

TDK DOLGOZAT

Eszes Petra

2023

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Gyógyszertani és Méregtani Tanszék



Hazai víziszárnyasokból izolált baktériumtörzsek érzékenységi vizsgálata

Készítette:

Eszes Petra

6. évf. állatorvostan 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 globális helyzete.....	5
2.2. A víziszárnyas ágazat, antibiotikum felhasználása és a rezisztencia helyzete.....	7
2.3. A víziszárnyas ágazat állategészségügyi szempontból fontosabb kórokozói	9
2.4. Állat- és humánegészségügyi szempontból fontosabb hatóanyagok jellemzése ..	13
3. Célkitűzések	16
4. Anyag és módszer.....	17
4.1. A törzsek és a humán adatok eredete	17
4.2. A hatóanyag törzsoldatok elkészítése	17
4.3. A minimális gátló koncentráció meghatározása	17
5. Eredmények.....	21
6. Következtetések.....	29
7. Összefoglalás	32
8. Summary.....	33
9. Irodalomjegyzék	34
10. Köszönetnyilvánítás	41

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMEG	<i>Antimicrobial Expert Group</i>
AMR	Antimikrobiális rezisztencia (<i>Antimicrobial resistance</i>)
ARG	Antimikrobiális rezisztencia gén (<i>Antimicrobial resistance gene</i>)
CLSI	<i>Clinical Laboratory Standards Institute</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
MHB	Müller-Hinton leves (<i>Müller-Hinton broth</i>)
<i>P. multocida</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>

1. BEVEZETÉS

A víziszárnyas ágazat a baromfiágazat szűkebb részét képviselő, ugyanakkor jelentős gazdasági potenciállal rendelkező gazdasági terület, habár gyakran kevésbé hangsúlyosnak tekintett ágazat. Az antimikrobiális rezisztencia és az állategészségügyi kérdések szempontjából azonban ugyanolyan fontos terület, mint a házityúk vagy pulyka állományok. Fontos kiemelni, hogy bár az Európai Unióban sikeresen lefolytak a házityúk és pulyka állományok szalmonella elleni gyérítési programjai, ezek a víziszárnyas ágazatra nem terjedtek ki. Ennek következtében a víziszárnyasok továbbra is jelentős fertőzési forrást jelenthetnek a szalmonella megbetegedések terén, ráadásul az ágazatban alkalmazott antibiotikumok felhasználása is kevésbé szabályozott és ellenőrzött.

Kevés hazai és nemzetközi szakirodalom áll rendelkezésre, amely részletesen vizsgálná az ágazat legfontosabb kórokozóinak, klinikai esetekből származó törzseinek antimikrobiális rezisztencia profilját. Ezért szükség van a közös gondolkodásra az egészségügy területén, mivel nem csak Egy egészségről, hanem gyakran közös hatóanyagok alkalmazásáról beszélünk az állat- és humánegészségügyben, mindezt pedig egyetlen bolygónkon kell megtennünk.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Az antimikrobiális rezisztencia globális helyzete

Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) napjaink egyik komoly egészségügyi problémája, amely világszerte aggodalomra ad okot. Jelenlegi becslések szerint évente 700 000 ember hal meg az AMR következtében, és ez a szám az előrejelzések szerint tovább növekszik, mely 2050-re évente 10 millió ember halálát is okozhatja [1]. Az AMR mára a világ 10 leggyakoribb egészségügyi kockázatának egyike [2], mely „csendes világjárvánnyá” nőtte ki magát [3]. Az antibiotikumok felfedezése mérföldkőnek számított a huszadik században a bakteriális fertőzések elleni küzdelemben [4]. Az antimikrobiális gyógyszerek alkalmazása lehetővé tette az addig végzetes kimenetelű fertőző betegségek hatékony kezelését [5], mint például a tuberkulózis, a tífusz vagy a tüdőgyulladás [6], azonban napjainkra olyan súlyos problémává vált, mint a klímaváltozás vagy a 2019-es koronavírus (COVID-19) világjárvány [4].

Az AMR elsősorban az ellenőrizetlen antibiotikum használat következménye, amely világszerte aggasztó mértékben emelkedik [7]. A túlzott antibiotikum felhasználás különösen komoly problémát jelent a fejlődő országok mezőgazdaságában [8]. India az egyik legnagyobb antibiotikum felhasználó világszinten [9], ugyanakkor közel 2 milliárd ember nem jut hozzá alapvető gyógyszerekhez a Földön, beleértve az antibiotikumokat is, amelyek létfontosságúak az emberek és állatok gyakori fertőző betegségeinek kezelésében, ezzel is csökkentve az ezek következtében bekövetkező halálozási arányt. Az elsődleges és másodlagos vonalbeli antibiotikum terápiákhoz való hozzáférés hiánya ezen elmaradott országokban gyakran a kevésbé hatékony vagy szélesebb spektrumú szerek használatához vezet, ami hozzájárul az AMR kialakulásához [10]. A fejlett országok közül Kína 2013-ban mintegy tízszer több antibiotikumot használt fel, mint az Amerikai Egyesült Államok (USA). A közelmúltban végzett, talajban és vízben található antimikrobiális rezisztencia gének (ARG-k) profilozásán alapuló tanulmányok kimutatták, hogy az AMR széles körben elterjedt mind az állatokban, mind a környezetben. Ennek hatására egyre növekszik a tudatosság Kínában is. Olyan rendeletek és jogszabályok kerülnek bevezetésre világszerte, melyek eredménye a racionálisabb antibiotikum felhasználás [11]. Az antimikrobiális szerek túlzott használata növeli a rezisztencia arányát számos antibiotikummal szemben. A baromfihoz kapcsolódó kórokozók körében az AMR növekvő problémája reprezentálhatja az emberi fertőzések kockázatát ezekkel a patogénekkal szemben [12]. Az AMR különösen nagy jelentőséggel bír a *Salmonella* és más élelmiszerekhez köthető fertőzések miatt [13].

A rezisztencia kialakulását két fő tényezőre lehet visszavezetni: az egészségügyi rendszerre nehezedő nagy fertőzési terhelésre és a nem következetes mértékű antibiotikum használatra [14]. Az emberekben, állatokban vagy kártevőkben kialakult és hordozott rezisztens baktériumok és azok génjei könnyen átadódnak az egyedek között, és bekerülhetnek a környezetbe. A talajba és így az ivóvízbe bekerülő hatóanyagokat a vadon élő állatok felvehetik, ami további terjesztését és fenntartását eredményezi az AMR-nek [15]. A szenny- és felszíni vizeket gyakran használják a növények öntözésére és az állatok itatására, ami szintén elősegíti a rezisztens baktériumok terjedését és fenntartását a környezetben [16]. Az antibiotikum rezisztencia nagyon gyorsan kialakulhat az egyes gazdaszervezetek belül a nagy populációméret, a magas mikrobapopuláció replikációs és mutációs rátája miatt [17]. Számos kockázati tényező befolyásolja az AMR kialakulását, különösen a korábbi antibiotikum expozíció, az alapbetegség és az invazív eljárások [18]. Az antibiotikumok szelektív nyomása következtében a baktériumok többféle védekezési mechanizmust fejlesztettek ki. Ez magában foglalja a baktérium külső membránjának szerkezeti változásait, az enzimatis inaktivációt, egyes gének upregulációját és a toxin-antitoxin rendszerek aktiválását [19]. A multirezisztens (MDR) bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló új antibakteriális hatóanyagok iránti igényt az Egészségügyi Világszervezet (WHO) is felismerte [20]. Az ún. *Tripartite* AMR cselekvési terv, az Állategészségügyi Világszervezet (WOAH), az Élelmezési és Mezőgazdasági Szervezet (FAO), valamint a Pánamerikai Egészségügyi Szervezet (PAHO) által kidolgozott *Global Action Plan* (GAP), melynek célkitűzései pozitív lépéseket jelentenek az antibiotikum rezisztencia fenntartható kezelése felé [21].

Ezek gazdasági hatása előre látható abból, hogy számos ország és gyógyszeripari vállalat emelte az antimikrobiális gyógyszerek fejlesztésére fordított költségeit [22]. A COVID-19 világjárvány kitörését követően a világban kritikusan megnőtt a kereslet a fertőtlenítőszerrel, sterilizátorok iránt [23], a baktériumok azonban a fertőtlenítőszerrel szemben is kialakíthatnak számos módon rezisztenciát [24]. A rezisztencia gének nem csak az emberi vagy állati eredetű patogén baktériumokban fordulhatnak elő, hanem tovább terjedhetnek a környezeti mikrobák között is [25]. Nemrégiben kimutatták az antibiotikum rezisztens baktériumok és gének környezeti átvitelének fontosságát, amelyet a komposzt, az állati melléktermékek, a rovarok és a vadon élő állatok közötti kapcsolatok határoznak meg. Az állattartó telepek környezetében található rovarok, mint például a házilégy vagy a csótány, közvetlen és közvetett kapcsolatot jelentenek az állattartó telepek és a városi közösségek közötti rezisztencia terjedésében. Egy korábbi vizsgálat során állattartó telepen

befogott patkányból izoláltak kiterjedt spektrumú béta-laktamáz (ESBL) termelést kódoló CTX-M-1 ARG-t *Escherichia coli* (*E. coli*) baktériumban [26]. Ez különösen aggasztó, hiszen az állatok és az emberek közötti ARG átadás is lehetséges [27]. Széles körben elfogadott tény, hogy a talajban az antibiotikum rezisztens gének feldúsulása összefügg az állati trágya mezőgazdasági felhasználásával. A talajban lévő komplex mikrobaközösségek is fontos rezervoárok az ARG-k számára [28].

Vietnámban az antibiotikumok széles körű felhasználása az élelmiszertermelő állatokban az összes előállított antibiotikum több mint 70%-át adja, amiket főként a hozamfokozásra és a betegségek megelőzésére, nem pedig terápiás célokra használnak [25]. Az antibiotikumok több mint 90%-a haszonállatok vizeletével és bélsarával ürül, és így a trágyával, valamint a talajvízzel terjedve komoly terhelést jelentenek a környezeti mikrobiomra. Az élelmiszeriparban starter kultúraként használt mikroorganizmusok pedig (*Lactobacillus spp.*, *Lactococcus spp.*, *Pediococcus spp.*) erjedés révén a biológiai tartósítás egyik eszközei, azonban szinte minden probiotikum tartalmaz rezisztenciagéneket, amelyek szintén átvihetők más baktériumokra [25].

A mikrobióta szerepe és hatása az antibiotikum rezisztens baktériumok terjedésében egyre inkább kutatott terület. Az újabb tanulmányok rámutatnak arra, hogy a talajban megtalálható mikropaszitik részecskék a mikrobióta számára kedvező tapadási felületet biztosítanak. Az így kialakuló biofilm potenciálisan patogén baktériumok feldúsulásához és az antibiotikum rezisztencia gének terjedéséhez vezethet [29]. Annak érdekében, hogy a kockázatokat pontosan felmérhessük, szükséges szélesebb körben az antibiotikum rezisztens baktériumok előfordulásának, eloszlásának és potenciális terjedési mechanizmusainak vizsgálatára a felszín alatti vízforrásokban is. Az *E. coli* baktérium az egyik leggyakrabban vizsgált mutató a vízminőség értékelésében, mivel jelenléte az emberi vagy állati bélsárszennyeződésre utalhat [30].

Az orvosok szerepe kiemelt fontosságú az AMR elleni harcban. Az elmúlt évtizedekben több ország kórházaiban kampányokat indítottak az egészségügyi dolgozók számára, hogy nagyobb szerepet vállaljanak a betegek tájékoztatásában és oktatásában az AMR kockázataival kapcsolatban [31].

2.2. A víziszárnyas ágazat, antibiotikum felhasználása és a rezisztencia helyzete

Hazánkban 2022-ben mintegy 614 000 ludat és 2 727 000 kacsát tartottak számon, mely lúd esetén ez az összes baromfi 1,76%-át, kacsá esetén pedig a 7,79%-át jelentette [32]. Az előállított végtermék jelentős része exportpiacon kerül értékesítésre. A 2021-es összesített

adatok alapján kacsából hazánkban 151 936 tonna vágóállatot állítottak elő, lúdból pedig 38 477 tonnát. Libahúsfogyasztásunk 70-80 dkg/fő/év [33]. A baromfiágazat sikeres szalmonella gyérítési programjai nem terjedtek ki a víziszárnyas ágazatra, így az a mai napig jelentős fertőzési potenciált hordoz magában. A *Salmonella* spp. okozta 2021-es humán fertőzések esetén az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) jelentése alapján a rezisztencia ampicillinnel szemben 47,9%, 3. generációs cefalosporinokkal szemben 3-5%, gentamicinnel szemben 1,5%, ciprofloxacin esetén 14,5% volt [34].

Az AMR probléma világszerte jelentős gazdasági veszteségeket okoz a víziszárnyas ágazatban. A bakteriális betegségek, különösen a kacsákban, nagyobb mortalitást okoznak, mint a vírusos betegségek. A fertőzésre való hajlamot számos tényező növeli, például a rossz higiénia, alultápláltság, zsúfoltság és a környezeti stressz [35].

Kína a világ legnagyobb kiskereskedelmi kacsa-termelője, egyben legnagyobb fogyasztója is és az elmúlt 20 évben a kínai kacsaipar növekedési üteme még a brojlercsirkeiparét is meghaladta [36]. A kacsá iparágban széles körben elterjedt az MDR *E. coli* hordozás. Az ARG-k gyakran találhatók mobilis genetikai elemként (MGE) a genomban, ami a gének könnyű terjedését teszi lehetővé a baktériumfajok között, valamint az ember és állat közötti rezisztencia átvitelben is szerepet játszik [37].

A víziszárnyas tenyésztés a világ különböző részein gyorsan fejlődő iparág. A 2020-as *World Waterfowl Industry Development Conference* jelentése szerint 2019-ben összesen 6,44 milliárd kacsát és 720 millió libát adtak el élelmiszertermelő víziszárnyasként. Ebből 4,43 milliárd kacsát élelmiszerként használtak fel Kínában. Mind klinikai, mind humán-egészségügyi szempontból komoly aggodalomra ad okot a virulencia gének jelenlétének és az AMR mintázatának ismerete az élelmiszertermelő vízimadarak kommenzalista *E. coli* törzseiben [38].

Különösen nagy a szerepe a víziszárnyasoknak a szalmonella terjesztésében. 2009-2016 között Dél-Kínában kiskereskedelmi kacsahúsokat vizsgálva 15,94%-os szalmonella prevalenciát mutattak ki, melyek közül a *Salmonella* Derby (28,48%) volt a leggyakoribb szerotípus. Fenotípusos rezisztencia profiljukat tekintve a törzsek 63%-a volt tetraciklinekre rezisztens, és az MDR törzsek előfordulási aránya is évről évre folyamatosan nő [39]. A vadon élő víziszárnyas populációk jelentőségét mutatja, hogy egy 2021-2022-es vizsgálat során tőkés récékből izolált *E. coli* törzsek 4,26%-a volt ESBL termelő, új generációs szekvenálással többek között kimutattak az ezért felelős gén közül számos CTX-M és TEM

gént, valamint a béta-laktamáz túltermelésért felelős *ampC* gént az összes minta hordozta [40].

2.3. A víziszárnyas ágazat állategészségügyi szempontból fontosabb kórokozói

Számos kórokozó, köztük a *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* vált globálisan a víziszárnyasok megbetegedéseiben fő szerepet játszó kórokozóvá [41]. A *P. multocida* egy Gram-negatív *coccobacillus* [42]. Fakultatív anaerob baktérium, oxidáz- és kataláz pozitív [43]. A baromfikolera kórokozója, amely megbetegedés több, mint 100 madárfajt érint világszerte. Szarvasmarhában hemorrhágiás szeptikémiát, sertésben pedig atrófiás rhinitist okoz [44]. Jelentős gazdasági veszteségekhez vezet, ha egy állomány megfertőződik. A betegség továbbra is megtalálható a félig zárt tartási rendszerekben tartott víziszárnyasoknál, ahol a kinti környezethez és a vízhez való szabad hozzáférés biztosított, mely fertőzés gyakran érinti a házi- és vadludakat egyaránt. Az állatokban kimutatott *P. multocida* törzsek virulenciájában számottevő különbségek vannak. Jelen ismereteink szerint nincsenek olyan szerológiai, biokémiai vagy genetikai markerek, amelyek segítségével a nagy mértékben virulens törzseket el lehetne különíteni a kevésbé virulens törzsektől [45]. Ezen kívül emberre is veszélyes zoonotikus kórokozó. A felületi sebekből eredő opportunista fertőzések viszonylag gyakoriak, különösen idős és immunhiányos egyéneknél fordulnak elő [46]. Emellett húgyúti fertőzés és bakterémiás meningitis klinikai eseteiről is beszámoltak. Azonban a *Pasteurella* fertőzés okozta halálesetek ritkák, az USA-ban 1993 és 2006 között évente 2-25 között volt az ehhez köthető humán halálesetek száma [44]. Klasszikusan a *P. multocida* izolátumok szerológailag hat kapszuláris szerocsoportba (A, B, C, D, E és F) és 16 lipopoliszacharid (LPS) szerováltozatba sorolhatók [47]. A *P. multocida* leggyakrabban alkalmazott molekuláris tipizálási módszerei közé tartozik a tok, a lipopoliszacharid, a több lókuszos szekvencia tipizálás (MLST) vagy virulencia genotipizálás, amelyek különböző virulencia génprofilok kimutatásán alapulnak [48]. Egyes epidemiológiai vizsgálatok eredményei azt feltételezik, hogy az A, D és F tok genotípusok gyakran társulnak baromfikolerával, kötőhártyagyulladással és légzőszervi rendellenességekkel, mint például tüdőgyulladás [49].

Az *E. coli* az egyik legelterjedtebb fakultatív anaerob baktérium faj [50]. Gram-negatív pálca alakú baktérium, amely az emberek és melegvérű állatok normál bélmikrobiomjának alkotója. Azonban egyes *E. coli* törzsek húgyúti fertőzések, bakterémia, hasmenés és az újszülöttkori agyhártyagyulladás fő okozói lehetnek [51]. Gyors növekedésre képes, számára optimális körülmények között 20 perc alatt képes osztódni. Széles körben alkalmazzák számos iparágban, különféle enzimek termeltetésére, valamint indikátorként az

élelmiszerek bélsárral történő kontaminációjának kimutatására [52]. Jelentős élelmiszer eredetű enteropatogén kórokozónak tekintik, amely komoly humán fertőzésekhez vezethet, ezenkívül komoly hatással van az állategészségügyre és a mezőgazdaságra [38]. Az *E. colinak* hat patotípusa létezik, amelyek bélbetegséget okozhatnak emberben vagy állatban. Ezek az enteropatogén (EPEC), enterotoxikus (ETEC), enterohemorrhágiás (EHEC), enteroaggregatív (EACE), enteroinvazív (EIEC) és shiga-toxin termelő (STEC) patotípusok. Képes többféle toxin termelésére, ezek közül a legfontosabbak a verotoxin és a shigatoxin. A bélrendszeri patotípusok gastroenteritist okoznak, amikor a gazdaszervezet fertőzött élelmiszert, takarmányt vagy vizet vesz fel. Virulencia tulajdonságainak megfelelően változatos patogenitási mechanizmusokkal rendelkeznek, amelyeket többnyire a gazdasajtban stabilan megtartott plazmidok vagy fágok átvitelével sajátítanak el [53]. Az *avian pathogenic E. coli* (APEC) az extraintestinalis patogén *E. coli* csoport fő tagja. Súlyos légúti és szisztémás betegségeket idéz elő baromfifélékben és jelentős gazdasági veszteségeket okoz. Továbbá bakterémiát és meningitist is sikerült kiváltani vele újszülött patkány- vagy egérmodellekben [54]. Az enterális *E. coli* csoportba tartozó törzsek főként vízszerű, véres hasmenést, hányást okoznak, mindemellett feltételezhetően a Crohn-betegséggel kapcsolatos tartós bélgyulladásért is felelősek [55]. A baromfi mellett az *E. coli* szarvasmarhákban is okoz megbetegedést, a juhok, kecskék, szarvasok szintén fontos hordozói a kórokozónak [50]. A hasmenéses betegségek továbbra is jelentős terhet jelentenek az emberi egészségre globális szinten. A fejlődő országokban nemcsak a legmagasabb az előfordulási arányuk, hanem a hasmenéses megbetegedések a vezető halálokok közé tartoznak sok esetben. A hasmenést okozó *E. coli* (DEC) patotípust enterális fertőzés-kutatások alapján az enteroaggregatív *E. coli* (EAEC) alcsoportjával hozzák összefüggésbe [56]. Az *E. coli* rendszeres monitorozása kötelező az állatállományokban és a kiskereskedelmi húsmintákban az Európai Unión belül [57]. A shigatoxint (Stx) termelő *E. coli* (STEC) jelentősége megnőtt, mióta először leírtak egy enterohemorrhágiás *E. coli* által okozott élelmiszer-eredetű fertőzést. A szarvasmarhákat a STEC fő hordozójaként tartják számon. E törzsek felelősek a hemorrhágiás vastagbélgyulladás és hemolitikus urémiás szindróma kialakulásáért is [58]. A termelők és a baromfi-egészségügyi szakemberek a légúti megbetegedéseket tartják gazdaságilag a legjelentősebbnek, mivel ezek felelősek főként a baromfiipar gazdasági veszteségeiért. Az APEC egy extraintestinalis betegség, amelyet *colibacillosisnak* neveznek, légúti betegségeket, cellulitist okozva [59].

A *Salmonella spp.* az Enterobacteriaceae családba tartozó Gram-negatív baktériumok. A család két fajból áll: *Salmonella bongori* és *Salmonella enterica*. Ez a besorolás a

bakteriális lipopoliszacharid, a flagella és a kapszuláris poliszacharid alapján történik [60]. A *Salmonella enterica* hat alfajból áll: *enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae* és *indica* [61]. Ezek közül az *enterica* alfaj felelős főként az emberi és állati szalmonellafertőzésekért. Emellett a *Salmonella* fajok tífuszos és nem tífuszos kategóriába sorolhatók [62]. A tífusz (Typhi és Sendai) patogenezise számos tünetet mutat, például magas láz, hasmenés, hányás, fejfájás és extrém esetekben halál. Az enterális láz (Paratyphi A, B, C) enyhébb tünetekkel jár, mint például hasmenés, görcsök, láz és hányás, ami esetleg szeptikémiához vezethet [63]. Ezek a szerotípusok többek között vízzel, tejjel, nyers zöldségekkel, tenger gyümölcseivel és szennyezett tojással terjedhetnek [64]. A *Salmonella* jelenléte a nem megfelelő higiéniai kezelés miatti szennyeződést jelzi az élelmiszer-és vízkezelés során [65]. A szalmonellózis harmadik vezető halálok az élelmiszerrel terjedő betegségek (FTD) között [66]. A *Salmonella*-t az egyik legfontosabb zoonotikus kórokozóként tartják számon, amely becslések szerint évente 93,8 millió gasztroenteritiszes esetet okoz világszerte. Az esetek körülbelül 9%-a az állatokkal való közvetlen érintkezés következménye. Az elvadult macska populáció jelentős veszélyt jelent a közegészségügyre, mivel az emberekkel és más háziállatokkal való szoros érintkezés miatt fontos tényezői a zoonózisos betegségek átvitelének [67]. A Gallinarum és Pullorum szerotípusok víziszárnyasok, galambok, juhok és sertések fertőzéseit okozzák [68].

A *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) egy Gram-pozitív baktérium, az egyik legjelentősebb kórokozó, amely bőr- és sebfertőzésektől az akár végzetes kimenetelű szepsziséig vagy több szervi elégtelenségig terjedő betegségeket okozhat. A *S. aureus* elszaporodása helyén a lokális flóra dysbiosisához vezet [69]. A *S. aureus* és a *meticillin-rezisztens S. aureus* (MRSA) közötti különbség a virulenciafaktorok sokféleségében található, amelyek atópiás dermatitishez [70], pikkelysömörhöz [71], tüdő cisztás fibrózishoz [72], tüdőgyulladásához [73], ételmérgezéshez [74], krónikus granulomatózus betegséghez [75], osteomyelitishez [76], diabéteszes lábfertőzésekhez vezethetnek. A *S. aureus* és *Staphylococcus pseudointermedius* az egészséges emberek és társállatok orr mikrobiótájának részei. Súlyos pyodermát, légyszöveti-, húgyúti- és fülfertőzéseket okozhatnak. Mind az MRSA, mind a *meticillin-rezisztens Staphylococcus pseudointermedius* (MRSP) zoonózis, globális egészségügyi problémává vált. Kezelésük egyre nagyobb kihívást jelent az állat- és humán egészségügyben egyaránt [77].

A *Streptococcus* nemzetség 104 elismert faj változatos csoportja, amelyek kölcsönhatása a gazdaszervezetekkel a kommenzalistától a patogénig terjed. Gram-pozitív baktériumok, melyek széles körben elterjedtek a természetben, beleértve a vizet, talajt,

valamint az állatok testfelületeit, emésztőrendszert, légutakat [78]. Klinikailag az egyik legjelentősebb faj a *Streptococcus pneumoniae*. Többek között középfülgyulladást, kötőhártya-gyulladást, tüdőgyulladást, bakterémiát és agyhártyagyulladást okozhat. A pneumococcus okozta megbetegedések leggyakrabban gyenge immunrendszerrel rendelkező egyéneknél fordulnak elő [79].

A *Riemerella anatipestifer* egy Gram-negatív, nem spóráképző baktérium. Akut és krónikus letális kimenetelű vérmérgezést okozhat, amelyet fibrines polyserositis és agyhártyagyulladás jellemez, ami főleg víziszárnyasokra és egyéb baromfifélékre jellemző [74]. Klinikai tünetei lehetnek a látászavar, orrfolyás, cikákolás, arcüreggyulladás, hasmenés, idegrendszeri tünetek, fejremegés, mozgászavar. A fertőzés világszerte jelentős gazdasági veszteségekhez vezet, különösen a kacsatenyésztők körében [80].

A *Clostridium perfringens* egy Gram-pozitív anaerob spóráképző baktérium, amely széles körben elterjedt a természetben, különösen a talajban és az emberek, állatok bélrendszerében. A baromfifélék nekrotikus bélgyulladását okozza. A *Clostridium perfringens* A és C szubklinikai fertőzéseket vált ki. Egyes törzsek enterotoxinokat is termelnek, amik ételmérgezést, más törzsek gázgangrénát, és gyomor-bélrendszeri betegségeket okoznak emberben [81]. A *Clostridium septicum* felelős a gangrénás bőrgyulladás kialakításáért. Néhány esetben generalizált fertőzés során jut be a bőrbe. Víziszárnyasokban idegrendszeri tüneteket is előidézhethet [82].

A *Pseudomonas aeruginosa* egy Gram-negatív baktérium [83]. Jellemzően a légutakat, húgyutakat támadja meg. Az orvostechikai eszközök (például katéterek) leggyakoribb kolonizálójá, nozokomiális fertőzéseket okozhat [84]. A *Pseudomonas* nemzetség jellegzetes tulajdonsága a biofilmképzés [85]. A *Klebsiella aerogenes* egy Gram-negatív baktérium, amely általában széleskörű klinikai tünetekben megnyilvánuló fertőzést okoz, beleértve a húgyúti, hasüregi és sebfertőzéseket. A *Pseudomonashoz* hasonlóan kórházi fertőzéseket is okozhat [86].

Az *Erysipelothrix rhusiopathiae* Gram-pozitív, nem spóráképző, nem saválló baktérium, amely zoonózis megbetegedéseket okoz. Leggyakrabban fertőzött állatokkal, azok termékeivel vagy hulladékaival, valamint talajjal való érintkezés útján terjed [87]. Víziszárnyasokban krónikus tüneteket okoz, például kétoldali pododermatitist, megnagyobbodott lépet és májat, valamint pericardiális vérzést. Emberi esetekben három klinikai forma ismert: akut lokális cellulitisz, diffúz bőrfólia és ritkán súlyos endokarditisz.

Az emberi megbetegedések általában a baktériummal való közvetlen érintkezés következményeként fordulnak elő [88].

Az *Enterococcus cecorum* egy Gram-pozitív baktérium. Fakultatív anaerob, nem spóráképző, előfordul az ember és a baromfi emésztőrendszerében egyaránt. Fertőzései jellemzően fiatal, növendék víziszárnyasokban okoznak problémát, és általában az emésztőrendszer, a csontok és az ízületek, valamint a légzőrendszer fertőzéseivel kapcsolódnak. A fertőzések tünetei közé tartoznak a csökkent étvágy, a hasmenés, a dehidratáció, a nyugtalanság, a fokozott légzési nehézségek, a láz, valamint az ízületi gyulladások és a csontproblémák. A megbetegedett baromfifélék esetén spondylitis, osteomyelitis okozta sántaság jelentkezik. Jelentős gazdasági károkat okozhat [89].

2.4. Állat- és humánegészségügyi szempontból fontosabb hatóanyagok jellemzése

Az amoxicillin egy penicillinázra érzékeny félszintetikus, baromfifélékre engedélyezett amino-penicillin. Széles spektrumú antibiotikum, amely a Gram-negatív és Gram-pozitív kórokozók ellen egyaránt hatásos. Hatásmódját tekintve időfüggő baktericid. Az *Antimicrobial Expert Group* (AMEG) besorolása szerint „*Prudence*” (D) kategóriás hatóanyag. A D kategóriás hatóanyagokat első vonalbeli kezelésként kell alkalmazni. Indokolt esetben, óvatosan alkalmazandó [90], nagy terápiás indexe miatt biztonságos szernek tekintik, azonban túlzott felhasználása görcsrohamokhoz és krisztalluriához vezethet [91].

A klavulánsav egy béta-laktamáz inhibitor, baromfifélékre nem engedélyezett hatóanyag. Amoxicillinnel kombinálva az egyik legszélesebb körben használt antibiotikum. A két hatóanyag kombinációja AMEG „*Caution*” (C) kategóriába tartozik [90]. A WHO által megjelölt „alapvető antibiotikum”. A klavulánsav önmagában csekély hatékonyságú, irreverzibilisen kötődik a bakteriális béta-laktamáz enzimekhez és így megakadályozza, hogy ezek az enzimek hidrolizálják az amoxicillint [91].

A ceftriaxon egy harmadik generációs cefalosporin [92]. Hatásmechanizmusát tekintve a sejtfalban lévő peptidoglikán váz szintézisét gátolja. Hatásmódja időfüggő baktericid. AMEG „*Restrict*” (B) kategóriájú hatóanyag, mely a humán gyógyászatban kritikus fontosságú. Állatgyógyászatban csak abban az esetben használható, ha a C és D kategóriában nincsenek hatékony szerek. Baromfifélékre nincs engedélyezve. Alkalmazását lehetőség szerint érzékenységi vizsgálat eredményére kell alapozni [90]. Széles spektrumú, hosszú felezési ideje miatt adagolása optimális [93].

Az imipenem a karbapenemek közé tartozó hatóanyag. A béta-laktám antibiotikumok közül a karbapenemek rendelkeznek a legszélesebb hatásspektrummal. Ezért sokszor az MDR kórokozók okozta fertőzésekkel szemben tartalékolt hatóanyag [94]. AMEG szerint „Avoid” (A) kategóriába sorolt, vagyis használata kerülendő. Állatgyógyászati készítményekben nem engedélyezett hatóanyag az Európai Unióban, így a baromfifélék kezelésére sem használható, hiszen tilos élelmiszertermelő állatoknak adni őket. Kivételes, életet veszélyeztető helyzetben kedvtelésből tartott állatoknak adható [90].

A neomicin az aminoglikozidok csoportjába tartozó, baromfifélékre engedélyezett hatóanyag. Hatásmechanizmusát tekintve a 30S riboszómális alegységen gátolja a fehérjeszintézist és koncentrációfüggő baktericid hatásmóddal rendelkezik [95]. Oto- és nephrotoxikus hatóanyag, aminek toxikus hatása függ a használat módjától és az alkalmazott dózistól is [96], az AMEG C kategóriába tartozik [90].

A spektinomycin egy széles spektrummal rendelkező, baromfifélékre engedélyezett aminociklitol. Bakteriosztatikus hatásmódú, a neomicinhez hasonlóan a fehérjeszintézist gátolja a riboszóma 30S alegységén [97]. Linkomicinnel gyakran kombinációban használt antibiotikum, mely AMEG D kategóriába sorolt [90].

A doxiciklin az oxitetraciklin félszintetikus származéka. A természetes tetraciklinekhez képest kedvezőbb farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkezik, ami alacsonyabb dózist és ritkább adagolást eredményez, antibakteriális spektruma széles [98]. Baromfifélékre engedélyezett, AMEG D kategóriás hatóanyag [90].

A florfenikol a klóramfenikol harmadik generációs származéka. Új típusú állatgyógyászati antibiotikumként a florfenikol esetén nem tapasztalhatók a klóramfenikol által okozott mellékhatások, melyek közül a legsúlyosabb az azonnali aplasztikus anémia. Széles antibakteriális spektrum, jó felszívódás és nagy hatékonyság jellemzi [99]. Baromfifélékre engedélyezett antibiotikum, mely AMEG C kategóriába tartozik [90].

A tilozin 16 tagú gyűrűs makrolid, amelyet először 1960-ban *Streptomyces fradiae* tenyészetekből izoláltak. Gram-pozitív és anaerob baktériumokkal, mycoplasmákkal szembeni bakteriosztatikus hatása miatt a tilozint széles körben alkalmazzák tüdőgyulladás, ízületi gyulladás, légúti fertőzések és egyéb fertőzések kezelésére az állatgyógyászatban [100]. Baromfifélék számára engedélyezett, AMEG C kategóriájú hatóanyag [90].

A tiamulin a pleuromutilin diterpén antibiotikum félszintetikus származéka. A riboszóma 50S alegységén gátolja a fehérjeszintézist. Hatékonyan alkalmazzák baromfifélék légzsákgyulladás kezelésére, főként *Mycoplasma* fajok okozta fertőzések kezelésében [101]. Baromfifélékre engedélyezett, AMEG C kategóriás hatóanyag [90].

A linkomicin a linkóزامidok csoportjába tartozik. Hatásmechanizmusuknak megfelelően a baktériumok gyakran keresztrezisztenciát alakítanak ki makrolidokkal és linkóزامidokkal szemben. A bőrgyógyászatban használt első számú bakteriosztatikus antibiotikumok. Per os adva jól felszívódik és jól penetrál a bőrbe. Legfőbb hátránya a bakteriális rezisztencia gyors kialakulása és az időnkénti gyomor-bélrendszeri bántalmak [102]. Baromfifélék számára engedélyezett, AMEG C kategóriájú antibiotikum [90].

Az enrofloxacin a fluorokinolonok csoportjába tartozó szer. Használata széles körben elterjedt az állatgyógyászatban. Hatásos mind Gram-pozitív, mind Gram-negatív baktériumok ellen. Hatását a DNS-giráz enzim gátlásán keresztül fejti ki [103]. Baromfifélék számára engedélyezett, AMEG B kategóriába sorolt hatóanyag [90].

A kolisztin szerkezetileg a nem riboszómális, gyűrűs oligopeptidek osztályába tartozik. Másik elnevezése a polimixin E. Évtizedek óta használják a polimixineket helyi készítményekben szem-és fülfertőzések kezelésére. E hatóanyag főként az aerob Gram-negatív kórokozók ellen hatásos [104]. Engedélyezett antibiotikum baromfifélék számára, mely az AMEG B csoportba tartozik [90].

A potenciált szulfonamidok a szulfonamidok és a diaminopirimidinek kombinációjában használt antibiotikum-kombináció. A két hatóanyag szinergista hatással van egymásra. A kombináció, amely baromfifélékre is engedélyezve van, jobb penetrációt eredményez és a rezisztencia kialakulásának esélyét is csökkenti [105]. AMEG D kategóriába sorolt antibiotikum [90].

A vankomicin egy glikopeptid antibiotikum, amely hatásos a staphylococcusok, streptococcusok és más Gram-pozitív baktériumok okozta fertőzések kezelésében. Ez a hatóanyag az elsődleges választás a meticillin-rezisztens staphylococcusok okozta fertőzésekkel szemben. Időfüggő baktericid hatásmóddal rendelkezik, ami a sejtfal szintézisét gátolja a D-alanin-D-alanin terminálisokkal való komplexképzés révén [106]. Nincs engedélyezve baromfifélék számára, AMEG A csoportba tartozó szer, tehát használata kerülendő [90].

3. CÉLKITŰZÉSEK

Jelen kutatás célja, hogy felmérjük Magyarország kacsá- és lúdállományainak fontosabb klinikai megbetegedéseinek eseteiből izolált baktérium törzsek antimikrobiális rezisztencia profilját. Az esetek hangsúlyos részét képező *E. coli* és *Salmonella* spp. törzsszáma lehetővé tette azok regionális, a dél-alföldi régióra koncentrálódó adatainkat leszűrni és ezeket az adatokat a humánegészségügyi esetekből kapott rezisztencia adatokkal összehasonlítani a régió szintjén.

A rezisztencia meghatározásához a nemzetközi szinten elfogadott, mikrohígítási módszer alkalmazását tűztük ki célul. Vizsgálataink során az ágazat jelenlegi helyzetét kívánjuk felmérni, eredményeinkből levonva a következtetést pedig rávilágítani arra, hogy milyen változtatásokra van szükség.

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1. A törzsek és a humán adatok eredete

A mintagyűjtést 2022. februárjában kezdtük meg, ami 2023. májusáig tartott. A minták klinikai esetekből származtak, melyek izolálását, a színtenyészetek készítését a Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal Állategészségügyi Diagnosztikai Igazgatósága végezte és bocsájtotta rendelkezésünkre. A Petri-csészén kapott színtenyészeteket Microbank™ rendszerben (Pro-Lab Diagnostics, Richmond Hill, Kanada) fagyasztottuk le -80 °C-on felhasználásig. A humán rezisztencia adatokat a Nemzeti Népegészségügyi Központ együttműködésével tudtuk összehasonlítani eredményeinkkel.

A mintákat eredeti egyedi azonosító számuk alapján tartottuk nyilván, valamint feljegyeztük a velük kapcsolatos adatok közül, hogy milyen állatfajból (kacsa, lúd), milyen szervből (agykamra, bélsár, bőralatti kötőszövet, csontvelő, ízület, légzsák, máj, petevezető, szívburok, tüdő), milyen településről érkezett a minta, a települések alapján pedig Magyarország hét közigazgatási régiójába soroltuk a mintákat a nyilvántartás során.

4.2. A hatóanyag törzsoldatok elkészítése

A szükséges hatóanyagokból történő (Merck KGaA, Darmstadt, Németország) törzsoldatok elkészítéséhez a *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) ajánlását követtük [107]. Az amoxicillin és amoxicillin-klavulánsav (2:1 arány) hatóanyagokat (pH 7,2, 0,01 mol/L) valamint az imipenem hatóanyagot (pH 6, 0,1 mol/L) foszfát pufferoldatban oldottuk fel. A ceftriaxont, doxiciklint, spektinomicint, neomicint, kolisztint, tiamulint, tilozint, linkomicint és vankomicint desztillált vízben oldottuk fel. A potenciált szulfonamid elkészítése során (szulfametoxazol és trimetoprim 20:1 arányban) a szulfametoxazolt forró vízben néhány csepp 2,5 mol/L NaOH-val oldottuk fel, míg a trimetoprimot 0,05 mol/L HCl-al desztillált vízben oldottuk fel. Az enrofloxacin hatóanyagot néhány csepp 1 mol/L NaOH-oldattal desztillált vízben készítettük el. A florfenikolt néhány csepp 95%-os etanol és desztillált víz segítségével oldottuk fel. A vizsgálatokhoz minden esetben 1024 µg/ml koncentrációjú törzsoldatot készítettünk, korrigálva az egyes hatóanyagok gyártó által meghatározott tisztaságával.

4.3. A minimális gátló koncentráció meghatározása

Az AMR fenotípusos kifejeződését az egyes baktériumtörzsek minimális gátló koncentráció (MIC) értékeinek meghatározásával határoztuk meg. A vizsgálatot a CLSI módszertanával végeztük [107], a breakpointokat pedig a CLSI és az *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) irányelvei alapján határoztuk meg.

A -80 °C-on tárolt baktériumtörzseket a vizsgálat előtti napon 3 ml Müller-Hinton levesbe (MHB) oltottuk, majd 18-24 órán át inkubáltuk 37 °C-on. A vizsgálatokat 96 lyukú mikrotiter lemezek (VWR International, LLC., Magyarország) segítségével végeztük. A munkalemezek első oszlopát kivéve az összes lyukat 90 µl MHB-vel (1. lépés) töltöttük fel (1. ábra). Ezt követően elkészítettük az egyes hatóanyag törzsoldatok feles hígítását MHB-vel, így minden esetben 512 µg/ml koncentrációval kezdtük a kettes alapú hígítást, amit egy második lemezen tovább folytatva a teljes range-t lefedtük (512-0,0009 µg/ml). A felére hígított hatóanyagokból 180 µl-t mértünk a munkalemezek első oszlopába (2. lépés), majd 2-es alapú hígítási sort készítettünk belőle (3. lépés). A második munkalemez 10. oszlopa után a felesleges oldatot eldobtuk, így minden oszlopban 90 µl oldat maradt. Minden baktériumtörzs vizsgálatához egy-egy sor lett kijelölve a munkalemezen (2. ábra).

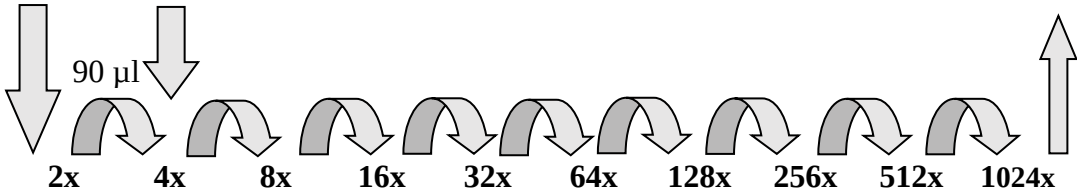
1. lépés: feltöltés  90 µl

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

1. ábra A lemezek feltöltése 90 µl MHB-vel

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

90 µl feleslegben kidob



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

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

Egy segédlemezen 25-szörös hígításban 0,5 McFarland értékre beállítva előkészítettük a baktériumok ráoltásához szükséges baktériumszuspenziót. Ehhez minden segédlemezt 240 µl MHB-vel töltöttünk fel (**3. ábra**), majd minden lyukba 10 µl alaposan vortexelt baktériumszuspenziót adtunk (4. lépés). Ezt követően a baktériumtörzseket az elkészített munkalemezre oltottuk, úgy, hogy a kettes alapú hígítási sort tartalmazó lemezek 11. oszlopától kezdve haladva visszafelé minden lyukba 10 µl baktériumszuspenziót pipettáztunk a segédlemezről (5. lépés). A 11. oszlop pozitív kontrollként szolgált (csak baktériumszuspenziót és levest tartalmazott), míg a 12. oszlop negatív kontrollként (csak levest tartalmazott) funkcionált (**4. ábra**).

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

10 µl



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

3. ábra A baktériumszuspenzió 25x hígításának elkészítése segédlemezen

5. lépés: a baktériumszuspenzió bemérése

10 µl



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

4. ábra A baktériumszuspenzió ráérése a munkalemezre a pozitív kontrolltól kezdve

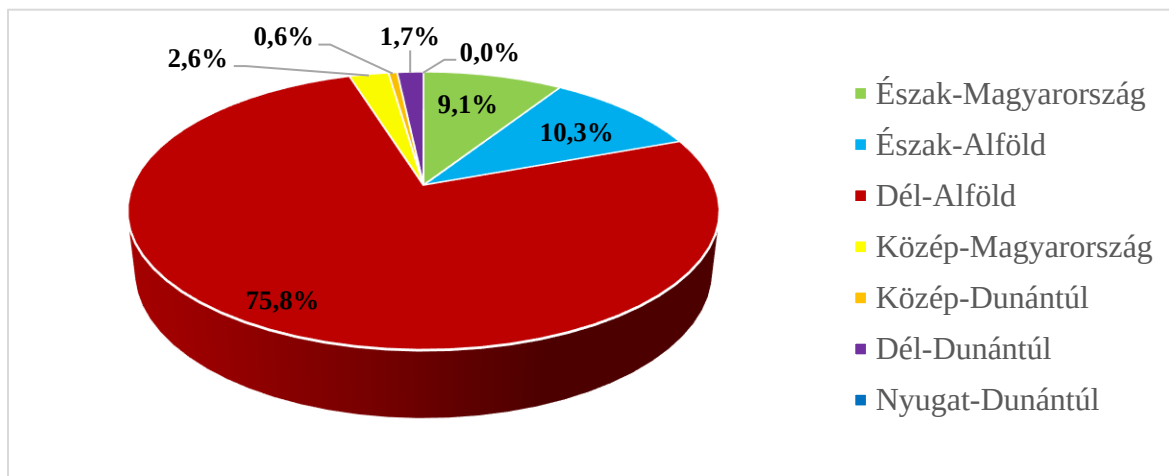
A munkalemezeket ezt követően 18-24 órán keresztül 41 °C-on inkubáltuk, majd vizuálisan elbíraltuk a MIC értékeket a pozitív (11. oszlop) kontrollhoz viszonyítva. Az értékelés a következő szempontok szerint történt:

- +++ a baktériumtörzs elszaporodása jelentős zavarosodást okozott
- ++ a baktériumtörzs elszaporodása mérsékelt zavarosodást okozott
- + a baktériumtörzs elszaporodása enyhe zavarosodást okozott
- ± a zavarosság nehezen ítélni meg, nem biztos a baktérium növekedése
- nincs zavarosodás

Az eredmények értékelése során a - és ± jelöléssel ellátott lyukakat tekintettük negatív eredménynek, míg a +, ++, +++ jelöléssel ellátott lyukak pozitív eredménynek minősültek.

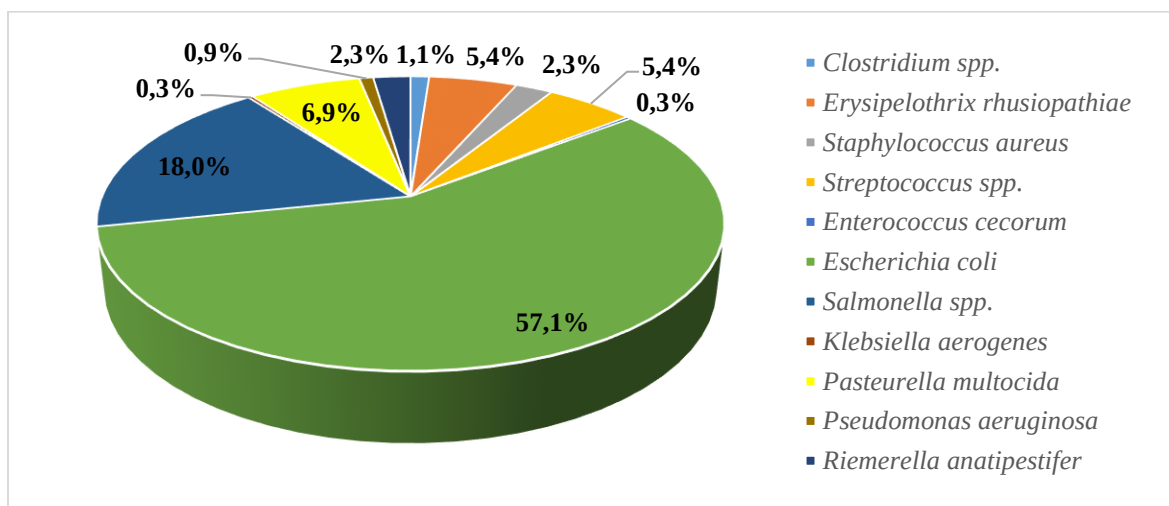
5. EREDMÉNYEK

Összesen 349 db víziszárnyas mintát dolgoztunk fel, melyek regionális megoszlását az **5. ábra** mutatja, a minták 141 településről származtak. Gyakoriságuk jól mutatja, hogy az állományok a dél-alföldi régióra koncentrálnak, hiszen azok 75,8%-a innen származott. A hét régió közül Nyugat-Dunántúlról nem érkezett minta, Közép-Dunántúlról két, Dél-Dunántúlról hat, Közép-Magyarországról pedig kilenc mintát dolgoztunk fel.



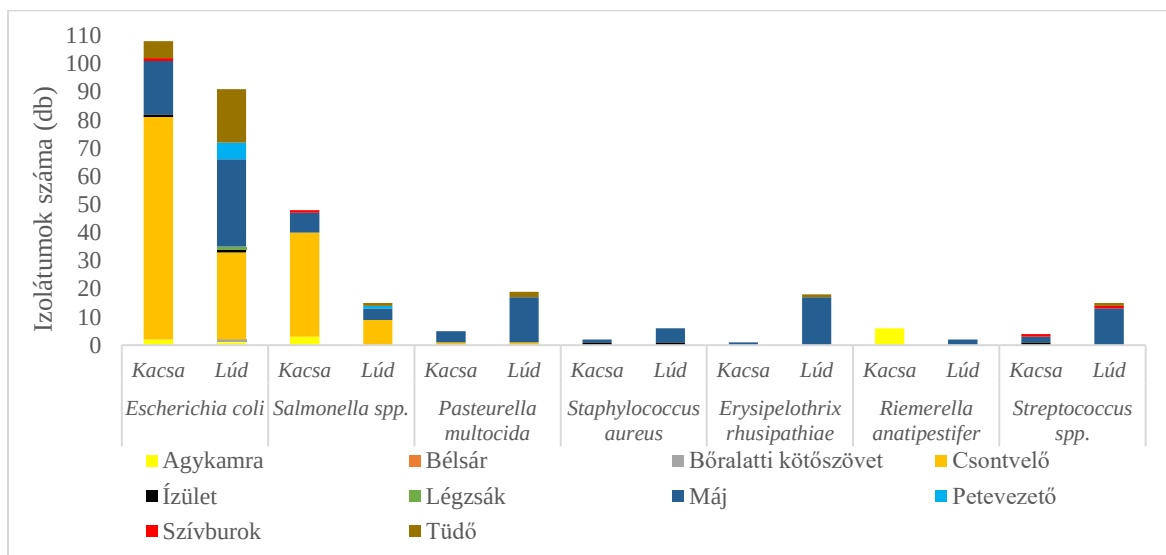
5. ábra A beérkezett minták regionális megoszlása (%)

Az izolátumok baktérium faj vagy nemzetség szerinti megoszlását a **6. ábra** foglalja össze. A legtöbb minta *E. coli* (199 db) és *Salmonella* spp. (63 db) volt. *Enterococcus cecorum* és *Klebsiella aerogenes* esetén egy-egy, *Pseudomonas aeruginosa* esetén három, *Clostridium* spp. esetén négy mintánk volt.



6. ábra A klinikai esetekből izolált mikróbak megoszlása fajonként (%)

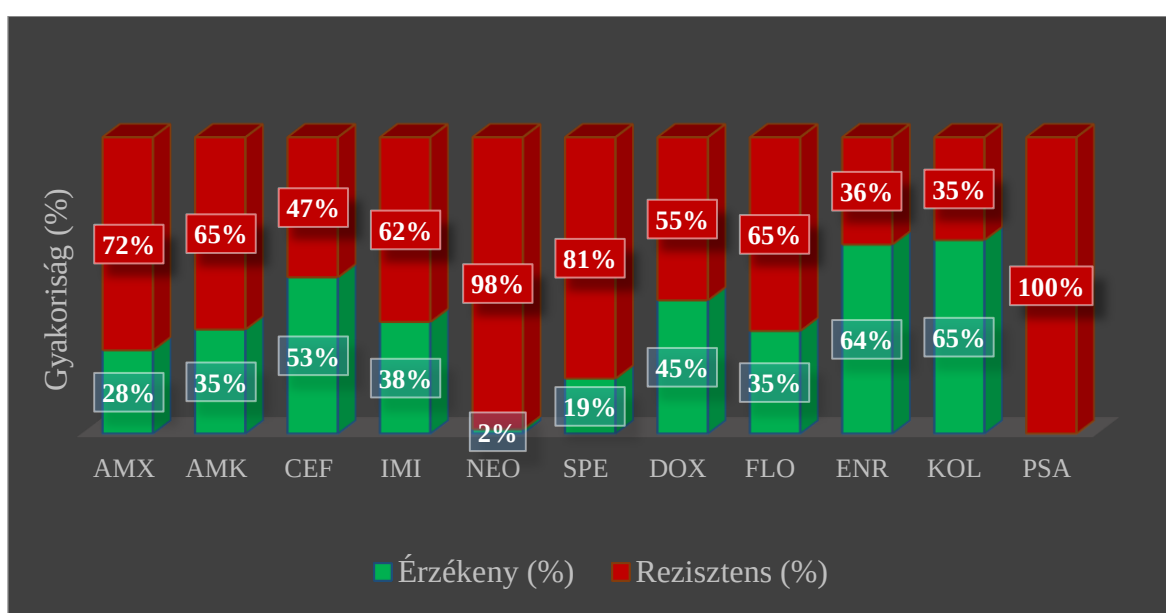
A **7. ábra** szemlélteti, hogy a fontosabb kórokozók milyen szervekből lettek izolálva, kacsra és lúd fajok csoportosításában. A legtöbb minta *E. coli* és *Salmonella* fajok esetén csontvelőből és májból; a többi kórokozó esetén a májból lett kitenyészve.



7. ábra Az egyes patogén mikróbák csoportosítása állatfaj és szervrendszeri eredet alapján

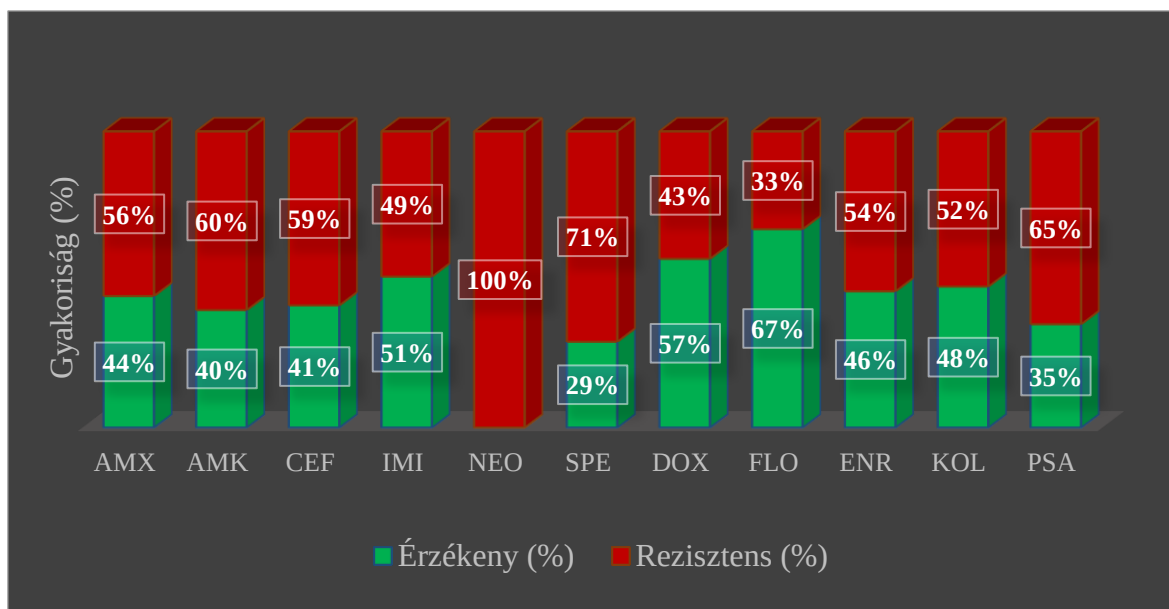
A következő ábrákon az egyes hatóanyagok egységes jelölése a következőképpen alakul: AMX – amoxicillin, AMK – amoxicillin-klavulánsav, CEF – ceftriaxon, IMI – imipenem, NEO- neomicin, SPE – spektinomycin, DOX – doxiciklin, FLO – florfenikol, TIL – tilozin, TIA- tiamulin, LIN – linkomicin, ENR – enrofloxacin, KOL – kolisztin, PSA – potenciált szulfonamid, VAN – vankomicin.

A legnagyobb mintaelemszám *E. coli* esetén (n=199) állt a rendelkezésünkre, 11-féle hatóanyagra nézve a rezisztencia profilt a **8. ábra** szemlélteti. A minták 100%-a volt rezisztens potenciált szulfonamidra, és 98%-a neomicinre. Ugyanakkor a minták 65%-a érzékeny volt kolisztinra és 64%-a enrofloxacinra. Az amoxicillin-klavulánsavval szembeni magasabb érzékenység (35%) a törzsek egy részének béta-laktamáz enzim termelésére utal.



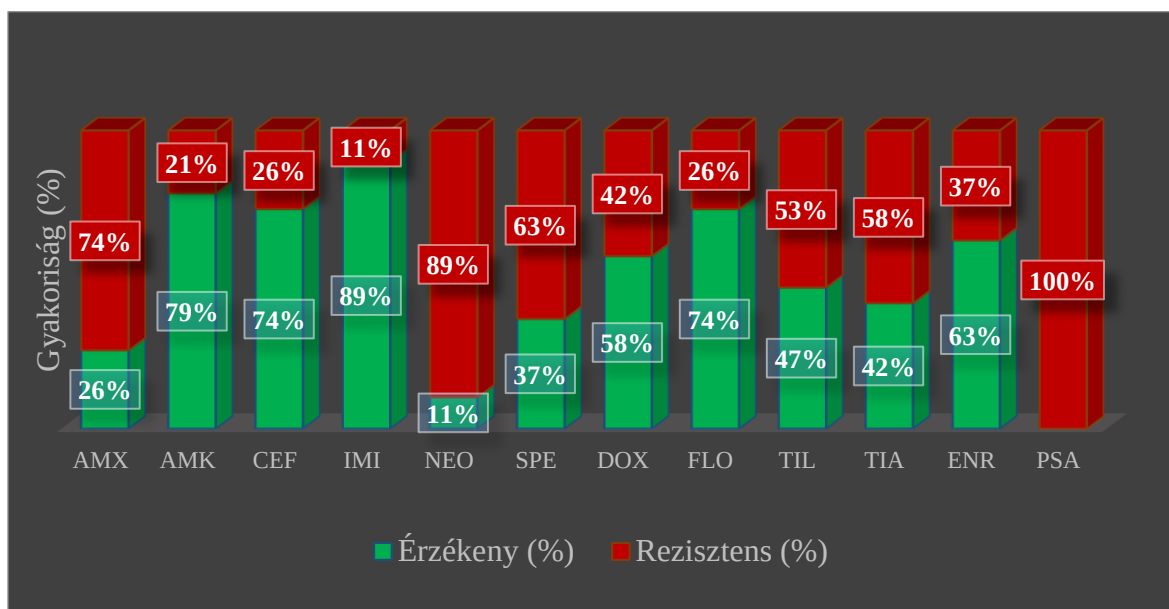
8. ábra Az *E. coli* fajjal szembeni rezisztencia profil alakulása (n=199)

Salmonella spp. esetén állt rendelkezésünkre a második legnagyobb mintamennyiség (n=63), melynek a rezisztencia profilját a **9. ábra** szemlélteti. 100%-os rezisztencia volt kimutatható neomicinre nézve, kolisztin esetén a törzsek 48%-a volt érzékeny, enrofloxacinra nézve pedig 46%-a. Amoxicillinre és amoxicillin-klavulánsavra nézve 44%-os és 40%-os érzékenységet találtunk. Az *E. coli* minták 100%-os rezisztenciájához képest a *Salmonella* spp. potenciált szulfonamidra 35%-os érzékenységet mutattak.



9. ábra *Salmonella* spp. rezisztencia profilja (n=63)

A **10. ábrán** a *Pasteurella multocida* törzsek (n=19) rezisztencia profilja látható.

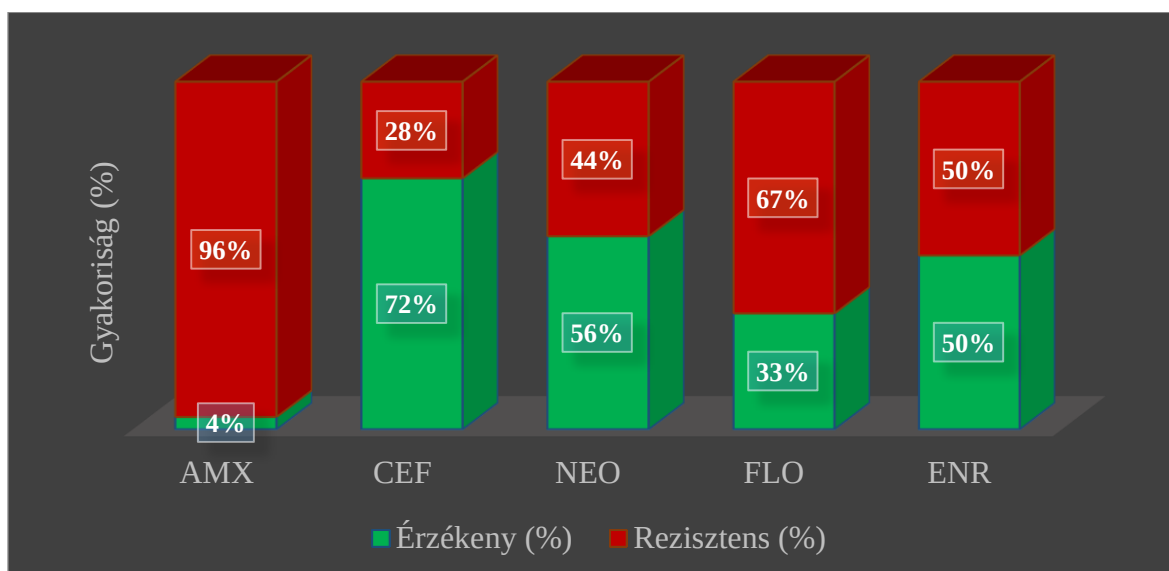


10. ábra A *Pasteurella multocida* rezisztencia profilja (n=19)

A *Pasteurella multocida* törzsek esetén amoxicillin hatóanyaghoz képest (26%) a 79%-os amoxicillin-klavulánsav érzékenység jelentős mértékű béta-laktamáz enzim termelésre

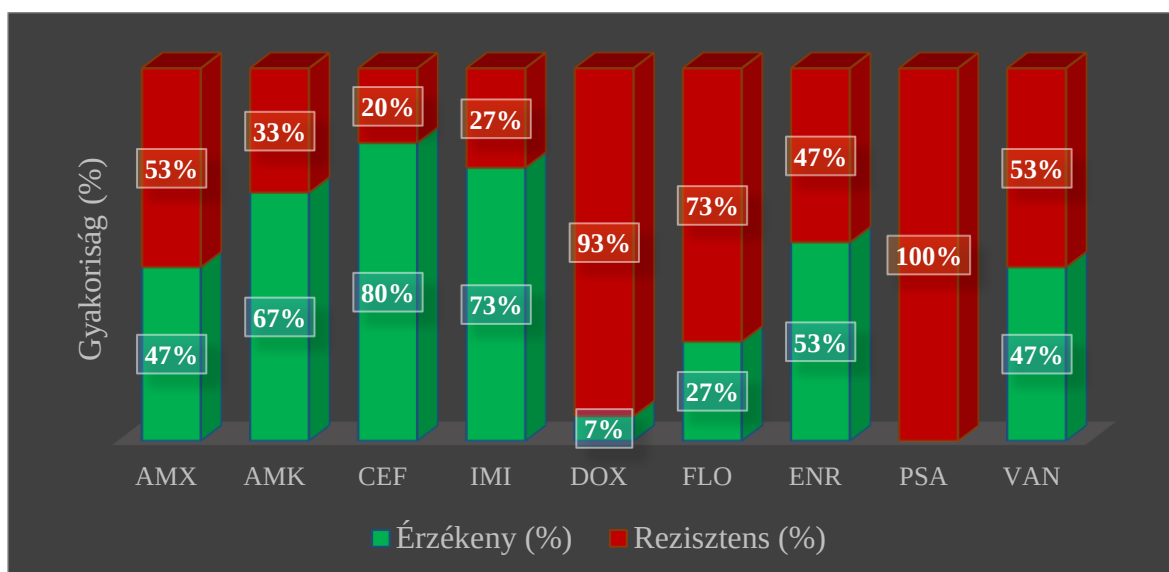
utal. A minták kifejezett érzékenységet mutattak ceftriaxonra (74%), imipenemre (89%) és florfenikolra (74%), kiemelkedő még a 63%-os florfenikol érzékenység. Azonban 100% rezisztensek voltak potenciált szulfonamidra és 89%-ban rezisztensek neomicinre.

Erysipelothrix rhusiopathiae esetén a törzsek jelentős része rezisztens volt (96%) amoxicillinre, viszont 72%-ban érzékenyek voltak ceftriaxonra, 56%-ban neomicinre és 50%-ban enrofloxacinra (**11. ábra**).



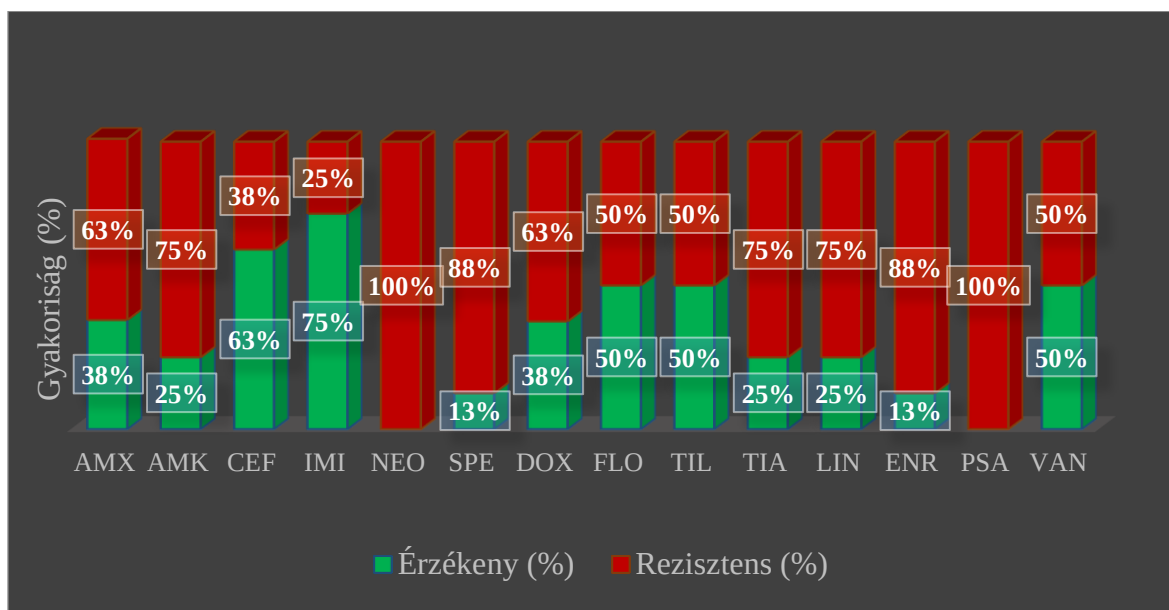
11. ábra Az *Erysipelothrix rhusiopathiae* rezisztencia profilja (n=18)

A *Streptococcus* spp. izolátumok (**12. ábra**) kifejezett érzékenységet mutattak ceftriaxonra (80%) és imipenemre (73%), amoxicillin-klavulánsavra 67%-ban, enrofloxacinra pedig 53%-ban voltak érzékenyek. Potenciált szulfonamidra viszont 100%-os volt a rezisztencia, doxiciklinre pedig a törzsek 93%-a volt rezisztens.



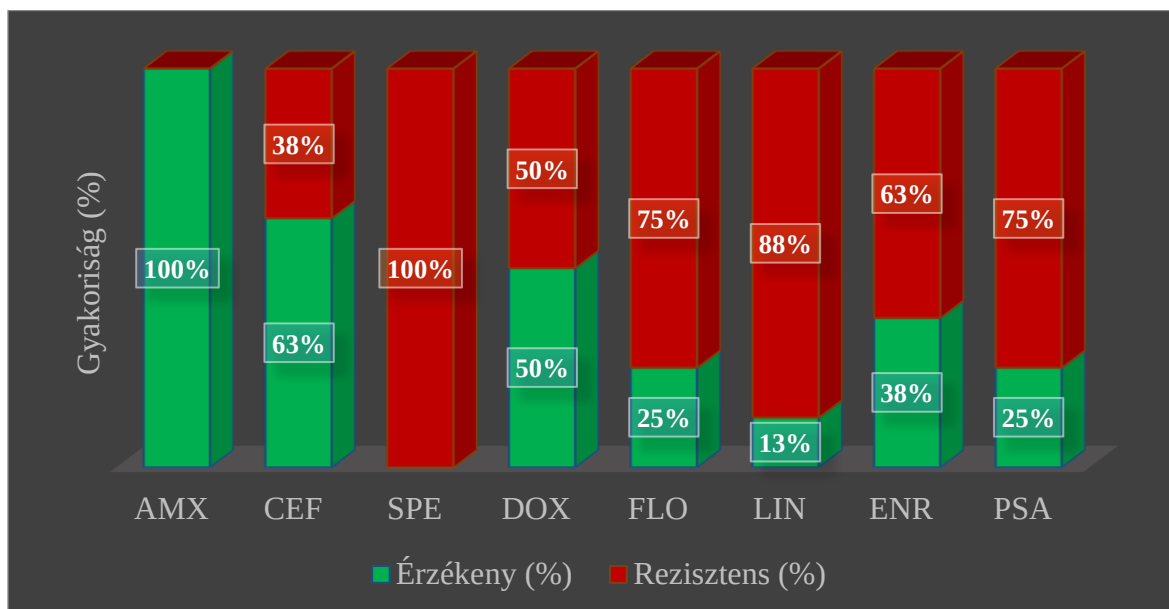
12. ábra A *Streptococcus* spp. rezisztencia profilja (n=15)

A *Staphylococcus aureus* törzsek rezisztencia profilját a **13. ábra** mutatja. A leghatékonyabb az imipenem (75%) és a ceftriaxon (63%) hatóanyagok voltak. Florfenikollal, tilozinnal és vankomicinnel szemben a rezisztencia 50%-os volt.



13. ábra A *Staphylococcus aureus* rezisztencia profilja (n=8)

Az izolált *Riemerella anatipestifer* (**14. ábra**) törzsek esetén 100%-os érzékenységet mutattunk ki amoxicillinnel szemben, doxiciklin esetén már 50%-os volt a rezisztencia, míg spektinomycin esetén a törzsek 100%-a rezisztens volt.



14. ábra A *Riemerella anatipestifer* rezisztencia profilja (n=8)

1. táblázat Az egyes baktérium törzsek MIC₅₀ és MIC₉₀-értékei, **zöld** színnel kiemelve az érzékenységek számító értékeket

Baktérium	Escherichia coli				Salmonella spp.				Pasteurella multocida		Staphylococcus aureus		Streptococcus spp.		Erysipelothrix rhusiopathiae		Riemerella anatipestifer	
Minta	Összes n=199	kacsa n=108	lúd n=91	Összes n=63	kacsa n=48	lúd n=15	Összes n=19	Összes n=8	Összes n=15	Összes n=18	Összes n=8							
Hatóanyag	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Amoxicillin	128	16	16	512	4	512	4	512	0,5	256	0,5	512	2	512	2	512	2	512
Amoxicillin-klv.	8	8	256	8	256	8	0,06	512	0,5	16	0,5	4	0,5	8				
Ceftriaxon	0,06	512	0,06	512	0,125	512	0,125	512	0,06	0,5	1	16	0,06	1	0,5	16	0,06	16
Imipenem	0,5	8	0,5	16	0,5	32	1	32	0,25	0,5	0,015	0,125	0,03	0,125				
Neomicin	64	512	64	512	64	512	32	512	32	64	32	512		16	512			
Spektinomycin	256	512	256	512	512	512	512	512	512	512	512	512				256	256	256
Doxiciklin	8	64	4	64	4	32	4	32	1	16	2	8	16	32		4	32	32
Florfenikol	16	512	16	128	8	256	8	64	4	256	4	16	8	128	8	256	16	32
Tilozin								256	256	2	128							
Tiamulin								256	256	4	512							
Linkomicin								4	512							512	512	512
Enrofloxacin	0,5	128	0,5	512	0,03	8	0,03	8	0,5	2	1	4	1	8	1	256	2	32
Kolisztin	0,5	512	0,5	512	4	512	4	512	1	16								
Potenciált-szul.	16	512	16	512	4	512	4	512	8	512	16	512	32	512	64	512	512	512
Vankomicin								1	4	4	512							

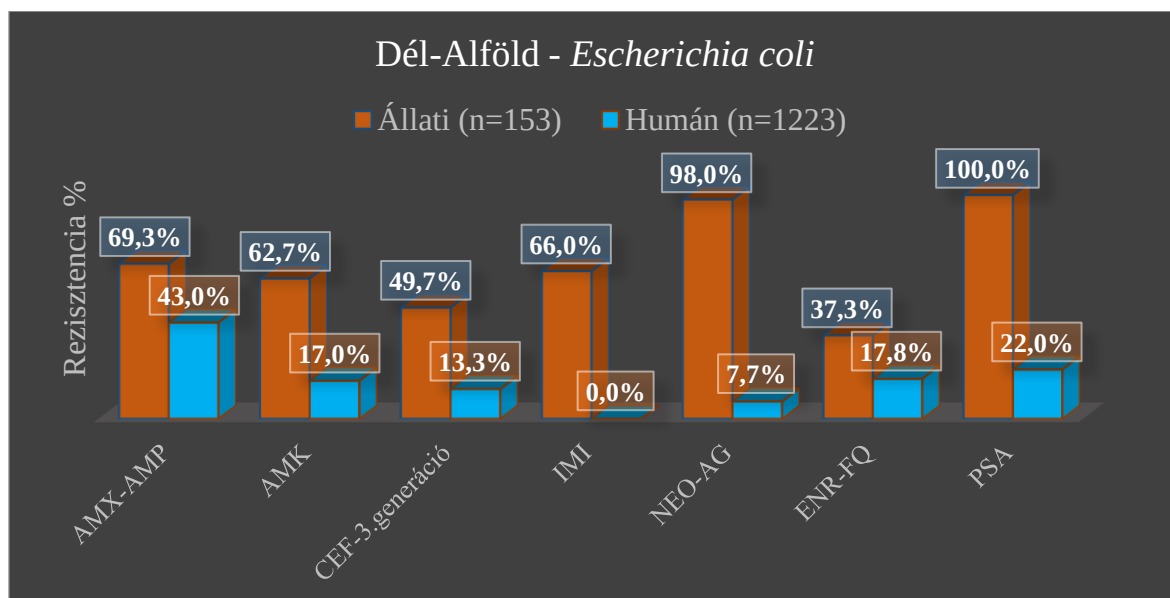
Amoxicillin-klv. – amoxicillin-klavulánsav 4:1 arányban; Potenciált-szul. – potenciált szulfonamid (szulfametoxazol-trimetoprim 20:1 arányban)

Az **1. táblázat** összefoglalja az egyes baktérium fajok MIC-értékeiből számolt MIC₅₀ és MIC₉₀ értékeket. *E. coli* esetén és *Salmonella* spp. esetén látható az összes minta mellett állatfaji bontásban is az értékek alakulása. A breakpointok alapján a MIC₉₀ értékek közül csak a *Pasteurella multocida* esetén imipenem hatóanyagnál beszélhetünk érzékenységről. Az *E. coli* okozta fertőzés kezelésére, amennyiben az a gastrointestinalis traktusra korlátozódik, a kolisztin a baktérium populáció 50%-ban alkalmas kezelésre, amennyiben szisztémás fertőzést szükséges kezelni, akkor az enrofloxacin jöhet szóba; bár ceftriaxonra is érzékeny a baktérium populáció 50%-a, azonban ez nincs engedélyezve baromfifélék kezelésére. A *Salmonella* spp. okozta fertőzések kezelésében, amennyiben az a bélcsatornára korlátozódik, akkor a kolisztin hatékony, szisztémás fertőzésben pedig az enrofloxacin, a florfenikol és a doxiciklin jöhet szóba. Bár hatékony lenne az amoxicillin-klavulánsav, a ceftriaxon és az imipenem, azonban ezek baromfifélékre nincsenek engedélyezve. A *Pasteurella multocida* baktérium populáció 50%-a érzékeny doxiciklinre, florfenikolra és enrofloxacinra, továbbá amoxicillin-klavulánsavra és ceftriaxonra, azonban ez utóbbi kettő baromfifélékben nem használható. Szintén nem használható az imipenem, ami viszont már a baktérium populáció 90%-a esetén hatékony lenne. *Staphylococcus aureus* okozta fertőzés kezelésében a florfenikol és a tilozin választható, a közegészségügyi szempontból vizsgált és hatékony ceftriaxon, imipenem és vankomicin azonban nem használhatók. A *Streptococcus* spp. esetén egyedül az enrofloxacin vehető igénybe kezelésként, a többi érzékenységet mutató hatóanyag nem használható. Az *Erysipelothrix rhusiopathiae* okozta fertőzés sikeresen kezelhető neomicin és enrofloxacin segítségével, bár ceftriaxonra is érzékeny a baktérium populáció 50%-a, azonban ez nincs engedélyezve. A *Riemerella anatipestifer* érzékeny amoxicillinre és doxiciklinre.

A dél-alföldi régióból származó *E. coli* mintaszám lehetővé tette, hogy a Nemzeti Népegészségügyi Központ által rendelkezésünkre bocsájtott humán *E. coli* okozta klinikai fertőzések során izolált törzsek rezisztencia profilját összehasonlítsuk erre a régióra szűrve.

Az állategészségügyre jellemző aminoglikozid és potenciált szulfonamid túlhasználást jól jellemzi a 98%-os neomicin és 100%-os potenciált szulfonamid rezisztencia a víziszárnyas ágazatban, szemben a humán 7,7%-os és 22%-os rezisztenciával. Amoxicillin és amoxicillin-klavulánsav esetén is jól látható, hogy a törzsek béta-laktamáz enzim gyakori termelése miatt utóbbi hatóanyagra jóval érzékenyebbek, bár a tendencia itt is az állategészségügyben kedvezőtlenebb. Különösen aggasztó a harmadik generációs cefalosporinokkal, mint a ceftriaxonnal szembeni magas állategészségügyi rezisztencia helyzete, hiszen ezek baromfifélékre nincsenek engedélyezve. A legjobb helyzet a

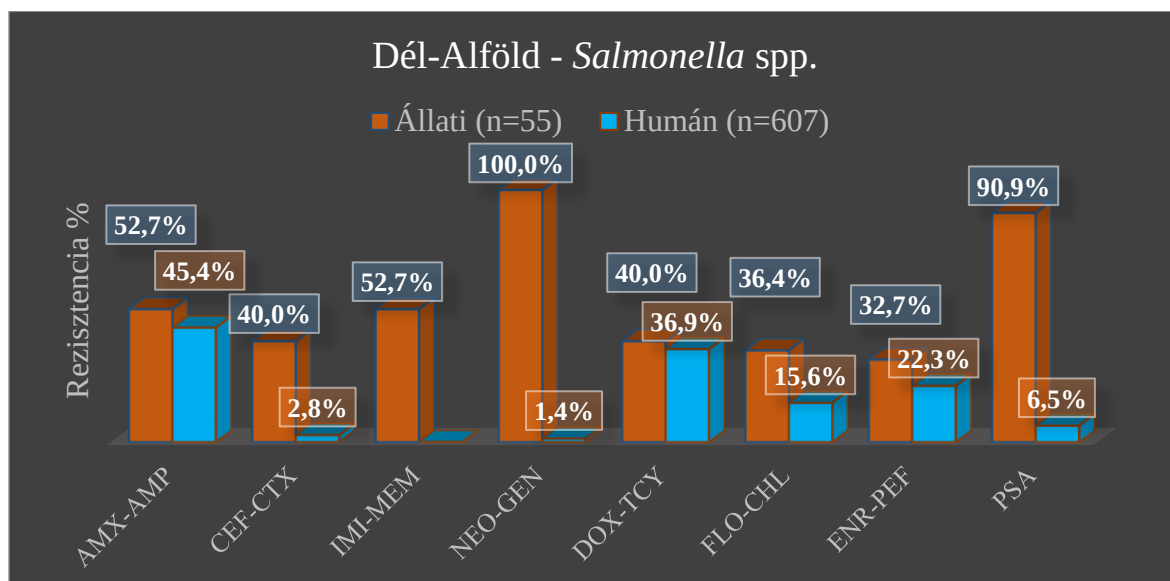
fluorokinolokkal tapasztalható, az állategészségügyben gyakran használt enrofloxacinnal szemben 37,3%-os a rezisztencia, míg az ezzel ekvivalens humánegészségügyben használt fluorokinolonokkal szemben ez 17,8%-os.



AMX-amoxicillin; AMP-ampicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav; CEF-ceftriaxon; IMI-imipenem; NEO-neomicin; AG-aminoglikozidok; ENR-enrofloxacin; FQ-fluorokinolonok; PSA-potenciált szulfonamid

15. ábra A dél-alföldi régió *E. coli* törzseinek állategészségügyi és humánegészségügyi összehasonlító rezisztencia profilja

Salmonella spp. esetén szintén lehetőségünk volt az adatok összehasonlítására a dél-alföldi régióban. A **16. ábrán** látható, hogy penicillinek, fluorokinolonok és tetraciklinek esetén nagyon hasonlóan alakul a rezisztencia.



AMX-amoxicillin; AMP-ampicillin; AMK-amoxicillin-klavulánsav; CEF-ceftriaxon; IMI-imipenem; NEO-neomicin; AG-aminoglikozidok; ENR-enrofloxacin; FQ-fluorokinolonok; PSA-potenciált szulfonamid

16. ábra A dél-alföldi régió *Salmonella* spp. törzseinek állategészségügyi és humánegészségügyi összehasonlító rezisztencia profilja

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Kevés olyan átfogó tanulmány készült az utóbbi időben, mely a magyarországi víziszárnyas ágazat antimikrobiális rezisztencia helyzetét méri fel klinikai esetek alapján. Munkánk során 2022-2023. között 349 db klinikai esetből izolált baktériumtörzs antibiotikum érzékenységi vizsgálatát végeztük el, mely minták az ország 141 településéről származtak. Összesen 14-féle hatóanyagra határoztuk meg mikrohígítós módszerrel a törzsek érzékenységét. Korábban a baromfikolerát okozó *Pasteurella multocida* törzsek 2005-2010 között gyűjtött 218 db törzsét vizsgálták, ennek során az izolátumok 80%-a esetén találtak legalább 1-5 hatóanyaggal szemben rezisztenciát [108]. *Mycoplasma* fajok tekintetében 2011-2015 között ludakból gyűjtött 1220 db törzs *in vitro* érzékenységét határozták meg 13-féle hatóanyagra nézve, mely eredmények növekvő tendenciát mutattak a rezisztencia tekintetében [109], ennek speciális vizsgálati körülményei miatt azonban mi nem gyűjtöttünk ilyen törzseket.

Escherichia coli esetén kacsára vonatkoztatva az amoxicillin rezisztencia értéke vizsgálataink során 71,3%-os volt, Afayibo és mtsai. 2022-ben 84%-os [110], ludak esetén Sun és mtsai. 84,4%-os rezisztenciát állapítottak meg [111]. Ceftriaxon esetén 48,1%-os rezisztenciát mutattunk ki, Afayibo és mtsai. 29%-os [110], Yassin és mtsai. 11,4%-os rezisztenciát találtak [112], azonban Varga és mtsai. [113] és Jeong és mtsai. [114] nem mutattak ki rezisztens törzset. Imipenemre 67,6%-os rezisztenciát mutattunk ki, Afayibo és mtsai. 0%-os [110], azonban Sun és mtsai. ludaknál 100%-os rezisztenciát találtak [111]. Doxiciklin esetén 49%-os rezisztenciát állapítottunk meg kacsáknál, ludaknál Sun és mtsai. 86,2%-os [111], Cen és mtsai. 95,4%-os rezisztenciát mutattak ki. Florfenikol esetén 58,3%-os rezisztenciát találtunk, Afayibo és mtsai. 62%-os rezisztenciát mutattak ki [110]. Enrofloxacin hatóanyagra 35,2%-os rezisztenciát írtunk le, Afayibo és mtsai. 100%-os [110], Jeong és mtsai. 58,6%-os rezisztenciát mutattak ki [114], viszont Yassin és mtsai. nem mutattak ki rezisztens törzset [112]. Kolisztin esetén 38,9%-os rezisztenciát mutattak a törzseink, Cen és mtsai. ludakból 9,1%-os rezisztenciát mutattak ki [115], Jeong és mtsai. kacsánál viszont nem találtak rezisztens törzset [114]. A rezisztencia amoxicillin-klavulánsavra eredményeink alapján 60,2%-os volt, azonban Yassin és mtsai. [112], Varga és mtsai. [113] és Jeong és mtsai. [114] sem mutattak ki rezisztenciát. Potenciált szulfonamid esetén 100%-os rezisztenciát írtunk le, Yassin és mtsai. 97,7%-os [112], Jeong és mtsai. 51,7%-os [114], Varga és mtsai. ugyanakkor 16,7%-os [113] rezisztenciát írtak le.

Salmonella spp. esetén vizsgálataink során kacsára nézve 38%-os rezisztenciát állapítottunk meg, Eid és mtsai. 71,5%-os [35], Jamali és mtsai. kacsára 7,1%-os, lúdra

4,3%-os [12], Guan és mtsai. összességében 7,9 %-os [116], Cao és mtsai. lúd esetén 18%-os [117] rezisztenciát írt le, lúd esetén mi 47%-os rezisztenciát mutattunk ki. Enrofloxacin esetén kacsára a rezisztencia 38%-os volt, Eid és mtsai. 100%-os rezisztenciát mutattak ki [35], Cao és mtsai. lúd esetén pedig 20,8%-os rezisztenciát írtak le [118], mi lúd esetén hasonlóan 20%-ot találtunk. Neomicin esetén 100%-os rezisztenciát találtunk, Eid és mtsai. 86%-os rezisztenciát írtak le [35]. Potenciált szulfonamid esetén kacsában 90%-os rezisztenciát találtunk, Eid és mtsai. 86%-os [35], Guan és mtsai. összességében 7,1%-os [116], Cao és mtsai. lúdban 17%-os [117], mi 93%-os rezisztenciát mutattunk ki, Kim és mtsai. kacsában 39,7%-os [119], Cao és mtsai. 55,8%-os [118] rezisztenciát írtak le. Kolisztinre kacsá esetén 38%-os rezisztenciát mutattunk ki, Jamali és mtsai. ezzel szemben nem találtak rezisztens törzset [12]. Imipenemre összességében 49%-os rezisztenciát írtunk le, Guan és mtsai. pedig 12%-os rezisztenciát találtak [116]. Florfenikol esetén összességében 33%-os rezisztenciát mutattunk ki, Guan és mtsai. 3,2%-os [116], Cao és mtsai. pedig 27,3%-os rezisztenciát írtak le; kacsá esetén 40%-os rezisztenciát írtunk le, Yang és mtsai. 10,2%-ot talált [120], lúd esetén Cao és mtsai. 15%-os rezisztenciát írt le [117], vizsgálataink során lúd esetén mi 13%-ot mutattunk ki. Amoxicillin-klavulánsav esetén kacsánál 38%-os rezisztenciát mutattunk ki, szemben Kim és mtsai. által leírt 1,5%-os értékkel [119]. Doxiciklin esetén összességében 43%-os rezisztenciát találtunk, Cao és mtsai. 46,8%-os [118], Vo és mtsai. 5,8%-os rezisztenciát írtak le.

Riemerella anatipestifer esetén florfenikolra 75%-os rezisztenciát állapítottunk meg, Gyuris és mtsai. 97,9%-os [121], ugyanakkor Vo és mtsai. 8,6%-os [80], Hasan és mtsai. pedig nem találtak rezisztens törzset [122]. Enrofloxacinra 63%-os rezisztenciát mutattunk ki, Zhu és mtsai. 99,3%-os [123], Gyuris és mtsai. 30%-os rezisztenciát írtak le [121]. Vizsgálataink során doxiciklinre 50%-os rezisztenciát mutattunk ki, Zhong és mtsai. 66,7%-os [124], Gyuris és mtsai. 60%-os [121], Vo és mtsai. 5,8%-os [80], rezisztenciát állapítottak meg. Potenciált szulfonamid esetén 75%-os rezisztenciát mutattunk ki, Gyuris és mtsai. 92,4%-os [121], Vo és mtsai. pedig 34,8%-os [80] rezisztenciát állapítottak meg. Ceftriaxon esetén 38%-os rezisztenciát állapítottunk meg, Hasan és mtsai. 83,3%-os [122], Vo és mtsai. 5,8%-os [80] rezisztenciát írtak le. *Erysipelothrix rhusiopathiae* esetén ceftriaxonra 28%-os rezisztenciát mutattunk ki, Hess és mtsai. nem találtak rezisztens törzset harmadik generációs cefalosporinokkal szemben [125], amoxicillin esetén 96%-os rezisztenciát mutattunk ki, Hess és mtsai. ampicillinnel szemben 13,3%-os rezisztenciát találtak [125]. Enrofloxacin esetén 50%-os rezisztenciát írtunk le, Hess és mtsai. 60%-os rezisztenciát állapítottak meg [125].

Pasteurella multocida esetén enrofloxacin hatóanyagra 37%-os rezisztenciát mutattunk ki, ezzel szemben Eid és mtsai. 100%-os [126], Shivachandra és mtsai. 71,5%-os rezisztenciát mutattak ki [127]. Amoxicillin esetén 73,7%-os rezisztenciát írtunk le, Eid és mtsai. 30%-os rezisztenciát találtak [126]. Neomicin hatóanyagra 89,5%-os rezisztenciát állapítottunk meg, Eid és mtsai. 60%-os rezisztenciát mutattak ki [126]. Potenciált szulfonamid esetén 10%-os rezisztenciát tapasztaltunk, Eid és mtsai. 30%-os rezisztenciát írtak le [126]. Doxiciklin esetén 42,1%-os rezisztenciát találtunk, Shivachandra és mtsai. 56,9%-os rezisztenciát állapítottak meg [127]. *Staphylococcus aureus* esetén Eid és mtsai. enrofloxacinra nem találtak, neomicinre 20%-os rezisztenciát találtak [35], vizsgálataink során enrofloxacinra 88%-os, neomicinre 100%-os rezisztenciát mutattunk ki. *Streptococcus* spp. esetén víziszárnyasokkal nem áll rendelkezésre összehasonlítható irodalmi forrás.

Összességében tehát elmondhatjuk, hogy Magyarországon a víziszárnyas ágazat a dél-alföldi régióra koncentrálódik. A klinikai megbetegedések közül dominál az *E. coli* és *Salmonella* spp. okozta fertőzés, valamint jelentős a *Pasteurella multocida* okozta elhullás aránya is. *E. coli* esetén amoxicillin, florfenikol hatóanyagok tekintetében eredményeink egybevágnak a nemzetközi szakirodalomban kapott eredményekkel. Doxiciklin esetén viszont jóval alacsonyabb rezisztencia értéket tapasztaltunk, az aminoglikozid és potenciált szulfonamidokkal szembeni magas rezisztencia háttérében pedig azok több évtizedes túlhasználása áll. *Salmonella* spp. esetén doxiciklin és potenciált szulfonamid esetén nagyon hasonló eredményeket kaptunk a szakirodalomban leírtakkal, florfenikol esetén viszont magasabb volt az általunk meghatározott rezisztencia mértéke. Érdemes még kiemelni a *Riemerella anatipestifer* betegséget, ahol doxiciklinnel szemben nagyon hasonló, a többi hatóanyag esetén viszont változó szakirodalmi adatokat találtunk. *Pasteurella multocida* esetében viszont egyértelműen alacsonyabb rezisztencia érték fordul elő nálunk, mint más országokban. *E. coli* esetén a humán eredményekkel összehasonlítható adatok korrelálnak amoxicillin esetén, azonban a többi hatóanyagra nézve az állategészségügyben rosszabb a helyzet. *Salmonella* spp. tekintetében penicillinek, tetraciklinek és fluorokinolonok esetén figyelhető meg párhuzam. A különbségek oka esetén viszont figyelembe kell venni a mintaelemszámot, mely a humán esetekben egy nagyságrenddel nagyobb.

Eredményeik jól tükrözik az AMR állategészségügyi helyzetét, a rezisztencia terjedését, így a jövőben mindenképpen szükséges hasonló felméréseket végezni, nagyobb mintaelemszámmal, reprezentatív módon gyűjtött mintákból, időszakosan megismételt vizsgálatokkal kiegészítve. Ezen kívül érdemes lehet kiegészíteni a vizsgálatokat a multirezisztencia okainak feltárása érdekében új generációs szekvenálással.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A 21. század egyik legjelentősebb problémája az antimikrobiális rezisztencia globális terjedése. Különösen fontos a rendszeres és széleskörű vizsgálatok végzése a helyzetkép felmérése érdekében, nyomon követve az időbeli változásokat.

A víziszárnyas ágazat a baromfiipar egy jelentős szektora, mely sok esetben kevésbé vizsgált, az antibiotikum felhasználása kevésbé ellenőrzött. Célul tűztük ki kacsák és ludak elhullását okozó patogén törzsek minimális gátló koncentráció (MIC) értékének meghatározását állat-és humánegészségügyi szempontból jelentős hatóanyagokra; valamint eredményeink humán rezisztencia adatokkal történő összehasonlítását.

Egy éves gyűjtőmunka során összesen az ország 141 településéről származó elhullott kacsából és lúdból, 349 izolált patogén kórokozó MIC-érték vizsgálatát végeztük el. A legtöbb vizsgált patogén *Escherichia coli* (199 db) és *Salmonella* spp. (63 db) volt, melyet a *Pasteurella multocida*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Riemerella anatipestifer*, *Streptococcus* spp. és *Staphylococcus aureus* követett. Az *Escherichia coli* minták 65%-a volt érzékeny kolisztinra és 64%-a volt érzékeny enrofloxacinra; ellenben neomicinre 98%-os, potenciált szulfonamidra 100%-os rezisztenciát tapasztaltunk. *Salmonella* spp. esetén a törzsek 67%-a volt florfenikolra és 57%-a doxiciklinre érzékeny, viszont neomicinre 100%-os volt a rezisztencia. A *Pasteurella multocida* törzsek (19 db) nagymértékben érzékenyek voltak imipenemre (89%), amoxicillin-klavulánsavra (79%), florfenikolra (74%) és ceftriaxonra (74%). Az *Erysipelothrix rhusiopathiae* törzsek (18 db) 96%-a rezisztensnek bizonyult amoxicillinre és 72%-a érzékeny volt ceftriaxonra. A *Streptococcus* spp. (15 db) 80%-a ceftriaxonra, 73%-a imipenemre, 67%-a amoxicillin-klavulánsavra volt érzékeny. *Staphylococcus aureus* esetén (8 db) imipenemre 75%-os, vankomicinre viszont csak 50%-os érzékenységet találtunk. A *Riemerella anatipestifer* törzseknek 100%-a érzékeny volt amoxicillinre. A humán és állatorvosi rezisztencia adatok összehasonlítása során *Escherichia coli* esetén jelentős különbségeket, *Salmonella* spp. esetén viszont nagyon hasonló eredményeket kaptunk penicillin, tetraciklin és fluorokinolon hatóanyagok esetén.

Összességében elmondhatjuk, hogy a dél-alföldi régióra koncentrálódó víziszárnyas ágazat esetén az *Escherichia coli* és *Salmonella* spp. okozta fertőzések dominálnak. Eredményeink számos esetben jól tükrözik a nemzetközi irodalomban leírt helyzetet, mely mindenképpen alátámasztja az ágazat reprezentatív és időszakos vizsgálatainak szükségességét. A multirezisztens törzsek genetikai hátterének felderítésére pedig indokolt lehet új generációs szekvenálással tovább vizsgálni a törzseket.

8. SUMMARY

One of the most significant problems of the 21st century is the global spread of antimicrobial resistance. It is particularly important to carry out regular and extensive testing to assess the situation and monitor changes over time.

The waterfowl sector is an important sector of the poultry industry, which in many cases is less studied and antibiotic use less controlled. We aimed to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) values of pathogenic strains causing mortality in ducks and geese for active substances of animal and human health importance and to compare our results with human resistance data.

During a year-long collection study, a total of 349 isolated pathogens were tested for MIC values from dead ducks and geese from 141 towns in the country. Most of the pathogens tested were *Escherichia coli* (199) and *Salmonella* spp. (63), followed by *Pasteurella multocida*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Riemerella anatipestifer*, *Streptococcus* spp. and *Staphylococcus aureus*. Of the *Escherichia coli* samples, 65% were sensitive to colistin and 64% were sensitive to enrofloxacin; in contrast, 98% resistance to neomycin and 100% resistance to potassium sulphonamide were observed. For *Salmonella* spp. 67% of strains were sensitive to florfenicol and 57% to doxycycline, but 100% resistance to neomycin. *Pasteurella multocida* strains (19) were highly susceptible to imipenem (89%), amoxicillin-clavulanic acid (79%), florfenicol (74%) and ceftriaxone (74%). 96% of *Erysipelothrix rhusiopathiae* strains (18) were resistant to amoxicillin and 72% were susceptible to ceftriaxone. *Streptococcus* spp. (15 strains) were 80% sensitive to ceftriaxone, 73% to imipenem and 67% to amoxicillin-clavulanic acid. In *Staphylococcus aureus* (8), 75% were sensitive to imipenem and only 50% to vancomycin. In *Riemerella anatipestifer* strains, 100% were sensitive to amoxicillin. When comparing human and veterinary resistance data, significant differences were found for *Escherichia coli*, but very similar results were obtained for *Salmonella* spp. with penicillin, tetracycline and fluoroquinolone.

Overall, the waterfowl sector, which is concentrated in the Dél-Alföld region, is dominated by infections caused by *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. In many cases, our results reflected the situation described in the international literature, which certainly underlines the need for representative and periodic surveys of the sector. Further testing of strains by new generation sequencing may be warranted to elucidate the genetic background of multi-resistant strains.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Sy CL, Chen P-Y, Cheng C-W, Huang L-J, Wang C-H, Chang T-H, Chang Y-C, Chang C-J, Hii I-M, Hsu Y-L, Hu Y-L, Hung P-L, Kuo C-Y, Lin P-C, Liu P-Y, Lo C-L, Lo S-H, Ting P-J, Tseng C-F, Wang H-W, Yang C-H, Lee SS-J, Chen Y-S, Liu Y-C, Wang F-D (2022) Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. *J Microbiol Immunol Infect* 55:359–386. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.02.001>
2. Bhargav A, Gupta S, Seth S, James S, Fatima F, Chaurasia P, Ramachandran S (2022) Knowledgebase of potential multifaceted solutions to antimicrobial resistance. *Computational Biology and Chemistry* 101:107772. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2022.107772>
3. Zhou N, Cheng Z, Zhang X, Lv C, Guo C, Liu H, Dong K, Zhang Y, Liu C, Chang Y-F, Chen S, Guo X, Zhou X-N, Li M, Zhu Y (2022) Global antimicrobial resistance: a system-wide comprehensive investigation using the Global One Health Index. *Infect Dis Poverty* 11:92. <https://doi.org/10.1186/s40249-022-01016-5>
4. Akram F, Imtiaz M, Haq I ul (2023) Emergent crisis of antibiotic resistance: A silent pandemic threat to 21st century. *Microbial Pathogenesis* 174:105923. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105923>
5. Serna C, Gonzalez-Zorn B (2022) Antimicrobial resistance and One Health. *Rev Esp Quimioter* 35:37–40. <https://doi.org/10.37201/req/s03.09.2022>
6. Upadhayay A, Ling J, Pal D, Xie Y, Ping F-F, Kumar A (2023) Resistance-proof antimicrobial drug discovery to combat global antimicrobial resistance threat. *Drug Resistance Updates* 66:100890. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2022.100890>
7. Sheikh BA, Bhat BA, Mir MA (2022) Antimicrobial resistance: new insights and therapeutic implications. *Appl Microbiol Biotechnol* 106:6427–6440. <https://doi.org/10.1007/s00253-022-12175-8>
8. Stanley D, Batacan R, Bajagai YS (2022) Rapid growth of antimicrobial resistance: the role of agriculture in the problem and the solutions. *Appl Microbiol Biotechnol* 106:6953–6962. <https://doi.org/10.1007/s00253-022-12193-6>
9. Singhal T (2022) Antimicrobial Resistance: The “Other” Pandemic! *Indian J Pediatr* 89:600–606. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-04008-9>
10. Bjerke L (2022) Antibiotic geographies and access to medicines: Tracing the role of India’s pharmaceutical industry in global trade. *Soc Sci Med* 312:115386. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.115386>
11. Yassin AK, Gong J, Kelly P, Lu G, Guardabassi L, Wei L, Han X, Qiu H, Price S, Cheng D, Wang C (2017) Antimicrobial resistance in clinical *Escherichia coli* isolates from poultry and livestock, China. *PLoS One* 12:e0185326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185326>
12. Jamali H, Radmehr B, Ismail S (2014) Prevalence and antimicrobial resistance of *Listeria*, *Salmonella*, and *Yersinia* species isolates in ducks and geese. *Poultry Science* 93:1023–1030. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03699>
13. Cha S-Y, Kang M, Yoon R-H, Park C-K, Moon O-K, Jang H-K (2013) Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolates in Pekin ducks from South Korea. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 36:473–479. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2013.03.004>
14. Laxminarayan R, Chaudhury RR (2016) Antibiotic Resistance in India: Drivers and Opportunities for Action. *PLoS Med* 13:e1001974. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001974>
15. Ikhimiukor OO, Odih EE, Donado-Godoy P, Okeke IN (2022) A bottom-up view of antimicrobial resistance transmission in developing countries. *Nat Microbiol* 7:757–765. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01124-w>
16. Hartinger SM, Medina-Pizzali ML, Salmon-Mulanovich G, Larson AJ, Pinedo-Bardales M, Verastegui H, Riveros M, Mäusezahl D (2021) Antimicrobial Resistance in Humans, Animals, Water and Household Environments in Rural Andean Peru: Exploring Dissemination Pathways through the One Health Lens. *Int J Environ Res Public Health* 18:4604. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094604>
17. Nande A, Hill AL (2022) The risk of drug resistance during long-acting antimicrobial therapy. *Proc Biol Sci* 289:20221444. <https://doi.org/10.1098/rspb.2022.1444>
18. Matthiessen LE, Hald T, Vigre H (2022) System Mapping of Antimicrobial Resistance to Combat a Rising Global Health Crisis. *Front Public Health* 10:816943. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.816943>
19. Deciphering the genetic network and programmed regulation of antimicrobial resistance in bacterial pathogens - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9727169/>. Accessed 17 Feb 2023

20. Butler MS, Gigante V, Sati H, Paulin S, Al-Sulaiman L, Rex JH, Fernandes P, Arias CA, Paul M, Thwaites GE, Czaplewski L, Alm RA, Lienhardt C, Spigelman M, Silver LL, Ohmagari N, Kozlov R, Harbarth S, Beyer P (2022) Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed. *Antimicrob Agents Chemother* 66:e01991-21. <https://doi.org/10.1128/aac.01991-21>
21. Tejpar S, Rogers Van Katwyk S, Wilson L, Hoffman SJ (2022) Taking stock of global commitments on antimicrobial resistance. *BMJ Glob Health* 7:e008159. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-008159>
22. Martin JH, Bowden NA (2020) Drug repurposing in the era of COVID-19: a call for leadership and government investment. *Med J Aust* 212:450-452.e1. <https://doi.org/10.5694/mja2.50603>
23. Khoo SC, Goh MS, Alias A, Luang-In V, Chin KW, Ling Michelle TH, Sonne C, Ma NL (2022) Application of antimicrobial, potential hazard and mitigation plans. *Environ Res* 215:114218. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114218>
24. Tong C, Hu H, Chen G, Li Z, Li A, Zhang J (2021) Disinfectant resistance in bacteria: Mechanisms, spread, and resolution strategies. *Environmental Research* 195:110897. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110897>
25. Li T, Wang Z, Guo J, de la Fuente-Nunez C, Wang J, Han B, Tao H, Liu J, Wang X (2023) Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms, control strategies, and implications for global health. *Science of The Total Environment* 860:160461. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160461>
26. USUI M, TAMURA Y, ASAI T (2022) Current status and future perspective of antimicrobial-resistant bacteria and resistance genes in animal-breeding environments. *J Vet Med Sci* 84:1292–1298. <https://doi.org/10.1292/jvms.22-0253>
27. Harada K, Okada E, Shimizu T, Kataoka Y, Sawada T, Takahashi T (2012) Antimicrobial resistance, virulence profiles, and phylogenetic groups of fecal *Escherichia coli* isolates: A comparative analysis between dogs and their owners in Japan. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 35:139–144. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2011.12.005>
28. Yang L-Y, Zhou S-Y-D, Lin C-S, Huang X-R, Neilson R, Yang X-R (2022) Effects of biofertilizer on soil microbial diversity and antibiotic resistance genes. *Science of The Total Environment* 820:153170. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153170>
29. Wu C, Song X, Wang D, Ma Y, Ren X, Hu H, Shan Y, Ma X, Cui J, Ma Y (2023) Tracking antibiotic resistance genes in microplastic-contaminated soil. *Chemosphere* 312:137235. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137235>
30. Gros M, Mas-Pla J, Sánchez-Melsió A, Čelić M, Castaño M, Rodríguez-Mozaz S, Borrego CM, Balcázar JL, Petrović M (2023) Antibiotics, antibiotic resistance and associated risk in natural springs from an agroecosystem environment. *Science of The Total Environment* 857:159202. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159202>
31. Calvo-Villamañán A, San Millán Á, Carrilero L (2023) Tackling AMR from a multidisciplinary perspective: a primer from education and psychology. *Int Microbiol* 26:1–9. <https://doi.org/10.1007/s10123-022-00278-1>
32. 19.1.1.29. Baromfiállomány. https://www.ksh.hu/stadat_files/mez/hu/mez0029.html. Accessed 18 May 2023
33. 19.1.1.36. Élő állatok és állati termékek termelése, felhasználása. https://www.ksh.hu/stadat_files/mez/hu/mez0036.html. Accessed 20 May 2023
34. Authority (EFSA) EFS, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2023) The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021. *EFSA Journal* 21:e07867. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7867>
35. Eid HM, Algammal AM, Elfeil WK, Youssef FM, Harb SM, Abd-Allah EM (2019) Prevalence, molecular typing, and antimicrobial resistance of bacterial pathogens isolated from ducks. *Vet World* 12:677–683. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.677-683>
36. Li J, Yang L, Huang X, Wen Y, Zhao Q, Huang X, Xia J, Huang Y, Cao S, Du S, Wu R, Zou L, Yan Q, Han X (2021) Molecular characterization of antimicrobial resistance and virulence factors of *Enterococcus faecalis* from ducks at slaughterhouses. *Poult Sci* 101:101646. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.101646>
37. Zhang S, Chen S, Abbas M, Wang M, Jia R, Chen S, Liu M, Zhu D, Zhao X, Wu Y, Yang Q, Huan J, Ou X, Mao S, Gao Q, Sun D, Tian B, Cheng A (2021) High incidence of multi-drug resistance and heterogeneity of mobile genetic elements in *Escherichia coli* isolates from diseased ducks in Sichuan

- province of China. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 222:112475. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112475>
38. Zhang S, Chen S, Rehman MU, Yang H, Yang Z, Wang M, Jia R, Chen S, Liu M, Zhu D, Zhao X, Wu Y, Yang Q, Huan J, Ou X, Mao S, Gao Q, Sun D, Tian B, Cheng A (2021) Distribution and association of antimicrobial resistance and virulence traits in *Escherichia coli* isolates from healthy waterfowls in Hainan, China. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 220:112317. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112317>
39. Xu Z, Wang M, Zhou C, Gu G, Liang J, Hou X, Wang M, Wei P (2020) Prevalence and antimicrobial resistance of retail-meat-borne *Salmonella* in southern China during the years 2009-2016: The diversity of contamination and the resistance evolution of multidrug-resistant isolates. *Int J Food Microbiol* 333:108790. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108790>
40. Dreyer S, Globig A, Bachmann L, Schütz AK, Schaufler K, Homeier-Bachmann T (2022) Longitudinal Study on Extended-Spectrum Beta-Lactamase-*E. coli* in Sentinel Mallard Ducks in an Important Baltic Stop-Over Site for Migratory Ducks in Germany. *Microorganisms* 10:1968. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101968>
41. Singh R, Remington B, Blackall P, Turni C (2014) Epidemiology of fowl cholera in free range broilers. *Avian Dis* 58:124–128. <https://doi.org/10.1637/10656-090313-Reg.1>
42. Kong L-C, Wang Z, Wang Y-M, Dong W-L, Jia B-Y, Gao D, Jiang X-Y, Ma H-X (2019) Antimicrobial susceptibility and molecular typing of *Pasteurella multocida* isolated from six provinces in China. *Trop Anim Health Prod* 51:987–992. <https://doi.org/10.1007/s11250-018-1754-9>
43. Peng Z, Wang X, Zhou R, Chen H, Wilson BA, Wu B (2019) *Pasteurella multocida*: Genotypes and Genomics. *Microbiol Mol Biol Rev* 83:e00014-19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00014-19>
44. Wilson BA, Ho M (2013) *Pasteurella multocida*: from zoonosis to cellular microbiology. *Clin Microbiol Rev* 26:631–655. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-13>
45. Varga Z, Volokhov DV, Stipkovits L, Thuma Á, Sellyei B, Magyar T (2013) Characterization of *Pasteurella multocida* strains isolated from geese. *Veterinary Microbiology* 163:149–156. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.12.023>
46. Wilkie IW, Harper M, Boyce JD, Adler B (2012) *Pasteurella multocida*: diseases and pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 361:1–22. https://doi.org/10.1007/82_2012_216
47. Carter GR (1955) Studies on *Pasteurella multocida*. I. A hemagglutination test for the identification of serological types. *Am J Vet Res* 16:481–484
48. García-Alvarez A, Vela AI, San Martín E, Chaves F, Fernández-Garayzábal JF, Lucas D, Cid D (2017) Characterization of *Pasteurella multocida* associated with ovine pneumonia using multi-locus sequence typing (MLST) and virulence-associated gene profile analysis and comparison with porcine isolates. *Vet Microbiol* 204:180–187. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.04.015>
49. Massacci FR, Magistrali CF, Cucco L, Curcio L, Bano L, Mangili P, Scoccia E, Bisgaard M, Aalbæk B, Christensen H (2018) Characterization of *Pasteurella multocida* involved in rabbit infections. *Vet Microbiol* 213:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.11.023>
50. Arbab S, Ullah H, Wang W, Zhang J (2022) Antimicrobial drug resistance against *Escherichia coli* and its harmful effect on animal health. *Vet Med Sci* 8:1780–1786. <https://doi.org/10.1002/vms3.825>
51. Palaniappan RUM, Zhang Y, Chiu D, Torres A, DebRoy C, Whittam TS, Chang Y-F (2006) Differentiation of *Escherichia coli* Pathotypes by Oligonucleotide Spotted Array. *J Clin Microbiol* 44:1495–1501. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.4.1495-1501.2006>
52. Jang J, Hur H-G, Sadowsky M j., Byappanahalli M n., Yan T, Ishii S (2017) Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications—a review. *Journal of Applied Microbiology* 123:570–581. <https://doi.org/10.1111/jam.13468>
53. da Silva GJ, Mendonça N (2012) Association between antimicrobial resistance and virulence in *Escherichia coli*. *Virulence* 3:18–28. <https://doi.org/10.4161/viru.3.1.18382>
54. Wang P, Zhang J, Chen Y, Zhong H, Wang H, Li J, Zhu G, Xia P, Cui L, Li J, Dong J, Gao Q, Meng X (2021) Colibactin in avian pathogenic *Escherichia coli* contributes to the development of meningitis in a mouse model. *Virulence* 12:2382–2399. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1972538>
55. Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Di Ilio C (2013) *Escherichia coli* in Europe: An Overview. *Int J Environ Res Public Health* 10:6235–6254. <https://doi.org/10.3390/ijerph10126235>
56. Kong H, Hong X, Li X (2015) Current perspectives in pathogenesis and antimicrobial resistance of enteroaggregative *Escherichia coli*. *Microbial Pathogenesis* 85:44–49. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.06.002>

57. Anjum MF, Schmitt H, Börjesson S, Berendonk TU, Donner E, Stehling EG, Boerlin P, Topp E, Jardine C, Li X, Li B, Dolejska M, Madec J-Y, Dagot C, Guenther S, Walsh F, Villa L, Veldman K, Sunde M, Krzeminski P, Wasyl D, Popowska M, Järhult J, Örn S, Mahjoub O, Mansour W, Thái ĐN, Elving J, Pedersen K (2021) The potential of using *E. coli* as an indicator for the surveillance of antimicrobial resistance (AMR) in the environment. *Current Opinion in Microbiology* 64:152–158. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.09.011>
58. Kobayashi H, Shimada J, Nakazawa M, Morozumi T, Pohjanvirta T, Pelkonen S, Yamamoto K (2001) Prevalence and Characteristics of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* from Healthy Cattle in Japan. *Appl Environ Microbiol* 67:484–489. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.1.484-489.2001>
59. Soares BD, de Brito KCT, Grassotti TT, Filho HCK, de Camargo TCL, Carvalho D, Dorneles IC, Otutumi LK, Cavalli LS, de Brito BG (2021) Respiratory microbiota of healthy broilers can act as reservoirs for multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 79:101700. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2021.101700>
60. Popoff MY, Bockemühl J, Gheesling LL (2004) Supplement 2002 (no. 46) to the Kauffmann-White scheme. *Res Microbiol* 155:568–570. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2004.04.005>
61. Issenhuth-Jeanjean S, Roggentin P, Mikoleit M, Guibourdenche M, de Pinna E, Nair S, Fields PI, Weill F-X (2014) Supplement 2008-2010 (no. 48) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. *Res Microbiol* 165:526–530. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.07.004>
62. Hendriksen RS, Vieira AR, Karlsmose S, Lo Fo Wong DMA, Jensen AB, Wegener HC, Aarestrup FM (2011) Global monitoring of *Salmonella* serovar distribution from the World Health Organization Global Foodborne Infections Network Country Data Bank: results of quality assured laboratories from 2001 to 2007. *Foodborne Pathog Dis* 8:887–900. <https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0787>
63. Shinohara NKS, Barros VB de, Jimenez SMC, Machado E de CL, Dutra RAF, de Lima Filho JL (2008) [*Salmonella* spp., important pathogenic agent transmitted through foodstuffs]. *Cien Saude Colet* 13:1675–1683. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232008000500031>
64. Gal-Mor O, Boyle EC, Grassl GA (2014) Same species, different diseases: how and why typhoidal and non-typhoidal *Salmonella enterica* serovars differ. *Front Microbiol* 5:391. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00391>
65. Newell DG, Koopmans M, Verhoef L, Duizer E, Aidara-Kane A, Sprong H, Opsteegh M, Langelaar M, Threlfall J, Scheutz F, van der Giessen J, Kruse H (2010) Food-borne diseases - the challenges of 20 years ago still persist while new ones continue to emerge. *Int J Food Microbiol* 139 Suppl 1:S3-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.01.021>
66. Tauxe RV, Doyle MP, Kuchenmüller T, Schlundt J, Stein CE (2010) Evolving public health approaches to the global challenge of foodborne infections. *Int J Food Microbiol* 139 Suppl 1:S16-28. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.10.014>
67. Rosario I, Calcines MI, Rodríguez-Ponce E, Déniz S, Real F, Vega S, Marin C, Padilla D, Martín JL, Acosta-Hernández B (2022) *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotypes isolated for the first time in feral cats: The impact on public health. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 84:101792. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2022.101792>
68. Shivaprasad HL (2000) Fowl typhoid and pullorum disease. *Rev Sci Tech* 19:405–424. <https://doi.org/10.20506/rst.19.2.1222>
69. Chen H, Zhang J, He Y, Lv Z, Liang Z, Chen J, Li P, Liu J, Yang H, Tao A, Liu X (2022) Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. *Toxins (Basel)* 14:464. <https://doi.org/10.3390/toxins14070464>
70. Mempel M, Voelcker V, Köllisch G, Plank C, Rad R, Gerhard M, Schnopp C, Fraunberger P, Walli AK, Ring J, Abeck D, Ollert M (2003) Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent. *J Invest Dermatol* 121:1389–1396. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1747.2003.12630.x>
71. Blauvelt A, Chiricozzi A (2018) The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 55:379–390. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8702-3>
72. Rowe SE, Wagner NJ, Li L, Beam JE, Wilkinson AD, Radlinski LC, Zhang Q, Miao EA, Conlon BP (2020) Reactive oxygen species induce antibiotic tolerance during systemic *Staphylococcus aureus* infection. *Nat Microbiol* 5:282–290. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0627-y>
73. Kebaier C, Chamberland RR, Allen IC, Gao X, Broglie PM, Hall JD, Jania C, Doerschuk CM, Tilley SL, Duncan JA (2012) *Staphylococcus aureus* α -hemolysin mediates virulence in a murine model of

- severe pneumonia through activation of the NLRP3 inflammasome. *J Infect Dis* 205:807–817. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir846>
74. Hattar K, Grandel U, Moeller A, Fink L, Ighaut J, Hartung T, Morath S, Seeger W, Grimminger F, Sibelius U (2006) Lipoteichoic acid (LTA) from *Staphylococcus aureus* stimulates human neutrophil cytokine release by a CD14-dependent, Toll-like-receptor-independent mechanism: Autocrine role of tumor necrosis factor-[alpha] in mediating LTA-induced interleukin-8 generation. *Crit Care Med* 34:835–841. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000202204.01230.44>
 75. Liu W, Yan M, Sugui JA, Li H, Xu C, Joo J, Kwon-Chung KJ, Coleman WG, Rodgers GP (2013) Olfm4 deletion enhances defense against *Staphylococcus aureus* in chronic granulomatous disease. *J Clin Invest* 123:3751–3755. <https://doi.org/10.1172/JCI68453>
 76. Widaa A, Claro T, Foster TJ, O'Brien FJ, Kerrigan SW (2012) *Staphylococcus aureus* protein A plays a critical role in mediating bone destruction and bone loss in osteomyelitis. *PLoS One* 7:e40586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040586>
 77. Abdullahi IN, Zarazaga M, Campaña-Burguet A, Eguizábal P, Lozano C, Torres C (2022) Nasal *Staphylococcus aureus* and *S. pseudintermedius* carriage in healthy dogs and cats: a systematic review of their antibiotic resistance, virulence and genetic lineages of zoonotic relevance. *J Appl Microbiol* 133:3368–3390. <https://doi.org/10.1111/jam.15803>
 78. Zhao F, He S, Tan A, Guo X, Jiang L, Liu-Fu C, Deng Y, Zhang R (2020) Isolation, identification and character analysis of *Streptococcus dysgalactiae* from *Megalobrama terminalis*. *Journal of Fish Diseases* 43:239–252. <https://doi.org/10.1111/jfd.13119>
 79. Andam CP, Hanage WP (2015) Mechanisms of genome evolution of *Streptococcus*. *Infect Genet Evol* 33:334–342. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.11.007>
 80. Vo T-T, Dang V-T, Le D-H, Nguyen T-H (2022) Identification, serotyping, and antimicrobial susceptibility of *Riemerella anatipestifer* isolated from ducks in Vietnam. *Open Vet J* 12:391–398. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2022.v12.i3.13>
 81. Milton AAP, Sanjukta R, Gogoi AP, Momin KM, Priya GB, Das S, Ghatak S, Sen A, Kandpal BK (2020) Prevalence, molecular typing and antibiotic resistance of *Clostridium perfringens* in free range ducks in Northeast India. *Anaerobe* 64:102242. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102242>
 82. Ivanics E, Glávits R, Bódi T, Tóth E (1992) Demonstration of *Clostridium septicum* infection in a goose flock. *Acta Vet Hung* 40:71–74
 83. Mielko KA, Jabłoński SJ, Milczewska J, Sands D, Łukaszewicz M, Młynarz P (2019) Metabolomic studies of *Pseudomonas aeruginosa*. *World J Microbiol Biotechnol* 35:178. <https://doi.org/10.1007/s11274-019-2739-1>
 84. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B (2018) How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* 7:212527. <https://doi.org/10.7573/dic.212527>
 85. Peix A, Ramírez-Bahena M-H, Velázquez E (2018) The current status on the taxonomy of *Pseudomonas* revisited: An update. *Infect Genet Evol* 57:106–116. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.10.026>
 86. Li Y, Wang Q, Xiao X, Li R, Wang Z (2021) Emergence of blaNDM-9-bearing tigecycline-resistant *Klebsiella aerogenes* of chicken origin. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 26:66–68. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.04.028>
 87. Wang Q, Chang BJ, Riley TV (2010) *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Veterinary Microbiology* 140:405–417. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.012>
 88. Meier SM, Kottwitz J, Keller DI, Albin S (2021) *Erysipelothrix rhusiopathiae* infection by geese to human transmission. *BMJ Case Rep* 14:e240073. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240073>
 89. Grund A, Rautenschlein S, Jung A (2021) Tenacity of *Enterococcus cecorum* at different environmental conditions. *Journal of Applied Microbiology* 130:1494–1507. <https://doi.org/10.1111/jam.14899>
 90. EMA (2020) Categorisation of antibiotics used in animals promotes responsible use to protect public and animal health. In: European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-animal-health>. Accessed 23 May 2023
 91. Tang B-H, Wu Y-E, Kou C, Qi Y-J, Qi H, Xu H-Y, Leroux S, Huang X, Zhou Y, Zheng Y, Jacqz-Aigrain E, Shen A-D, Zhao W (2019) Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Amoxicillin in Neonates and Young Infants. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e02336-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02336-18>
 92. Lamb HM, Ormrod D, Scott LJ, Figgitt DP (2002) Ceftriaxone. *Drugs* 62:1041–1089. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262070-00005>

93. Grégoire M, Dailly E, Le Turnier P, Garot D, Guimard T, Bernard L, Tattevin P, Vandamme Y-M, Hoff J, Lemaitre F, Verdier M-C, Deslandes G, Bellouard R, Sébille V, Chiffolleau A, Boutoille D, Navas D, Asseray N (2019) High-Dose Ceftriaxone for Bacterial Meningitis and Optimization of Administration Scheme Based on Nomogram. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e00634-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00634-19>
94. Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanel M, Lagacé-Wiens PRS, Walkty A, Denisuk A, Golden A, Gin AS, Hoban DJ, Lynch JP, Karlowsky JA (2018) Imipenem–Relebactam and Meropenem–Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs* 78:65–98. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0851-9>
95. Obszynski J, Loidon H, Blanc A, Weibel J-M, Pale P (2022) Targeted modifications of neomycin and paromomycin: Towards resistance-free antibiotics? *Bioorganic Chemistry* 126:105824. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105824>
96. Langman AW (1994) Neomycin Ototoxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 110:441–444. <https://doi.org/10.1177/019459989411000416>
97. Kanchugal P S, Selmer M (2020) Structural Recognition of Spectinomycin by Resistance Enzyme ANT(9) from *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 64:e00371-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00371-20>
98. Markowska A, Kaysiewicz J, Markowska J, Huczyński A (2019) Doxycycline, salinomycin, monensin and ivermectin repositioned as cancer drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 29:1549–1554. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.04.045>
99. Wang X, Han C, Cui Y, Li S, Jin G, Shi W, Bao Y (2021) Florfenicol causes excessive lipid peroxidation and apoptosis induced renal injury in broilers. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 207:111282. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111282>
100. Huang L, Zhang H, Li M, Ahmad I, Wang Y, Yuan Z (2018) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tylosin against *Streptococcus suis* in pigs. *BMC Vet Res* 14:319. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1645-3>
101. Islam KMS, Klein U, Burch DGS (2009) The activity and compatibility of the antibiotic tiamulin with other drugs in poultry medicine—A review. *Poultry Science* 88:2353–2359. <https://doi.org/10.3382/ps.2009-00257>
102. Spížek J, Řezanka T (2004) Lincomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 64:455–464. <https://doi.org/10.1007/s00253-003-1545-7>
103. Grabowski Ł, Gaffke L, Pierzynowska K, Cyske Z, Choszcz M, Węgrzyn G, Węgrzyn A (2022) Enrofloxacin—The Ruthless Killer of Eukaryotic Cells or the Last Hope in the Fight against Bacterial Infections? *Int J Mol Sci* 23:3648. <https://doi.org/10.3390/ijms23073648>
104. El-Sayed Ahmed MAE-G, Zhong L-L, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian G-B (2020) Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). *Emerg Microbes Infect* 9:868–885. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133>
105. Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT (1995) Combinations of Sulphonamides with Diaminopyrimidines: How, When and Why? *Journal of Chemotherapy* 7:136–139. <https://doi.org/10.1179/joc.1995.7.2.136>
106. Wilhelm MP (1991) Vancomycin. *Mayo Clinic Proceedings* 66:1165–1170. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)65799-1](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)65799-1)
107. (2018) CLSI. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*, 11. th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
108. Sellyei B, Thuma Á, Volokhov D, Varga Z (2017) Comparative Analysis of *Pasteurella multocida* Isolates from Acute and Chronic Fowl Cholera Cases in Hungary During the Period 2005 Through 2010. *Avian Dis* 61:457–465. <https://doi.org/10.1637/11674-051817-Reg.1>
109. Gróznér D, Kreizinger Z, Sulyok KM, Rónai Z, Hrivnák V, Turcsányi I, Jánosi S, Gyuranecz M (2016) Antibiotic susceptibility profiles of *Mycoplasma* sp. 1220 strains isolated from geese in Hungary. *BMC Vet Res* 12:170. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0799-0>
110. Afayibo DJA, Zhu H, Zhang B, Yao L, Abdelgawad HA, Tian M, Qi J, Liu Y, Wang S (2022) Isolation, Molecular Characterization, and Antibiotic Resistance of Avian Pathogenic *Escherichia coli* in Eastern China. *Vet Sci* 9:319. <https://doi.org/10.3390/vetsci9070319>
111. Sun W, Wang D, Yan S, Xue Y (2022) Characterization of *Escherichia coli* strains isolated from geese by detection of integron-mediated antimicrobial resistance. *J Glob Antimicrob Resist* 31:10–14. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.08.013>

112. Yassin AK, Gong J, Kelly P, Lu G, Guardabassi L, Wei L, Han X, Qiu H, Price S, Cheng D, Wang C (2017) Antimicrobial resistance in clinical *Escherichia coli* isolates from poultry and livestock, China. *PLoS One* 12:e0185326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185326>
113. Varga C, Guerin MT, Brash ML, Slavic D, Boerlin P, Susta L (2019) Antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolates: a two-year prospective study of small poultry flocks in Ontario, Canada. *BMC Vet Res* 15:464. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2187-z>
114. Jeong J, Lee J-Y, Kang M-S, Lee H-J, Kang S-I, Lee O-M, Kwon Y-K, Kim J-H (2021) Comparative Characteristics and Zoonotic Potential of Avian Pathogenic *Escherichia coli* (APEC) Isolates from Chicken and Duck in South Korea. *Microorganisms* 9:946. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050946>
115. Cen D-J, Sun R-Y, Mai J-L, Jiang Y-W, Wang D, Guo W-Y, Jiang Q, Zhang H, Zhang J-F, Zhang R-M, Sun J, Liao X-P, Liu Y-H, Fang L-X (2021) Occurrence and Transmission of bla_{NDM}-Carrying Enterobacteriaceae from Geese and the Surrounding Environment on a Commercial Goose Farm. *Appl Environ Microbiol* 87:e00087-21. <https://doi.org/10.1128/AEM.00087-21>
116. Guan Y, Li Y, Li J, Yang Z, Zhu D, Jia R, Liu M, Wang M, Chen S, Yang Q, Wu Y, Zhang S, Gao Q, Ou X, Mao S, Huang J, Sun D, Tian B, Cheng A, Zhao X (2022) Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance profiles in *Salmonella* isolated from waterfowl in 2002-2005 and 2018-2020 in Sichuan, China. *Front Microbiol* 13:987613. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.987613>
117. Cao ZZ, Xu JW, Gao M, Li XS, Zhai YJ, Yu K, Wan M, Luan XH (2020) Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates from goose farms in Northeast China. *Iran J Vet Res* 21:287–293
118. Cao T-T, Deng G-H, Fang L-X, Yang R-S, Sun J, Liu Y-H, Liao X-P (2017) Characterization of Quinolone Resistance in *Salmonella enterica* from Farm Animals in China. *J Food Prot* 80:1742–1748. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-17-068>
119. Kim T-S, Kim G-S, Son J-S, Lai VD, Mo I-P, Jang H (2021) Prevalence, biosecurity factor, and antimicrobial susceptibility analysis of *Salmonella* species isolated from commercial duck farms in Korea. *Poult Sci* 100:100893. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.12.006>
120. Yang J, Ju Z, Yang Y, Zhao X, Jiang Z, Sun S (2019) Serotype, antimicrobial susceptibility and genotype profiles of *Salmonella* isolated from duck farms and a slaughterhouse in Shandong province, China. *BMC Microbiol* 19:202. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1570-z>
121. Gyuris É, Wehmann E, Czeibert K, Magyar T (2017) Antimicrobial susceptibility of *Riemerella anatipestifer* strains isolated from geese and ducks in Hungary. *Acta Vet Hung* 65:153–165. <https://doi.org/10.1556/004.2017.016>
122. Hasan A, Bose P, Aktar MT, Haque ZF, Islam MR, Hossain MT, Siddique MP (2022) groEL gene-based molecular detection and antibiogram profile of *Riemerella anatipestifer* from duck in Bangladesh. *J Adv Vet Anim Res* 9:684–693. <https://doi.org/10.5455/javar.2022.i637>
123. Zhu D, Zheng M, Xu J, Wang M, Jia R, Chen S, Liu M, Zhao X, Yang Q, Wu Y, Zhang S, Huang J, Liu Y, Zhang L, Yu Y, Pan L, Chen X, Cheng A (2019) Prevalence of fluoroquinolone resistance and mutations in the gyrA, parC and parE genes of *Riemerella anatipestifer* isolated from ducks in China. *BMC Microbiol* 19:271. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1659-4>
124. Zhong C-Y, Cheng A-C, Wang M-S, Zhu D-K, Luo Q-H, Chen S, Zhang S-H, Chen X-Y (2013) Quantitative real-time PCR study of the expression and regulation of the tetracycline resistance gene in *Riemerella anatipestifer*. *Poultry Science* 92:1552–1559. <https://doi.org/10.3382/ps.2012-02672>
125. Hess C, Bilic I, Jandreski-Cvetkovic D, Hess M (2023) Antimicrobial Dilution Susceptibility Testing of *Erysipelothrix rhusiopathiae* According to CLSI Document VET06 Reveals High Resistance against Penicillin G, Erythromycin and Enrofloxacin. *Poultry* 2:54–62. <https://doi.org/10.3390/poultry2010007>
126. Eid S, Marouf S, Hefny HY, Al-Atfeehy NM (2019) Pasteurellaceae members with similar morphological patterns associated with respiratory manifestations in ducks. *Vet World* 12:2061–2069. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.2061-2069>
127. Shivachandra SB, Kumar AA, Biswas A, Ramakrishnan MA, Singh VP, Srivastava SK (2004) Antibiotic sensitivity patterns among Indian strains of avian *Pasteurella multocida*. *Trop Anim Health Prod* 36:743–750. <https://doi.org/10.1023/b:trop.0000045950.35070.7f>

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Kerek Ádámnak azt a rengeteg segítséget, biztatást, türelmet, amit kaptam tőle. Példa értékű, fáradhatatlan segítőkészsége nélkül a dolgozatom biztosan nem készülhetett volna el. Köszönet illeti Dr. Jerzsele Ákost, a Gyógyszertani és Méregtani Tanszék tanszékvezető egyetemi docensét, aki témámat befogadta és lehetőséget biztosított a megvalósítására.

Köszönettel tartozom Dr. Thuma Ákosnak és a NÉBIH-ÁDI valamennyi dolgozójának, akik rendelkezésemre bocsátották az izolált baktérium mintákat. Végtelen hálával tartozom Édesanyámnak, nővéremnek, családomnak, akik kis korom óta hisznek bennem, és mindenben támogatnak. Különösképp köszönöm Béres-Deák Bencének, aki évek óta a legnagyobb támaszom.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm barátaimnak, és a Dream Team-nek (Berta Péter Patriknak és Horváth Andrásnak) akik az egyetem alatt mindvégig töretlenül támogattak, biztattak.

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 **Eszes Petra**, hatodik évfolyamos hallgató „**Hazai víziszárnyasokból 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 05. nap.

.....

Dr. Kerek Ádám
témavezető