták a baromfitenyésztésben, tojásban, illetve egyes országok esetén naposcsibék kezelésében injekció formájában. Használata jelentős mértékben szelektálta a csoporttal szemben rezisztens törzsek terjedését, ezért az ilyen célú alkalmazását 2012-ben az USA-ban betiltották [14]. Ezt később a világ más részein is alkalmazták, amelynek következményeként csökkentek a ceftiofurra rezisztens törzsek [101–103]. Az imipenem egy karbapenem hatóanyag, széles spektrummal rendelkezik, amelyet MDR fertőzés kezelése során használnak a közegészségügyben [104]. Felhasználása nem engedélyezett az állatgyógyászatban [105].

A neomicin az aminoglikozid csoportba tartozó szájon keresztül rosszul felszívódó, helyi hatású hatóanyag, bélfertőzésekben, különösen a colibacillosis kezelésére

használják [106]. A spektinomycin is az aminoglikozidok közé tartozó aminociklitol. Biológiai hasznosulása alacsony, emiatt ivóvízbe adagolva használják *E. coli* fertőzések lokális kezelésére [107,108].

A baromfitenyésztésben leggyakrabban használt tetraciklinek a klórtetraciklin, a tetraciklin és az oxitetraciklin. A doxiciklin egy 30S riboszómális alegységen fehérjeszintézist gátló tetraciklin, amely hatásmódja bakteriosztatikus. Adagolása során a hatóanyag szervezetben belüli össz mennyisége 24 óráig tartó kezelésre vetítve (AUC_{0-24}) a vizsgált mikroorganizmus MIC értékével vett hányadosaként nagyobb kell lennie, mint 30-40. Ezen kívül egysejtűek és sejten belüli mikrobákkal szemben is hatékony, például a *Mycoplasma* és a *Chlamydia* fertőzésekben [109,110]. A tetraciklinek hosszú ideig hozamfokozás céljával és terápia céljából is alkalmazott hatóanyagok voltak a baromfifélék körében. Jelentős az érett trágyával, a legelőkön a friss állati trágyával és vizelettel, a mezőgazdasági területekre és a természetes vizekbe jutó terhelés. Ez a szelekciós nyomás hozzájárul a rezisztencia környezeti terjedéséhez [111–113].

A florfenikol igen széles spektrumú, bakteriosztatikus hatásmóddal rendelkező 50S riboszómális alegységen fehérjeszintézist gátló hatóanyag. Ivóvízbe keverve alkalmazzák baromfifélék légúti fertőzéseinek kezelésében. Főként *E. coli* és *Pasteurella* fajokkal szemben hatásos [14].

A tilozin bakteriosztatikus hatásmódú hatóanyag, amelynek lúgos pH mellett fokozódik az antibakteriális hatása. Adagolása során fontos szempont, hogy a szervezetben lévő össz mennyisége 24 órás kezelési idő alatt (AUC_{0-24}) a vizsgált mikroba MIC értékének hányadosaként több legyen, mint 25-35 [114,115]. Kiemelkedő hatékonysággal bír a tojótyúkocok mycoplasmosisának kezelése során [116]. Ezen kívül hatékony az elhalásos bélgyulladás kezelésében is [117]. A tilmikozint elsősorban a mycoplasmák okozta fertőzések, a *Pasteurella multocida* és az *Ornithobacterium rhinotracheale* okozta fertőzés kezelésében szájon át alkalmazzák baromfifélékben [118].

A tiamulin egy pleuromutilin, amely kiváló *Mycoplasma* fertőzésnek, valamint spirohéták általai bélfertőzések kezelésére [119–121]. Különösen jelentős szem előtt tartani, hogy ne kombináljuk őket ionofor antibiotikum hatóanyagokkal, hiszen CYP3A enzim gátlószerként az ionofor antibiotikum hatóanyagok alacsony terápiás indexe végett jelentős toxicitás növekedés következik be, mérgezésben jelentkező tünetek megjelenése mellett, ezáltal jelentős elhullásokat okozva egy állományon belül [122,123].

A linkomicin az egyetlen baromfifélékben engedélyezett linkózamid. Fő felhasználási területe a *C. perfringens* okozta elhalásos bélgyulladás kezelése [117].

Az enrofloxacin a baromfifélékben alkalmazott egyik leghatékonyabb fluorokinolon hatóanyag. Koncentrációfüggő baktericidként fejt ki a hatását, a baktériumok DNS replikációt és transzkripciót gátló hatóanyag. Hatékonyságuk kiemelten fontos az *E. coli*, a *Mycoplasma*, *Pasteurella* fajok általi fertőzésekben. Adagolása akkor megfelelő, ha a szervezetben lévő mennyisége 24 órás kezelési időben (AUC_{0-24} a baktérium MIC értékével osztva minimum 125, az adott szövetben mért hatóanyagkoncentráció maximuma (C_{max}), valamint a MIC-érték aránya pedig eléri a 8-10 értéket [97–99]. A velük szembeni rezisztencia kialakulása és terjedése azonban gyors, ezért felhasználásuk jelentős visszaszorítása szükséges [124].

A kolisztin a polimixinek közé tartozó, pozitív töltésű polipeptid hatóanyag. A Gram-negatív kórokozók külső sejtmembránjának lipopoliszacharid rétegét alkotó lipid A komponensével lép kapcsolatba, ami stabilitási gondokat okoz a sejtmembránban, ezáltal a sejt szétesését indukálva [125]. Az emberi fogyasztásra szánt élelmiszereket termelő állatok közül a baromfiágazat esetén széles körben elterjed rezisztenciát írtak le [126,127]. Főként Gram-negatív baktériumok okozta fertőzések kezelésében alkalmazzák [128].

A potenciált szulfonamidok valamely szulfonamid és valamely diaminopirimidin hatóanyagok szinergista hatását kihasználó kombináció, mindkét csoport a folsavszintézisének gátlása során fejt ki a hatásmechanizmusát. A kombináció révén – ellenben a külön-külön bakteriosztatikus hatásmóddal - időfüggő baktericid hatásmód figyelhető meg. Baromfifélék esetén jellegzetes mellékhatás a csontvelőszuppresszió, a thrombocytopenia, valamint a limfoid- és immunrendszer depressziója [129,130].

3. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink célkitűzése volt felmérni Magyarország nagylétszámú háziállatainak állományában a zoonotikus jelentőséggel bíró kommenzalista baktériumok állat- és közegészségügyi szempontból fontos antibiotikumokkal szembeni rezisztencia mértékét. Vizsgálataink során kapott eredményeinket klinikai esetekből izolált mikroorganizmusok érzékenységi adataival, valamint humán rezisztencia adatokkal hasonlítjuk össze. Célunk egy aktuális helyzetkép perspektíva felállítása a hazai rezisztencia helyzetéről a baromfiágazaton belül. A hárompilléres szemlélettel szeretnénk megalapozni a trendek időbeni folyamatos monitorozását, ezzel kapcsolatot teremtve az állat- és közegészségügy között, így megteremtve az Egy egészség szemléletet.

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1. A minták és a humán adatok eredete

A minták gyűjtése 2022-2023. között történt. Ezek egy része nem beteg állatokból lett izolálva, a klinikai mintákat a Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal Állategészségügyi Diagnosztikai Igazgatósága részéről kaptuk. A humán eredményeket a Nemzeti Népegészségügyi Központ együttműködésével kaptuk meg.

Minden minta egyedi azonosító számot kapott, feljegyeztük velük kapcsolatban, hogy milyen állatfaj (házityúk), milyen szervéből (kommenzalistáknál légcsőből és kloákából; klinikai mintáknál agykamrából, bélsárból, bőralatti kötőszövetből, csontvelőből, ízületből, légzsákból, májból, petevezetőből, szívburokból, tüdőből), továbbá település, megye és régió szintjén, a kommenzalisták esetén pedig a hasznosítás típusát, az életkort és az állományok nagyságát feljegyeztük.

4.2. A törzsek izolálása

A kommenzalista törzseket telepenként 15-15 db légcsőből és kloákából származó tampon mintát vettünk Amies-típusú (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország), alumínium pálcával rendelkező mintavevővel.

A *Staphylococcus* baktériumok izolálása esetén CHROMagar™ *Staph aureus* (Chebio Fejlesztő Kft., Budapest, Magyarország), *E. coli* izoláláshoz ChromoBio® Coliform (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország) és *Enterococcus* törzsek azonosítására m-Enterococcus modified Agar (Merck KGaA, Darmstadt, Németország) táptalajra kentük ki. *Salmonella* dúsítás tekintetében Rappaport-Vassiliadis levest használtunk (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország) amit 18-24 órán át 41 °C-os hőmérsékleten inkubáltunk, végül ChromoBio® *Salmonella* táptalajra (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország) kentük ki. *Clostridium perfringens* esetén CHROMagar™ *C. perfringens* (Chebio Fejlesztő Kft., Budapest, Magyarország) szelektív táptalajt alkalmaztunk, az anaerob tenyésztésben és vizsgálatokban BD GasPak™ rendszerrel (VWR International Kft., Debrecen, Magyarország) dolgoztunk.

Az izolált törzseket tripton-szója táptalajra (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország) raktuk át és 18-24 órán keresztül 41 °C-on inkubáltuk, végül minden baktériumot Microbank™ krioprotektív módszerrel (Pro-Lab Diagnostics, Richmond Hill, Kanada) - 80 °C-on felhasználásig lefagyasztottuk.

4.3. A hatóanyag törzsoldatok elkészítése

A vizsgált hatóanyagok törzsoldatát a (Merck KGaA, Darmstadt, Németország) a *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) szabályait követve készítettük el [131]. Az amoxicillin és amoxicillin-klavulánsav (pH 7,2, 0,01 mol/L), továbbá az imipenemet (pH 6, 0,1 mol/L) foszfát pufferben készítettük el. A ceftriaxon, doxiciklin, spektinomicin, neomicin, kolisztin, tiamulin, tilozin, linkomicin és vankomicin elkészítése desztillált vízzel történt. A potenciált szulfonamid esetében (trimetoprim-szulfametoxazol 1:19 arányban) a szulfametoxazolt meleg vízzel pár 2,5 mol/L NaOH cseppel kiegészítve készítettük el, addig a trimetoprim elkészítéséhez 0,05 mol/L HCl-t desztillált vízzel használtunk. Az enrofloxacin néhány csepp 1 mol/L NaOH-oldattal desztillált vízben készítettük el. A florfenikol esetében 95%-os etanolt és desztillált vizet kellett használni.

4.4. A minimális gátló koncentráció meghatározása

A MIC-érték meghatározáshoz a CLSI előírásait alkalmaztuk [131], a töréspontokban a CLSI és az EUCAST iránymutatásait vettük alapul.

A mikrobank rendszerben fagyasztott baktériumtörzseket a vizsgálatot megelőző napon 3 ml Müller-Hinton levesben (MHB) oltottuk ki, majd 37 °C-on 18-24 órán keresztül inkubáltuk. A vizsgálatok során 96 lyukú mikrotiter lemezt (VWR International Kft., Budapest, Magyarország) alkalmaztunk. A lemezek első oszlopát kivéve minden cellát 90 µl MHB-vel feltöltöttünk (**1. ábra**). Majd ezután a hatóanyag törzsoldatokból kettes alapon hígítást készítettünk MHB-vel, ezzel minden esetben 512 µg/ml koncentrációt kaptunk kezdetnek, amit tovább hígítva egy második lemezen teljes range vizsgálatot tudtunk alkalmazni (512-0,001 µg/ml). A 2. lemez 10. oszlopát követően a felesleget pipettaheggyel kidobtuk, így mindenhol 90 µl végtérfogat volt (**2. ábra**).

1. lépés: feltöltés

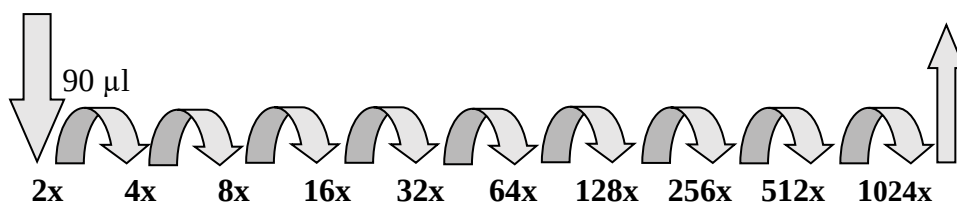
↓ 90 µl

	2x	4x	8x	16x	32x	64x	128x	256x	512x	1024x		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
B		90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
C		90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
D		90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
E		90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
F		90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
G		90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
H		90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-

1. ábra A lemezek feltöltése 90 µl MHB-vel

2. lépés: bemérés 3. lépés: hígítási sor készítése

90 µl feleslegben kidob



	2x	4x	8x	16x	32x	64x	128x	256x	512x	1024x		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	180	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
B	180	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
C	180	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
D	180	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
E	180	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
F	180	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
G	180	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
H	180	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-

2. ábra Kettes alapú hígítási sor készítése, az első oszlop feltöltése 180 µl kiindulási koncentrációval, majd 90 µl tovább mérése és szuszpendálása a 10. oszlopig

A baktérium lemezen 25x hígításban 0,5 McFarlandre állítva előkészítettük a ráoltásához szükséges baktériumszuspenziókat. A lemezeket 240 µl MHB-vel töltöttük fel (**3. ábra**), végül a lyukakba 10 µl baktériumszuspenziót mértünk. Végül a kettes alapú hígítási sort tartalmazó lemezeknek a 11. oszlopától visszafelé haladva 10 µl baktériumszuspenziót pipettázva. A 11. oszlop volt a pozitív kontroll, a 12. oszlop volt a negatív kontroll (**4. ábra**).

4. lépés: a baktériumszuszpenzió beállítása 0,5 McFarland értékre

10 µl



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	240		240		240		240		240		240	
B	240		240		240		240		240		240	
C	240		240		240		240		240		240	
D	240		240		240		240		240		240	
E	240		240		240		240		240		240	
F	240		240		240		240		240		240	
G	240		240		240		240		240		240	
H	240		240		240		240		240		240	

3. ábra A baktériumszuszpenzió 25x hígításának elkészítése segédlemezen

5. lépés: a baktériumszuszpenzió bemérése

10 µl



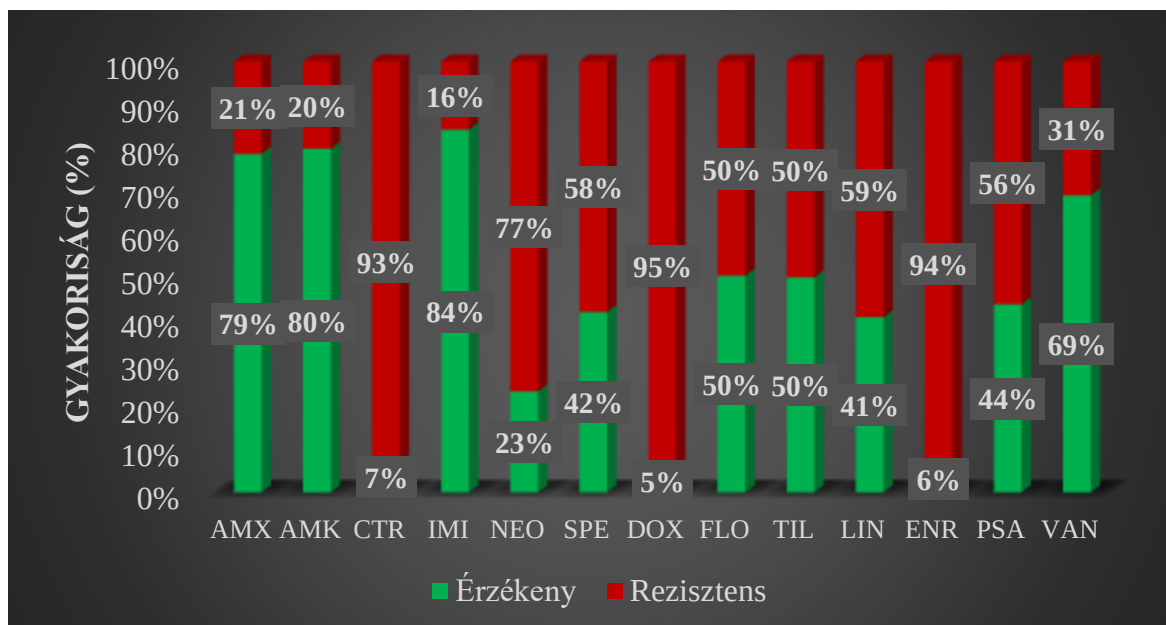
	2x	4x	8x	16x	32x	64x	128x	256x	512x	1024x		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
B	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
C	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
D	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
E	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
F	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
G	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-
H	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	+	-

4. ábra A baktériumszuszpenzió rámérése a munkalemezre a pozitív kontrolltól kezdve

Végezetül 18-24 órán át 37 °C-on temperált módon tenyésztettük, szabad szemmel a növekedést (zavarosodást) a pozitív kontroll oszlophoz hasonlítottuk.

5. EREDMÉNYEK

Kutatásunk során Magyarország hét régiójából 23 nagylétszámú házityúk telepről gyűjtöttünk és izoláltunk sikeresen 1282 db kommenzalista baktériumot. Ezek közül 145 db *Clostridium perfringens*, 499 db *Enterococcus* törzset, 411 db *E. colit* és 227 db *Staphylococcus* törzset azonosítottunk. Mindemellett klinikai esetekből származó 133 db *E. coli* törzset is vizsgáltunk. Összesen 15-féle antibiotikum hatóanyagra vizsgáltuk a törzsek érzékenységét, összesen 21 080 db MIC-értéket meghatározva.



AMX-amoxicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav; CTR-ceftriaxon; IMI-imipenem; NEO-neomicin; SPE-spektinomycin; DOX-doxiciklin; FLO-florfenikol; TIL-tilozin; LIN-linkomicin; ENR-enrofloxacin; PSA-potenciált szulfonamid (szulfametoxazol, trimetoprim), VAN-vankomicin

5. ábra Nagylétszámú házityúk állományokból izolált kommenzalista *Enterococcus* fajok (n=499) országos érzékenysége antibiotikum hatóanyagokkal szemben

Az *Enterococcus* spp. esetén (**5. ábra**) országos szinten nézve a törzsek 79%-a volt érzékeny amoxicillinre, valamint 80%-a amoxicillin-klavulánsavra. Az *Enterococcus* fajok eredendően az esetek túlnyomó többségében rezisztensek cefalosporinokra, amit alátámaszt a ceftriaxon hatóanyaggal szembeni 93%-os tapasztalt rezisztencia. Imipenem esetén 84%-ban találtuk érzékenynek a törzseket. Imipenem kapcsán a szakirodalom a hatóanyag nagymértékű instabilitását írja le, ezért eredményünk csak tájékoztató jellegű, ennél jóval magasabb lehet az érzékenység. Más karbapenem hatóanyag segítségével fogjuk a későbbiekben eredményeinket tovább vizsgálni. Neomicin esetén a törzsek 77%-a, spektinomycin esetén az 58%-a és doxiciklin esetén a 95%-a bizonyult rezisztensnek. Enrofloxacinnal szemben a 94%-os rezisztencia és vankomicin kapcsán a 31%-os rezisztencia azonban aggodalomra ad okot.

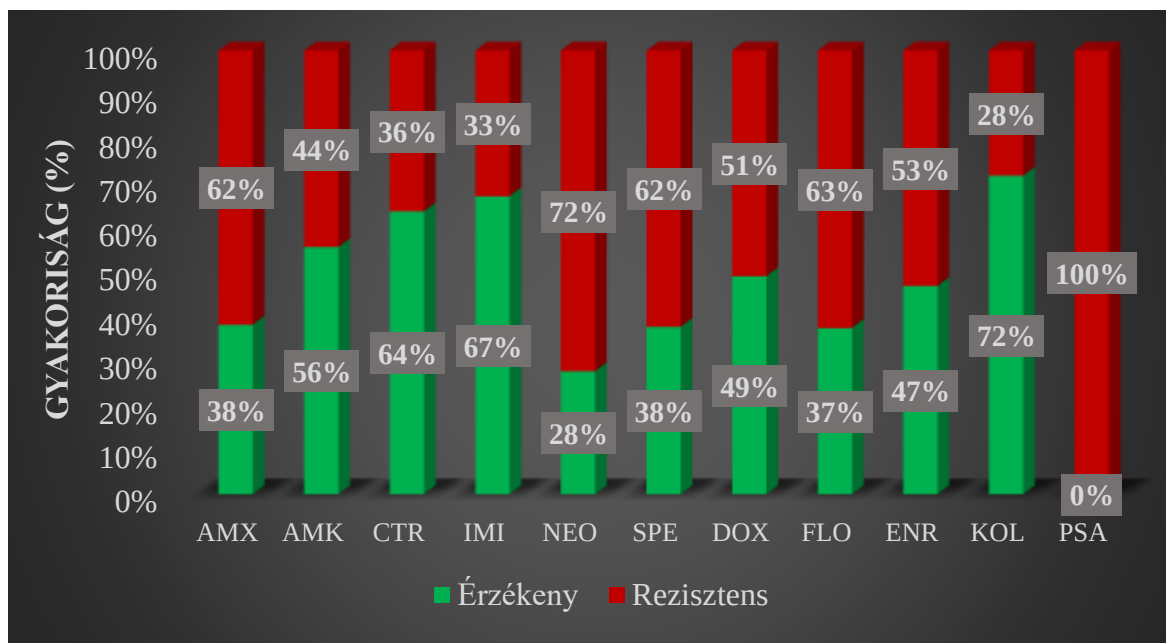
1. táblázat Az *Enterococcus* spp. érzékenységi vizsgálatának eredményei regionális bontásban

Régió		AMX	AMK	CFT	IMI	NEO	SPE	DOX	FLO	TIL	LIN	ENR	PSA	VAN
Észak-Alföld (n=73)	Érzékeny	82%	85%	0%	86%	0%	5%	11%	33%	12%	10%	4%	44%	47%
	Rezisztens	18%	15%	100%	14%	100%	95%	89%	67%	88%	90%	96%	56%	53%
Dél-Alföld (n=59)	Érzékeny	83%	88%	2%	92%	19%	20%	17%	46%	71%	53%	20%	61%	75%
	Rezisztens	17%	12%	98%	8%	81%	80%	83%	54%	29%	47%	80%	39%	25%
Közép-Magyarország (n=59)	Érzékeny	68%	73%	20%	90%	32%	37%	0%	46%	34%	27%	19%	59%	46%
	Rezisztens	32%	27%	80%	10%	68%	63%	100%	54%	66%	73%	81%	41%	54%
Nyugat-Dunántúl (n=52)	Érzékeny	92%	96%	2%	19%	23%	87%	0%	85%	90%	83%	0%	4%	87%
	Rezisztens	8%	4%	98%	81%	77%	13%	100%	15%	10%	17%	100%	96%	13%
Dél-Dunántúl (n=84)	Érzékeny	51%	62%	6%	50%	14%	37%	1%	45%	30%	25%	1%	33%	42%
	Rezisztens	49%	38%	94%	50%	86%	63%	99%	55%	70%	75%	99%	67%	58%
Észak-Magyarország (n=71)	Érzékeny	99%	97%	15%	76%	35%	58%	0%	62%	86%	68%	1%	49%	80%
	Rezisztens	1%	3%	85%	24%	65%	42%	100%	38%	14%	32%	99%	51%	20%
Közép-Dunántúl (n=101)	Érzékeny	73%	70%	6%	50%	38%	53%	7%	47%	46%	37%	3%	22%	60%
	Rezisztens	27%	30%	94%	50%	62%	47%	93%	53%	54%	63%	97%	78%	40%

AMX-amoxicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav; CTR-ceftriaxon; IMI-imipenem; NEO-neomicin; SPE-spektinomycin; DOX-doxiciklin; FLO-florfenikol; TIL-tilozin; LIN-linkomicin; ENR-enrofloxacin; PSA-potenciált szulfonamid (szulfametoxazol, trimetoprim), VAN-vankomicin

Az **1. táblázatban** a vizsgált hatóanyagokra nézve az *Enterococcus* fajok érzékenységét regionális bontásban gyűjtöttük össze. Amoxicillin és amoxicillin-klavulánsav rezisztencia tekintetében a legrosszabb helyzet a dél-dunántúli régióban figyelhető meg (51%; 62%), ezzel szemben az észak-magyarországi régióban a törzsek 99%-a és 97%-a bizonyult érzékenynek. Imipenemet illetően a nyugat-dunántúli, valamint a közép-dunántúli régióban a legrosszabb a helyzet, azonban ezeket az eredményeket fenntartásokkal kezeljük és más karbapenem hatóanyaggal meg fogjuk ismételni a vizsgálatokat. Neomicin esetén általában a törzsek többsége rezisztens, az érzékenység minden régió tekintetében 40% alatti. Spektinomycin kapcsán a nyugat-dunántúli régió esetén figyeltünk meg kiemelkedő, 87%-os érzékenységet. A doxiciklinnek szintén magas a rezisztencia aránya, a legjobb helyzet a dél-alföldi régióban volt, ahol a törzsek 17%-a bizonyult érzékenynek. Florfenikollal kapcsolatban szintén változó eredményeket kaptunk, a legtöbb érzékeny törzset (85%) a nyugat-dunántúli régióban írtuk le. Tilozin esetén kiemelkedő érzékenységet találtunk a dél-alföldi (71%), a nyugat-dunántúli (90%) és az észak-magyarországi (86%) régiókban. Linkomicint illetően a nyugat-dunántúli régióban volt kiemelkedő az érzékenység (83%). Enrofloxacin esetén a fluorokinolonok baromfiágazatban történő túlhasználata miatt nagyon magas a rezisztencia aránya, a Dél-Alföldön (20%) és a Közép-Magyarországon (19%) azonosított törzsek ötöde érzékeny. Az *Enterococcus* fajok potenciált szulfonamid érzékenysége nagyon változó, az észak-alföldi (44%) és dél-alföldi (61%), valamint közép-magyarországi (59%) régiók kiemelkedő érzékenységgel rendelkeztek. Ezzel ellentétben a nyugat-dunántúli régióban 96%-os, a közép-dunántúli régióban 78%-os rezisztenciát tapasztaltunk. Vankomicin kapcsán a rezisztencia mértéke szintén aránytalanul magasnak tűnik, a legjobb arány az észak-magyarországi régióban megfigyelt 80%-os érzékenység volt. Ezzel kapcsolatban azonban szintén további vizsgálatokat fogunk végezni és eredményeink fenntartásokkal kezelendők.

Az *E. coli* törzsek (**6. ábra**) esetén tapasztalt rezisztencia jóval magasabb, mint az *Enterococcus* fajoknál. A leghatékonyabbnak a kolisztin hatóanyag bizonyult, 72%-os érzékenységgel. Az enrofloxacin hatékonysága 47%-os, a ceftriaxoné pedig 64%-os volt. Az imipenemnél tapasztalt 33%-os rezisztenciát viszont fenntartásokkal kezeljük a hatóanyag instabilitása miatt. Az *E. coli* törzsek gyakran termelnek béta-laktamázt, amit alátámaszt az amoxicillin tekintetében tapasztalt 62% érzékenység csökkenés ezzel szemben amoxicillin-klavulánsavnál 44% volt.



AMX-amoxicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav; CTR-ceftriaxon; IMI-imipenem; NEO-neomicin; SPE-spektinomycin; DOX-doxiciklin; FLO-florfenikol; ENR-enrofloxacin; KOL-kolisztin; PSA-potenciált szulfonamid (szulfametoxazol, trimetoprim)

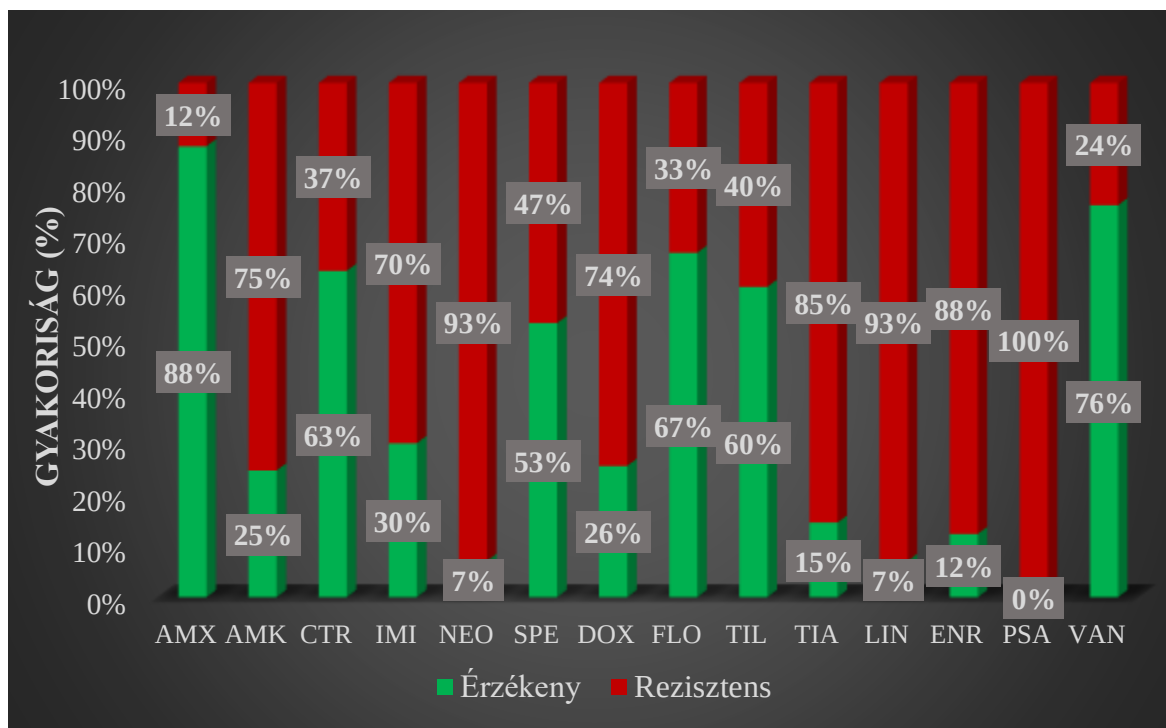
6. ábra Nagylétszámú házityúk állományokból izolált kommenzalista *E. coli* törzsek (n=411) országos érzékenysége antibiotikum hatóanyagokkal szemben

A **2. táblázat** összefoglalja *E. coli* vizsgálata során kapott eredményeinket regionális bontásban. Amoxicillin és amoxicillin-klavulánsav kapcsán a legmagasabb érzékenységet a közép-magyarországi (78%; 85%) régióban tapasztaltuk, ezzel ellentétben a legrosszabb helyzet rezisztencia tekintetében az Észak-Alföldön (97%; 100%) volt. Ceftriaxonnál a nyugat-dunántúli régióban tapasztaltuk a legmagasabb, 74%-os érzékenységet, a legrosszabb helyzet pedig a közép-magyarországi régióban volt, ahol 85%-os volt a rezisztencia mértéke. Imipenem kapcsán eredményeinket fenntartásokkal kezeljük, regionálisan Nyugat-Dunántúl esetén a törzsek 97%-a érzékenynek bizonyult. A neomicinnek általában kimagasló a rezisztencia mértéke, azonban a nyugat-dunántúli régióban 100% érzékenységet mutattunk ki. Spektinomycin esetén hasonló módon általában a törzsek többsége rezisztens, azonban a nyugat-dunántúli régióban 100%-os érzékenységet tapasztaltunk. A legtöbb régióban 40-60% között alakult a doxiciklin érzékenysége. Florfenikol tekintetében a közép-magyarországi régióban volt a legmagasabb az érzékenység, ahol a törzsek 85%-a volt érzékeny. Enrofloxacin esetén érzékenység szempontjából a legjobb helyzet a nyugat-dunántúli (82%) és az észak-magyarországi (88%) régióban volt. A kolisztint illetően Nyugat-Dunántúlon (100%) és Észak-Magyarországon (86%) volt a legtöbb törzs érzékeny; potenciált szulfonamid esetén viszont 100%-os volt a rezisztencia mindenhol.

2. táblázat Az *E. coli* törzsek érzékenységi vizsgálatának eredményei regionális bontásban

Régió	AMX	AMK	CFT	IMI	NEO	SPE	DOX	FLO	ENR	KOL	PSA
Észak-Alföld (n=71)	3%	0%	45%	85%	15%	15%	45%	10%	28%	46%	0%
	97%	100%	55%	15%	85%	85%	55%	90%	72%	54%	100%
Dél-Alföld (n=45)	38%	44%	56%	51%	2%	9%	40%	18%	56%	76%	0%
	62%	56%	44%	49%	98%	91%	60%	82%	44%	24%	100%
Közép-Magyarország (n=46)	78%	85%	15%	61%	20%	11%	16%	85%	15%	17%	0%
	22%	15%	85%	39%	80%	89%	84%	15%	85%	83%	100%
Nyugat-Dunántúl (n=38)	34%	50%	74%	97%	100%	100%	66%	76%	82%	100%	0%
	66%	50%	26%	3%	0%	0%	34%	24%	18%	0%	100%
Dél-Dunántúl (n=74)	18%	23%	61%	49%	28%	34%	51%	35%	35%	95%	0%
	82%	77%	39%	51%	72%	66%	49%	65%	65%	5%	100%
Észak-Magyarország (n=69)	41%	26%	68%	84%	22%	38%	61%	43%	88%	86%	0%
	59%	74%	32%	16%	78%	62%	39%	57%	12%	14%	100%
Közép-Dunántúl (n=68)	16%	21%	66%	44%	28%	68%	57%	22%	34%	63%	0%
	84%	79%	34%	56%	72%	32%	43%	78%	66%	37%	100%

AMX-amoxicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav; CTR-ceftriaxon; IMI-imipenem; NEO-neomicin; SPE-spektinomycin; DOX-doxiciklin; FLO-florfenikol; ENR-enrofloxacin; KOL-kolisztin; PSA-potenciált szulfonamid (szulfametoxazol, trimetoprim)



AMX-amoxicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav; CTR-ceftriaxon; IMI-imipenem; NEO-neomicin; SPE-spektinomycin; DOX-doxiciklin; FLO-florfenikol; TIL-tilozin; TIA-tiamulin; LIN-linkomicin; ENR-enrofloxacin; PSA-potenciált szulfonamid (szulfametoxazol, trimetoprim), VAN-vankomicin

7. ábra Nagylétszámú háziatyúk állományokból izolált kommenzalista *Staphylococcus* spp. törzsek (n=227) országos érzékenysége antibiotikum hatóanyagokkal szemben

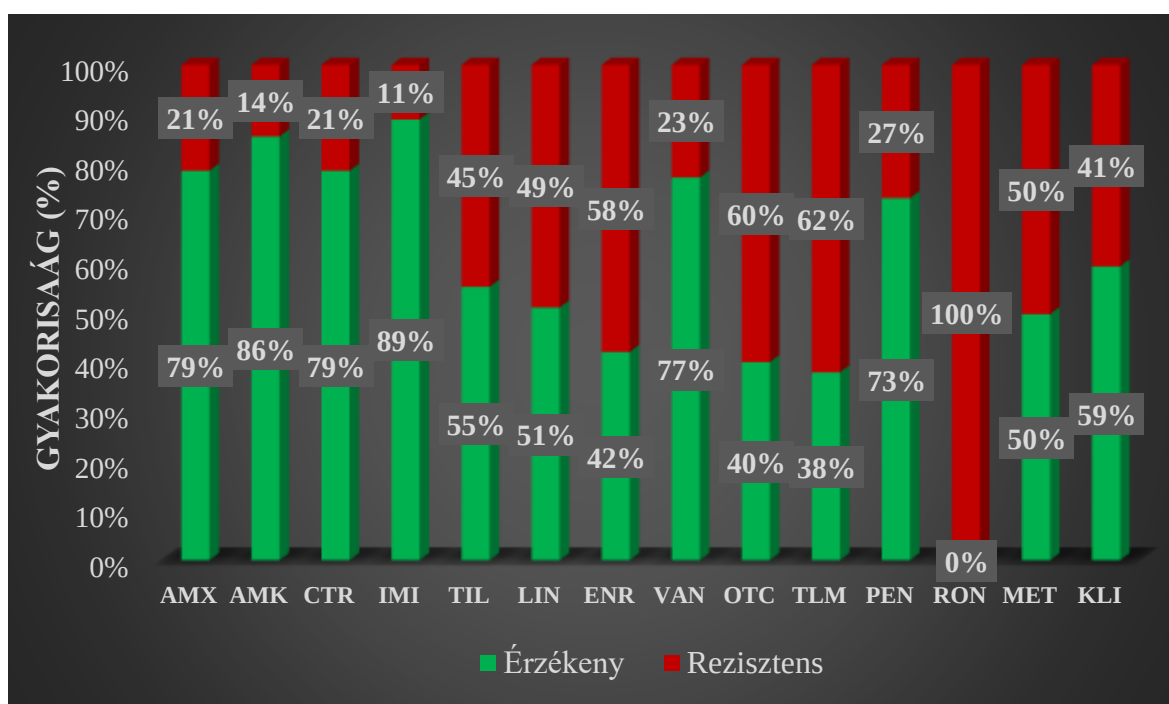
A **7. ábrán** látható az izolált *Staphylococcus* fajok érzékenységi profilja országos összesítés szintjén. Amoxicillin esetén baromfinál a breakpoint alapján (8 µg/ml) a törzsek 88%-a bizonyult érzékenynek. Az amoxicillin-klavulánsavnál viszont baromfira nincs meghatározott breakpoint, így az EUCAST ajánlása szerint igen alacsony, 0,5 µg/ml breakpointtal számolva a törzsek 25%-ban voltak érzékenyek. Amennyiben az amoxicillin töréspontját használnánk, akkor ez az érték 93%-os érzékenység lenne, viszont, ha a saját törzseink MIC-értékeiből meghatározott epidemiológiai töréspont (ECOFF) értéket (4 µg/ml) vennénk alapul, akkor a törzsek 88%-a lenne érzékeny. Imipenem esetén egyrészt az igen alacsony (0,125 µg/ml) törésponttal, másrészt a szakirodalomban leírt imipenem instabilitással magyarázható az igen magas (70%) rezisztencia, amivel kapcsolatban mindenképpen további vizsgálatokat szükséges végeznünk más karbapenem hatóanyag segítségével. Florfenikol (67%) és tilozin (60%) kapcsán az érzékenység mértéke elfogadható. A vankomicinre vonatkozólag viszont a 24%-os rezisztencia magasnak tekinthető, ezért ennek genetikai okait mindenképpen célszerű kideríteni, további molekuláris genetikai vizsgálatok segítségével.

3. táblázat A *Staphylococcus* törzsek érzékenység vizsgálatainak eredményei regionális bontásban

Régió	AMX	AMK	CTR	IMI	NEO	SPE	DOX	FLO	TIL	TIA	LIN	ENR	PSA	VAN
Észak-Alföld (n=22)	86%	0%	41%	45%	5%	64%	9%	73%	55%	9%	9%	5%	0%	82%
	14%	100%	59%	55%	95%	36%	91%	27%	45%	91%	91%	95%	100%	18%
Dél-Alföld (n=41)	93%	20%	95%	12%	15%	61%	49%	56%	46%	20%	10%	15%	0%	88%
	7%	80%	5%	88%	85%	39%	51%	44%	54%	80%	90%	85%	100%	12%
Közép-Magyarország (n=28)	96%	54%	64%	46%	0%	64%	0%	57%	75%	0%	0%	7%	0%	64%
	4%	46%	36%	54%	100%	36%	100%	43%	25%	100%	100%	93%	100%	36%
Nyugat-Dunántúl (n=29)	76%	14%	38%	34%	0%	66%	3%	25%	72%	14%	17%	7%	0%	69%
	24%	86%	62%	66%	100%	34%	97%	75%	28%	86%	83%	93%	100%	31%
Dél-Dunántúl (n=40)	90%	5%	65%	23%	0%	40%	3%	75%	50%	40%	0%	3%	0%	88%
	10%	95%	35%	78%	100%	60%	98%	25%	50%	60%	100%	98%	100%	13%
Észak-Magyarország (n=26)	100%	81%	77%	50%	35%	8%	73%	92%	73%	8%	12%	54%	0%	92%
	0%	19%	23%	50%	65%	92%	27%	8%	27%	92%	88%	46%	100%	8%
Közép-Dunántúl (n=41)	76%	15%	51%	20%	0%	66%	27%	66%	61%	2%	5%	5%	0%	63%
	24%	85%	49%	80%	100%	34%	73%	34%	39%	98%	95%	95%	100%	37%

AMX-amoxicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav; CTR-ceftioxon; IMI-imipenem; NEO-neomicin; SPE-spektinomycin; DOX-doxiciklin; FLO-florfenikol; TIL-tilozin; TIA-tiamulin; LIN-linkomicin; ENR-enrofloxacin; PSA-potenciált szulfonamid (szulfametoxazol, trimetoprim), VAN-vankomicin

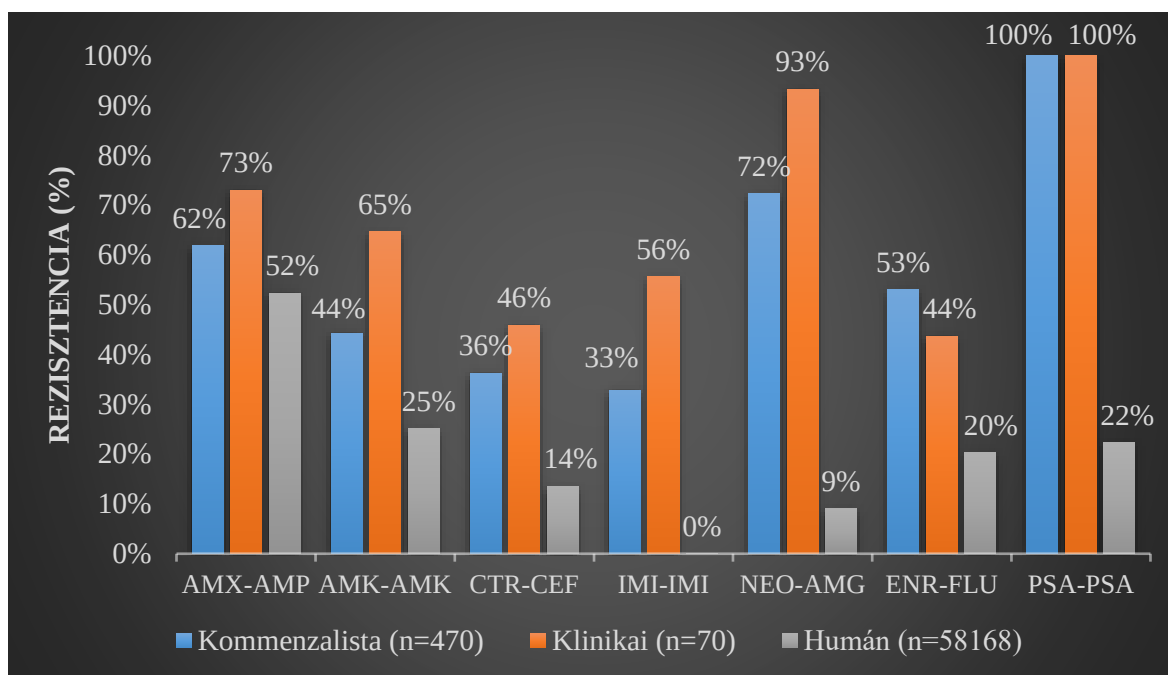
A 3. táblázatban *Staphylococcus* fajok esetén regionális szinten a törzsek egyes hatóanyagokra való érzékenységét összegeztük, illetve a rezisztencia mértékét. Amoxicillinre az összes régió esetén az érzékenység 75% feletti; amoxicillin-klavulánsavnak egyedül az észak-magyarországi régióban tapasztaltunk igen magas, 81%-os érzékenységet. Ceftriaxon kapcsán a törzsek a dél-alföldi (95%) és az észak-magyarországi (77%) régióban voltak a legérzékenyebbek. Az imipenem hatóanyag stabilitási problémái miatt az eredmények fenntartásokkal kezelendők és kiegészítő vizsgálatokat igényelnek. Neomicin esetén a legtöbb régióban magas a rezisztencia mértéke (>65%), ami spektinomycinénál is megfigyelhető. Doxiciklin hatóanyagnál vannak olyan régiók, ahol a rezisztencia igen magas, mint a közép-magyarországi régió (100%), a nyugat-dunántúli régió (97%), a dél-dunántúli régió (98%); ugyanakkor az észak-magyarországi régióban a törzsek 73%-a volt érzékeny. Florfenikolt illetően a törzsek a legérzékenyebbek az észak-magyarországi régióban (92%) voltak. Tilozin esetén Közép-Magyarországon (75%) és Észak-Magyarországon (73%) volt elfogadható az érzékenység mértéke. Tiamulin, linkomicin és potenciált szulfonamid hatóanyagoknál inkább a nagymértékű rezisztencia dominált. Vankomicinra vonatkozólag pedig a legtöbb régióban magas volt az érzékenység.



AMX-amoxicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav; CTR-ceftriaxon; IMI-imipenem; TIL-tilozin; LIN-linkomicin; ENR-enrofloxacin; VAN-vankomicin; OTC-oxitetraciklin; TLM-tilmikozin; PEN-penicillin; RON-ronidazol; MET-metronidazol; KLI-klindamicin

8. ábra Nagylétszámú háziyúk állományokból izolált kommenzalista *Clostridium perfringens* törzsek (n=145) országos érzékenysége antibiotikum hatóanyagokkal szemben

A **8. ábrán** látható az izolált *Clostridium perfringens* törzsek országos érzékenységi profilja. Penicillin (73%), amoxicillin (79%), amoxicillin-klavulánsav (86%), ceftriaxon (79%) és imipenem (89%) hatóanyagokra kiváló érzékenységet figyeltünk meg. Vankomicin esetén viszont a 23%-os rezisztencia aggasztóan nagy, ezért mindenképpen érdemes további vizsgálatokat végezni ezeknél a törzseknél. A többi hatóanyagnál változó az érzékeny és rezisztens törzsek aránya, sok esetben közel azonos mértékűek azok.



Állatorvosi adatok esetén: AMX-amoxicillin; CTR-ceftriaxon; NEO-neomicin; ENR-enrofloxacin. Humán adatok tekintetében: AMP-ampicillin; CEF-3. generációs cefalosporinok; AMG-aminoglikozidok; FLU-fluorokionolonok. Mindkettő esetén: AMK-amoxicillin-klavulánsav; IMI-imipenem; PSA-potenciált szulfonamid (szulfometoxazol és trimetoprim).

9. ábra Nagylétszámú házityúk állományokból izolált kommenzalista *E. coli* törzsek, klinikai esetek és humán rezisztencia adatok országos összehasonlítása rezisztencia szempontjából

Amennyiben összehasonlítjuk (**9. ábra**) a kommenzalista, a klinikai esetekből izolált és a humán eredetű *E. coli* törzsek antibiogramját, úgy láthatjuk, hogy amoxicillin-ampicillin esetén hasonlóak voltak a rezisztenciának az értékei. Amoxicillin-klavulánsavnál már a humán törzseknél jóval alacsonyabb a rezisztencia mértéke, ceftriaxonnál viszont a humán 14%-os rezisztencia is magas értéknek számít. Az imipenem instabilitása miatt az eredményeket fenntartásokkal kezeljük. A baromfiágazatban az elmúlt bő fél évszázadban túlhasznált aminoglikozid és potenciált szulfonamid hatóanyagokkal szembeni rezisztencia mértéke jól tükrözi azok hatékonyságának jelentős csökkenését.

A gyérítési programnak köszönhetően szalmonellát érdemben nem tudtunk izolálni.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Kutatásunk során összesen 23 nagylétszámú háziállat telepről gyűjtöttünk száj-garat üregi és kloaka mintákat, amelyekből 1282 kommenzalista baktériumot izoláltunk sikeresen és 15-féle állat-és közegészségügyi szempontból jelentős antibiotikum hatóanyagra 21 080 MIC-értéket határoztunk meg.

Enterococcus spp. esetén 499 törzs alapján állapítottuk meg országos szinten az állat-és közegészségügyi jelentőséggel bíró hatóanyagokra nézve érzékenységet. Amoxicillinre a törzsek 21%-a volt rezisztens, Bekele és mtsai. a különböző telepekről vizsgált minták esetén eredményeinkhez képest nagyobb, 43-63% közötti rezisztencia értékeket írtak le [132], Lemsaddek és mtsai. ugyanakkor a tartástechnológiát figyelembevéve penicillin hatóanyagra szabadtartás esetén csak 6,25%-os, ugyanakkor hagyományos tartás esetén 33,3%-os rezisztenciát figyeltek meg [133]. Bár az amoxicillin-klavulánsav hatóanyag baromfifélékben nincs engedélyezve, közegészségügyi jelentősége miatt vizsgáltuk, ennek alapján 20%-os rezisztenciát tapasztaltunk, ami az amoxicillinnel szembeni rezisztencia mértékével csaknem azonos volt; ez alátámasztja azt, hogy az *Enterococcus* törzsek nem jellemző a β -laktamáz termelés. Eredményeinkhez képest Pesavento és mtsai. csak 1,47%-os [134], ugyanakkor Ayeni és mtsai. 73,3%-os rezisztenciát mutattak ki [135]. Az enterococcusok cefalosporinokra eredendően rezisztensek, ezt támasztja alá a tapasztalt 93%-os rezisztencia is. Imipenem esetén viszont a 16%-os rezisztencia a hatóanyag stabilitási problémáival magyarázható, így ez csak tájékoztató jellegű adat, hiszen Schwaiger és mtsai. ökológiai tartás esetében mindössze 4,3%-os, hagyományos tartás esetében is csak 5,5%-os rezisztenciát tapasztaltak [136], Li és mtsai. viszont 15,9%-os [137], ellenben Roy és mtsai. 55,6%-os rezisztenciát írtak le [138]. Eredményeink alapján neomicinre 77%-os rezisztencia értéket írtunk le, Lanza és mtsai. ugyanakkor 83%-os rezisztenciát mutattak ki [139]. Spektinomycin esetén 58%-os rezisztencia volt, ellenben Karunarathna és mtsai. csak 9%-os rezisztenciát találtak [140]. Doxiciklin hatóanyagra a törzsek 95%-a bizonyult rezisztensnek, ellenben Bekele és mtsai. a vizsgált telepeken 26-41% közötti rezisztenciát tapasztaltak [132], Schwaiger és mtsai. ökológiai körülmények között tartott állatokban 39,7%-os, hagyományos tartásban már 70,1%-os rezisztenciát figyeltek meg [136], Noh és mtsai. pedig 58,2%-ban állapították meg a rezisztens törzsek arányát [141]. A florfenikolra rezisztens törzsek a vizsgált populáció felét tették ki, ugyanakkor Schwaiger és mtsai. ökotartásban és hagyományos tartásban sem mutattak ki rezisztens törzset [136], Karunarathna és mtsai. is csupán a törzsek 0,4%-nál tudták megállapítani a rezisztenciát

[140] és Kim és mtsai. pedig 14,3-18,7% közötti rezisztencia értékeket találtak [142]. Tilozin vizsgálata során a rezisztencia 50%-os volt, Kim és mtsai. 53-63,6% közötti értékeket írtak le [142]. Linkomicin esetén 59%-os rezisztenciát tapasztaltunk, ugyanakkor Stępień-Pyśniak és mtsai. 98,7%-os rezisztenciát tapasztaltak [143]. Az enrofloxacin egy széles körben alkalmazott hatóanyag a baromfiágazatban, a vele szembeni rezisztencia 94%-os volt, hozzánk hasonló módon Oliveira és mtsai. 83,3%-os [144], azonban Karunarathna és mtsai. mindössze 5,1%-os rezisztenciát találtak [140]. Ugyanakkor Liu és mtsai. 29,6%-os rezisztenciát tapasztaltak [145]. Potenciált szulfonamid (szulfametoxazol-trimetoprim) esetén a rezisztencia 56%-os volt, Makarov és mtsai. 32,9-36,6% közötti [146], Karunarathna és mtsai. viszont csak 7,4%-os rezisztenciát figyeltek meg [140]. Vankomicin hatóanyagra 31%-os rezisztenciát állapítottunk meg, ezzel szemben Schwaiger és mtsai. [136], és Semedo-Lemsaddek és mtsai. sem mutattak ki rezisztenciát [133], Karunarathna és mtsai. 1,9%-ban [140], Pesavento és mtsai. 2,9%-ban [134], Roy és mtsai. 4,4%-ban [138], Bekele és mtsai. a különböző telepeken 15-66%-ban írták le [132], Ayeni és mtsai. már 65%-os [135], Liu és mtsai. viszont 92% feletti rezisztenciát figyeltek meg [147].

E. coli esetén összesen 411 izolált törzsnek vizsgáltuk meg az érzékenységet. Amoxicillin esetén 62%-os rezisztenciát tapasztaltunk, Hassan és mtsai. ampicillinre 32%-os [148], Kaushik és mtsai. penicillinre 89,4%-os, ampicillinre 80,4%-os [149], Much és mtsai. ampicillinre ökológiai tartás során 19%-ban, hagyományos tartástechnológiában 33,8%-ban [150], De Jong és mtsai. ampicillinre 32,7-65,3% intervallumban írtak le a rezisztenciát [151]. Rivera-Gomis és mtsai. ampicillinre 30,8%-os [152] rezisztenciát állapítottak meg. Amoxicillin-klavulánsav esetén 44%-os volt a rezisztencia, ami alátámasztja, hogy a törzsek egy része β -laktamáz termelő. Majewski és mtsai. ugyanakkor 84,6%-os [153] rezisztenciát mutattak ki. Ceftriaxonra 36%-os rezisztenciát figyeltünk meg, Kaushik és mtsai. 28,2% [149], Mandal és mtsai. cefotaximra 78,1%- [154] rezisztenciamértéket találtak. Imipenemre 33%-os volt a rezisztencia, azonban a hatóanyag stabilitási problémája miatt ezek az eredmények csupán tájékoztató jellegűek. Shaib és mtsai. nem találtak rezisztens törzset [155], Moffo és mtsai. ugyanakkor kb. 20%-os rezisztenciát írtak le [156]. Neomicinnél 72%-os volt a rezisztencia, hozzánk hasonló módon Majewski és mtsai. 84,6%-os [153], ugyanakkor Kaushik és mtsai. gentamicinre 13%-os [149], De Jong és mtsai. gentamicinre 0,9-7% közötti [151], Rivera-Gomis és mtsai. gentamicinre 12,3%-os [152] rezisztenciát figyeltek meg. Spektinomycinre a törzsek 62%-os rezisztenciát mutattak, Adelowo és mtsai. 47%-os rezisztenciát állapítottak meg [157]. Doxiciklinnél 51%-os volt a rezisztencia, Hassan és mtsai. 44%-os [148], Majewski és mtsai.

36%-os [153], Mandal és mtsai. már 78,1%-os [154], Kaushik és mtsai. tetraciklinre 17,4%-os [149], Much és mtsai. tetraciklinre ökológiai viszonyok között 27,6%-os, hagyományos tartástechnológiában 25,9%-os [150], De Jong és mtsai. tetraciklinre 41,3-67,5% közötti [151], Rivera-Gomis és mtsai. tetraciklinre 62,1%-os [152] rezisztenciát figyeltek meg. Florfenikolra a rezisztencia mértéke elérte a 63%-ot, ugyanakkor Adelowo és mtsai. nem figyeltek meg rezisztens törzset [157], Wang és mtsai. 0,9%-os rezisztenciát írtak le [158]. Enrofloxacin esetében 53%-os rezisztenciát tapasztaltunk, Majewski és mtsai. 34,6%-os [153], Hassan és mtsai. 32%-os [148], Kaushik és mtsai. ciprofloxacinra 6,5%-os [149], Much és mtsai. ciprofloxacinra ökológiai tartásban 33,3%-os, hagyományos tartásnál 69,1%-os [150], De Jong és mtsai. ciprofloxacinra 7,3-21,3% közötti [151] rezisztenciát mutattak ki. Kolisztin hatóanyagra figyeltük meg a legkisebb, 28%-os mértékű rezisztenciát, ugyanakkor Adelowo és mtsai. nem figyeltek meg rezisztenciát [157]. Kempf és mtsai. 0,6%-os rezisztenciát írtak le [159]. Potenciált szulfonamidra az összes törzs rezisztensnek bizonyult, Hassan és mtsai. viszont csak 38%-os [148], De Jong és mtsai. 27,5-49,7% közötti [151], Majewski és mtsai. 53,5%-os [153] rezisztenciát írtak le.

Staphylococcus spp. esetén összesen 227 törzset vizsgáltunk. Amoxicillin esetén 12%-os volt a rezisztencia, Kim és mtsai. penicillinekre 51,2%-os rezisztenciát tapasztaltak [160]. Doxiciklin esetén a rezisztencia 74%-os volt, hasonló mértékben Miranda és mtsai. 58,4%-os [161] Kim és mtsai. pedig tetraciklinre 38,8%-os rezisztenciát figyeltek meg [160]. Enrofloxacin esetén a rezisztencia 88% volt, ugyanakkor Kim és mtsai. ciprofloxacinra csak 33,9% volt a rezisztencia [160]. Vankomicin esetén 24%-os rezisztenciát tapasztaltunk, Mkize és mtsai. bélsármintából izolált törzsek esetén 14%-os, ugyanakkor vágóhídi mintákban 61,9%-os rezisztenciát mutattak ki [162].

Clostridium perfringens esetén 145 mintát vizsgáltunk, ezek közül kiemelendő, hogy amoxicillinre csak 21%-os volt a rezisztencia, amely hatóanyag a fertőzés kezelésében elsődlegesen választandó vegyület, ugyanakkor Wei és mtsai. nem találtak rezisztens törzset az amoxicillinre [163]. Enrofloxacinra 58%-os rezisztenciát írtunk le, Wei és mtsai. pedig 43,8%-ot mutattak ki [163]. Oxitetraciklin esetén 60%-os rezisztenciát tapasztaltunk, ami egybevág Wei és mtsai. által megállapított 60,5%-os rezisztenciával [163].

Összességében számos esetben a mások által megfigyelt rezisztencia mértékeket tapasztaltuk, azonban területenként jelentős eltérések is megfigyelhetők. Ez alátámasztja, hogy szükség van a rezisztencia nem csak rendszeres, hanem nemzeti és regionális szintű monitorozására, aminek segítségével időben is nyomon tudjuk követni annak változását. Az eltérések oka valószínűsíthetően az eltérő antibiotikum használati szokásokból fakad.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A 21. század globális problémája az antimikrobiális rezisztenciában rejlik, ami maga után vonja nemcsak az állategészségügyben, hanem a közegészségügyben használt hatóanyagok felhasználási szokásainak is a felülvizsgálatát.

Kutatásunk során célkitűzésünk volt, hogy Magyarországon országos és regionális szinten átfogó módon vizsgáljuk a nagylétszámú háziállatok állományok kommenzalista (*Enterococcus* fajok, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* fajok, *Clostridium perfringens*) törzseinek rezisztencia profilját, majd összehasonlítottuk eredményeinket klinikai esetekből izolált törzsek és humán esetekből rendelkezésre álló törzsek adataival. Vizsgálataink során minimális gátló koncentráció (MIC) érték meghatározást végeztünk.

Összesen 1282 mintát vizsgáltunk és 21 080 MIC-értéket határoztunk meg. Az *Enterococcus* spp. izolátumok (n=499) érzékenysége kimagasló volt amoxicillinre (79%) és amoxicillin-klavulánsavra (80%) is, valamint elfogadható mértékű vankomicinre (69%). Ugyanakkor a rezisztencia magas volt doxiciklinre (95%) és enrofloxacinra (94%). Az *Escherichia coli* törzsek esetén (n=411) viszont a legtöbb hatóanyaggal szemben magas volt a rezisztencia, ezek közül is kiemelendő az amoxicillin (62%), a neomicin (72%), a doxiciklin (51%), a florfenikol (63%), az enrofloxacin (53%) és a potenciált szulfonamid (100%). A kolisztinnel szemben tapasztalt 28%-os rezisztencia elfogadható mértékű. *Staphylococcus* spp. izolátumok esetén (n=227) a törzsek kimagasló érzékenységet mutattak amoxicillinre (88%), florfenikolra (67%), elfogadható mértékű volt az érzékenység tilozinra (40%), viszont a vankomicin esetén tapasztalt 24%-os rezisztencia aggodalomra ad okot és további vizsgálatokat sürget. Az izolált *Clostridium perfringens* törzsek (n=145) kiváló érzékenységet mutattak amoxicillinre (79%), ceftriaxonra (79%), imipenemre (89%) és vankomicinnel szemben is elfogadható a megfigyelt 77%-os érzékenység.

Eredményeinket *Escherichia coli* törzsek esetén összehasonlítva a klinikai esetekből származó és a humán egészségügyből kapott eredményekkel, megállapítottuk, hogy a penicillinek esetén mindhárom csoport esetében nagyon hasonló módon alakult a rezisztencia (62%; 73%; 52%). A többi hatóanyag esetén viszont az állategészségügyben jelentősen nagyobb volt a rezisztencia mértéke.

Összességében elmondhatjuk, hogy vizsgálataink alátámasztják a nemzeti szintű és regionális szintű rendszeres felmérések végzésének szükségszerűségét. Az adatok humán egészségügyi helyzettel való összehasonlítása és időbeli követése pedig segíthet az Egy-Egészség tükrében a közös gondolkodásban és a helyes terápia kiválasztásában.

8. SUMMARY

One of the biggest global challenges of the 21st century is the spread of antimicrobial resistance, which will require a review of the use of active substances not only in animal health but also in public health.

In our study, we aimed to comprehensively investigate the resistance profiles of commensal strains (*Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp, *Clostridium perfringens*) in large domestic flocks at national and regional level in Hungary and to compare our results with data from strains isolated from clinical cases and available strains from human cases. We performed minimum inhibitory concentration (MIC) value determinations.

A total of 1282 samples were tested and 21 080 MIC values were determined. The susceptibility of *Enterococcus* spp. isolates (n=499) was high for both amoxicillin (79%) and amoxicillin-clavulanic acid (80%) and acceptable for vancomycin (69%). However, resistance was high for doxycycline (95%) and enrofloxacin (94%). In contrast, resistance to most of the *Escherichia coli* strains (n=411) was high, with amoxicillin (62%), neomycin (72%), doxycycline (51%), florfenicol (63%), enrofloxacin (53%) and potency sulphonamide (100%). Resistance to colistin was acceptable at 28%. In *Staphylococcus* spp. isolates (n=227), strains showed excellent susceptibility to amoxicillin (88%), florfenicol (67%), acceptable susceptibility to tilozin (40%), but 24% resistance to vancomycin is a cause for concern and warrants further investigation. The isolated *Clostridium perfringens* strains (n=145) showed excellent susceptibility to amoxicillin (79%), ceftriaxone (79%), imipenem (89%) and an acceptable susceptibility to vancomycin of 77% was observed.

Comparing our results for *Escherichia coli* strains with those from clinical cases and human health, we found that resistance for penicillins was very similar for all three groups (62%; 73%; 52%). However, for the other agents, the resistance rate was significantly higher in animal health.

Overall, our studies support the need for regular surveys at national and regional level. Comparison of the data with the human health situation and monitoring over time can help in the One Health reflection and in the selection of the right therapy.

9. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Mohammed S, Gorski L. Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Stewardship in Home Healthcare. *Home Healthc Now* 2021;39:238–46. <https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000001012>.
- [2] Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfin-Otero MDR, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD. Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it. *Gac Med Mex* 2020;156:171–8. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000358>.
- [3] Ramos S, Silva V, Dapkevicius M de LE, Igrejas G, Poeta P. Enterococci, from Harmless Bacteria to a Pathogen. *Microorganisms* 2020;8:1118. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081118>.
- [4] Wu W, Feng Y, Tang G, Qiao F, McNally A, Zong Z. NDM Metallo- β -Lactamases and Their Bacterial Producers in Health Care Settings. *Clin Microbiol Rev* 2019;32:e00115-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00115-18>.
- [5] Karlowsky JA, Lob SH, Kazmierczak KM, Badal RE, Young K, Motyl MR, et al. In Vitro Activity of Imipenem against Carbapenemase-Positive Enterobacteriaceae Isolates Collected by the SMART Global Surveillance Program from 2008 to 2014. *Journal of Clinical Microbiology* 2017;55:1638–49. <https://doi.org/10.1128/jcm.02316-16>.
- [6] Zhang R, Liu L, Zhou H, Chan EW, Li J, Fang Y, et al. Nationwide Surveillance of Clinical Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Strains in China. *EBioMedicine* 2017;19:98–106. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.04.032>.
- [7] Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *The Lancet Infectious Diseases* 2017;17:153–63. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30257-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30257-2).
- [8] Increase in *Escherichia coli* isolates carrying blaNDM-5 in the European Union/European Economic Area, 2012–2022 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-escherichia-coli-isolates-carrying-blandm-5-european-unioneuropean> (accessed July 10, 2023).
- [9] Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014 2015. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2014> (accessed July 10, 2023).
- [10] Kourtis AP, Hatfield K, Baggs J, Mu Y, See I, Epton E, et al. Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:214–9. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6809e1>.
- [11] Gray P, Jenner R, Norris J, Page S, Browning G. Antimicrobial prescribing guidelines for poultry. *Aust Vet J* 2021;99:181–235. <https://doi.org/10.1111/avj.13034>.
- [12] Augère-Granier M-L. The EU poultry meat and egg sector: Main features, challenges and prospects 2019.
- [13] Agunos A, Léger D, Carson C. Review of antimicrobial therapy of selected bacterial diseases in broiler chickens in Canada. *Can Vet J* 2012;53:1289–300.
- [14] Landoni MF, Albarellos G. The use of antimicrobial agents in broiler chickens. *Vet J* 2015;205:21–7. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.04.016>.
- [15] FAO. World Food and Agriculture – Statistical Yearbook 2022. Rome, Italy: FAO; 2022. <https://doi.org/10.4060/cc2211en>.
- [16] Denbow DM. Chapter 14 - Gastrointestinal Anatomy and Physiology. In: Scanes CG, editor. *Sturkie's Avian Physiology (Sixth Edition)*, San Diego: Academic Press; 2015, p. 337–66. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407160-5.00014-2>.
- [17] Dutta GN, Devriese LA. Degradation of macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotics by *Lactobacillus* strains from animals. *Ann Microbiol (Paris)* 1981;132A:51–7.
- [18] Antonovic L, Martinez M. Role of the cytochrome P450 enzyme system in veterinary pharmacokinetics: where are we now? Where are we going? *Future Medicinal Chemistry* 2011;3:855–79. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.37>.
- [19] Haritova AM, Schrickx J, Fink-Gremmels J. Expression of drug efflux transporters in poultry tissues. *Research in Veterinary Science* 2010;89:104–7. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.01.005>.
- [20] Milanova A. A ROLE OF P-GLYCOPROTEIN IN MODULATION OF ANTIBIOTIC PHARMACOKINETICS 2023.
- [21] Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human health hazard? *Foodborne Pathog Dis* 2010;7:1137–46. <https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0552>.
- [22] Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. *J Hosp Infect* 1997;37:89–101. [https://doi.org/10.1016/s0195-6701\(97\)90179-1](https://doi.org/10.1016/s0195-6701(97)90179-1).
- [23] Hammerum AM. Enterococci of animal origin and their significance for public health. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:619–25. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03829.x>.
- [24] Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med* 1997;31:95–112. [https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(96\)01119-1](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(96)01119-1).

- [25] Aarestrup FM. Characterization of glycopeptide-resistant enterococcus faecium (GRE) from broilers and pigs in Denmark: genetic evidence that persistence of GRE in pig herds is associated with coselection by resistance to macrolides. *J Clin Microbiol* 2000;38:2774–7. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.7.2774-2777.2000>.
- [26] Rollins LD, Lee LN, LeBlanc DJ. Evidence for a disseminated erythromycin resistance determinant mediated by Tn917-like sequences among group D streptococci isolated from pigs, chickens, and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:439–44. <https://doi.org/10.1128/AAC.27.4.439>.
- [27] Kim YB, Seo KW, Jeon HY, Lim S-K, Lee YJ. Characteristics of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from chicken meat produced by different integrated broiler operations in Korea. *Poult Sci* 2018;97:962–9. <https://doi.org/10.3382/ps/pex357>.
- [28] Moon DC, Tamang MD, Nam H-M, Jeong J-H, Jang G-C, Jung S-C, et al. Identification of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Korea and molecular comparison between isolates from animal carcasses and slaughterhouse workers. *Foodborne Pathog Dis* 2015;12:327–34. <https://doi.org/10.1089/fpd.2014.1868>.
- [29] Hesp A, Veldman K, van der Goot J, Mevius D, van Schaik G. Monitoring antimicrobial resistance trends in commensal *Escherichia coli* from livestock, the Netherlands, 1998 to 2016. *Euro Surveill* 2019;24:1800438. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.25.1800438>.
- [30] European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. *EFSA J* 2019;17:e05598. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5598>.
- [31] Crecencio RB, Brisola MC, Bitner D, Frigo A, Rampazzo L, Borges KA, et al. Antimicrobial susceptibility, biofilm formation and genetic profiles of *Escherichia coli* isolated from retail chicken meat. *Infect Genet Evol* 2020;84:104355. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104355>.
- [32] Berg ES, Wester AL, Ahrenfeldt J, Mo SS, Slettemeås JS, Steinbakk M, et al. Norwegian patients and retail chicken meat share cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and IncK/blaCMY-2 resistance plasmids. *Clinical Microbiology and Infection* 2017;23:407.e9–407.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.035>.
- [33] Dewanti R, Wong ACL. Influence of culture conditions on biofilm formation by *Escherichia coli* O157:H7. *International Journal of Food Microbiology* 1995;26:147–64. [https://doi.org/10.1016/0168-1605\(94\)00103-D](https://doi.org/10.1016/0168-1605(94)00103-D).
- [34] Berlanga M, Guerrero R. Living together in biofilms: The microbial cell factory and its biotechnological implications. *Microbial Cell Factories* 2016;15. <https://doi.org/10.1186/s12934-016-0569-5>.
- [35] Zehra A, Gulzar M, Singh R, Kaur S, Gill JPS. Prevalence, multidrug resistance and molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in retail meat from Punjab, India. *J Glob Antimicrob Resist* 2019;16:152–8. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.10.005>.
- [36] Tegegne HA, Koláčková I, Florianová M, Gelbíčová T, Madec J-Y, Haenni M, et al. Detection and molecular characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from raw meat in the retail market. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2021;26:233–8. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.06.012>.
- [37] Abolghait SK, Fathi AG, Youssef FM, Algammal AM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from chicken meat and giblets often produces staphylococcal enterotoxin B (SEB) in non-refrigerated raw chicken livers. *International Journal of Food Microbiology* 2020;328:108669. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108669>.
- [38] Sergelidis D, Angelidis AS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a controversial food-borne pathogen. *Letters in Applied Microbiology* 2017;64:409–18. <https://doi.org/10.1111/lam.12735>.
- [39] Le HHT, Dalsgaard A, Andersen PS, Nguyen HM, Ta YT, Nguyen TT. Large-Scale *Staphylococcus aureus* Foodborne Disease Poisoning Outbreak among Primary School Children. *Microbiology Research* 2021;12:43–52. <https://doi.org/10.3390/microbiolres12010005>.
- [40] Fisher EL, Otto M, Cheung GYC. Basis of Virulence in Enterotoxin-Mediated *Staphylococcal* Food Poisoning. *Frontiers in Microbiology* 2018;9.
- [41] Igbinsola EO, Beshiru A, Igbinsola IH, Ogofure AG, Uwhuba KE. Prevalence and Characterization of Food-Borne *Vibrio parahaemolyticus* From African Salad in Southern Nigeria. *Frontiers in Microbiology* 2021;12.
- [42] Beshiru A, Okoh AI, Igbinsola EO. Processed ready-to-eat (RTE) foods sold in Yenagoa Nigeria were colonized by diarrheagenic *Escherichia coli* which constitute a probable hazard to human health. *PLOS ONE* 2022;17:e0266059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266059>.
- [43] Igbinsola EO, Beshiru A, Odjajare EEO. Diversity, antimicrobial characterization and biofilm formation of Enterococci isolated from aquaculture and slaughterhouse sources in Benin City, Nigeria. *Ife Journal of Science* 2020;22:51–63. <https://doi.org/10.4314/ijfs.v22i3.4>.
- [44] Abbasi K, Tajbakhsh E, Momtaz H. Antimicrobial resistance, virulence genes, and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* strains isolated from meat and meat products. *Journal of Food Safety* 2021;41:e12933. <https://doi.org/10.1111/jfs.12933>.
- [45] Beshiru A, Igbinsola IH, Igbinsola EO. Characterization of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* from ready-to-eat seafood (RTES). *LWT* 2021;135:110042. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110042>.
- [46] Nemati M, Hermans K, Devriese LA, Maes D, Haesebrouck F. Screening of genes encoding adhesion factors and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* isolates from poultry. *Avian Pathology* 2009;38:513–7. <https://doi.org/10.1080/03079450903349212>.

- [47] Bernier-Lachance J, Arsenault J, Usongo V, Parent É, Labrie J, Jacques M, et al. Prevalence and characteristics of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) isolated from chicken meat in the province of Quebec, Canada. *PLoS One* 2020;15:e0227183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227183>.
- [48] Geenen PL, Graat EAM, Haenen A, Hengeveld PD, Van Hoek AHAM, Huijsdens XW, et al. Prevalence of livestock-associated MRSA on Dutch broiler farms and in people living and/or working on these farms. *Epidemiology and Infection* 2013;141:1099–108. <https://doi.org/10.1017/S0950268812001616>.
- [49] Ribeiro CM, Stefani LM, Lucheis SB, Okano W, Cruz JCM, Souza GV, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Poultry and Poultry Meat: A Meta-Analysis. *J Food Prot* 2018;81:1055–62. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-17-445>.
- [50] DeLeo FR, Chambers HF. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. *J Clin Invest* 2009;119:2464–74. <https://doi.org/10.1172/JCI38226>.
- [51] van Belkum A. Staphylococcal colonization and infection: homeostasis versus disbalance of human (innate) immunity and bacterial virulence. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:339–44. <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000235159.40184.61>.
- [52] Weems JJ. The many faces of *Staphylococcus aureus* infection. Recognizing and managing its life-threatening manifestations. *Postgrad Med* 2001;110:24–6, 29–31, 35–6. <https://doi.org/10.3810/pgm.2001.10.1042>.
- [53] Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000;44:1549–55. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.6.1549-1555.2000>.
- [54] Kim YJ, Oh DH, Song BR, Heo EJ, Lim JS, Moon JS, et al. Molecular Characterization, Antibiotic Resistance, and Virulence Factors of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Imported and Domestic Meat in Korea. *Foodborne Pathogens and Disease* 2015;12:390–8. <https://doi.org/10.1089/fpd.2014.1885>.
- [55] Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection* 2007;13:222–35. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x>.
- [56] Neela V, Zafrul AM, Mariana NS, Van Belkum A, Liew YK, Rad EG. Prevalence of ST9 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among pigs and pig handlers in Malaysia. *Journal of Clinical Microbiology* 2009;47:4138–40. <https://doi.org/10.1128/JCM.01363-09>.
- [57] Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Pig Farming - Volume 11, Number 12—December 2005 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC n.d. <https://doi.org/10.3201/eid1112.050428>.
- [58] Kluytmans JAJW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in food products: cause for concern or case for complacency? *Clinical Microbiology and Infection* 2010;16:11–5. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03110.x>.
- [59] Syed MA, Ullah H, Tabassum S, Fatima B, Woodley TA, Ramadan H, et al. Staphylococci in poultry intestines: a comparison between farmed and household chickens. *Poult Sci* 2020;99:4549–57. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.05.051>.
- [60] Lindsay JA, Holden MTG. *Staphylococcus aureus*: superbug, super genome? *Trends Microbiol* 2004;12:378–85. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.06.004>.
- [61] Malachowa N, DeLeo FR. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:3057–71. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0389-4>.
- [62] Waters AE, Contente-Cuomo T, Buchhagen J, Liu CM, Watson L, Pearce K, et al. Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* in US Meat and Poultry. *Clin Infect Dis* 2011;52:1227–30. <https://doi.org/10.1093/cid/cir181>.
- [63] Lebreton F, Willems RJL, Gilmore MS. Enterococcus Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*, Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014.
- [64] Schleifer KH, Kilpper-Bälz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 1984;34:31–4. <https://doi.org/10.1099/00207713-34-1-31>.
- [65] Paulsen IT, Banerjee L, Myers GSA, Nelson KE, Seshadri R, Read TD, et al. Role of mobile DNA in the evolution of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Science* 2003;299:2071–4. <https://doi.org/10.1126/science.1080613>.
- [66] Prabaker K, Weinstein RA. Trends in antimicrobial resistance in intensive care units in the United States. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:472–9. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32834a4b03>.
- [67] Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill* 2008;13:19046.
- [68] Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998;4:239–49. <https://doi.org/10.3201/eid0402.980211>.

- [69] Gilmore MS, Lebreton F, van Schaik W. Genomic transition of enterococci from gut commensals to leading causes of multidrug-resistant hospital infection in the antibiotic era. *Curr Opin Microbiol* 2013;16:10–6. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.01.006>.
- [70] Aarestrup FM, Butaye P, Witte W. Nonhuman Reservoirs of Enterococci. *The Enterococci*, John Wiley & Sons, Ltd; 2002, p. 55–99. <https://doi.org/10.1128/9781555817923.ch2>.
- [71] Devriese LA, De Pelsmaecker K. The anal region as a main carrier site of *Staphylococcus intermedius* and *Streptococcus canis* in dogs. *Vet Rec* 1987;121:302–3. <https://doi.org/10.1136/vr.121.13.302>.
- [72] Devriese LA, Hommez J, Wijfels R, Haesebrouck F. Composition of the enterococcal and streptococcal intestinal flora of poultry. *J Appl Bacteriol* 1991;71:46–50.
- [73] European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. *EFSA J* 2018;16:e05500. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5500>.
- [74] The European Union One Health 2018 Zoonoses Report - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32626211/> (accessed July 10, 2023).
- [75] OECD. Meat consumption. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2018.
- [76] Hardie KM, Guerin MT, Ellis A, Leclair D. Associations of processing level variables with *Salmonella* prevalence and concentration on broiler chicken carcasses and parts in Canada. *Prev Vet Med* 2019;168:39–51. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.03.027>.
- [77] Rouger A, Tresse O, Zagorec M. Bacterial Contaminants of Poultry Meat: Sources, Species, and Dynamics. *Microorganisms* 2017;5:50. <https://doi.org/10.3390/microorganisms5030050>.
- [78] World Health Organization, Nations F and AO of the U. *Salmonella and Campylobacter in chicken meat: meeting report*. World Health Organization; 2009.
- [79] Ewers C, Janßen T, Wieler LH. Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Berliner und Munchener Tierärztliche Wochenschrift* 2003;116:381–95.
- [80] Ewers C, Li G, Wilking H, Kießling S, Alt K, Antão E-M, et al. Avian pathogenic, uropathogenic, and newborn meningitis-causing *Escherichia coli*: How closely related are they? *International Journal of Medical Microbiology* 2007;297:163–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2007.01.003>.
- [81] Ewers C, Antão E-M, Diehl I, Philipp H-C, Wieler LH. Intestine and environment of the chicken as reservoirs for extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains with zoonotic potential. *Applied and Environmental Microbiology* 2009;75:184–92. <https://doi.org/10.1128/AEM.01324-08>.
- [82] Guabiraba R, Schouler C. Avian colibacillosis: still many black holes. *FEMS Microbiology Letters* 2015;362:fnv118. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv118>.
- [83] Mayrhofer S, Paulsen P, Smulders FJM, Hilbert F. Antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* isolated from muscle foods as related to the veterinary use of antimicrobial agents in food-producing animals in Austria. *Microb Drug Resist* 2006;12:278–83. <https://doi.org/10.1089/mdr.2006.12.278>.
- [84] Ryu S-H, Lee J-H, Park S-H, Song M-O, Park S-H, Jung H-W, et al. Antimicrobial resistance profiles among *Escherichia coli* strains isolated from commercial and cooked foods. *Int J Food Microbiol* 2012;159:263–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.09.001>.
- [85] Sacher-Pirklbauer A, Klein-Jöbstl D, Sofka D, Blanc-Potard A-B, Hilbert F. Phylogenetic Groups and Antimicrobial Resistance Genes in *Escherichia coli* from Different Meat Species. *Antibiotics (Basel)* 2021;10:1543. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121543>.
- [86] Ratshilingano MT, du Plessis EM, Duvenage S, Korsten L. Characterization of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Isolated from Two Commercial Lettuce and Spinach Supply Chains. *J Food Prot* 2022;85:122–32. <https://doi.org/10.4315/JFP-21-125>.
- [87] Timbermont L, Haesebrouck F, Ducatelle R, Van Immerseel F. Necrotic enteritis in broilers: an updated review on the pathogenesis. *Avian Pathol* 2011;40:341–7. <https://doi.org/10.1080/03079457.2011.590967>.
- [88] Keyburn AL, Boyce JD, Vaz P, Bannam TL, Ford ME, Parker D, et al. NetB, a new toxin that is associated with avian necrotic enteritis caused by *Clostridium perfringens*. *PLoS Pathog* 2008;4:e26. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0040026>.
- [89] Rood JI, Adams V, Lacey J, Lyras D, McClane BA, Melville SB, et al. Expansion of the *Clostridium perfringens* toxin-based typing scheme. *Anaerobe* 2018;53:5–10. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.04.011>.
- [90] Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev* 2013;26:185–230. <https://doi.org/10.1128/CMR.00059-12>.
- [91] Vilei EM, Schlatter Y, Perreten V, Straub R, Popoff MR, Gibert M, et al. Antibiotic-induced expression of a cryptic *cpb2* gene in equine beta2-toxigenic *Clostridium perfringens*. *Mol Microbiol* 2005;57:1570–81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04789.x>.
- [92] Ahn D, Prince A. Host-Pathogen Interface: Progress in Understanding the Pathogenesis of Infection Due to Multidrug-Resistant Bacteria in the Intensive Care Unit. *J Infect Dis* 2017;215:S1–8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw405>.
- [93] Hofacre CL, Fricke JA, Inglis T. Antimicrobial Drug Use in Poultry. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, John Wiley & Sons, Ltd; 2013, p. 569–87. <https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch34>.

- [94] Gadbois P, Brennan JJ, Bruce HL, Wilson JB, Aramini JJ. The role of penicillin G potassium in managing *Clostridium perfringens* in broiler chickens. *Avian Diseases* 2008;52:407–11. <https://doi.org/10.1637/8114-091807-Reg>.
- [95] Huang T-M, Lin TL, Wu CC. Antimicrobial susceptibility and resistance of chicken *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., and *Pasteurella multocida* isolates. *Avian Dis* 2009;53:89–93. <https://doi.org/10.1637/8268-021608-Reg.1>.
- [96] Sellyei B, Varga Z, Szentesi-Samu K, Kaszanyitzky É, Magyar T. Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine and poultry. *Acta Veterinaria Hungarica* 2009;57:357–67. <https://doi.org/10.1556/AVet.57.2009.3.2>.
- [97] Lees P, Concordet D, Aliabadi FS, Toutain P-L. Drug Selection and Optimization of Dosage Schedules To Minimize Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*, John Wiley & Sons, Ltd; 2005, p. 49–71. <https://doi.org/10.1128/9781555817534.ch5>.
- [98] Toutain PL, Del Castillo JRE, Bousquet-Mélou A. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Research in Veterinary Science* 2002;73:105–14. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(02\)00039-5](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(02)00039-5).
- [99] McKellar QA, Sanchez Bruni SF, Jones DG. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2004;27:503–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00603.x>.
- [100] EMA. Categorisation of antibiotics used in animals promotes responsible use to protect public and animal health. European Medicines Agency 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-animal-health> (accessed May 23, 2023).
- [101] Agunos A, Léger DF, Carson CA, Gow SP, Bosman A, Irwin RJ, et al. Antimicrobial use surveillance in broiler chicken flocks in Canada, 2013–2015. *PLoS One* 2017;12:e0179384. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179384>.
- [102] Hiki M, Kawanishi M, Abo H, Kojima A, Koike R, Hamamoto S, et al. Decreased Resistance to Broad-Spectrum Cephalosporin in *Escherichia coli* from Healthy Broilers at Farms in Japan After Voluntary Withdrawal of Ceftiofur. *Foodborne Pathog Dis* 2015;12:639–43. <https://doi.org/10.1089/fpd.2015.1960>.
- [103] Shigemura H, Matsui M, Sekizuka T, Onozuka D, Noda T, Yamashita A, et al. Decrease in the prevalence of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* following cessation of ceftiofur use by the Japanese poultry industry. *Int J Food Microbiol* 2018;274:45–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.03.011>.
- [104] Adebawale O, Makanjuola M, Bankole N, Olasoji M, Alamu A, Kperegbeyi E, et al. Multi-Drug Resistant *Escherichia coli*, Biosecurity and Anti-Microbial Use in Live Bird Markets, Abeokuta, Nigeria. *Antibiotics (Basel)* 2022;11:253. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020253>.
- [105] Poiriel L, Stephan R, Perreten V, Nordmann P. The carbapenemase threat in the animal world: The wrong culprit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014;69:2007–8. <https://doi.org/10.1093/jac/dku054>.
- [106] Marrett LE, Robb EJ, Frank RK. Efficacy of neomycin sulfate water medication on the control of mortality associated with colibacillosis in growing turkeys. *Poultry Science* 2000;79:12–7. <https://doi.org/10.1093/ps/79.1.12>.
- [107] Abu-Basha EA, Gehring R, Albwa'neh SJ. Pharmacokinetics and bioavailability of spectinomycin after i.v., i.m., s.c. and oral administration in broiler chickens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2007;30:139–44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00825.x>.
- [108] Goren E, de Jong WA, Doornenbal P. Some pharmacokinetic aspects of four sulphonamides and trimethoprim, and their therapeutic efficacy in experimental *Escherichia coli* infection in poultry. *Veterinary Quarterly* 1984;6:134–40. <https://doi.org/10.1080/01652176.1984.9693927>.
- [109] Finberg RW, Guharoy R. Basic Principles of Drug Delivery and Dosing. In: Finberg RW, Guharoy R, editors. *Clinical Use of Anti-infective Agents: A Guide on How to Prescribe Drugs Used to Treat Infections*, New York, NY: Springer; 2012, p. 5–14. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1068-3_2.
- [110] del Castillo JRE. Tetracyclines. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, John Wiley & Sons, Ltd; 2013, p. 257–68. <https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch15>.
- [111] Hamscher G, Pawelzick HT, Höper H, Nau H. Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. *Environmental Toxicology and Chemistry* 2005;24:861–8. <https://doi.org/10.1897/04-182R.1>.
- [112] Lundström SV, Östman M, Bengtsson-Palme J, Rutgersson C, Thoudal M, Sircar T, et al. Minimal selective concentrations of tetracycline in complex aquatic bacterial biofilms. *Science of The Total Environment* 2016;553:587–95. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.02.103>.
- [113] Jechalke S, Heuer H, Siemens J, Amelung W, Smalla K. Fate and effects of veterinary antibiotics in soil. *Trends in Microbiology* 2014;22:536–45. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.05.005>.
- [114] Lees P, Svendsen O, Wiuff C. Strategies to Minimise the Impact of Antimicrobial Treatment on the Selection of Resistant Bacteria. *Guide to Antimicrobial Use in Animals*, John Wiley & Sons, Ltd; 2008, p. 77–101. <https://doi.org/10.1002/9781444302639.ch6>.
- [115] Toutain P-L. Antibiotic dosage regimen for a sustainable use of antibiotics in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2012;35:23–23.

- [116] Kleven SH. Control of avian mycoplasma infections in commercial poultry. *Avian Diseases* 2008;52:367–74. <https://doi.org/10.1637/8323-041808-Review.1>.
- [117] Lanckriet A, Timbermont L, De Gussem M, Marien M, Vancraeynest D, Haesebrouck F, et al. The effect of commonly used anticoccidials and antibiotics in a subclinical necrotic enteritis model. *Avian Pathology* 2010;39:63–8. <https://doi.org/10.1080/03079450903505771>.
- [118] Pharmacokinetics of Tilmicosin (Provital Powder and Pulmotil Liquid AC) Oral Formulations in Chickens | SpringerLink n.d. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11259-006-3543-6> (accessed July 12, 2023).
- [119] BLOOD LEVEL STUDIES IN CHICKENS, TURKEY POULTS AND SWINE WITH TIAMULIN, A NEW ANTIBIOTIC n.d. https://www.jstage.jst.go.jp/article/antibiotics1968/30/12/30_12_1119/_article (accessed June 21, 2023).
- [120] Burch DGS, Harding C, Alvarez R, Valks M. Treatment of a field case of avian intestinal spirochaetosis caused by *Brachyspira pilosicoli* with tiamulin. *Avian Pathology* 2006;35:211–6. <https://doi.org/10.1080/03079450600711011>.
- [121] Islam KMS, Klein U, Burch DGS. The activity and compatibility of the antibiotic tiamulin with other drugs in poultry medicine—A review. *Poultry Science* 2009;88:2353–9. <https://doi.org/10.3382/ps.2009-00257>.
- [122] Nebbia C, Ceppa L, Dacasto M, Carletti M, Nachtmann C. Oxidative metabolism of monensin in rat liver microsomes and interactions with tiamulin and other chemotherapeutic agents: Evidence for the involvement of cytochrome P-450 3A subfamily. *Drug Metabolism and Disposition* 1999;27:1039–44.
- [123] Szucs G, Tamási V, Laczay P, Monostory K. Biochemical background of toxic interaction between tiamulin and monensin. *Chemico-Biological Interactions* 2004;147:151–61. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2003.12.003>.
- [124] Sárközy G. Quinolones: a class of antimicrobial agents. *Veterinárni Medicina* 2001;46:257–74. <https://doi.org/10.17221/7883-VETMED>.
- [125] Poirer L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clinical Microbiology Reviews* 2017;30:557–96. <https://doi.org/10.1128/cmr.00064-16>.
- [126] Bastidas-Caldes C, de Waard JH, Salgado MS, Villacís MJ, Coral-Almeida M, Yamamoto Y, et al. Worldwide Prevalence of mcr-mediated Colistin-Resistance *Escherichia coli* in Isolates of Clinical Samples, Healthy Humans, and Livestock-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens* 2022;11:659. <https://doi.org/10.3390/pathogens11060659>.
- [127] Hassen B, Abbassi MS, Ruiz-Ripa L, Mama OM, Hassen A, Torres C, et al. High prevalence of mcr-1 encoding colistin resistance and first identification of blaCTX-M-55 in ESBL/CMY-2-producing *Escherichia coli* isolated from chicken faeces and retail meat in Tunisia. *International Journal of Food Microbiology* 2020;318:108478. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108478>.
- [128] Biswas S, Brunel J-M, Dubus J-C, Reynaud-Gaubert M, Rolain J-M. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:917–34. <https://doi.org/10.1586/eri.12.78>.
- [129] FRANK JF. The toxic effects of coccidiostatic sulphonamides in chickens; miscellaneous observations on nutritional factors, intestinal flora and egg production. *Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science* 1947;11:315–23.
- [130] Daft BM, Bickford AA, Hammarlund MA. Experimental and field sulfaquinoxaline toxicosis in Leghorn chickens. *Avian Dis* 1989;33:30–4.
- [131] Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. vol. CLSI standards M07. 11. th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
- [132] Bekele B, Ashenafi M. Distribution of drug resistance among enterococci and *Salmonella* from poultry and cattle in Ethiopia. *Trop Anim Health Prod* 2010;42:857–64. <https://doi.org/10.1007/s11250-009-9499-0>.
- [133] Semedo-Lemsaddek T, Bettencourt Cota J, Ribeiro T, Pimentel A, Tavares L, Bernardo F, et al. Resistance and virulence distribution in enterococci isolated from broilers reared in two farming systems. *Ir Vet J* 2021;74:22. <https://doi.org/10.1186/s13620-021-00201-6>.
- [134] Pesavento G, Calonico C, Ducci B, Magnanini A, Lo Nostro A. Prevalence and antibiotic resistance of *Enterococcus* spp. isolated from retail cheese, ready-to-eat salads, ham, and raw meat. *Food Microbiol* 2014;41:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2014.01.008>.
- [135] Ayeni FA, Odumosu BT, Oluseyi AE, Ruppitsch W. Identification and prevalence of tetracycline resistance in enterococci isolated from poultry in Ilishan, Ogun State, Nigeria. *J Pharm Bioallied Sci* 2016;8:69–73. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.171729>.
- [136] Schwaiger K, Schmied E-MV, Bauer J. Comparative analysis on antibiotic resistance characteristics of *Listeria* spp. and *Enterococcus* spp. isolated from laying hens and eggs in conventional and organic keeping systems in Bavaria, Germany. *Zoonoses Public Health* 2010;57:171–80. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01229.x>.
- [137] Li J, Yang L, Huang X, Wen Y, Zhao Q, Huang X, et al. Molecular characterization of antimicrobial resistance and virulence factors of *Enterococcus faecalis* from ducks at slaughterhouses. *Poultry Science* 2022;101:101646. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.101646>.

- [138] Roy K, Islam MS, Paul A, Ievy S, Talukder M, Sobur MA, et al. Molecular detection and antibiotyping of multi-drug resistant *Enterococcus faecium* from healthy broiler chickens in Bangladesh. *Vet Med Sci* 2022;8:200–10. <https://doi.org/10.1002/vms3.669>.
- [139] Lanza IP, Silva GR, Menezes LDM, Assis DCS, Figueiredo HCP, Lana AMQ, et al. Research Note: Antimicrobial resistance profile of *Enterococcus* spp. isolated from the eggshell of laying hens submitted to pharmacological treatment. *Poult Sci* 2022;101:101606. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.101606>.
- [140] Karunarathna R, Ahmed KA, Liu M, Yu C, Popowich S, Goonewardene K, et al. Non-viable chicken embryos: an overlooked niche harbouring a significant source of multidrug resistant bacteria in the poultry production. *Int J Vet Sci Med* 2020;8:9–17. <https://doi.org/10.1080/23144599.2019.1698145>.
- [141] Noh EB, Kim YB, Seo KW, Son SH, Ha JS, Lee YJ. Antimicrobial resistance monitoring of commensal *Enterococcus faecalis* in broiler breeders. *Poultry Science* 2020;99:2675–83. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.01.014>.
- [142] Kim MH, Moon DC, Kim S-J, Mechesso AF, Song H-J, Kang HY, et al. Nationwide Surveillance on Antimicrobial Resistance Profiles of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* Isolated from Healthy Food Animals in South Korea, 2010 to 2019. *Microorganisms* 2021;9:925. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050925>.
- [143] Stepień-Pyśniak D, Hauschild T, Dec M, Marek A, Brzeski M, Kosikowska U. Antimicrobial resistance and genetic diversity of *Enterococcus faecalis* from yolk sac infections in broiler chicks. *Poult Sci* 2021;100:101491. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.101491>.
- [144] Oliveira M, Santos V, Fernandes A, Bernardo F, Vilela CL. Antimicrobial resistance and in vitro biofilm-forming ability of enterococci from intensive and extensive farming broilers. *Poult Sci* 2010;89:1065–9. <https://doi.org/10.3382/ps.2008-00436>.
- [145] Liu Y, Liu K, Lai J, Wu C, Shen J, Wang Y. Prevalence and antimicrobial resistance of *Enterococcus* species of food animal origin from Beijing and Shandong Province, China. *J Appl Microbiol* 2013;114:555–63. <https://doi.org/10.1111/jam.12054>.
- [146] Makarov DA, Ivanova OE, Pomazkova AV, Egoreva MA, Prasolova OV, Lenev SV, et al. Antimicrobial resistance of commensal *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from food-producing animals in Russia. *Vet World* 2022;15:611–21. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.611-621>.
- [147] Liu Y, Liu K, Lai J, Wu C, Shen J, Wang Y. Prevalence and antimicrobial resistance of *Enterococcus* species of food animal origin from Beijing and Shandong Province, China. *Journal of Applied Microbiology* 2013;114:555–63. <https://doi.org/10.1111/jam.12054>.
- [148] Hassan IZ, Wandrag B, Gouws JJ, Qekwana DN, Naidoo V. Antimicrobial resistance and mcr-1 gene in *Escherichia coli* isolated from poultry samples submitted to a bacteriology laboratory in South Africa. *Vet World* 2021;14:2662–9. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.2662-2669>.
- [149] Kaushik P, Anjay A, Kumari S, Dayal S, Kumar S. Antimicrobial resistance and molecular characterisation of *E. coli* from poultry in Eastern India. *Vet Ital* 2018;54:197–204. <https://doi.org/10.12834/VetIt.330.1382.2>.
- [150] Much P, Sun H, Lassnig H, Koeberl-Jelovcan S, Schliessnig H, Stueger HP. Differences in antimicrobial resistance of commensal *Escherichia coli* isolated from caecal contents of organically and conventionally raised broilers in Austria, 2010–2014 and 2016. *Preventive Veterinary Medicine* 2019;171:104755. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104755>.
- [151] De Jong A, El Garch F, Hocquet D, Prenger-Berninghoff E, Dewulf J, Migura-Garcia L, et al. European-wide antimicrobial resistance monitoring in commensal *Escherichia coli* isolated from healthy food animals between 2004 and 2018. *J Antimicrob Chemother* 2022;77:3301–11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac318>.
- [152] Rivera-Gomis J, Marín P, Otal J, Galecio JS, Martínez-Conesa C, Cubero MJ. Resistance patterns to C and D antibiotic categories for veterinary use of *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. commensal isolates from laying hen farms in Spain during 2018. *Prev Vet Med* 2021;186:105222. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105222>.
- [153] Majewski M, Józefiak A, Kimsa-Furdzik M, Dziubdziela L, Hudak-Nowak M, Wilczyński J, et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. conventionally sampled from factory-farmed chickens – clinical submissions. *Ann Agric Environ Med* 2021;28:271–6. <https://doi.org/10.26444/aaem/120927>.
- [154] Mandal AK, Talukder S, Hasan MdM, Tasmim ST, Parvin MstS, Ali MdY, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* in broiler chickens, farmworkers, and farm sewage in Bangladesh. *Vet Med Sci* 2021;8:187–99. <https://doi.org/10.1002/vms3.664>.
- [155] Shaib H, Aoun P, Ghaddar A, Al Labadi H, Obeid Y. Multidrug Resistance and Plasmid Profiles of *Escherichia coli* Isolated from Lebanese Broiler Farms. *Int J Microbiol* 2023;2023:8811675. <https://doi.org/10.1155/2023/8811675>.
- [156] Moffo F, Mouiche MMM, Djomgang HK, Tombe P, Wade A, Kochivi FL, et al. Associations between antimicrobial use and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from poultry litter under field conditions in Cameroon. *Prev Vet Med* 2022;204:105668. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2022.105668>.
- [157] Adelowo OO, Fagade OE, Agersø Y. Antibiotic resistance and resistance genes in *Escherichia coli* from poultry farms, southwest Nigeria. *J Infect Dev Ctries* 2014;8:1103–12. <https://doi.org/10.3855/jidc.4222>.

- [158] Wang M, Chen S-Y, Zhang J-X, He X-X, Xiong W-G, Sun Y-X. Variations of antibiotic resistance profiles in chickens during administration of amoxicillin, chlortetracycline and florfenicol. *J Appl Microbiol* 2018. <https://doi.org/10.1111/jam.14065>.
- [159] Kempf I, Jouy E, Chauvin C. Colistin use and colistin resistance in bacteria from animals. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:598–606. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.016>.
- [160] Kim YB, Seo KW, Jeon HY, Lim S-K, Lee YJ. Characteristics of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from chicken meat produced by different integrated broiler operations in Korea. *Poult Sci* 2018;97:962–9. <https://doi.org/10.3382/ps/pex357>.
- [161] Miranda JM, Vázquez BI, Fente CA, Calo-Mata P, Cepeda A, Franco CM. Comparison of antimicrobial resistance in *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Listeria monocytogenes* strains isolated from organic and conventional poultry meat. *J Food Prot* 2008;71:2537–42. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-71.12.2537>.
- [162] Mkize N, Zishiri OT, Mukaratirwa S. 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* 2017;88:e1–7. <https://doi.org/10.4102/jsava.v88i0.1416>.
- [163] Wei B, Cha S-Y, Zhang J-F, Shang K, Park H-C, Kang J, et al. Antimicrobial Susceptibility and Association with Toxin Determinants in *Clostridium perfringens* Isolates from Chickens. *Microorganisms* 2020;8:1825. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111825>.

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsősorban szeretném kifejezni hálámat és köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Kerek Ádámnak, aki fáradtságot nem ismerve segítette és támogatta a kutatásom minden lépését. Szeretném megköszönni Dr. Kovács Lászlónak, az Állathigiéniai, Állomány-egészségtani Tanszék munkatársának a kutatásban felhasznált minták gyűjtését és ennek szervezését. Köszönettel tartozom a Gyógyszertani és Méregtani Tanszék vezetőjének, Dr. Jerzsele Ákosnak, hogy közbenjárása révén lehetőségem volt bekapcsolódni a kutatásba, valamint, hogy lehetőséget biztosított arra, hogy ezen kutatások megvalósulhassanak. Köszönöm azoknak a diáktársaimnak a segítségét, akik a munkájukkal hozzájárultak a kutatásomhoz, különös tekintettel Csirmaz Bencének. Szeretném megköszönni a Gyógyszertani és Méregtani Tanszék kollégáinak és munkatársainak a kutatásomhoz nyújtott segítségüket, név szerint Dr. Somogyi Zoltán, Dr. Mag Patrik, Paliczné Kustán Bianka, Balogh Katalin és Péntes Imre Tamásné.

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 **Barnácz Franciska**, **ötödik** évfolyamos hallgató „*Hazai házityúk állományokból izolált baktériumtörzsek érzékenységi vizsgálata*” című dolgozatát átolvastam és jóváhagytam, részvételét támogatom az Állatorvostudományi Egyetem 2023. 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, 2023. október hó 09. nap.



Dr. Kerek Ádám
témavezető