

TDK DOLGOZAT

Csirmaz Bence

2023

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Gyógyszertani és Méregtani Tanszék



Hazai pulyka állományokból izolált baktériumtörzsek érzékenységi vizsgálata

Készítette:

Csirmaz Bence

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 pulyka, mint gazdasági haszonállat szerepe	8
2.3. A pulyka és pulykahús rezisztencia terjesztésében betöltött szerepe	9
2.4. A vizsgált baktériumfajok jelentősége	10
2.5. A vizsgált hatóanyagok rövid áttekintése	12
3. Célkitűzések	15
4. Anyag és módszer.....	16
4.1. A minták és a humán adatok eredete	16
4.2. A törzsek azonosítása	16
4.3. A hatóanyag törzsoldatok elkészítése.....	17
4.4. A minimális gátló koncentráció meghatározása.....	17
5. Eredmények.....	18
6. Következtetések.....	26
7. Összefoglalás	29
8. Summary.....	30
9. Irodalomjegyzék	31
10. Köszönetnyilvánítás	40

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMR	Antimikrobiális rezisztencia (<i>Antimicrobial resistance</i>)
CLSI	<i>Clinical Laboratory Standards Institute</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EFSA	Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (<i>The European Food Safety Authority</i>)
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
MDR	Multirezisztens (<i>Multidrug resistant</i>)
MHB	Müller-Hinton leves (<i>Müller-Hinton broth</i>)
MIC	Minimális gátló koncentráció (<i>Minimum inhibitory concentration</i>)
MRSA	Meticillin-rezisztens <i>S. aureus</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>

1. BEVEZETÉS

Az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia globális terjedése a felgyorsult és megnövekedett társadalmi igényeknek következtében egyre nagyobb mértékeket ölt. A világ népességének utóbbi egy évszázad alatt egyre rövidebb intervallum alatt történő megduplázódása következményesen maga után vonta az emberi élelmiszerszükséglet növekedését, ami a gazdasági haszonállataink nagyobb létszámú, intenzív körülmények között történő tartását eredményezte. Ez állományszinten fokozta a járványos betegségek megjelenését, amelyek kezelésében az elmúlt évtizedekben az antibiotikumok kulcsszerepet töltek be. Az antibiotikumok egyre szélesebb körben való használata azonban maga után vonta azt az indukált evolúciós folyamatot, amely során megindult a rezisztens törzsek szelektálódása és globális szinten a rezisztencia terjedése egyre nagyobb méreteket öltött.

Az Egy Egészség tükrében közös gondolkodásra van szükség mind a humán- és állategészségügyben, hiszen gyógyszereink többsége közös, valamint élőhelyünkön, a Földön is mindannyian osztozunk. Ennek jegyében különösen élelmiszertermelő állataink esetén szükséges a rezisztencia mértékének folyamatos monitorozása, amely felmérések eredményei alapján a beavatkozásokhoz szükséges következtetéseket vonhatunk le és hosszútávon ezen intézkedéseket az időbeni változások trendjéhez igazíthatjuk.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Az antimikrobiális rezisztencia jelentősége

Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) egy igen kiemelkedő egészségügyi probléma a világban [1,2]. Az állatállományokban történő AMR ellenőrzési program 1998-ban Hollandiában kezdődött [3], amelynek következtében a dán kormány 1998-ban Koppenhágában megrendezett Európai Unió konferencián olyan ajánlásokat fogalmazott meg, mint az antimikrobiális rezisztencia pontos nyomon követése az egyes antibiotikum kezelések és azok hatásának tükrében, mind az állat- és közegészségügyben [4]. Az így létrehozott antibiotikum felhasználást monitorozó program (MARAN) eredményeiről azóta is rendszeresen beszámolnak [5], amely alapján 1998-2009 között a rezisztens izolátumok folyamatos növekvő arányát figyelték meg harmadik generációs cefalosporin, fluorokinolon hatóanyagokra és multirezisztens izolátumokra nézve baromfifélékben, sertésekben és borjakban [6].

Az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) 2008-ban egy antimikrobiális panelt hozott létre az AMR rendszeres monitorozása céljából, amit az Európai Unió azóta időszakonként kiegészített. Ebbe a panelbe beletartozik az amoxicillin, ampicillin, cefotaxim, ceftazidim, gentamicin, neomicin, kanamicin, doxiciklin, tetraciklin, szulfametoxazol és trimetoprim, klóramfenikol, florfenikol, ciprofloxacin és nalidixsav rendszeres monitorozása, amely listára végül 2010 után a kolisztin is felkerült [7,8].

Az AMR ellenőrzését élelmiszertermelő állatokból és húsból származó baktériumok esetén a 178/2002/EK rendelet szabályozza [9], amelynek a 2003/99/EK irányelve a zoonózisokról és azok nyomon követéséről rendelkezik, amelynek során összehasonlítható adatok gyűjtését foglalmazták meg [10]. A zoonotikus és kommenzalista baktériumok antimikrobiális rezisztenciájának nyomon követéséről és jelentéséről a 2013/652/EU végrehajtási határozatot alkották meg, amely esetén az Európai Bizottság 2011-2016-os cselekvési terve 2014-2020-ig volt érvényes. Prioritási célként a közegészségügyi szempontból történő AMR nyomon követését tűzték ki [11].

Az antimikrobiális rezisztencia folyamatos növekedése figyelhető meg globális szinten, amellyel a gyógyszerkutatók és a gyógyszergyártók nem tudnak lépést tartani. Az ezzel kapcsolatos gazdasági hatások évente több, mint 105 millió dollár veszteséggel járnak világszerte, amelynek a legnagyobb relatív gazdasági hatását az előrejelzések szerint Afrika fogja elszenvedni, ahol 2050-re a GDP várhatóan 2895 milliárd dollárral fog csökkenni, ami

a teljes gazdasági teljesítmény 20%-át jelenti [12]. Spellberg és mtsai. kimutatták, hogy a rezisztens bakteriális fertőzések leküzdésének éves költsége az USA-ban 21-34 milliárd dollár között mozog [13].

Az élelmiszertermelő állatokban előforduló antimikrobiális szerekkel szembeni bakteriális rezisztencia élelmiszer útján is áterjedhet az emberre, amely jelentősége *Escherichia coli* (*E. coli*) esetén, mint zoonotikus baktérium kiemelkedő. Terjedésében szerepet játszik a víz, a különböző környezeti szennyeződések és a közvetlen állattal történő érintkezés is. A rezisztens baktériumok okozta fertőzés pedig a gyógykezelés sikertelenségét okozhatja, ami másodvonalbeli antibiotikumok használatának szükségességét vonja maga után a terápia során. Ezen túlmenően a kommenzalista bélmikrobiom-alkotók rezisztencia gének rezervoárjai is lehetnek, amelyek szintén átvihetők más állatokba és emberekbe is [14]. Ennek tükrében az Európai Bizottság 2017-ben egy új cselekvési tervet fogadott el az AMR leküzdése érdekében, amelynek a középpontjában az Egy Egészség megközelítés áll, ezáltal nem csak az állati, hanem a humán rezisztenciával is foglalkozik. Célja a hatóanyagok körütekintő használatának előre mozdítása, a fertőzés-megelőzés hatékonyságának javítása és a felhasználás felügyeletének megszilárdítása. Ezt folyamatos adatgyűjtéssel, elemzéssel és jelentésekkel kívánják elérni, amely egy időbeli trendet is kialakít [15]. Az Európai Betegség megelőzési és Járványvédelmi Szervezet (ECDC), az Európai Gyógyszerügynökséggel (EMA) és az EFSA, rendszeresen készít riportokat az AMR tekintetében [16–18]. Az állatokban történő monitorozás baromfi esetén minden páros évben történik a kommenzalista *E. coli* tekintetében, a vizsgálat a kiterjedt spektrumú β -laktamáz, az *ampC* gén jelenlétének és a karbapenemáz termelés monitorozásának szükségességét írja elő. A vizsgálatokhoz pedig a mikrohígításos módszereket, az eredmények értelmezéséhez pedig az Európai Antimikrobiális érzékenységi Vizsgálati Bizottság (EUCAST) epidemiológiai határértékeit (ECOFF) írják elő [19].

Kulcsfontosságú állatorvosi vonalon a klinikai megbetegedésekből származó izolátumok AMR adatainak harmonizációja. Egyes programok (VetPath, ComPath és MycoPath) az Európai Állategészségügyi Tanulmány Központ (CEESA) kezelése alatt, gyógyszergyártó cégekkel konzorciumban működve harmonizálják az élelmiszertermelő és társállatokból származó AMR adatokat, azonban ez még nem ad teljes európai egységes képet [20]. Európa-szerte az egyes országok saját felügyeleti rendszert dolgoztak ki az AMR monitorozására, így Csehországban [21], Dániában [22], Finnországban [23],

Franciaországban [24], Németországban [25], Írországon [26], Norvégiában [27], Svédországban [28] és az Egyesült Királyságban [29] is működik ilyen rendszer.

Az *E. coli* mellett a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) esetén is globális állat- és közegészségügyi problémát okoz a széles körben elterjedt antimikrobiális rezisztencia [30–32]. Számos tanulmány beszámolt a meticillin-rezisztens *S. aureus* (MRSA) zoonotikus átviteléről élelmiszertermelő állatokról emberre [30,32–34], amely törzseket egészséges és beteg baromfifélékből is kimutatták néhány esetben [35,36]. Az állati fertőzések nem csak az állategészségügyben okoznak problémát, hanem az állatok általi emberre történő átvitelben is szerepet játszanak [37]. Míg az emberi *S. aureus* hordozás 20-30% körüli, addig ez az érték baromfifélék esetén 90% [38,39]. Az MRSA okozta fertőzések aránya az 1980-as évek végétől 2000-ig világszerte jelentősen megnőtt [31], az emberi fertőzések epidemiológiai besorolása pedig vagy az egészségügyi ellátással összefüggő vagy a közösségi fertőzéssel összefüggő csoportba sorolhatók [40].

Az *Enterococcus* fajok feltörekvő jelentőséggel bíró fertőzést okozó patogének mind a humán- és állategészségügyben [41], lehetséges vektorai a rezisztencia gének terjesztésének. Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ szerint az *Enterococcus faecalis* okozta fertőzés számos európai országban okoz klinikai problémát, különösen az egyre emelkedő aminoglikozid és vankomicin rezisztencia miatt [42–44], sőt a 20. század második felében Európában a széles körben takarmánykiegészítőként használt avoparcin elősegítette a glikopeptid antibiotikumokkal szemben rezisztens törzsek szelektálódását, ezért európai felhasználását 1997-ben betiltották [41,45].

A *Salmonella* fajok okozta fertőzés globális közegészségügyi jelentőséggel bíró élelmiszereredetű megbetegedés, amely világszerte több ezer halálesetért felel [46–50]. A *Salmonella* fajok körében elterjedt AMR hozzájárul az emberi halálesetek számának növekedéséhez, az 1990-es évek végén és a 2000-es évek elején számos multirezisztens (MDR) törzs megjelenését írták le, mind a háziállatok, vadon élő állatok és emberek esetén [51–55]. A velük szembeni kezeléseknél klinikailag fontos fluorokinolon és harmadik generációs cefalosporin rezisztencia globális problémává vált [53,56–58]. Egy 2010-es tanulmány szerint a nem tífuszos *Salmonella* okozta fertőzésekhez kapcsolódó megbetegedések száma világszerte 94 millió, amely 155 000 ember halálát okozza [59]. Ebből az esetszámból 80,3 millió fertőződés köthető élelmiszerhez [52].

A *Clostridium perfringens* pulykák esetén az elhalásos bélgyulladás kialakításában vesz részt, hasonlóan a csirkékhez [60,61], ezen kívül az „A” típus által okozott cellulitis gazdaságilag feltörekvő betegség az Egyesült Államokban [62,63], 2011-ben a feldolgozóüzemekben a leggyakoribb pulykahús kobzási ok a cellulitis okozta elváltozás volt [64]. A *Clostridium perfringens* A típusa által termelt enterotoxin okozta ételismiszer eredetű megbetegedés az USA második leggyakoribb baktérium okozta fertőzése, amelynek következtében évente közel 1 millióan betegszennnek meg, ami nettó 382 millió USD veszteséget okoz [65–67].

Az antimikrobiális rezisztencia jelenleg az egyik legnagyobb veszély, ami a közegészségügyet fenyegeti. A rezisztencia kialakulása és terjedése ellehetetleníti bizonyos kulcsfontosságú gyógyszerek használatát, ezzel kiszolgáltatva az emberiséget a kórokozónak [68]. Az AMR emberiségre gyakorolt egészségügyi és gazdasági negatív hatását pontosan felbecsülni igencsak nagy kihívás, hiszen a végeredmény függ a perspektívától, a felhasznált adatok részletességétől és mennyiségétől. Egy 2015-ben íródott cikk szerint Európában évente legalább 400 000 embert fertőz meg rezisztens kórokozó, amelyből legalább 25 000 ember hal bele a fertőzésbe [69]. A gazdasági oldalt tekintve úgy becsülték, hogy Európában évente 1,5 milliárd eurós gazdasági terhet jelent az AMR, amelyből 900 millió euró a kórházi költségeknek felel meg [69].

Egy tanulmányban 2009 és 2012 között vágóhídon levágott állatokból izolált *E. coli* törzsek rezisztenciaértékeit vizsgálva arra jutottak, hogy a pulykákból származó törzsek jellemzően magasabb rezisztenciaértékekkel bírnak, mint az egyéb állatokból származóak. A tanulmány szerint a rezisztencia kialakulása egy többváltozós jelenség, ami nem kizárólagosan az antibiotikum-felhasználástól függ [70]. Egy 2016-os kutatás során azt állapították meg, hogy pulykák esetében az antimikrobiális szerekkel szembeni rezisztencia előfordulási gyakorisága ugyanolyan nagyságrendű, mint brojlercsirkénél, [71] de mivel a pulykákat jelentősen hosszabb ideig nevelik és intenzívebb törődést, összetettebb munkamódszereket is igényelnek, így jóval nagyobb esély van az ott dolgozó emberek rezisztens baktériumokkal való fertőződésére [72].

2.2. A pulyka, mint gazdasági haszonállat szerepe

A házityúk mellett a pulyka is egy fontos baromfiféle, amelyet Kanadában húzáért és étkezési tojásáért is tenyésztnek. A csirkékhez hasonlóan a pulykák is hordoznak antibiotikumokra rezisztens baktériumokat [73,74]. A pulykahús az egész világon kedvelt

húsféle, íze, alacsony zsírtartalma és magas értékes fehérjetartalma miatt. A pulykák nevelése azonban nem egyszerű, különösen a kezdeti életszakaszban, hiszen kimagasló környezeti, valamint tápanyagigényük van. Számos fertőző betegségre fogékonyak, különösen elsődleges és másodlagos bakteriális fertőzésekre [64,75].

A pulykahús 2016-ban 9%-os növekedést mutatott, ami éves szinten több, mint 6 millió tonnában mutatkozott meg, ennek értéke több, mint 13 milliárd dollár volt. A becslések szerint 2025-re a kibocsátás 6,7 millió tonnára fog nőni. A pulykahústermelésben 2,7 millió tonna révén világelső az USA (43%), a pulykahúsfogyasztása 2519 ezer tonnával (41%), az exportja pedig 216 ezer tonnával vezető helyen áll. Mexikónak (157 ezer tonna) és Németországnak (117 ezer tonna) pedig a legnagyobb az import igénye [76].

Magyarországnak 2022-ben 2 519 000 volt a záró pulykaállománya [77]. Pulykahús fogyasztásunk csúcsidőszaka 2004-ben volt, 7-7,5 kg/fő/év mennyiséggel. Ez 2022-re 3-3,5 kg/fő/év mennyiségre esett vissza. Idehaza 7,5-8,5 millió pulykát állítunk elő, a kb. 90 ezer tonna állatot feldolgozó hazai ipar során 65-70 ezer tonna pulykaterméket állít elő. A fogyasztói igény 30-35 ezer tonna, így jelentős mennyiségű terméket exportálunk [78].

2.3. A pulyka és pulykahús rezisztencia terjesztésében betöltött szerepe

A pulyka fontos élelmiszertermelő állat, amelyet húzáért és tenyészállatként keltetőtojás előállítás céljából tartanak. A pulykahús a negyedik leggyakrabban fogyasztott húsféle Kanadában, a világon pedig a második helyen áll [79]. Kanadában és az USA-ban a pulykahús fogyasztással számos összefüggésbe hozható járványkitörést írtak le, amelyek a *Salmonella enterica* szerovariánsaihoz voltak köthetőek, úgy, mint a Reading [80,81], Schwarzengrund [82], Heidelberg [83,84] és Hadar [85]. Európai vizsgálatok során számos esetben kimutatták az MRSA jelenlétét pulyka gazdaságok és vágóhidak esetén [86–88], ami aggodalomra ad okot, hogy humán MRSA törzseket is izoláltak baromfihúsból [89,90], ami nem megfelelő higiéniai környezetre utal a vágás és a húsfeldolgozás során [91]. Pulykahúshoz köthető MDR *S. enterica* okozta járványkitörés történt 2017-2020 között Kanadában, valamint 2017-2019 között az USA-ban [80,81]. Kanadában egy integrált antimikrobiális rezisztenciát figyelő rendszert (CIPARS) hoztak létre, amely a pulyka eredetű *Campylobacter*, *E. coli* és *S. enterica* izolátumoknak legalább egy antimikrobiális csoporttal szembeni rezisztenciájáról számolt be [92]. Ezek között a WHO és a Health Canada által is kritikusan fontos antibiotikumokkal szemben is rezisztens törzsek is előfordultak [93,94]. A CIPARS arról számolt be, hogy a baromfiféléken belül a

brojlercsirkék és pulykák között különbség figyelhető meg az egyes baktériumtörzsek AMR profilja között [92]. Ennek gyakorlati jelentősége, hogy a baromfifélék egységes AMR profilja és a brojlercsirkék AMR profilja sem extrapolálható pulykára.

A 2013/652/EU bizottsági határozata szerint az AMR-t 2019-2020-ban a legfontosabb élelmiszertermelő állatokból vágás során vett vakbél tartalomából izolált *E. coli* alapján monitorozták. A brojlercsirke és -pulyka izolátumok vizsgálatára 2020-ban került sor, amely során monitorozták az ESBL, *ampC* gént és karbapenemáz termelésért felelős géneket tartalmazó törzsek gyakoriságát. Összesen az EU 27 tagállama és 5 nem tagállam szolgáltatott adatokat. Baromfiféléknél a ciprofloxacinnal és nalidixsavval szemben a rezisztencia gyakori volt. Nagyon magas volt a brojlercsirkékben és kiemelt volt a pulykáknál; klóramfenikolnál, gentamicinnél szintén kritikus értékekről számoltak be. A kolisztin rezisztencia alig volt kimutatható, azonban a fluorokinolonokkal szemben nagyon magas volt (brojlercsirkékben ciprofloxacinnal 60,7%-os, nalidixsavval 51,8%-os; pulykáknál pedig 33,5%-os és 22,9%-os) a rezisztencia. Cefotaxim, ceftazidim esetén csirkéknél 0,5%-ban és 0,4%-ban, pulykáknál 1,4%-ban és 1,0%-ban írtak le rezisztenciát. Brojlercsirkékben az ESBL jelenléte 1%-os, az *ampC* génhordozás 0,3%-os; pulykáknál pedig 1%-os és 0,4%-ot értéket mutatott. Az MDR izolátumok aránya brojlercsirkéknél 38,7%, pulykáknál 41% volt [19].

2.4. A vizsgált baktériumfajok jelentősége

A *S. aureus* a nemzetség legjelentősebb patogén faja, a nemzetség többi tagjához képest sokkal jelentősebb koaguláz termeléssel bír, amelynek szerepe a szérumban található fibrinogén fibrinné alakítása, ezáltal az alvadást elősegítve [95]. A kórokozó számos állati megbetegedésben szerepet játszik, amelynek jelentős közegészségügyi hatása van és a mezőgazdaságra is hatást gyakorol [38]. A baromfifélékhez kapcsolódó klonális komplex vonallánca az ST385 szekvencia [31,96,97], a meticillinre érzékeny törzsek ember és baromfi esetén az ST5 izolátumok, míg az MRSA törzsek CC398 genomjának elemzése feltárta, hogy ezek a klonális komplexek az állatok esetén emberi eredetű ősi populációkból származnak [98–100]. A *S. aureus* okozta fertőzés a baromfifélék bakteriális fertőzéseinek vezető oktana [38], amely elsősorban szepszis, ízületi gyulladást, bőr alatti tályogokat és gangrénás bőrgyulladást, valamint szepszist okoz [101]. A baromfiiparban betegséget okozó staphylococcusok túlnyomó többsége a CC5 klonális komplexbe tartozik [99,101]. Az állatok rezervoárként funkcionálhatnak az ún. állatállományokhoz köthető (LA) MRSA törzsek fenntartásában, amelyek közül az LA-CC398 klonális komplexbe tartozó törzsek

ellenállnak a β -laktámoknak, a makrolidoknak, a linkóزامidoknak, a sztreptograminoknak, a tetraciklineknek és részben rezisztenciát mutatnak fluorokinolonokra nézve [31].

Az *Enterococcus* fajok Gram-pozitív fakultatív anaerob baktériumok, amelyek kommenzalista módon találhatók meg a gyomor-béltraktusban, beleértve nem csak az állatokat, hanem az embert is, valamint a vízben és az élelmiszerekben is kimutathatók [102,103]. Olyan opportunisták kórokozók, amelyek esetén gyakori rezisztencia figyelhető meg bizonyos antibiotikumokkal szemben. Különösen nagy a jelentősége a humán infekcióknak, amely során endocarditis, bakterémia, húgyúti fertőzések, sebfertőzések, felülfertőződések figyelhetők meg [104,105]. Különösen nagy jelentősége van az antibiotikum használat okozta szelekciós nyomásnak és a horizontális géntranszfer útján az állat-ember közötti rezisztens törzsek terjedésének [106]. A *Staphylococcus* fajok után a második helyen állnak a vezető nosokomiális fertőzések sorában, az erre visszavezethető halálozási arány a humán egészségügyben 23%-os [107]. A nemzetség több, mint 50 fajból áll, ezek közül az *Enterococcus faecalis* és *Enterococcus faecium* az emberi-állati bélmikrobióta leggyakoribb alkotója [103], valamint a humán kórházi fertőzések 80%-ért felel [108].

A *Salmonella* fajok Gram-negatív, pálcika alakú, fakultatív anaerob baktériumok. Három nagy fajba sorolhatók, *Salmonella enterica*, *Salmonella subterranean* és *Salmonella bongori*. Ezek szerovariánsainak a száma eléri a 2600-at, amelyek nem csak állati, hanem emberi megbetegedéseket is képesek okozni [109,110]. A *Salmonella* fertőzés rezervoárjait képezik a hús, a tojás, a trágya és az annak felhasználásával termesztett mezőgazdasági termékek [111]. A baktériumfaj első leírása Eberth nevéhez fűződik, aki a 19. században izolált egy emberi tífuszért felelős törzset [112], elnevezését Dr. Daniel Elmer Salmon amerikai patológus után kapta [113]. Az egyes szerotípusok közül barofifélékben a *S. Typhimurium* és a *S. Enteritidis* gastroenteritist, szeptikémiát, lázat; a *S. Derby* és a *S. Gallinarum* gastroenteritist és szepszist okoz [114]. Mindenütt jelen vannak, a száraz környezettől a vízig és több naptól akár hónapokig képesek túlélni. A legtöbb esetben háziállatainkban szubklinikai fertőzést okoznak, az állatok tünetmentes hordozók lehetnek, háziatyúk esetén pedig kimutatták az akár 22 héten keresztül hordozást is [115].

Az *Escherichia coli* (*E. coli*) baktériumnak négy filogenetikai csoportja van (A, B1, B2, D) sorolhatók [116,117], amelyek közül az A és B1 filogenetikai csoport általában multirezisztenciával összefüggő törzseket tartalmaz, amelyek az AMR állatok, környezet és

emberek közötti potenciális átvitelében játszhatnak szerepet [118], azonban vannak olyan átfogó tanulmányok, amelyek nem tudnak egyértelmű összefüggést kimutatni a filogenetikai csoportok és a multirezisztencia között [119,120]. Az A és B1 csoportba tartozó izolátumokat kimutatták emberekből és baromfifélékből egyaránt [121], a B2 és D csoportba tartozókat pedig elsősorban extraintesztinális kórokozóként izolálják emberekből és madaraktól [121,122]. Az állati eredetű élelmiszerek *E. coli* baktériummal való szennyeződése leggyakrabban a vágás során történő feldolgozás lépései során következik be (pl. zsigerelés), ezek a törzsek gyakran hordoznak antimikrobiális rezisztencia géneket és akár shiga-toxin termelő *E. coli* (STEC) vonalak is lehetnek [123,124]. Egy átfogó vágóhídi vizsgálat során pulykahús esetén a mintákból izolált törzsek 66,7%-a A, 16,7%-a B1 és 16,7%-a D csoportba tartozott [125].

A Clostridium perfringens Gram-pozitív, anaerob spórát képező mikroba, amely nem csak állati, hanem emberi megbetegedést is okozhat, valamint jelen van a szennyvizekben, porban, levegőben és az egészséges emberi, állati bélcsatornában is [126]. Optimális környezeti paraméterek mellett osztódási ideje 10 percnél is rövidebb lehet [127]. Rendkívüli virulenciájához hozzájárul, hogy több, mint 20-féle toxin és hidrolitikus enzim termelésére képes [128,129]. Toxintípusai közül az A, C és F típusok fordulnak elő emberi fertőzésekben, a B, D, E és G típusoknak pedig az állatgyógyászatban van nagy jelentőségük [128,130].

2.5. A vizsgált hatóanyagok rövid áttekintése

Az amoxicillin egy béta-laktám antibiotikum, amely időfüggő baktericid hatásmóddal fejti ki hatását [131], hatékony Gram-negatív fertőzések, így a baromfifélékben gondot jelentő *E. coli* okozta légzsákgyulladás és baromfikolera kezelésére [132]. A terápia esetén a kezelési időnek az adagolás gyakoriságának legalább 40-60%-ban meg kell haladnia a minimális gátló koncentráció (MIC) értéket, tehát a $T > MIC$ kell, hogy érvényesüljön [133,134]. A béta-laktamáz inhibitor klavulánsav maximális határérték (MRL) meghatározás hiányában baromfifélékre nincs engedélyezve [135]. A ceftriaxon egy 3. generációs cefalosporin, amely kiváló hatékonyságot mutat Gram-negatív baktériumok okozta fertőzések során, de csak parenterálisan adható. A csoportból csak a ceftiofur volt baromfifélékre engedélyezve bizonyos országokban, amelyet tojásba oltva használtak, bizonyos országokban naposcsibékben alkalmazták. Ezt az indikációt 2012-ben tiltották be az USA-ban [136], amit egyéb országok is követték, ez pedig a ceftiofur rezisztens *E. coli* törzsek számának csökkenéséhez vezetett [137–139]. Az imipenem széles

hatásspektrummal rendelkező karbapenem, amelyet multirezisztens fertőzések kezelésében alkalmaznak kizárólag a emberi egészségügyben [140]. MRL érték hiányában tilos használni az élelmiszertermelő állatokban [141].

A neomicin egy aminoglikozid hatóanyag, amely poláris bázikus vegyület, ezért szájon át esetén rosszul szívódik fel, hatása így helyi a bélfertőzésekben, elsősorban a colibacillosis kezelésére alkalmas hatóanyag [142]. A spektinomycin szintén egy aminoglikozid hatóanyag, szerkezetéből eredően bakteriosztatikus hatásmódú aminociklitol, ivóvízben használható kismértékű biológiai hasznosulása miatt, alkalmas *E. coli* fertőzések lokális kezelésére [143,144].

A doxiciklin egy 30S riboszómális alegység fehérjeszintézis gátlóként ható tetraciklin, hatásmódját tekintve bakteriosztatikus. Adagolása során a hatóanyag összmenyisége a szervezetben egy 24 órás kezelési időt nézve (AUC_{0-24}), valamint a baktérium MIC értékével kiszámolt hányadosának nagyobbak kell lennie 30-40-nél. Hatékony egysejtű paraziták, intracelluláris mikroorganizmusok ellen is, így *Mycoplasma* vagy *Chlamydia* okozta fertőzések kezelésében is igénybe vehető [145,146]. A tetraciklinek több évtizedig gyakran használt hozamfokozó és kezelésben alkalmazott antibiotikumok voltak a baromfiágazatban. Kiemelkedő a legelő területeken és mezőgazdasági földeken a tárgyával és vizelet formájában, valamint a természetes vizekbe jutó terhelésük, ami szelekciósan nyomást fejt ki az ellenálló baktérium környezeti terjedésére [147–149].

A fenikolok közé tartozó florfenikol a klóramfenikol származéka, ami széles spektrummal rendelkező, bakteriosztatikus hatásmódú 50S riboszómális alegység fehérjeszintézis gátló hatóanyag. Baromfifélék légúti fertőzéseiben, ivóvízben alkalmazható hatóanyag, főként *E. coli* és *Pasteurella* spp. esetén hatékony [136].

A makrolid csoport tagját képező tilozin bakteriosztatikus hatásmódú hatóanyag, a lúgos közeg növeli antibakteriális hatékonyságát. Dozírozása akkor megfelelő, ha az összmenyisége egy 24 órás kezelési időre tekintve (AUC_{0-24}), valamint a MIC érték alapján számolt hányadosa nagyobb 25-35-nél [150,151]. Hatékony a tojótűk *Mycoplasma* spp. okozta fertőzéseinek kezelésében [152], valamint hatékony lehet még az elhalásos bélgyulladás kezelésében [153].

A pleuromutilinek közé tartozó tiamulin kiemelkedő *Mycoplasma* fajok okozta fertőzés és spirochéták okozta bélfertőzés kezelésében [154–156]. Tilos őket ionofor antibiotikumokkal kombinálni, mert a tiamulin CYP3A enzim gátlóként az ionofor

antibiotikumok metabolizmusát csökkenti, így az alacsony terápiás indexe következtében könnyen toxikus lehet, ami mérgezéses tünetekhez okoz, jelentős gazdasági veszteségekhez vezet [157,158]. A linkomicin a linkóزامidok közül az egyetlen baromfifélékben engedélyezett hatóanyag, elsősorban a *Clostridium perfringens* okozta elhalásos bélgyulladás kezelésében alkalmazzák [153].

Az enrofloxacin egy fluorokinolon hatóanyag, amely a baromfifélékre engedélyezett hatékony antimikrobiális szer. Hatásmódja koncentrációfüggő baktericid, a bakteriális DNS replikáció és transzkripció gátlása révén. Hatékonysága kiemelt az *E. coli*, a *Mycoplasma* és a *Pasteurella* fajok okozta fertőzés kezelésében. Adagolása során figyelni kell, hogy a szervezetben található összemennyisége 24 órás kezelési időben (AUC_{0-24}), valamint a MIC érték hányadosa során legalább 125, ha a szövetben nézzük a maximális hatóanyag-koncentrációnak (C_{max}) és a MIC hányadosát, akkor 8-10 körüli értéket érje el [131,133,134]. A velük szemben gyorsan kialakuló rezisztencia terjedése is kifejezett, így jelentős mértékben csökkenteni kell a jövőben felhasználásukat [159].

A polimixinek közé tartozó kolisztin (polimixin E), pozitív töltéssel rendelkező polipeptid, amely a Gram-negatív kórokozók külső membrán lipopoliszacharid rétegében található lipid A negatív töltéssel rendelkező foszfátsoporthoz kötődik és reakcióba lép, ami destabilizálja a sejtmembránt, ennek következtében a sejt lízisét okozva [160]. Az élelmiszertermelőkben a baromfiágazat esetén a rezisztencia egyre szélesebb körben terjed vele szemben [161,162]. Elsősorban a Gram-negatív baktériumok okozta fertőzések kezelésében hatékony az alkalmazása [163].

A potenciált szulfonamidok szulfonamid és diaminopirimidin szinergizmusa révén használt kombinációs partnerek. Mindketten a folsavszintézis más-más pontján történő gátlás révén fejtik ki hatásukat. Külön-külön bakteriosztatikusan hatnak, közösen adva időfüggő baktericid hatásmóddal hatnak. Baromfifélékben mellékhatásként jelentkezhethosszútávú alkalmazásuk esetén a csontvelő-szuppresszió, a thrombocytopenia, ezen kívül a limfoid- és immunrendszer depresszióját is okozhatják [164,165].

3. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásunkkal célul tűztük ki, hogy hazánkban országosan, valamint közigazgatás szempontjából hazánk hét régiójára lebontva (Észak-Magyarország, Észak-Alföld, Dél-Alföld, Pest, Közép-Dunántúl, Nyugat-Dunántúl, Dél-Dunántúl) felmérjük a köz- és állategészségügy szempontjából fontosabb pulykákból izolált kommenzalista mikroorganizmusok (*E. coli*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp.), valamint *Clostridium perfringens* izolált törzsek meghatározott hatóanyagokkal szembeni rezisztencia gyakoriságát. Ezen kívül második pilléreként összehasonlítjuk eredményeinket klinikai esetekből izolált pulyka eredetű *Escherichia coli* törzsek rezisztencia gyakoriságával, harmadik pilléreként pedig humán izolátumok rezisztencia gyakoriságával állítjuk párhuzamba eredményeinket.

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1. A minták és a humán adatok eredete

A mintákat 2022. februárja és 2023. júniusa között vontuk be a vizsgálatba. A minták legnagyobb hányada egészséges állatokból izolált törzs volt. A klinikai megfigyelésekből származó minták izolálását a Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal Állategészségügyi Diagnosztikai Igazgatósága végezte. A humán érzékenységi adatok esetén a Nemzeti Népegészségügyi Központtal működtünk együtt.

A mintákat egyedileg jelöltük és feljegyeztük a velük kapcsolatos adatokat. Ezek az állatfaj (pulyka), szerv (kommenzalista: légcső vagy kloáka; klinikai izolátum: agykamra, bélsárból, bőralatti kötőszövetből, csontvelőből, ízületből, légzsákból, májból, petevezetőből, szívburokból, tüdőből), valamint, hogy milyen közigazgatási egységből származtak, a kommenzalisták esetén a hasznosítási típusról, életkorról, az állományok nagyságáról gyűjtöttünk adatokat.

4.2. A törzsek azonosítása

A kommenzalisták esetében nagylétszámú állattartó telepenként 15 db légcső és 15 db kloáka tampon mintát vettünk Amies-típusú (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország), pálcás mintavevővel.

A *Staphylococcus* baktériumok izolálásához CHROMagar™ *Staph. aureus* (Chebio Fejlesztő Kft., Budapest, Magyarország), *E. coli*-nélk ChromoBio® Coliform (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország) alkalmaztunk. Az *Enterococcus* fajokhoz m-Enterococcus modified Agart (Merck KGaA, Darmstadt, Németország) használtunk. *Salmonella* dúsításra Rappaport-Vassiliadis levest (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország) alkalmaztunk, ezt kellett inkubálni 18-24 órán keresztül 41 °C-on, végül ChromoBio® *Salmonella* táptalajra (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország) szélesztreni. *Clostridium perfringens* baktériumokat CHROMagar™ *C. perfringens* (Chebio Fejlesztő Kft., Budapest, Magyarország) szelektív agar segítségével izoláltunk, anaerob tenyésztésükhöz BD GasPak™ rendszert (VWR International Kft., Debrecen, Magyarország) alkalmazásával történt meg.

Végül az izolált telepeket Tripton-szója agarra (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország) oltottuk át és újabb 18-24 órás 41 °C-on történő inkubálást követően mind a kommenzalista baktériumtörzseket és az agaron izolált klinikai eredetű színtenyészeteket Microbank™ rendszerben (Pro-Lab Diagnostics, Richmond Hill, Kanada) fagyasztottuk le -80 °C-on felhasználásig.

4.3. A hatóanyag törzsoldatok elkészítése

A hatóanyagok törzsoldatainak elkészítése során a Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ajánlásait vettük figyelembe (Merck KGaA, Darmstadt, Németország) [166]. Az amoxicillint és amoxicillin-klavulánsavat (2:1 arányban) foszfát pufferoldatban oldottuk fel (pH 7,2, 0,01 mol/L), míg az imipenem esetében pH 6, 0,1 mol/L pufferoldatot használtunk. A ceftriaxon, doxiciklin, spektinomycin, neomicin, kolisztin, tiamulin, tilozin, linkomicin és vankomicin desztillált vízben került feloldásra. A szulfonamid készítése során (szulfametoxazol és trimetoprim 20:1 arányban) a szulfametoxazolt forró vízben oldottuk fel, néhány csepp 2,5 mol/L NaOH hozzáadásával, míg a trimetoprimet 0,05 mol/L HCl és desztillált víz keverékében oldottuk fel. Az enrofloxacin desztillált vízben, néhány csepp 1 mol/L NaOH-oldattal oldottuk fel. A florfenikolt pár csepp 95%-os etanol és desztillált víz segítségével oldottuk fel. A vizsgálatokhoz minden hatóanyagból 1024 µg/ml koncentrációjú törzsoldatot készítettünk, melyet a gyártó által megadott tisztasági értékek figyelembevételével korrigáltunk.

4.4. A minimális gátló koncentráció meghatározása

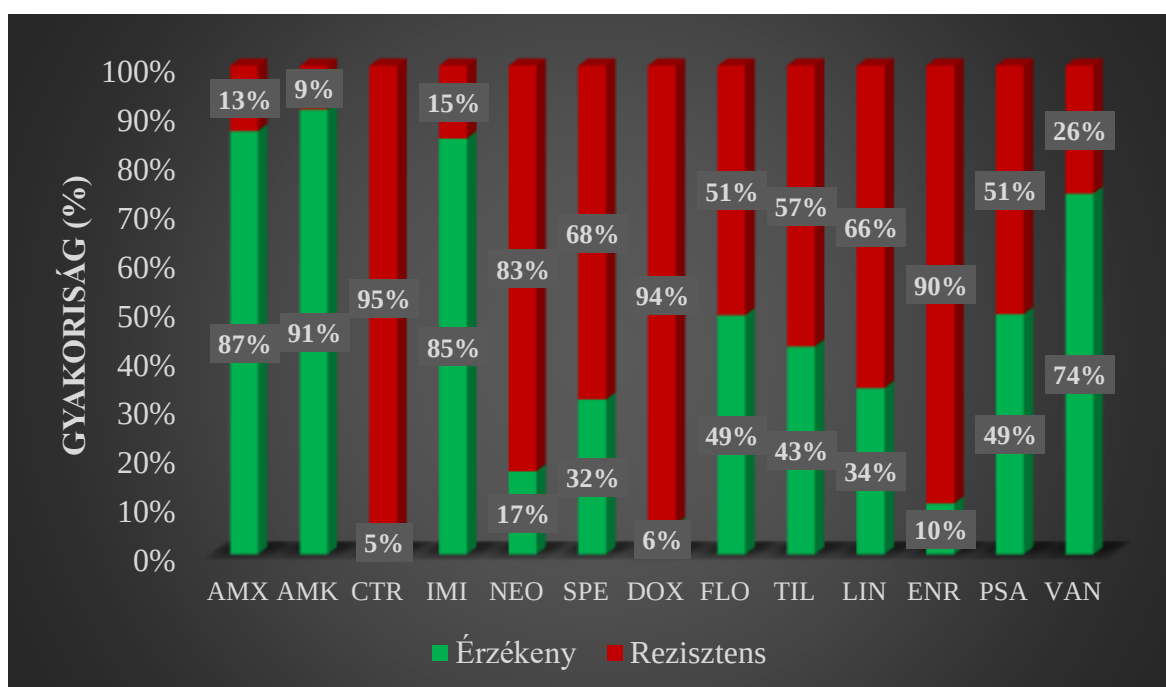
Az érzékenységet MIC érték meghatározással vizsgáltuk, a CLSI előírásai szerint [166], a töréspontokban a CLSI és az EUCAST irányelveit vettük alapul.

A -80 °C-on tárolt baktériumtörzseket a vizsgálatot megelőző napon 3 ml Müller-Hinton levesbe (MHB) helyeztük, majd 18-24 órán át 37 °C-on inkubáltuk. A kísérleteket 96 lyukú mikrotiter lemezek (VWR International, LLC., Debrecen, Magyarország) alkalmazásával néztük. A munkalemezek az első oszlop kivételével minden lemezrész 90 µl MHB-vel töltöttük meg. Ezt követően a hatóanyag törzsoldatok feles hígítását MHB levessel végeztük, így a kettes alapú hígítási sort 512 µg/ml koncentrációval kezdtük. A hígítási sor egy második lemezen folytatódott, amely lehetővé tette a „teljes range” vizsgálat elvégzését (512-0,0009 µg/ml). A hígított oldatból 180 µl-t mértünk a munkalemezek első oszlopába, majd kettes alapú hígítási sort készítettünk belőle. A második munkalemez 10. oszlopa után a felesleget pipettahegyestől eltávolítottuk, így minden oszlopban 90 µl oldat volt.

Egy segédlemezen 0,5 McFarland értékre előkészítettük a baktériumszuspenziót. Ehhez 240 µl Müller-Hinton levest (MHB) mértünk be, amihez 10 µl baktériumszuspenziót mértünk. Végül ezt a kész munkalemezekre mértük, a 11. oszlopától kezdve minden lyukba 10 µl baktériumszuspenziót mérve visszafelé haladva. A 11. oszlop pozitív kontrollként működött (baktériumszuspenziót és MHB), míg a 12. oszlop negatív kontrollként (MHB) funkcionált.

5. EREDMÉNYEK

Összesen 1338 db, pulykából származó baktériumtörzs érzékenységi vizsgálatát végeztük el és 19 908 db MIC-értéket határoztunk meg. Ezek közül 70 db törzs klinikai esetekből, azaz elhullott állatokból izolált baktérium volt. A maradék 1268 db törzs kommenzalista volt, 470 *Enterococcus*, 470 *E. coli*, 166 db *Staphylococcus* és 162 *Clostridium perfringens* megoszlás szerint.



AMX-amoxicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav (4:1 arányban); CTR-ceftriaxon; IMI-imipenem; NEO-neomicin; SPE-spektinomycin; DOX-doxiciklin; FLO-florfenikol; TIL-tilozin; LIN-linkomicin; ENR-enrofloxacin; PSA-potenciált szulfonamid (szulfametoxazol, trimetoprim 20:1 arányban), VAN-vankomicin

1. ábra Pulykaállományokból izolált *Enterococcus* törzsek (n=470) érzékenységi vizsgálatának eredményei.

Az *Enterococcus* fajok országos érzékenységi profilját az **1. ábra** foglalja össze. A törzsek kiváló érzékenységet mutatnak amoxicillin (87%), amoxicillin-klavulánsav (91%), imipenem (85%) hatóanyagokra és elfogadható mértékű az érzékenység vankomicinre (74%) nézve. Az *Enterococcus* törzsek eredendően rezisztensek cefalosporinokra, amit jól tükröz a ceftriaxon vizsgálata során kapott 95%-os rezisztencia érték. A kritikusan fontos fluorokinolon hatóanyagok második generációjáig általában magas rezisztenciával rendelkeznek az *Enterococcus* fajok, ahogy azt enrofloxacin esetén (90%) tapasztaltuk. A baromfiféléknél túlhasznált hatóanyagcsoportok esetén magas volt a rezisztencia, úgy, mint doxiciklin (94%), neomicin (83%) és potenciált szulfonamid (51%).

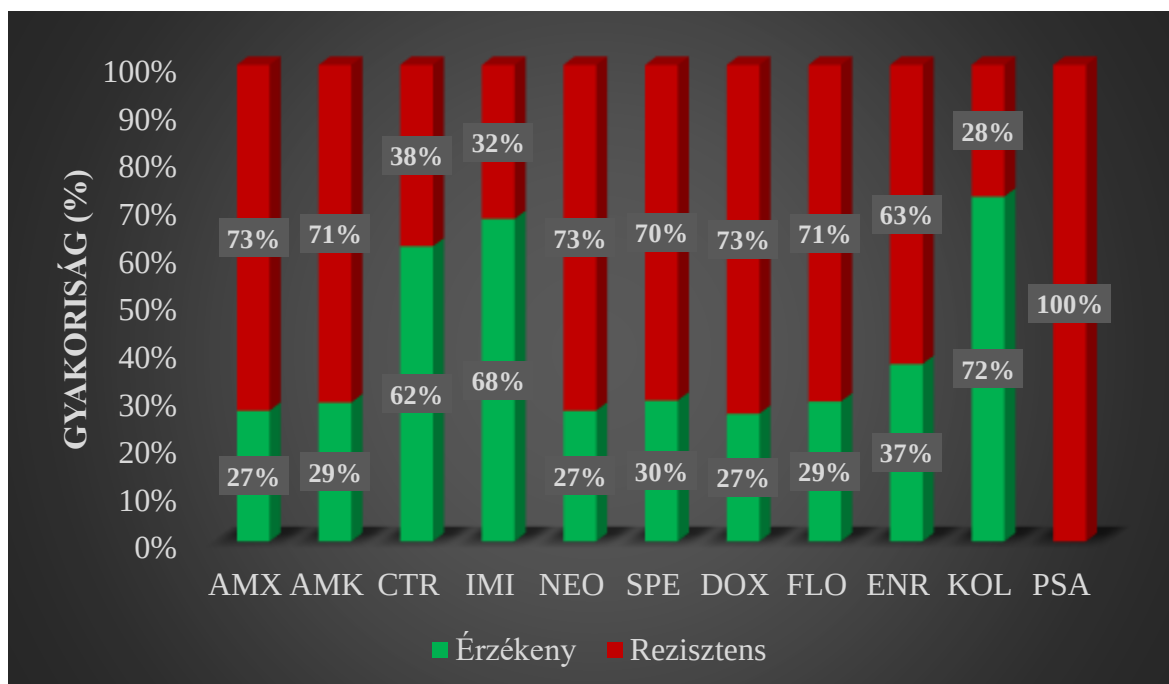
1. táblázat Az *Enterococcus* spp. érzékenység vizsgálatának eredményei regionális bontásban

Régió		AMX	AMK	CFT	IMI	NEO	SPE	DOX	FLO	TIL	LIN	ENR	PSA	VAN
Észak-Alföld (n=61)	Érzékeny	93%	93%	3%	90%	18%	18%	8%	46%	67%	46%	10%	57%	87%
	Rezisztens	7%	7%	97%	10%	82%	82%	92%	54%	33%	54%	90%	43%	13%
Dél-Alföld (n=74)	Érzékeny	72%	84%	7%	77%	27%	24%	9%	43%	43%	38%	24%	57%	59%
	Rezisztens	28%	16%	93%	23%	73%	76%	91%	57%	57%	62%	76%	43%	41%
Közép-Magyarország (n=83)	Érzékeny	94%	95%	2%	67%	4%	30%	0%	36%	42%	18%	5%	31%	71%
	Rezisztens	6%	5%	98%	33%	96%	70%	100%	64%	58%	82%	95%	69%	29%
Nyugat-Dunántúl (n=74)	Érzékeny	88%	89%	1%	92%	11%	47%	19%	51%	20%	50%	1%	50%	84%
	Rezisztens	12%	11%	99%	8%	89%	53%	81%	49%	80%	50%	99%	50%	16%
Dél-Dunántúl (n=70)	Érzékeny	73%	84%	19%	96%	50%	76%	0%	46%	39%	30%	16%	6%	50%
	Rezisztens	27%	16%	81%	4%	50%	24%	100%	54%	61%	70%	84%	94%	50%
Észak-Magyarország (n=54)	Érzékeny	96%	98%	0%	94%	0%	0%	0%	70%	65%	43%	11%	91%	94%
	Rezisztens	4%	2%	100%	6%	100%	100%	100%	30%	35%	57%	89%	9%	6%
Közép-Dunántúl (n=54)	Érzékeny	94%	96%	0%	94%	6%	6%	6%	70%	28%	15%	6%	70%	87%
	Rezisztens	6%	4%	100%	6%	94%	94%	94%	30%	72%	85%	94%	30%	13%

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. táblázat szemlélteti *Enterococcus* fajok esetén a régiók szintjére bontott érzékenységi és rezisztencia adatokat. Amoxicillin és amoxicillin-klavulánsav esetén a dél-alföldi régióban (28%, 16%) és a dél-dunántúli régióban tapasztaltunk magasabb

rezisztenciát (27%, 16%) az országos átlaghoz képest. Imipenem esetén viszont a dél-alföldi (27%), a közép-magyarország (33%) régiókból volt a legsúlyosabb a kimutatott helyzet. Spektinomycin esetén az észak-magyarországi (100%) és a közép-dunántúli (94%) régiókban volt igen magas a rezisztencia mértéke. Florfenikolra az észak-magyarországi (70%) és közép-dunántúli (70%) régiókban voltak a legérzékenyebbek a törzsek. Enrofloxacin esetén a nyugat-dunántúli régióban volt csaknem teljes a rezisztencia (99%). Vankomicin esetén pedig az észak-magyarországi régióban (94%) volt a legjobb az érzékenység. Imipenem esetén eredményeinket fenntartásokkal kezeljük, a hatóanyag ismert stabilitási problémái miatt.



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)

2. ábra Pulykaállományokból izolált *E. coli* törzsek (n=470) rezisztenciaprofilja.

Országos szinten *E. coli* baktériumra nézve a **2. ábra** szemlélteti a rezisztencia helyzetét. A vizsgált hatóanyagok közül elfogadható mértékű az érzékenység kolisztin (72%) esetén. Az összes többi hatóanyagnál viszont igen magas rezisztencia arányokat figyeltünk meg, ami ceftriaxon esetén 38%, amoxicillin esetén 73%, amoxicillin-klavulánsav esetén 71%. Imipenem esetén a kapott eredményeket fenntartásokkal kezeljük, hiszen a szakirodalomban is leírják a hatóanyag instabilitását, és hogy nem mindig megbízhatóak a kapott eredmények. Potenciált szulfonamid esetén a rezisztencia csaknem teljes mértékű.

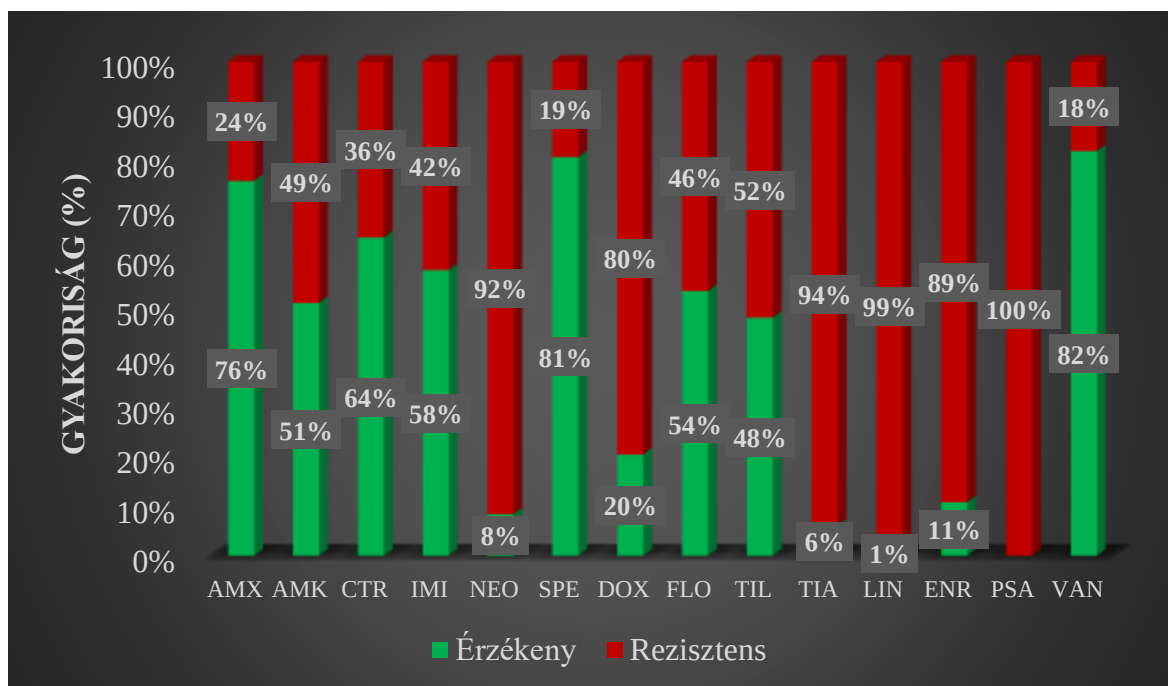
2. táblázat Az *E. coli* törzsek érzékenységi vizsgálatának eredményei regionális bontásban

Régió		AMX	AMK	CFT	IMI	NEO	SPE	DOX	FLO	ENR	KOL	PSA
Észak-Alföld (n=84)	Érzékeny	24%	20%	93%	46%	17%	15%	17%	17%	46%	70%	1%
	Rezisztens	76%	80%	7%	54%	83%	85%	83%	83%	54%	30%	99%
Dél-Alföld (n=65)	Érzékeny	11%	15%	63%	48%	22%	35%	45%	14%	40%	58%	0%
	Rezisztens	89%	85%	37%	52%	78%	65%	55%	86%	60%	42%	100%
Közép-Magyarország (n=88)	Érzékeny	15%	27%	69%	74%	53%	55%	13%	15%	15%	90%	0%
	Rezisztens	85%	73%	31%	26%	47%	45%	88%	85%	85%	10%	100%
Nyugat-Dunántúl (n=71)	Érzékeny	34%	46%	62%	82%	18%	25%	44%	39%	56%	87%	0%
	Rezisztens	66%	54%	38%	18%	82%	75%	56%	61%	44%	13%	100%
Dél-Dunántúl (n=85)	Érzékeny	61%	67%	22%	71%	48%	39%	31%	82%	34%	48%	0%
	Rezisztens	39%	33%	78%	29%	52%	61%	69%	18%	66%	52%	100%
Észak-Magyarország (n=43)	Érzékeny	19%	26%	70%	79%	0%	5%	26%	12%	47%	93%	0%
	Rezisztens	81%	74%	30%	21%	100%	95%	74%	88%	53%	7%	100%
Közép-Dunántúl (n=34)	Érzékeny	15%	18%	18%	74%	0%	6%	12%	15%	50%	88%	0%
	Rezisztens	85%	82%	82%	26%	100%	94%	88%	85%	50%	12%	100%

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

A 2. táblázat összefoglalja *E. coli* esetén az érzékenységi és rezisztencia eredményeket régiókra bontva. Amoxicillinre a dél-dunántúli régióban bizonyultak a legérzékenyebbnek a törzsek (61%), amoxicillin-klavulánsavra szintén ebben a régióban (67%) volt ez

megfigyelhető. Ceftriaxon esetén érzékenység szempontjából az észak-alföldi régió volt a legkedvezőbb (93%) és rezisztencia szempontjából a közép-dunántúli régió (82%) a legkedvezőtlenebb. Neomicin esetén a törzsek érzékenysége a közép-magyarországi régióban elérte az 53%-ot, ellenben az észak-magyarországi és közép-dunántúli régiókban 100% rezisztenciát tapasztaltunk. A florfenikol a dél-dunántúli (82%) régióban volt a leghatékonyabb. Kolisztin esetén pedig az észak-magyarországi (93%) és a közép-magyarországi (90%) régiókban figyeltük meg a legnagyobb érzékenységet. A potenciált szulfonamid gyakorlatilag hatástalan volt minden régióban.



AMX-amoxicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav (4:1 arányban); 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 20:1 arányban), VAN-vankomicin

3. ábra Pulykaállományok *Staphylococcus* törzseinek (n=166) MIC-érték meghatározását követő antibiogramja.

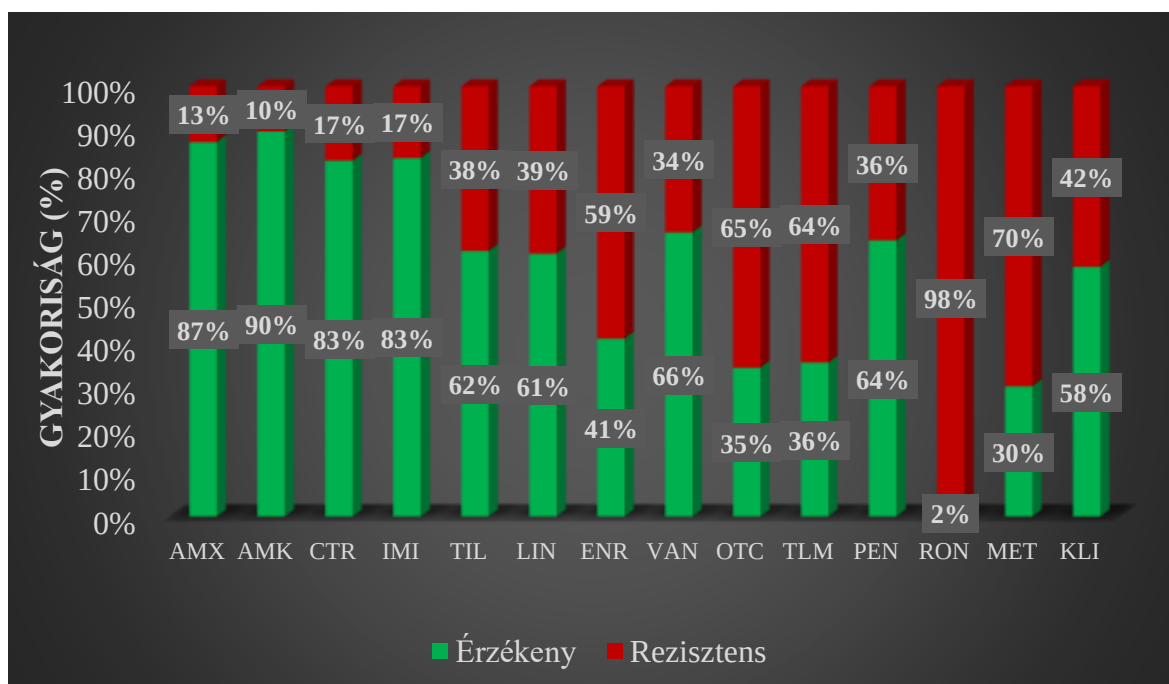
A **3. ábra** összefoglalja a kommenzalista *Staphylococcus* spp. esetén megfigyelt érzékenységi és rezisztencia eredményeket. Elfogadható mértékű az érzékenység spektinomycin esetén (81%), bár vankomicin esetén a törzsek 82%-a érzékenynek bizonyult, a 18%-os rezisztencia arány nagynak számít, így ezen törzsek esetén további vizsgálatok indokoltak. Imipenem esetén a magas rezisztencia (42%) szintén fenntartásokkal kezelendő, ami valószínűleg a korábban említett instabilitási problémára vezethető vissza. Potenciált szulfonamid esetén a rezisztencia teljes (100%) volt, és igen magas volt linkomicin (99%), tiamulin (94%) és neomicin (92%) esetén is.

3. táblázat A *Staphylococcus* törzsek érzékenységi vizsgálatának eredményei regionális bontásban

Régió		AMX	AMK	CTR	IMI	NEO	SPE	DOX	FLO	TIL	TIA	LIN	ENR	PSA	VAN
Észak-Alföld (n=41)	Érzékeny	46%	29%	85%	27%	12%	51%	29%	20%	34%	7%	0%	17%	0%	76%
	Rezisztens	54%	71%	15%	73%	88%	49%	71%	80%	66%	93%	100%	83%	100%	24%
Dél-Alföld (n=44)	Érzékeny	77%	9%	68%	39%	0%	36%	18%	66%	57%	5%	2%	0%	0%	95%
	Rezisztens	23%	91%	32%	61%	100%	64%	82%	34%	43%	95%	100%	100%	100%	5%
Közép-Magyarország (n=11)	Érzékeny	100%	73%	55%	91%	0%	45%	0%	100%	91%	0%	0%	0%	0%	100%
	Rezisztens	0%	27%	45%	9%	100%	55%	100%	0%	9%	100%	100%	100%	100%	0%
Nyugat-Dunántúl (n=16)	Érzékeny	88%	56%	56%	69%	25%	44%	31%	81%	38%	0%	0%	13%	0%	75%
	Rezisztens	13%	44%	44%	31%	75%	56%	69%	19%	63%	100%	100%	88%	100%	25%
Dél-Dunántúl (n=30)	Érzékeny	40%	20%	40%	30%	0%	60%	0%	33%	27%	0%	0%	10%	0%	63%
	Rezisztens	60%	80%	60%	70%	100%	40%	100%	67%	73%	100%	100%	90%	100%	37%
Észak-Magyarország (n=11)	Érzékeny	91%	64%	64%	73%	45%	27%	64%	82%	73%	9%	0%	9%	0%	91%
	Rezisztens	9%	36%	36%	27%	55%	73%	36%	18%	27%	91%	100%	91%	100%	9%
Közép-Dunántúl (n=13)	Érzékeny	92%	38%	69%	77%	0%	69%	15%	69%	69%	31%	8%	38%	0%	77%
	Rezisztens	8%	62%	31%	23%	100%	31%	85%	31%	31%	69%	100%	62%	100%	23%

AMX-amoxicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav; CTR-ceftiaxon; 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

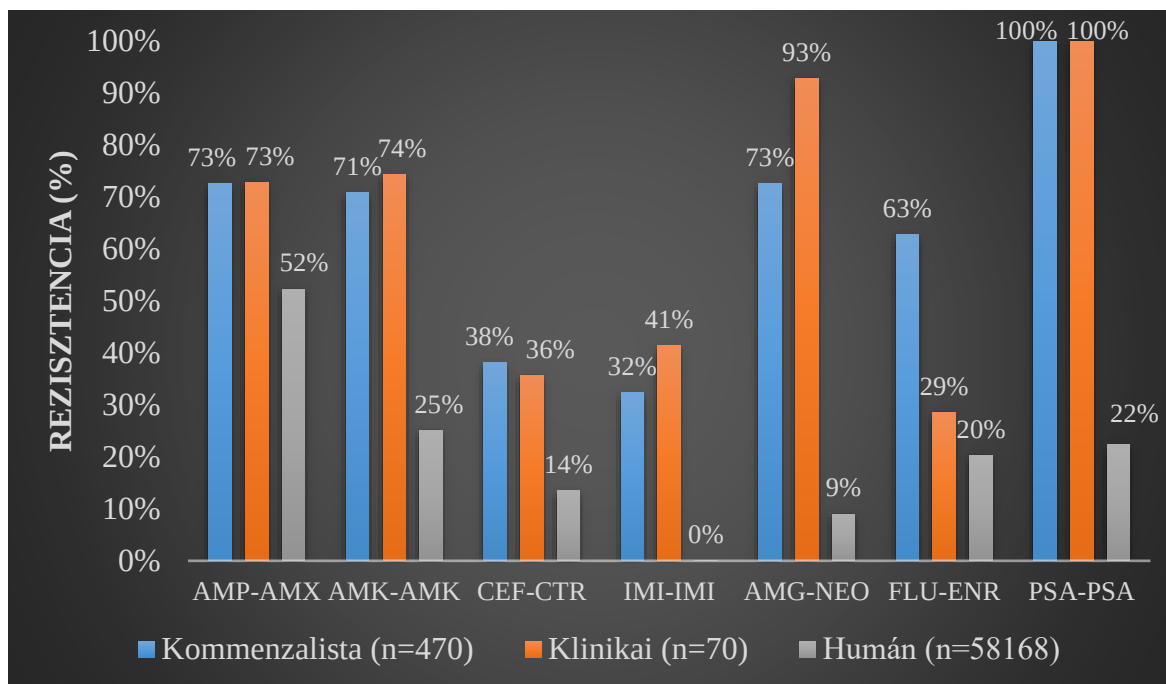
A **3. táblázat** összefoglalja a *Staphylococcus* spp. esetén tapasztalt érzékenységi és rezisztencia adatokat regionális bontásban. A törzsek 100%-a volt érzékeny amoxicillinre a közép-magyarországi régióban, 91%-a az észak-magyarországi régióban és 88%-a a nyugat-dunántúli régióban. Ceftriaxon érzékenységi szempontjából a legkedvezőbb helyzet az észak-alföldi régióban volt (85%). Imipenem esetén a közép-magyarországi régióban a törzsek 91%-át érzékenynek találtuk. A közép-magyarországi régióban florfenikol (100%), tilozin (91%) és vankomicin (100%) esetén is kiemelkedően nagy érzékenységet találtunk. Vankomicin érzékenység tekintetében kiemelkedő volt még a dél-alföldi régió (95%) és az észak-magyarországi (91%) régió.



AMX-amoxicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav (4:1 arányban); CTR-ceftriaxon; IMI-imipenem; TIL-tilozin; LIN-linkomicin; ENR-enrofloxacin; VAN-vankomicin; OTC-oxitetracliklin; TLM-tilmikozin; PEN-penicillin; RON-ronidazol; MET-metronidazol; KLI-klindamicin

4. ábra Pulykaállományokból izolált *Clostridium perfringens* törzsek (n=162) országos érzékenysége a vizsgált hatóanyagokkal szemben.

A *Clostridium perfringens* (**4. ábra**) törzsek igen magas érzékenységet mutattak amoxicillinre (87%), amoxicillin-klavulánsavra (90%), ceftriaxonra (83%), imipenemre (83%), elfogadható a penicillinnel szembeni érzékenységük is (66%). Azonban nem elfogadható az igen nagy (34%) vankomicin rezisztencia, ami további vizsgálatokat tesz szükségessé ezekkel a törzsekkel kapcsolatban. A második generációs enrofloxacin az irodalom szerint általában nem hatékony anaerob baktériumok ellen, ezt támasztják alá eredményeink is az 59%-os rezisztencia értékkel.



Humán minták esetén vizsgált: AMP-ampicillin; CEF-cefalosporionok; AMG-aminoglikozidok; FLU-fluorokinolonok. Állati minták esetén vizsgált: AMX-amoxicillin; CTR-ceftriaxon; NEO-neomicin; ENR-enrofloxacin. Mindkét esetben azonos volt: AMK-amoxicillin-klavulánsav (4:1 arányban); IMI-imipenem; PSA-potenciált szulfonamid (szulfametaxazol és trimetoprim 20:1 arányban).

5. ábra Pulykaállományokból izolált *E. coli* törzsek összehasonlítása a humán rezisztencia helyzetképevel országos szinten.

Összehasonlítva (5. ábra) a kommenzalista törzsek, a klinikai izolátumok és a humán rezisztencia adatokat *E. coli* esetén, megállapíthatjuk, hogy általában az állati eredetű törzsek kommenzalista törzsei és klinikai törzsei hasonló rezisztencia profilt követnek; a humán eredmények ennél azonban jóval nagyobb érzékenységet mutatnak. Az eltérő hatóanyag használat miatt szükséges volt az egyes hatóanyagok vagy csoportok eredményeit megfeleltetni egymásnak. A humán minták nagyobb érzékenységének oka lehet a sokkal nagyobb mintaelemszám. Viszonylag hasonló módon alakul az állati és humán rezisztencia helyzete ampicillin és amoxicillin (73% és 52%), valamint a klinikai és humán minták rezisztencia helyzete fluorokinolonok és enrofloxacin (29% és 20%) esetén.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálatink során pulyka eredetű kommenzalista *Enterococcus* törzsek antibiotikumokra való érzékenységét vizsgáltuk állat- és közegészségügyi szempontból fontos hatóanyagokra. Amoxicillin esetén országos szinten (n=470) 87%-os érzékenységet mutattunk ki, Woźniak-Biel és mtsai. *E. faecalis* törzsek esetén 83%-os, *E. faecium* esetén 33,3%-os [167], ezzel szemben Kempf és mtsai. 100%-os érzékenységet tapasztaltak [168]; Makarov és mtsai. ampicillinnel szemben 5,9%-os rezisztenciát mutattak ki [169]. Amoxicillin-klavulánsav esetén 91%-os érzékenységet tapasztaltunk, ami egybevág azzal, hogy az *Enterococcus* fajok nem termelnek béta-laktamáz enzimet, összehasonlító szakirodalom viszont nem áll rendelkezésre. Vankomicin esetén 26%-ban rezisztenciát mutattunk ki, ezzel szemben Woźniak-Biel és mtsai. *E. faecalis* törzsek esetén 14,6%-os, *E. faecium* törzseknél hasonlóan, 22,2%-ban rezisztenciát írtak le [167], ezzel szemben Makarov és mtsai. [169] és Boulianne és mtsai. nem találtak rezisztenciát [170]. A fluorokinolonok közül enrofloxacinra 90%-ban rezisztenciát tapasztaltunk, addig ciprofloxacinra Woźniak-Biel és mtsai. *E. faecalis* törzsek esetén 12,2%-os, *E. faecium* esetén viszont 77,8%-os [167], Makarov és mtsai. pedig 100%-os [169], de Boulianne és mtsai. 12,2%-os rezisztenciát mutattak ki [170]. Az aminoglikozidok közül neomicinre 83%-os rezisztenciát állapítottunk meg, Makarov és mtsai. hasonlóan 94,1%-os [169], viszont Boulianne és mtsai. 33,8%-os rezisztenciát írtak le [170]. A tetraciklinek közül doxiciklinre 94%-os rezisztenciát figyeltünk meg, Woźniak-Biel és mtsai. tetraciklinre hasonlóan magas, *E. faecalis* törzsek esetén 92,2%-os, *E. faecium* esetén 100%-os [167], Makarov és mtsai. [169], valamint Boulianne és mtsai. szintén 100%-os [170] rezisztenciát tapasztaltak. Linkomicinre 66%-os rezisztencia gyakoriságot határoztunk meg, Boulianne és mtsai. ennél magasabb, 96,8%-os rezisztenciát mutattak be [170]. Tilozinra 57%-os rezisztencia volt megfigyelhető a részünkről, amivel szemben Boulianne és mtsai. 94,2%-os rezisztenciát írtak le [170].

Az *E. coli* kommenzalista törzsek országos érzékenységvizsgálata (n=470) során amoxicillinre 73%-os rezisztenciát figyelhattunk meg. Shrestha és mtsai. viszont 31,2%-os rezisztenciára lettek figyelmesek [171]. Azonban ampicillinre Suwono és mtsai. 67,6%-os rezisztenciában határozták ezt meg [172]. Agunos és mtsai. 2013-2017 között viszont 50%-ról 70%-ra történő növekedését figyelték meg a rezisztencia mértékének [173]. Amoxicillin-klavulánsav esetén 71%-os rezisztenciát mutattunk ki, Boulianne és mtsai. 34,5%-os rezisztenciát tapasztaltak [170]. Ceftriaxon esetén 38%-os rezisztenciát tapasztaltunk, ezzel

ellentétben Cook és mtsai. nem írtak le rezisztens törzset [73]. Boulianne és mtsai. viszont 33,1%-os rezisztenciaértéket figyeltek meg [170], Agunos és mtsai. 1-10% között figyeltek meg a rezisztencia terén mozgást 2013-2017 között [173]. Doxiciklinre 73%-os rezisztenciát mutattunk ki, amihez képest Shrestha és mtsai. 61,7%-os [171], Grobbel és mtsai. pedig 49%-ban írtak le rezisztenciát [174]. Aminoglikozidok közül neomicin esetében 73%-os rezisztenciát kaptunk, Shrestha és mtsai. összevont vizsgálata (neomicin, gentamicin, sztreptomicin) 45%-os [171], Boulianne és mtsai. 61,1%-os, neomicinre 27,9%-os [170], viszont gentamicinre Grobbel és mtsai. 5%-os [174]. Suwono és mtsai. 11,8%-ban figyelték meg a rezisztenciát [172]. Agunos és mtsai. 2013-2017 között folyamatos rezisztencia növekedést mutattak ki, 10%-ról indulva 30%-os mértékig [173]. Enrofloxacinra 63%-os rezisztenciát találtunk, ellenben Boulianne és mtsai. nem találtak rá és ciprofloxacinra sem rezisztenciát [170], ahogy Cook és mtsai. sem [73]. Utóbbira Grobbel és mtsai. 35%-os rezisztencia értéket írtak le [174], Suwono és mtsai. pedig 28%-ot tapasztaltak [172]. Potenciált szulfonamidra (szulfametoxazol és trimetoprim) 100%-ban rezisztensnek tapasztaltuk a törzseket, azonban Shrestha és mtsai. 30,4%-os rezisztenciát állapítottak meg [171], de Boulianne és mtsai. 82,7%-os rezisztenciát figyeltek meg [170]. Kolisztin tekintetében 28%-os rezisztenciát kaptunk, Nobili és mtsai. vágóhídi pulykaminták esetén 3,2%-os figyeltek meg [175], Mesa-Varona és mtsai. német pulykatelepeken 2014-ben 0%-os rezisztenciát, ezzel szemben 2017-ben már 9,5%-os rezisztenciát tapasztaltak koliszttinnel szemben [176].

Amennyiben a klinikai *E. coli* mintákat nézzük (n=70), akkor amoxicillin esetén ugyanúgy 73%-os rezisztenciát figyelhettünk meg, ami legközelebb Suwono és mtsai. ampicillinre kapott 67,6%-os rezisztencia értékéhez áll [172], de Agunos és mtsai. 2017-ben szintén 70%-os rezisztenciáról számoltak be [173]. Az amoxicillin-klavulánsav az előzőhöz nagyon hasonló, 74%-os rezisztenciát mutat, ami jóval magasabb Boulianne és mtsai. által leírt 34,5%-os rezisztenciájához képest [170]. Ceftriaxon esetén a 36%-os rezisztencia, közel áll a Boulianne és mtsai. által leírt 33,1%-os rezisztenciához [170]. Doxiciklinre csak 53%-os rezisztenciát írtunk le Shrestha és mtsai. 61,7%-os rezisztenciájához képest [171], eredményünk jóval közelebb áll a Grobbel és mtsai. által meghatározott 49%-os rezisztenciához [174]. Enrofloxacinra jóval érzékenyebbek a klinikai törzsek, a rezisztencia 29%-os volt, ellenben Boulianne és mtsai. nem tapasztaltak rezisztenciát [170], ahogy Cook és mtsai. sem [73], de Grobbel és mtsai. 35%-os rezisztenciát írtak le [174], Suwono és mtsai. pedig 28%-ot [172], amely utóbbi egybevág a mi eredményeinkkel.

Kommenzalista *Staphylococcus* törzsek esetén (n=166) amoxicillinre 24%-os, amoxicillin-klavulánsavra 49%-os rezisztenciát mutattunk ki, Benrabria és mtsai. meticillin-rezisztens *S. aureus* törzsek esetén penicillinre és amoxicillin-klavulánsavra 100%-os rezisztenciát kaptak [177]. Vankomicin esetén 18%-os rezisztenciát mutattunk ki, Argudín és mtsai. nem mutattak ki rezisztenciát [178], mint ahogy Benrabria és mtsai. sem [177]. A tetraciklinek közül doxiciklinre 80%-os rezisztenciát kaptunk, Benrabria és mtsai. 96,2%-ban [177], Argudín és mtsai. [178], valamint El-Adawy és mtsai. 100%-ban állapították meg a rezisztenciát [179]. Enrofloxacin esetén 89%-os rezisztenciát mutattunk ki, míg Benrabria és mtsai. ciprofloxacinra 53,2%-ot [177]. Potenciált szulfonamidot tekintve 100%-os rezisztenciát tapasztaltunk, Benrabria és mtsai. viszont csak 28,9%-ot [177], El-Adawy és mtsai. viszont minden vizsgált törzset érzékenynek találtak [179].

Kommenzalista *Clostridium perfringens* törzsek (n=162) esetén penicillinre 36%-os rezisztenciát tapasztaltunk, ezzel ellentétben Slavic és mtsai. nem írtak le rezisztens baktériumot [60]. Oxitetraciklinre 65%-os rezisztencia mértéket tapasztaltunk, ellenben Slavić és mtsai. tetraciklinre 88%-os rezisztencia értéket tapasztaltak. Metrameazol esetén 70%-os rezisztenciát figyeltünk meg, azonban Slavić és mtsai. vizsgálatuk során nem találtak rezisztens törzset [60]. Klindamicin vizsgálata során 42%-os volt a rezisztencia mértéke, Slavic és mtsai. viszont 2%-os rezisztencia mértéket tapasztaltak [60].

Összességében tehát elmondhatjuk, hogy a kommenzalista törzseink és az *E. coli* esetén összehasonlított klinikai törzsek több esetben nagyon hasonló eredményeket mutattak; mindkét esetben találtunk nagyon hasonló értékeket mások vizsgálataival összehasonlítva. Megállapítható, hogy a területi különbségek nagyok, ami alátámasztja azt, hogy nagymértékben függ egy adott ország vagy éppen régió antibiotikum használati protokolljától. A baromfiágazatban régóta (tetraciklinek, aminoglikozidok, potenciált szulfonamidok), illetve nagyon gyakran használt antibiotikumok (fluorokinolonok) esetén a rezisztencia magas. A rezisztencia helyzete különösen aggasztó bizonyos kritikusan fontos hatóanyagok esetén. Eredményeink alátámasztják azt, hogy szükségesek az időszakosan megismételt vizsgálatok egy-egy adott területen (ország, régió), ezek időben történő folyamatos monitorozása segíthet az antibiotikumok gyakorlati felhasználásának megvalósításában, ezáltal a szakszerű módon történő betegségkezelésben; mindazon által hozzájárulva a rezisztencia jelenlegi ütemben történő terjedésének lassításához.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) a 21. században az állat- és közegészségügy egyik legnagyobb kihívása. Globális jelentőségét támasztja alá a két egészségügyi terület szoros és egyben elválaszthatatlan összefüggése. A baromfiágazat, különösen a pulykaágazat, kiemelkedően fontos, hiszen itt az egyik legnagyobb az antibiotikum felhasználás, ami hozzájárul a rezisztencia terjedéséhez.

Kutatásunk során minimális gátló koncentrációnak (MIC) a meghatározásának révén összesen 20-féle hatóanyagra nézve végeztünk érzékenységi vizsgálatot, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. és *Clostridium perfringens* törzseknél országos és regionális szinten; amelyek kommenzalista eredetűek voltak. Végezetül eredményeinket állati eredetű patogén törzsek és humán törzsek eredményeivel hasonlítottuk össze.

Összesen mintegy 1338 db, pulykából izolált törzs érzékenységét vizsgáltuk, 19 908 db MIC-érték meghatározásával. Az eredmények alapján az *Enterococcus* törzsek (n=470) jó érzékenységet mutattak az legtöbb antibiotikumokra, de magas volt a rezisztencia mértéke a fluorokinolonok (90%) esetén. Az *Escherichia coli* (n=470) esetében az érzékenység kolisztin esetén elfogadható szintű (72%) volt, de a többi antibiotikumra nagymértékű rezisztenciát tapasztaltunk. *Staphylococcus* spp. (n=166) esetében a 18%-os vankomicin rezisztencia további vizsgálatok elvégzését indokolja, annak genetikai hátterének kiderítése érdekében. *Clostridium perfringens* esetében (n=162) az összes vizsgált β -laktám hatóanyagra 80% feletti érzékenységet tapasztaltunk, azonban a 34%-os vankomicin rezisztencia aggodalomra ad okot.

Összehasonlítva az állati kommenzalista, klinikai patogén törzsek és humán törzsek rezisztencia adatait, megállapítható, hogy az állati eredetű törzsek hasonló rezisztencia profilt mutatnak az egészséges és beteg állatokból származó törzsek esetén, míg a humán minták általában érzékenyebbek voltak. Az eredmények azt sugallják, hogy az állati eredetű baktériumok hozzájárulhatnak az AMR terjedéséhez a humán populációkban.

Eredményeink felhívják a figyelmet az antibiotikumok felelőtlen használatának veszélyeire az állattenyésztésben, különösen a pulykaágazatban. Az AMR kezelése és megelőzése érdekében szükség van a szigorúbb szabályozásra és a tudatosabb antibiotikum felhasználásra mind az állat- és közegészségügyben. Eredményeink alátámasztják a rendszeres felmérések, monitorozások létjogosultságát, ami elengedhetetlen az AMR problémakörének kezelésében és megelőzésében.

8. SUMMARY

Antimicrobial resistance (AMR) is the most significant challenges in 21st-century animal and human health. Its global importance is underscored by the close and inseparable connection between these two health domains. The poultry industry, particularly the turkey sector, plays a crucial role as it ranks among the highest consumers of antibiotics, contributing to the spread of resistance.

In our research, we conducted sensitivity testing for a total of 20 different agents using the minimal inhibitory concentration (MIC) determination method. We examined strains of *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp., and *Clostridium perfringens* on both a national and regional level, all of which were of commensal origin. Finally, we compared our findings with results from pathogenic strains of animal origin and human strains.

In total, we assessed the sensitivity of approximately 1338 isolates from turkeys, with MIC values determined in 19,908 instances. The results indicated that *Enterococcus* strains (n=470) exhibited good sensitivity to most antibiotics, although resistance to fluoroquinolones was high (90%). For *Escherichia coli* (n=470), sensitivity to colistin was at an acceptable level (72%), but significant resistance was observed to other antibiotics. *Staphylococcus* spp. (n=166) showed an 18% resistance to vancomycin, prompting further investigation to elucidate its genetic basis. In the case of *Clostridium perfringens* (n=162), we found over 80% sensitivity to all tested β -lactam agents, but a concerning 34% resistance to vancomycin.

Comparing resistance data between animal commensal, clinical pathogenic, and human strains, it can be concluded that strains of animals origin exhibit a similar resistance platform to those from healthy and diseased animals, while human samples generally showed higher sensitivity. These results suggest that bacteria of animal origin may be contributed to the spread of AMR in public health.

Our findings emphasize the dangers of irresponsible antibiotic use in animal farming, especially in the turkey industry. To address and prevent AMR, stricter regulations and more mindful antibiotic use are essential in both animal and public health. Our results underscore the importance of regular surveys and monitoring, which are indispensable in addressing and preventing the AMR issue.

9. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T* 2015;40:277–83.
- [2] Walker B, Barrett S, Polasky S, Galaz V, Folke C, Engström G, et al. Environment. Looming global-scale failures and missing institutions. *Science* 2009;325:1345–6. <https://doi.org/10.1126/science.1175325>.
- [3] Frimodt-Møller N. Microbial Threat--The Copenhagen Recommendations initiative of the EU. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2004;51:400–2. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2004.00786.x>.
- [4] 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>.
- [5] de Greeff SC, Schoffelen AF, Verduin CM. NethMap 2021. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2020 / MARAN 2021. Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2020. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2021. <https://doi.org/10.21945/RIVM-2021-0062>.
- [6] Mevius D, Heederik D. Reduction of antibiotic use in animals “let’s go Dutch.” *J Verbr Lebensm* 2014;9:177–81. <https://doi.org/10.1007/s00003-014-0874-z>.
- [7] Authority (EFSA) EFS, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021. *EFSA Journal* 2023;21:e07867. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7867>.
- [8] Authority (EFSA) EFS. Report from the Task Force on Zoonoses Data Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. from food animals. *EFSA Journal* 2008;6:141r. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.141r>.
- [9] Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety. vol. 031. 2002.
- [10] Directive 2003/99/EC of the European Parliament and of the Council of 17 November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents, amending Council Decision 90/424/EEC and repealing Council Directive 92/117/EEC. vol. 325. 2003.
- [11] Commission Implementing Decision (EU) 2020/1729 of 17 November 2020 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria and repealing Implementing Decision 2013/652/EU (notified under document C(2020) 7894) (Only the English version is authentic) (Text with EEA relevance). vol. 387. 2020.
- [12] KPMG L. The global economic impact of anti-microbial resistance 2014.
- [13] Infectious Diseases Society of America (IDSA), Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis* 2011;52 Suppl 5:S397-428. <https://doi.org/10.1093/cid/cir153>.
- [14] EFSA Publication, Aarestrup FM, Emborg H-D. Report from the Task Force on Zoonoses Data Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. from food animals: Question No EFSA-Q-2007-131. European Food Safety Authority; 2008.
- [15] EU Action on Antimicrobial Resistance 2023. https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en (accessed June 23, 2023).
- [16] EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on an alternative method for the hygienic treatment of bovine colostrum through a series of filtration steps. *EFSA J* 2015;13:4139. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4139>.
- [17] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Authority (EFSA) EFS, Agency (EMA) EM. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. *EFSA Journal* 2017;15:e04872. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4872>.
- [18] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Authority (EFSA) EFS, Agency (EMA) EM. Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA. *EFSA Journal* 2021;19:e06712. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6712>.

- [19] 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>.
- [20] de Jong A, Thomas V, Klein U, Marion H, Moyaert H, Simjee S, et al. Pan-European resistance monitoring programmes encompassing food-borne bacteria and target pathogens of food-producing and companion animals. Int J Antimicrob Agents 2013;41:403–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.11.004>.
- [21] Špačková K. Národní program sledování rezistencí k antimikrobikům u veterinárně významných patogenů n.d.
- [22] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA). ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. EFSA J 2017;15:e04872. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4872>.
- [23] Nykäsenoja S, Olkkola S, Pohjanvirta T, Biström M, Kaartinen L, Helin-Soilevaara H, et al. FINRES-Vet 2018 : Finnish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring and Consumption of Antimicrobial Agents 2019.
- [24] LABO-Ra-Resapath2018EN.pdf n.d.
- [25] BVL - Nationales Resistenzmonitoring n.d. https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/09_Untersuchungen/01_Aufgaben/03_Nationales%20Resistenz-Monitoring/untersuchungen_NatResistenzmonitoring_node.html (accessed June 24, 2023).
- [26] All Island Disease Surveillance Report 2016.pdf n.d.
- [27] NORM-VET reports n.d. <https://www.vetinst.no/en/surveillance-programmes/norm-norm-vet-report> (accessed June 24, 2023).
- [28] Westerdahl I, Isaksson T. Folkhälsomyndigheten n.d.
- [29] 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 2017/2018. EFSA J 2020;18:e06007. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6007>.
- [30] van der Mee-Marquet NL, Corvaglia A, Haenni M, Bertrand X, Franck J-B, Kluytmans J, et al. Emergence of a novel subpopulation of CC398 *Staphylococcus aureus* infecting animals is a serious hazard for humans. Front Microbiol 2014;5:652. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00652>.
- [31] Cuny C, Wieler LH, Witte W. Livestock-Associated MRSA: The Impact on Humans. Antibiotics (Basel) 2015;4:521–43. <https://doi.org/10.3390/antibiotics4040521>.
- [32] Becker K, Ballhausen B, Kahl BC, Köck R. The clinical impact of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of the clonal complex 398 for humans. Vet Microbiol 2017;200:33–8. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.11.013>.
- [33] Vanderhaeghen W, Hermans K, Haesebrouck F, Butaye P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in food production animals. Epidemiol Infect 2010;138:606–25. <https://doi.org/10.1017/S0950268809991567>.
- [34] van Cleef B a. GL, van Benthem BHB, Verkade EJM, van Rijen M, Kluytmans-van den Bergh MFQ, Schouls LM, et al. Dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* carriage in pig farmers: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect 2014;20:O764–771. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12582>.
- [35] Abdalrahman LS, Stanley A, Wells H, Fakhr MK. Isolation, Virulence, and Antimicrobial Resistance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Methicillin Sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) Strains from Oklahoma Retail Poultry Meats. Int J Environ Res Public Health 2015;12:6148–61. <https://doi.org/10.3390/ijerph120606148>.
- [36] Kraushaar B, Ballhausen B, Leiser D, Tenhagen B-A, Käsbohrer A, Fetsch A. Antimicrobial resistances and virulence markers in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from broiler and turkey: A molecular view from farm to fork. Vet Microbiol 2017;200:25–32. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.05.022>.
- [37] Spoor LE, McAdam PR, Weinert LA, Rambaut A, Hasman H, Aarestrup FM, et al. Livestock origin for a human pandemic clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. MBio 2013;4:e00356–13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00356-13>.
- [38] Peton V, Le Loir Y. *Staphylococcus aureus* in veterinary medicine. Infect Genet Evol 2014;21:602–15. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.08.011>.
- [39] Nagase N, Sasaki A, Yamashita K, Shimizu A, Wakita Y, Kitai S, et al. Isolation and species distribution of staphylococci from animal and human skin. J Vet Med Sci 2002;64:245–50. <https://doi.org/10.1292/jvms.64.245>.

- [40] Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003;36:131–9. <https://doi.org/10.1086/345436>.
- [41] Sundsfjord A, Simonsen GS, Courvalin P. Human infections caused by glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp: are they a zoonosis? *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 4:16–33. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2001.00055.x>.
- [42] Descheemaeker PR, Chapelle S, Devriese LA, Butaye P, Vandamme P, Goossens H. Comparison of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* isolates and glycopeptide resistance genes of human and animal origins. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2032–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.8.2032>.
- [43] de Niederhäusern S, Sabia C, Messi P, Guerrieri E, Manicardi G, Bondi M. VanA-type vancomycin-resistant enterococci in equine and swine rectal swabs and in human clinical samples. *Curr Microbiol* 2007;55:240–6. <https://doi.org/10.1007/s00284-007-0115-0>.
- [44] Mader R, Damborg P, Amat J-P, Bengtsson B, Bourély C, Broens EM, et al. Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine (EARS-Vet). *Eurosurveillance* 2021;26:2001359. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.4.2001359>.
- [45] Heuer OE, Pedersen K, Jensen LB, Madsen M, Olsen JE. Persistence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in broiler houses after the avoparcin ban. *Microb Drug Resist* 2002;8:355–61. <https://doi.org/10.1089/10766290260469624>.
- [46] Putturu R, Eevuri T, Ch B, Nelapati K. SALMONELLA ENTERITIDIS - FOOD BORNE PATHOGEN - A REVIEW, 2015.
- [47] Alzwghaibi AB, Yahyaraeyat R, Fasaei BN, Langeroudi AG, Salehi TZ. Rapid molecular identification and differentiation of common *Salmonella* serovars isolated from poultry, domestic animals and foodstuff using multiplex PCR assay. *Arch Microbiol* 2018;200:1009–16. <https://doi.org/10.1007/s00203-018-1501-7>.
- [48] Eguale T. Non-typhoidal *Salmonella* serovars in poultry farms in central Ethiopia: prevalence and antimicrobial resistance. *BMC Vet Res* 2018;14:217. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1539-4>.
- [49] Zishiri OT, Mkhize N, Mukaratirwa S. Prevalence of virulence and antimicrobial resistance genes in *Salmonella* spp. isolated from commercial chickens and human clinical isolates from South Africa and Brazil. *Onderstepoort J Vet Res* 2016;83:a1067. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v83i1.1067>.
- [50] Velasquez CG, Macklin KS, Kumar S, Bailey M, Ebner PE, Oliver HF, et al. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of *Salmonella* isolated from poultry farms in southeastern United States. *Poult Sci* 2018;97:2144–52. <https://doi.org/10.3382/ps/pex449>.
- [51] Odoch T, Wasteson Y, L'Abée-Lund T, Muwonge A, Kankya C, Nyakarahuka L, et al. Prevalence, antimicrobial susceptibility and risk factors associated with non-typhoidal *Salmonella* on Ugandan layer hen farms. *BMC Vet Res* 2017;13:365. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1291-1>.
- [52] Mouttotou N, Ahmad S, Kamran Z, Koutoulis KC, Mouttotou N, Ahmad S, et al. Prevalence, Risks and Antibiotic Resistance of *Salmonella* in Poultry Production Chain. *Current Topics in Salmonella and Salmonellosis*, IntechOpen; 2017. <https://doi.org/10.5772/67438>.
- [53] Elkenany RM, Eladl AH, El-Shafei RA. Genetic characterisation of class 1 integrons among multidrug-resistant *Salmonella* serotypes in broiler chicken farms. *J Glob Antimicrob Resist* 2018;14:202–8. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.04.009>.
- [54] Liljebjelke KA, Hofacre CL, White DG, Ayers S, Lee MD, Maurer JJ. Diversity of Antimicrobial Resistance Phenotypes in *Salmonella* Isolated from Commercial Poultry Farms. *Front Vet Sci* 2017;4:96. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00096>.
- [55] Parvin MS, Hasan MM, Ali MY, Chowdhury EH, Rahman MT, Islam MT. Prevalence and Multidrug Resistance Pattern of *Salmonella* Carrying Extended-Spectrum β -Lactamase in Frozen Chicken Meat in Bangladesh. *J Food Prot* 2020;83:2107–21. <https://doi.org/10.4315/JFP-20-172>.
- [56] Voss-Rech D, Potter L, Vaz CSL, Pereira DIB, Sangioni LA, Vargas AC, et al. Antimicrobial Resistance in Nontyphoidal *Salmonella* Isolated from Human and Poultry-Related Samples in Brazil: 20-Year Meta-Analysis. *Foodborne Pathog Dis* 2017;14:116–24. <https://doi.org/10.1089/fpd.2016.2228>.
- [57] Glenn LM, Lindsey RL, Folster JP, Pecic G, Boerlin P, Gilmour MW, et al. Antimicrobial resistance genes in multidrug-resistant *Salmonella enterica* isolated from animals, retail meats, and humans in the United States and Canada. *Microb Drug Resist* 2013;19:175–84. <https://doi.org/10.1089/mdr.2012.0177>.
- [58] Iwamoto M, Reynolds J, Karp BE, Tate H, Fedorka-Cray PJ, Plumblee JR, et al. Ceftriaxone-Resistant Nontyphoidal *Salmonella* from Humans, Retail Meats, and Food Animals in the United States, 1996–2013. *Foodborne Pathog Dis* 2017;14:74–83. <https://doi.org/10.1089/fpd.2016.2180>.

- [59] Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ, et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. *Clin Infect Dis* 2010;50:882–9. <https://doi.org/10.1086/650733>.
- [60] Slavić D, Boerlin P, Fabri M, Klotins KC, Zoethout JK, Weir PE, et al. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium perfringens* isolates of bovine, chicken, porcine, and turkey origin from Ontario. *Can J Vet Res* 2011;75:89–97.
- [61] Gazdzinski P, Julian RJ. Necrotic enteritis in turkeys. *Avian Dis* 1992;36:792–8.
- [62] Thachil AJ, McComb B, Andersen MM, Shaw DP, Halvorson DA, Nagaraja KV. Role of *Clostridium perfringens* and *Clostridium septicum* in causing turkey cellulitis. *Avian Dis* 2010;54:795–801. <https://doi.org/10.1637/9009-080309-Reg.1>.
- [63] Clark S, Porter R, McComb B, Lipper R, Olson S, Nohner S, et al. Clostridial dermatitis and cellulitis: an emerging disease of turkeys. *Avian Dis* 2010;54:788–94. <https://doi.org/10.1637/9147-111309-Review.1>.
- [64] Agunos A, Carson C, Léger D. Antimicrobial therapy of selected diseases in turkeys, laying hens, and minor poultry species in Canada. *Can Vet J* 2013;54:1041–52.
- [65] Yadav JP, Das SC, Dhaka P, Vijay D, Kumar M, Mukhopadhyay AK, et al. Molecular characterization and antimicrobial resistance profile of *Clostridium perfringens* type A isolates from humans, animals, fish and their environment. *Anaerobe* 2017;47:120–4. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.05.009>.
- [66] Grass JE, Gould LH, Mahon BE. Epidemiology of Foodborne Disease Outbreaks Caused by *Clostridium perfringens*, United States, 1998–2010. *Foodborne Pathogens and Disease* 2013;10:131–6. <https://doi.org/10.1089/fpd.2012.1316>.
- [67] Scharff RL. Economic burden from health losses due to foodborne illness in the united states. *Journal of Food Protection* 2012;75:123–31. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-11-058>.
- [68] Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 2022;399:629–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- [69] Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health* 2015;109:309–18. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>.
- [70] Wasyl D, Hoszowski A, Zajac M, Szulowski K. Antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* isolated from animals at slaughter. *Front Microbiol* 2013;4:221. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00221>.
- [71] Authority EFS, 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 2016. *EFSA Journal* 2018;16:e05182. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5182>.
- [72] Franceschini G, Bottino M, Millet I, Martello E, Zaltron F, Favretto AR, et al. Assessment of the Exposure of Turkey Farmers to Antimicrobial Resistance Associated with Working Practices. *Vet Sci* 2019;6:13. <https://doi.org/10.3390/vetsci6010013>.
- [73] Cook A, Reid-Smith R, Irwin R, McEwen SA, Valdivieso-Garcia A, Ribble C. Antimicrobial resistance in *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Escherichia coli* isolated from retail turkey meat from southern Ontario, Canada. *J Food Prot* 2009;72:473–81. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-72.3.473>.
- [74] Aslam M, Checkley S, Avery B, Chalmers G, Bohaychuk V, Gensler G, et al. Phenotypic and genetic characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* serovars isolated from retail meats in Alberta, Canada. *Food Microbiol* 2012;32:110–7. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2012.04.017>.
- [75] Dec M, Nowaczek A, Stępień-Pyśniak D, Wawrzykowski J, Urban-Chmiel R. Identification and antibiotic susceptibility of lactobacilli isolated from turkeys. *BMC Microbiol* 2018;18:168. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1269-6>.
- [76] Ryan J. Global turkey meat market: Key findings and insights n.d. <https://www.thepoultrysite.com/news/2018/05/global-turkey-meat-market-key-findings-and-insights> (accessed June 25, 2023).
- [77] 19.1.1.29. Baromfiállomány n.d. https://www.ksh.hu/stadat_files/mez/hu/mez0029.html (accessed June 26, 2023).
- [78] Lopez P, Steenberg B, Lava P-H, Chiarella F, Khaldoune N. The poultry meat sector contributes to the EU economy, especially in rural areas n.d.
- [79] Canada PHA of. Foodbook Report 2016. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/food-nutrition/foodbook-report.html> (accessed July 8, 2023).
- [80] Canada PHA of. Public Health Notice — Outbreak of *Salmonella* illnesses linked to raw turkey and raw chicken 2023. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/public-health-notices/2018/outbreak-salmonella-illnesses-raw-turkey-raw-chicken.html> (accessed July 8, 2023).

- [81] Outbreak of Multidrug-Resistant Salmonella Infections Linked to Raw Turkey Products | Multidrug-Resistant Salmonella Infections Linked to Raw Turkey Products | July 2018 | Salmonella | CDC 2019. <https://www.cdc.gov/salmonella/reading-07-18/index.html> (accessed July 8, 2023).
- [82] Outbreak of Salmonella Infections Linked to Butterball Brand Ground Turkey | Outbreak of Salmonella Infections Linked to Butterball Ground Turkey | March 2019 | Salmonella | CDC 2019. <https://www.cdc.gov/salmonella/schwarzengrund-03-19/index.html> (accessed July 8, 2023).
- [83] Demczuk W, Soule G, Clark C, Ackermann H-W, Easy R, Khakhria R, et al. Phage-based typing scheme for Salmonella enterica serovar Heidelberg, a causative agent of food poisonings in Canada. *J Clin Microbiol* 2003;41:4279–84. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.9.4279-4284.2003>.
- [84] Routh JA, Pringle J, Mohr M, Bidoi S, Arends K, Adams-Cameron M, et al. Nationwide outbreak of multidrug-resistant Salmonella Heidelberg infections associated with ground turkey: United States, 2011. *Epidemiol Infect* 2015;143:3227–34. <https://doi.org/10.1017/S0950268815000497>.
- [85] CDC - Salmonella Hadar Infections Associated with Turkey Burgers - Salmonella 2019. <https://www.cdc.gov/salmonella/2011/turkey-burger-4-4-2011.html> (accessed July 8, 2023).
- [86] Argudin MA, Cariou N, Salandre O, Le Guennec J, Nemeghaire S, Butaye P. Genotyping and antimicrobial resistance of Staphylococcus aureus isolates from diseased turkeys. *Avian Pathol* 2013;42:572–80. <https://doi.org/10.1080/03079457.2013.854308>.
- [87] Mulders MN, Haenen APJ, Geenen PL, Vesseur PC, Poldervaart ES, Bosch T, et al. Prevalence of livestock-associated MRSA in broiler flocks and risk factors for slaughterhouse personnel in the Netherlands. *Epidemiology and Infection* 2010;138:743–55. <https://doi.org/10.1017/S0950268810000075>.
- [88] Pletinckx LJ, Verheghe M, Dewulf J, Crombé F, De Bleecker Y, Rasschaert G, et al. Screening of poultry-pig farms for methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Sampling methodology and within herd prevalence in broiler flocks and pigs. *Infection, Genetics and Evolution* 2011;11:2133–7. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.07.008>.
- [89] Abdalrahman LS, Stanley A, Wells H, Fakhr MK. Isolation, Virulence, and Antimicrobial Resistance of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus (MSSA) Strains from Oklahoma Retail Poultry Meats. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2015;12:6148–61. <https://doi.org/10.3390/ijerph120606148>.
- [90] Bhargava K, Wang X, Donabedian S, Zervos M, da Rocha L, Zhang Y. Methicillin-resistant staphylococcus Aureus in retail meat, Detroit, Michigan, USA. *Emerging Infectious Diseases* 2011;17:1135–7. <https://doi.org/10.3201/eid1706.101095>.
- [91] Wendlandt S, Schwarz S, Silley P. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: A Food-Borne Pathogen? *Annual Review of Food Science and Technology* 2013;4:117–39. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030212-182653>.
- [92] Government of Canada PS and PC. Information archivée dans le Web n.d. https://publications.gc.ca/site/archivee-archived.html?url=https://publications.gc.ca/collections/collection_2020/aspc-phac/HP2-4-2018-eng-4.pdf (accessed July 9, 2023).
- [93] World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine. 6th rev. Geneva: World Health Organization; 2019.
- [94] Canada H. Categorization of Antimicrobial Drugs Based on Importance in Human Medicine 2009. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/antimicrobial-resistance/categorization-antimicrobial-drugs-based-importance-human-medicine.html> (accessed July 9, 2023).
- [95] Sasaki T, Tsubakishita S, Tanaka Y, Sakusabe A, Ohtsuka M, Hirotaki S, et al. Multiplex-PCR method for species identification of coagulase-positive staphylococci. *J Clin Microbiol* 2010;48:765–9. <https://doi.org/10.1128/JCM.01232-09>.
- [96] Fitzgerald JR. Livestock-associated Staphylococcus aureus: origin, evolution and public health threat. *Trends Microbiol* 2012;20:192–8. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.01.006>.
- [97] Cuny C, Friedrich A, Kozyska S, Layer F, Nübel U, Ohlsen K, et al. Emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in different animal species. *Int J Med Microbiol* 2010;300:109–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.11.002>.
- [98] Lowder BV, Fitzgerald JR. Human origin for avian pathogenic Staphylococcus aureus. *Virulence* 2010;1:283–4. <https://doi.org/10.4161/viru.1.4.11838>.
- [99] Lowder BV, Guinane CM, Ben Zakour NL, Weinert LA, Conway-Morris A, Cartwright RA, et al. Recent human-to-poultry host jump, adaptation, and pandemic spread of Staphylococcus aureus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:19545–50. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909285106>.

- [100] Price LB, Stegger M, Hasman H, Aziz M, Larsen J, Andersen PS, et al. *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *MBio* 2012;3:e00305-11. <https://doi.org/10.1128/mBio.00305-11>.
- [101] Bystron J, Podkowik M, Piasecki T, Wieliczko A, Molenda J, Bania J. Genotypes and enterotoxin gene content of *S. aureus* isolates from poultry. *Vet Microbiol* 2010;144:498–501. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.01.029>.
- [102] Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:1221–36. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.956092>.
- [103] 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.
- [104] Love RM. Enterococcus faecalis--a mechanism for its role in endodontic failure. *Int Endod J* 2001;34:399–405. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2001.00437.x>.
- [105] 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>.
- [106] Palmer KL, Kos VN, Gilmore MS. Horizontal gene transfer and the genomics of enterococcal antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 2010;13:632–9. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.08.004>.
- [107] Kirmusaoğlu S, Bhardwaj SB. Pathogenic Bacteria. BoD – Books on Demand; 2020.
- [108] Torres C, Alonso CA, Ruiz-Ripa L, León-Sampedro R, Del Campo R, Coque TM. Antimicrobial Resistance in Enterococcus spp. of animal origin. *Microbiol Spectr* 2018;6. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0032-2018>.
- [109] Mezal EH, Sabol A, Khan MA, Ali N, Stefanova R, Khan AA. Isolation and molecular characterization of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis from poultry house and clinical samples during 2010. *Food Microbiol* 2014;38:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2013.08.003>.
- [110] Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, Heyderman RS, Gordon MA. Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. *The Lancet* 2012;379:2489–99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61752-2).
- [111] Yue M, Schifferli DM. Allelic variation in *Salmonella*: an underappreciated driver of adaptation and virulence. *Front Microbiol* 2014;4:419. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00419>.
- [112] Ellermeier CD, Schlauch JM. The Genus *Salmonella*. In: Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K-H, Stackebrandt E, editors. *The Prokaryotes: A Handbook on the Biology of Bacteria Volume 6: Proteobacteria: Gamma Subclass*, New York, NY: Springer; 2006, p. 123–58. https://doi.org/10.1007/0-387-30746-X_7.
- [113] Eng S-K, Pusparajah P, Ab Mutalib N-S, Ser H-L, Chan K-G, Lee L-H. *Salmonella*: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Science* 2015;8:284–93. <https://doi.org/10.1080/21553769.2015.1051243>.
- [114] Bäuml AJ, Tsolis RM, Ficht TA, Adams LG. Evolution of host adaptation in *Salmonella enterica*. *Infect Immun* 1998;66:4579–87. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.10.4579-4587.1998>.
- [115] Poppe C, Johnson RP, Forsberg CM, Irwin RJ. *Salmonella enteritidis* and other *Salmonella* in laying hens and eggs from flocks with *Salmonella* in their environment. *Can J Vet Res* 1992;56:226–32.
- [116] Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:4555–8. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.10.4555-4558.2000>.
- [117] Weissman SJ, Hansen NI, Zaterka-Baxter K, Higgins RD, Stoll BJ. Emergence of Antibiotic Resistance-Associated Clones Among *Escherichia coli* Recovered From Newborns With Early-Onset Sepsis and Meningitis in the United States, 2008-2009. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5:269–76. <https://doi.org/10.1093/jpids/piv013>.
- [118] 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>.
- [119] Olesen B, Scheutz F, Menard M, Skov MN, Kolmos HJ, Kuskowski MA, et al. Three-decade epidemiological analysis of *Escherichia coli* O15:K52:H1. *J Clin Microbiol* 2009;47:1857–62. <https://doi.org/10.1128/JCM.00230-09>.
- [120] Suzuki S, Shibata N, Yamane K, Wachino J, Ito K, Arakawa Y. Change in the prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan by clonal spread. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:72–9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn463>.
- [121] Ciccozzi M, Giufre' M, Accogli M, Lo Presti A, Graziani C, Cella E, et al. Phylogenetic analysis of multidrug-resistant *Escherichia coli* clones isolated from humans and poultry. *New Microbiol* 2013;36:385–94.

- [122] Moulin-Schoule M, Répérant M, Laurent S, Brée A, Mignon-Grasteau S, Germon P, et al. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains of avian and human origin: link between phylogenetic relationships and common virulence patterns. *J Clin Microbiol* 2007;45:3366–76. <https://doi.org/10.1128/JCM.00037-07>.
- [123] 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>.
- [124] 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>.
- [125] 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>.
- [126] 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>.
- [127] Lindström M, Heikinheimo A, Lahti P, Korkeala H. Novel insights into the epidemiology of *Clostridium perfringens* type A food poisoning. *Food Microbiology* 2011;28:192–8. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.03.020>.
- [128] Mehdizadeh Gohari I, A. Navarro M, Li J, Shrestha A, Uzal F, A. McClane B. Pathogenicity and virulence of *Clostridium perfringens*. *Virulence* 2021;12:723–53. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1886777>.
- [129] Kiu R, Hall LJ. An update on the human and animal enteric pathogen *Clostridium perfringens*. *Emerging Microbes & Infections* 2018;7:1–15. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0144-8>.
- [130] Joshy L, Chaudhry R, Dhawan B, Kumar L, Das BK. Incidence and characterization of *Clostridium perfringens* isolated from antibiotic-associated diarrhoeal patients: a prospective study in an Indian hospital. *Journal of Hospital Infection* 2006;63:323–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.12.015>.
- [131] 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>.
- [132] 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>.
- [133] 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).
- [134] 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>.
- [135] 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).
- [136] 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>.
- [137] 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>.
- [138] 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>.
- [139] 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>.
- [140] Adebawale O, Makanjuola M, Bankole N, Olasaju 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>.

- [141] Poirel 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>.
- [142] 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>.
- [143] 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>.
- [144] 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>.
- [145] 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.
- [146] del Castillo JRE. Tetracyclines. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, John Wiley & Sons, Ltd; 2013, p. 257–68. <https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch15>.
- [147] 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>.
- [148] 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>.
- [149] 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>.
- [150] 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>.
- [151] 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.
- [152] 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>.
- [153] 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>.
- [154] 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).
- [155] 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>.
- [156] 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>.
- [157] 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.
- [158] 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>.
- [159] Sárközy G. Quinolones: a class of antimicrobial agents. *Veterinární Medicína* 2001;46:257–74. <https://doi.org/10.17221/7883-VETMED>.
- [160] Poirel 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>.
- [161] 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>.

- [162] 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>.
- [163] 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>.
- [164] 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.
- [165] Daft BM, Bickford AA, Hammarlund MA. Experimental and field sulfaquinoxaline toxicosis in Leghorn chickens. *Avian Dis* 1989;33:30–4.
- [166] 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.
- [167] Woźniak-Biel A, Bugla-Płoskońska G, Burdzy J, Korzekwa K, Ploch S, Wieliczko A. Antimicrobial Resistance and Biofilm Formation in *Enterococcus* spp. Isolated from Humans and Turkeys in Poland. *Microb Drug Resist* 2019;25:277–86. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0221>.
- [168] Kempf I, Le Roux A, Perrin-Guyomard A, Mourand G, Le Devendec L, Bougeard S, et al. Effect of in-feed paromomycin supplementation on antimicrobial resistance of enteric bacteria in turkeys. *Vet J* 2013;198:398–403. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.030>.
- [169] 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>.
- [170] Boulianne M, Arsenault J, Daignault D, Archambault M, Letellier A, Dutil L. Drug use and antimicrobial resistance among *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. isolates from chicken and turkey flocks slaughtered in Quebec, Canada. *Can J Vet Res* 2016;80:49–59.
- [171] Shrestha RD, Agunos A, Gow SP, Deckert AE, Varga C. Associations between antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* isolates and antimicrobial use in Canadian turkey flocks. *Front Microbiol* 2022;13:954123. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.954123>.
- [172] Suwono B, Eckmanns T, Kaspar H, Merle R, Zacher B, Kollas C, et al. Cluster analysis of resistance combinations in *Escherichia coli* from different human and animal populations in Germany 2014–2017. *PLoS One* 2021;16:e0244413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244413>.
- [173] Agunos A, Gow SP, Léger DF, Carson CA, Deckert AE, Bosman AL, et al. Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance Indicators-Integration of Farm-Level Surveillance Data From Broiler Chickens and Turkeys in British Columbia, Canada. *Front Vet Sci* 2019;6:131. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00131>.
- [174] Grobbel M, Hammerl JA, Alt K, Irrgang A, Kaesbohrer A, Tenhagen B-A. Comparison of Antimicrobial Resistances in *Escherichia coli* from Conventionally and Organic Farmed Poultry from Germany. *Antibiotics (Basel)* 2022;11:1282. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101282>.
- [175] Nobili G, La Bella G, Basanisi MG, Damato AM, Coppola R, Migliorelli R, et al. Occurrence and Characterisation of Colistin-Resistant *Escherichia coli* in Raw Meat in Southern Italy in 2018–2020. *Microorganisms* 2022;10:1805. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091805>.
- [176] Mesa-Varona O, Kaspar H, Grobbel M, Tenhagen B-A. Phenotypical antimicrobial resistance data of clinical and non-clinical *Escherichia coli* from poultry in Germany between 2014 and 2017. *PLoS One* 2020;15:e0243772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243772>.
- [177] Benrabia I, Hamdi TM, Shehata AA, Neubauer H, Wareth G. Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) in Poultry Species in Algeria: Long-Term Study on Prevalence and Antimicrobial Resistance. *Vet Sci* 2020;7:54. <https://doi.org/10.3390/vetsci7020054>.
- [178] Argudín MA, Cariou N, Salandre O, Le Guennec J, Nemeghaire S, Butaye P. Genotyping and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolates from diseased turkeys. *Avian Pathol* 2013;42:572–80. <https://doi.org/10.1080/03079457.2013.854308>.
- [179] El-Adawy H, Ahmed M, Hotzel H, Monecke S, Schulz J, Hartung J, et al. Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Healthy Turkeys and Broilers Using DNA Microarrays. *Front Microbiol* 2016;7:2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02019>.

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönetet mondok témavezetőmnek, dr. Kerek Ádámnak, hogy felajánlotta a tudományos munkába való bekapcsolódás lehetőségét és végig önzetlenül segített munkám során. Továbbá köszönettel tartozom dr. Jerzsele Ákos tanszékvezető tanár úrnak szakmai segítségéért, illetve, hogy biztosította számomra, hogy kutatásomat a Gyógyszertani és Méregtani Tanszéken végezzem. Szeretném megköszönni a Tanszék valamennyi munkatársának a segítségét, kiváltképp a gördülékeny laboratóriumi munkához szükséges előkészítésben nyújtott segítségét Balogh Katalinnak, Paliczné Kustán Biankának, Pénzes Imre Tamásnének.

Köszönet illeti hallgatótársaimat, akik sokat segítettek a laboratóriumi munka során. Köszönöm valamennyi állattartó telep hozzájárulását a kutatáshoz, a mintákat és a kitöltött kérdőíveket. Köszönöm az Állathigiéniai Tanszék munkatársainak a mobilklinika megszervezését, amely lehetővé tette a mintagyűjtést; különös tekintettel dr. Kovács Lászlóra, aki nélkül ez a kutatás nem valósulhatott volna meg.

Nem utolsó sorban, hálásan köszönöm családtagjaimnak és barátaimnak, hogy mindvégig mellettem álltak és támogattak.

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 **Csirmaz Bence**, **ötödik** évfolyamos hallgató **„Hazai pulyka 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 07. nap.



Dr. Kerek Ádám
témavezető