

TDK DOLGOZAT

Gál Csaba

2023

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Gyógyszertani és Méregtani Tanszék



Hazai nagylétszámú pulyka állományokból izolált *Escherichia coli* baktériumtörzsek ECOFF (*Epidemiological cut-off value*) értékének meghatározása

Készítette:

Gál Csaba

V. évf. ao. hallgató

Témavezető:

Dr. Kerek Ádám

ÁTE, Gyógyszertani és Méregtani Tanszék, egyetemi tanársegéd

Budapest

2023

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
1. Bevezetés	4
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. Az antimikrobiális rezisztencia globális helyzete.....	5
2.2. A pulyka jelentősége, mint gazdasági haszonállat.....	7
2.3. A baromfihús szerepe az antimikrobiális rezisztencia terjesztésében	7
2.4. Az <i>Escherichia coli</i> okozta fertőzés jelentősége a baromfiágazatban	8
2.5. Az <i>Epidemiological cut-off value</i> (ECOFF)	9
2.6. A vizsgált hatóanyagok jellemzése	10
3. Célkitűzések	14
4. Anyag és módszer.....	15
4.1. A minták eredete	15
4.2. A törzsek izolálása	15
4.3. A hatóanyag törzsoldatok elkészítése	15
4.4. A minimális gátló koncentráció meghatározása	16
4.5. Az ECOFF érték meghatározása.....	18
5. Eredmények.....	19
6. Következtetések.....	27
7. Összefoglalás	30
8. Summary.....	31
9. Irodalomjegyzék	32
10. Köszönetnyilvánítás	41

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMR	Antimikrobiális rezisztencia (<i>Antimicrobial resistance</i>)
APEC	madárpatógén <i>Escherichia coli</i> (<i>Avian pathogenetic Escherichia coli</i>)
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EUCAST	Antimikrobiális érzékenységi vizsgálattal foglalkozó európai bizottság (<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>)
MHB	Müller-Hinton leves (<i>Müller-Hinton broth</i>)
MIC	Minimális gátló koncentráció (<i>Minimum inhibitory concentration</i>)
WHO	Egészségügyi Világszervezet (<i>World Health Organization</i>)

1. BEVEZETÉS

A 21. század egyik legnagyobb kihívása az antimikrobiális rezisztencia (AMR) globális terjedése. Az Egy Egészség szemlélet tükrében ezért rendszeres felmérésekre van szükség állatorvosi vonalon és a humán egészségügyben is. A két terület egymástól elválaszthatatlan, számos olyan pont van, ahol kapcsolódnak. Gazdasági haszonállataink különösen fontos indikátorai a rezisztencia mértékének, azon belül is a baromfi ágazat az egyik legnagyobb antibiotikum felhasználással rendelkező szektor. Különösen fontos olyan közös kutatások végzése, ahol az állatorvosi és humán orvosi összefüggések metszéspontja találkozhat és a rezisztencia helyzetének folyamatos nyomon követése a döntéshozó szervek döntéshozatalában időbeni tájékoztatást nyújthat, hogy megtegyék a szükséges lépéseket a globális katasztrófa megfékezése érdekében.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Az antimikrobiális rezisztencia globális helyzete

Az antibiotikum-rezisztencia világszerte jelentős egészségügyi kockázatot jelent, és a legóvatosabb becslések szerint 2050-re világszerte 10 millió ember halálát okozhatja, ha az antibiotikumok nem előírászerű és túlzott mértékű felhasználása a jelenlegi tendenciákat követi [1]. Bár az antibiotikumok az 1940-es évek óta számtalan életet mentettek meg, hatékonyságuk rohamos mértékben csökken mind a klinikai, a mezőgazdasági, az állattenyésztési ágazatban, hiszen számos esetben helytelenül és túlzott mértékben használják ezeket a gyógyszereket [2]. Az egyre jobban terjedő AMR a ma még egyszerűen kezelhető fertőzések jövőbeli sikertelen kezelését eredményezi, és befolyásolja a ma már rutin-szerűen végzett sebészeti beavatkozások sikerességét, a következményes kezelésre nem reagáló sebfertőzések következtében, vagy akár az életet mentő szervátültetések sikertelenségét is eredményezheti [3]. Jelenleg évente 700 000 ember hal meg gyógyszerrezisztens baktériumok által okozott fertőzésekben világszerte [4].

Szinte bármilyen típusú mikroorganizmusban – vírusokban, gombákban, baktériumokban vagy protozoákban – kialakulhat gyógyszerrezisztencia, és az ilyen fertőzések kezelésének lehetőségei nagy mértékben korlátozottak. Az Élelmezési és Mezőgazdasági Szervezet (FAO), az Állategészségügyi Világszervezet (OIE) és az Egészségügyi Világszervezet (WHO) antimikrobiális szerekkel szembeni rezisztenciával kapcsolatos ajánlásai szerint az ún. superbaktérium problémakört megfontolt antibiotikum-használattal, az életszínvonal javításával és az emberek széleskörű tájékoztatásával lehet és kell megoldani [5]. Az élelmiszeriparhoz köthető állattenyésztésben az antimikrobiális szerek globális felhasználását 2010-ben 63 151 ($\pm$ 1560) tonnára becsülték, és az előrejelzések szerint ez 2030-ra 67%-kal, 105 596 ($\pm$ 3605) tonnára fog nőni [6]. A baromfifélék esetén régóta jellemző probléma az *Escherichia coli* (*E. coli*) baktériumban a nagymértékű AMR előfordulása, ami elsősorban az antimikrobiális szerek széles körű és tömeges használatával magyarázható [7].

Az AMR-nek három fő nagy profilját különböztethetjük meg. Multirezisztens (*multidrug-resistant*, MDR) törzsekről akkor beszélhetünk, ha legalább három, antibiotikum csoport, ezeken belül pedig minimum egy hatóanyag esetén figyelhetünk meg rezisztenciát; kiterjedt gyógyszerrezisztens (*extensively drug-resistant*, XDR) törzsekről akkor beszélünk, ha legfeljebb két antibiotikum csoport esetén érzékenyek a vizsgált törzsek és a csoporton belül legalább egy hatóanyagra nézve rezisztencia figyelhető meg; pánrezisztens (*pandrug-*

resistant, PDR) törzsekről pedig akkor beszélünk, ha az összes vizsgált antibiotikum csoporttal szemben rezisztensek a törzsek [8].

Különösen fontos az átfogó szemlélet és az állati szervezeten túl a környezetünkben előforduló baktériumok AMR hordozását is figyelemmel kell kísérnünk. Ellentétben a legtöbb szennyezőanyag kockázatkezelésével, az antibiotikum-rezisztencia kialakulásával kapcsolatos megelőzés célpontjai a baktériumok, nem pedig az állatok vagy az emberek. A csatornák és a szennyvíztisztító telepek környezetében változatos összetételű, nagy populációs sűrűséggel rendelkező baktériumközösségek találhatók, amelyek gyakran tartalmaznak patogén törzseket is. Továbbá, mivel az antibiotikumok szintje gyakran magasabb koncentrációt ér el a szennyvízben, mint az azt befogadó vizeké, sokkal valószínűbb, hogy a szennyvizek sokkal nagyobb szerepet játszanak a rezisztencia mértékének feldúsulásában, mint az egyéb természetes vizek [9]. A WHO listáján a legtöbb kórokozó baktérium a Gram-negatív baktériumok csoportjába tartozik. Különleges sejtfal szerkezetüknek köszönhetően a Gram-negatív baktériumok ellenállóbbak, mint a Gram-pozitív baktériumok, és világszerte, számos betegség hátterében jelentős morbiditást és mortalitást okoznak [10].

A Gram-negatív baktériumok csoportjába tartozó *E. coli* eredendően érzékeny (volt) szinte minden klinikailag releváns antimikrobiális szerre, azonban jelentős potenciállal rendelkezik a rezisztencia kialakításáért felelős gének széles skálájának felhalmozására, többnyire horizontális géntranszfer révén [11]. A kommenzalista és a klinikai megbetegedést okozó *E. coli* törzseket vizsgálva kimutatták, hogy mindkét esetben hasonló sikerrel képesek a rezisztenciagéneket felhalmozni. Ez azt is bizonyítja, hogy a kommenzalista *E. coli* törzsek vizsgálata szükséges és célszerű egy adott populációban, mely időben követve előre vetítheti az AMR alakulását [12].

Oroszország európai részén végzett, az antimikrobiális érzékenységi vizsgálattal foglalkozó európai bizottság (EUCAST) epidemiológiai töréspont (ECOFF) meghatározás alapján történő felmérés szerint a pulykákból származó *E. coli* izolátumok 42,1%-a volt rezisztens kolisztinre, 10,5%-a cefotaximra, 57,9%-a ampicillinre, 47,4%-a gentamicinre, 68,4%-a potenciált szulfonamidra és 87,9%-a ciprofloxacinnra [13]. Globális szinten a tetraciklinek, aminoglikozidok, szulfonamidok és penicillinek esetén *E. coli* baktériumban a baromfifélékben előforduló átlagos rezisztencia mértéke minden országban meghaladja a 40%-ot [14]. Több antibiotikum-rezisztencia vizsgálattal foglalkozó kutatás jutott arra a

következtetésre, hogy az antibiotikumok használatát mind helyi, mind globális szinten szigorúbban kellene szabályozni, ebbe beleértve a fejlett országokat is. A vény nélkül kapható antibiotikumok használatának megszüntetése, a csak indokolt esetben történő antibiotikum felírásra való szemléletváltás mind alapfeltétele annak, hogy az AMR globális terjedése lassítható legyen [15–17].

2.2. A pulyka jelentősége, mint gazdasági haszonállat

A pulykahús fogyasztása a 2. helyen áll a brojlercsirke után a világ baromfiágazatán belül. Bár a pulykahús tápértéke magas, fogyasztása többek között az aroma, az íz, a szín és az állag miatt korlátozott, mivel valamivel eltér a csirkehús ezen tulajdonságaitól, ami nem biztos, hogy vonzó egyes fogyasztók számára [18]. A pulyka tojásfehérjéje tartalmazza a legtöbb aminosavat és esszenciális aminosavat a baromfitojások közül [19].

2016-ban a pulykahús iránti világpiaci kereslet 9%-os növekedést mutatott, ami összesen 6,2 millió tonna éves termelést jelent, ez nagykereskedelmi árban 13,6 milliárd dollár; amely kibocsátás becslések szerint 2025-re el fogja érni a 6,7 millió tonnát. Világelső a pulykahús-termelése 2,7 millió tonnával az USA-nak (43%), a pulykahús-fogyasztása 2519 ezer tonna (41%) és az exportja is vezető helyen áll (216 ezer tonna), importban pedig Mexikó (157 000 tonna) és Németország (117 000 tonna) áll első helyen [20].

Hazánk 2022-es pulykaállomány nagysága 2 519 000 volt [21], a pulykahús fogyasztási csúcsidőszak 2004-ben 7-7,5 kg/fő/év volt, ami 2022-re 3-3,5 kg/fő/év értékre csökkent. Évente 7,5-8,5 millió pulykát állítunk elő, amiből 90 ezer tonna élősúlyú állat kerül vágásra, ebből évente 65-70 ezer tonna termék készül. Ennek a hazai felhasználása 30-35 ezer tonna, a különbözetet exportáljuk [22].

2.3. A baromfihús szerepe az antimikrobiális rezisztencia terjesztésében

Az állatokból származó rezisztens baktériumok közvetlen érintkezés útján, valamint állati eredetű élelmiszerekkel bizonyítottan megfertőzhetik az embert [23–25], különösen igaz ez a baromfiiparra és ezen belül is a *E. coli* baktériumnak ebben betöltött szerepe kiemelkedő [26].

A baromfi az egyik legelterjedtebb élelmiszertermelő állat világszerte, ezenfelül a csirke a leggyakrabban tenyésztett faj, évente több, mint 90 milliárd tonna csirkehúst állítanak elő globális szinten. Ennek fő oka az alacsony előállítási költség, valamint a fogyasztásra vonatkozó kulturális és vallási korlátozások hiánya [27]. Baromfi esetében a madárpatógén

E. coli okozta fertőzés jelentős egészségügyi kihívást jelent, amely veszélyezteti az állatjólétet, a termelékenységet és az antibiotikumok alkalmazásának hatékonyságát [28].

A baromfifélék, azok termékei a bennük előforduló *E. coli* törzsek által jelentős kockázatot jelentenek például a plazmidok által közvetített kolisztin-rezisztencia terjedésében európai szinten [29]. Egy Nigériában végzett kutatás szerint a multirezisztens *E. coli* izolátumok széles körben elterjedtek a baromfitenyésztők, valamint az ezeket értékesítő piacok környezetében. A multirezisztens *E. coli* megjelenése új szekvenciátípussal két izolátumban plazmid-közvetített lehet [30]. Thaiföldön 2020-ban kimutatták a kiterjedt spektrumú β -laktamáz termelő *E. coli* (ESBL) törzsek jelenlétét a háztáji baromfitelepeken, hangsúlyozva a kisgazdaságok szerepét a multirezisztens *E. coli* törzsek potenciális forrásaként [31].

A humán extraintesztinális fertőzést okozó *E. coli* törzsek (ExPEC) és a madárpatógén *E. coli* törzsek hasonlóságát a patogenitásban betöltött szerepükben bizonyítja az a kutatás mely szerint ezek a törzsek ugyanabból a baktérium ősből származnak, vagyis közös evolúciós forrással rendelkeznek [32]. Egy vizsgálat kimutatta, hogy az antibiotikum rezisztens *E. coli* tartalmazó minták aránya szignifikánsan magasabb volt a pulykákban és brojlersírkékben, mint a tojótyúk populációban. Szintén megfigyelték, hogy a pulyka- és brojleritenyésztők, valamint a pulyka- és brojlerlervágóhidak szennyvizében található *E. coli* izolátumok esetén szinte minden antibiotikum csoporttal szemben nagyobb a kimutatható rezisztencia mértéke, mint a tojótyúktartóknál [33]. Egy kínai kutatás szerint, baromfiból származó *E. coli* izolátumok 94%-a mutatott rezisztenciát legalább egy gyógyszerrel szemben, 83%-a pedig legalább három különböző típusú antimikrobiális szerrel szemben. A különböző fajokból származó izolátumok leggyakrabban tetraciklinre, nalidixsavra, szulfametoxazolra voltak rezisztensek [34]. Egy másik kutatás szerint Amerikában zöldségtermesztéshez használt friss baromfitrágyából izolált *E. coli* izolátumai teljes mértékben rezisztensek voltak tetraciklinre, eritromicinre, cefoxitinre és sztreptomycinre [35]. Németországban egy 2014-2017 között végzett kutatás szerint az ampicillinnel, gentamicinnel és tetraciklinnel szembeni rezisztencia ritkábban fordult elő pulykák klinikai izolátumaiban mint brojlersírkékében. [36].

2.4. Az *Escherichia coli* okozta fertőzés jelentősége a baromfiágazatban

Az *E. coli* egy Gram-negatív baktérium, amely az emberek és állatok gyomor-bél traktusában kommenzalista módon fordul elő, hozzájárulva a bélmikrobiom antimikrobiális

rezisztómájának kialakulásához, amely hatással van az antimikrobiális szerek terápiás célú kiválasztására, valamint a fertőzés terjedésére [31]. A baromfihús előállításban az *E. coli* előfordulásának mértéke klasszikusan a mikrobiológiai minőség jelzője, a bélsárral való szennyezettség indikátora, valamint a helytelen takarítás és az általános higiénia hiányának jelző értékkel bíró mikroorganizmusa [37].

Az *E. coli* O157:H7 túlnyomórészt élelmiszer eredetű hasmenést okozó kórokozó, amely Shiga toxin termelése esetén bizonyítottan életveszélyes következményeket alakíthat ki [38]. Az *E. coli* madár patogén (APEC) O78 törzsét először a pulykák tüdőödémájából izolálták, és évente ez a törzs világszerte több millió dolláros gazdasági veszteséget okozhat magas mortalitása és ennek következtében a csökkent termelési eredmények által [39].

Bár a legtöbb *E. coli* törzs nem kórokozó, néhányuk lehet patogén is, és különböző típusú klinikai betegségek kialakulásáért lehet felelős. Csirkékben, pulykákban és más madárfajokban APEC törzsek a lokális vagy szisztémás extraintesztinális fertőzések széles skálájáért lehetnek felelősek, amelyeket általában madár colibacillosisnak neveznek. A leggyakrabban kialakuló klinikai kórformák között a colisepticaemia, a hemorrhagiás vérmérgezés, a coligranuloma, az airsacculitis, a duzzadt fej szindróma, a húgyúti colibacillosis, a coliform cellulitisz, a hashártyagyulladás, a petevezetőgyulladás, a synovitis, a panophthalmitis és az enteritis fordulhat elő [40]. A zoonózist okozó patogénekben előforduló AMR mellett a kommenzalista baktériumok AMR-je is hasonló kockázatot rejt, mivel képesek horizontálisan átadni az ezeket kódoló géneket más kórokozóknak. A kommenzalista mikrobiom, méreténél fogva fontos szerepet játszik az AMR kialakulásában [41].

Hollandiában az *E. coli* okozta hashártyagyulladás szindróma csak 2013-ban több millió eurós kárt okozott a baromfihús-termelő ágazatban, a tojástermelő ágazatban és az egész baromfityénységben [42]. Egy 2012-ben végzett kutatás szerint a hagyományosan nevelt pulykák húsból származó *E. coli* izolátumok közötti rezisztencia magas prevalenciája arra utalhat, hogy a hagyományos pulykatermelésben még mindig nagyobb mértékű az antimikrobiális szerek alkalmazása, mint a modern termelési rendszerekben [43].

2.5. Az *Epidemiological cut-off value* (ECOFF)

Az Európai Unió antimikrobiális érzékenység vizsgálatával foglalkozó bizottsága bevezetett egy olyan vizsgálatot, ami elkülöníti egy adott populációt vizsgálva az ún. vad típusú törzseket, a rezisztens törzsektől. Ezek eloszlása olyan populációt takar, melyek

fenotípusosan nem mutatnak rezisztenciát egy vizsgált hatóanyaggal szemben. Ennek kifejezésére használják az epidemiológiai töréspontot (ECV), ami az a legnagyobb minimális gátló koncentráció a vad típusú törzsek között, ahol a vad típusú törzsek minimum 95%-a érzékeny a hatóanyaggal szemben [44]. Ha egy baktériumtörzs vad típusúnak minősül, az genetikailag sem hordozhat a vizsgált hatóanyaghoz kapcsolódó rezisztenciagént [45]. A másik gyakran használt fogalom az ECOFF, ami a minimális gátló koncentráció (MIC) értékek hisztogramos ábrázolása, amelynek bimodális eloszlásúnak kell lennie. Ez két normál eloszlás keveréke, amely eltérő súllyal történő értékelésből fakadó jelenség, az azonos szórás eltérő magasságú csúcsokat eredményez [46]. Az ECV és ECOFF elnevezés tehát gyakorlatilag ugyanazt takarja, előbbit a *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) szervezet, utóbbit az EUCAST szervezet használja.

Az EUCAST az Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság (ESCMID) által létrehozott antimikrobiális hatóanyagok érzékenység-vizsgálatával foglalkozó bizottsága, az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) töréspontokat megállapító tanácsadó bizottságaként működve. Az Európa szerte alkalmazott klinikai töréspontok egységesítését tűzték ki célul [47], amely alapján egy-egy baktérium törzset érzékeny, köztes és rezisztens kategóriákba sorolnak. A járványügyi határérték meghatározását a minimális gátló koncentráció értékek segítségével állapítják meg. Nemzetközi szinten megállapodás született arról, hogy a klinikai töréspontokat egységesítik a rezisztencia szempontjából, így a rezisztens törzsekhez $R \geq Y$ mg/l töréspontot határoztak meg, melyeknek a terápiás kezelésekben van jelentőségük [48]. Az EUCAST által javasolt rendszert napjainkra Európán kívül is számos ország alkalmazza [49, 50]. Az ECOFF értékek kiszámításának megkönnyítése érdekében létrehozták egy ECOFFinder szabadon hozzáférhető statisztikai módszerekkel dolgozó excel programot [51].

2.6. A vizsgált hatóanyagok jellemzése

Az amoxicillin egy felszintetikus penicillin, amely az aminopenicillinek csoportjába sorolható, széles körű időfüggő baktericid hatásmóddal rendelkezik a Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumokkal szemben. A β -laktamáz enzimeket termelő amoxicillin-rezisztens baktériumok jellemzően a *Mycoplasma*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* és *Bacterioides* nemzetségekből kerülnek ki [52]. A baromfifélékben problémát okozó *E. coli* okozta légzsákgyulladás és baromfikolera kezelésében szokták igénybe venni [53]. Az amoxicillin széles körben elterjedt antibiotikum a baromfitelepeken. Az Egyesült Királyságban 2006-ban 17 tonna penicillintől eltérő béta-laktám antibiotikumot használtak

fel, beleértve az amoxicillint is [54]. Egy állati mintákat vizsgáló kutatás szerint az amoxicillinnel és tetraciklinnel szembeni együttes rezisztencia hatékony indikátora lehet a multirezisztens *E. coli* izolátumok jelenlétének [55].

A béta-laktamáz inhibitorok közé tartozó klavulánsav fokozza az amoxicillin antibakteriális spektrumát azáltal, hogy a legtöbb β -laktamáz-termelő izolátumot érzékennyé teszi az antibiotikumra nézve. A klinikai vizsgálatok során az amoxicillin-klavulánsav klinikailag is hatékonyabb, mint önmagában az amoxicillin, és legalább olyan hatékony, mint számos más szájon át alkalmazott szer, mint egyes cefalosporinok, potenciált szulfonamidok vagy a doxiciklin [56]. A klavulánsavnak nincs meghatározva maximális maradékanyag határértéke (MRL), így használata baromfiban nem engedélyezett [57].

A ceftriaxon a cefalosporin hatóanyagok harmadik generációjába tartozik, rendkívül hatékony Gram-negatív baktériumok okozta fertőzések kezelésében, azonban kizárólag parenterális módon használható. A cefalosporinok közül kizárólag a ceftiofur használták baromfifélék esetén engedéllyel bizonyos országokban, tojásba oltva, egyes esetekben pedig napos állatokat kezeltek vele *subcutan* injekcióval. Ezirányú indikációját 2012-ben betiltották az USA-ban [58], amit számos ország követett, ez maga után vonta a vele szemben rezisztens törzsek arányának fokozatos csökkenését [59–61].

Az imipenem egy széles hatásspektrummal rendelkező karbapenem, elsősorban a multirezisztens Gram-negatív kórokozók okozta fertőzések kezelésében használják [62], szinte kizárólag a humángyógyászatban [63]. A klinikailag legjelentősebb Gram-negatív baktériumok, mint az *E. coli* és a *Pseudomonas aeruginosa*, a legérzékenyebbek erre a hatóanyagra [64], használata azonban MRL érték hiányában tilos a gazdasági haszonállatok körében [65].

A neomicin egy poláris, bázikus jellegű aminoglikozid antibiotikum, amelyet elsősorban hepatikus encephalopathia kezelésében és sebészeti profilaxisra használnak a humán orvoslásban. Mellékhatásai következtében azonban jelentős mértékű és tartós halláskárosodást és vesekárosodást okozhat [66]. Az állatgyógyászatban kifejezetten a colibacillosis kezelésére használt hatóanyag [67]. A spektinomycin egy széles spektrumú aminoglikozid hatóanyag, fehérjeszintézisgátlását a 30S riboszómális alegységen fejt ki [68]. Szerkezete miatt bakteriosztatikus hatásmóddal rendelkező aminociklitol, ivóvízben alkalmazzák, a biológiai hasznosulása kicsi, *E. coli* okozta fertőzések helyi kezelésében alkalmazzák [69, 70], valamint hatékony még *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* okozta fertőzések kezelésében is [71].

A doxiciklin a tetraciklinek csoportjába tartozó félszintetikus hatóanyag, bakteriosztatikus hatásmóddal és jó intracelluláris penetrációt mutat [72]. Hatékony protozoák, intracelluláris kórokozók kezelésében is, mint a *Mycoplasma* vagy a *Chlamydia* fajok okozta fertőzések [73, 74]. Kiterjedt klinikai vizsgálatok bizonyítják, hogy a doxiciklin rendkívül hatékony a légúti fertőzések, köztük az atipikus tüdőgyulladások kezelésében [75]. A tetraciklinek több évtizedes széles körben történő felhasználása hozamfokozás és terápiás kezelés céljából maga után vonta a rezisztencia nagymértékű elterjedését. Különösen jelentős a legelőkön és mezőgazdasági területeken a trágyával és vizelettel történő terhelés mértéke, rossz biológiai hasznosulásuk révén, mely a vízi környezetbe is bekerülve szelekciós nyomást gyakorol a rezisztens baktérium terjedésére [76–78].

A florfenikol egy széles spektrummal rendelkező, bakteriosztatikus hatásmódú antibiotikum, amely a baktériumok 50S riboszomális alegységéhez kötődve gátolja a fehérjeszintézist [79]. A florfenikolt kizárólag az állatgyógyászatban használják, használatát az 1990-es évek közepén vezették be [80]. Baromfifélék légúti fertőzéseiben ivóvízbe keverve alkalmazzák, főként *E. coli* és *Pasteurella* fajok ellen mutat kimagasló hatékonyságot [58]. A kolisztin (polimixin E), egy utolsó vonalbeli antibiotikum, amely nagy jelentőséggel bír az állatgyógyászatban és kritikus jelentőségű a humán gyógyászatban, a nem invazív *E. coli* által okozott bélrendszeri fertőzések kezelésére használják baromfifélékben [81]. Európában alacsony a kolisztinrezisztencia baromfiban, különösen az északi országokban, ahol a kolisztint vagy nem alkalmazzák az állatorvosi gyakorlatban, vagy csak indokolt esetben, minimális mennyiségben. A magasabb rezisztencia kimutatási aránya szórványos, gyakorisága összefügghet az egyes EU-tagállamok kolisztin-használatának mértékével [82].

Az enrofloxacin egy fluorokinolon antibiotikum, melyet gyakran használnak az állatgyógyászatban, különösen a baromfiszektorban. A DNS-topoizoméráz hasítási helyéhez kötődik, és konformációs változást okoz, ami gátolja a DNS replikációját azáltal, hogy a DNS hasítás eredménytelen lesz [83]. Tekintettel a hatóanyagcsoport emberi közegészségügyben betöltött jelentőségére, a WHO a fluorokinolonokat a kritikus fontosságú antimikrobiális szerek közé sorolja [84]. Hatékonysága kiemelt az *E. coli*, a *Mycoplasma* és a *Pasteurella* fajok okozta fertőzés kezelésében [85–87]. A csoporttal szemben gyors alakul ki és terjed a rezisztencia, ezért felhasználásukat nagy mértékben vissza kell fogni [88].

A potenciált szulfonamid elnevezés egy szulfonamid és egy diaminopirimidin hatóanyag kombinációját takarja, mely során kialakuló szinergista hatást használjuk ki.

Leggyakrabban a trimetoprim-szulfametoxazol kombinációját használják a gyakorlatban, amely spektruma széles, a *Pseudomonas aeruginosa* viszont *ab ovo* rezisztens a diaminopirimidinekkel szemben [89]. Külön-külön bakteriosztatikus hatásmóddal, együtt azonban már időfüggő baktericid hatásmóddal rendelkeznek. Baromfifélékben hosszútávon adva csontvelőszuppressziót, thrombocytopéniát, valamint a limfoid- és immunrendszer depresszióját is okozhatják [90, 91]. A tilosin egy makrolid antibiotikum hatóanyag, amely bakteriosztatikus hatásmóddal rendelkezik [92]. Az egyik leggyakrabban használt antibiotikum baromfifélékben, csak részben metabolizálódik az állati szervezetben, és nem bomlik le teljes mértékben a trágyatárolási szakaszban, mielőtt az a termőföldre kerülne [93]. Hatékonyasága kifejezett a mycoplasmosis kezelésében [94], valamint hatékony a csirkék elhalásos bélgyulladásának kezelésében [95].

A tiamulin a pleuromutilinek közé tartozó diterpén antibiotikum, amelyet a baromfigyógyászatban elsősorban *Mycoplasma* és *Brachyspira* okozta fertőzések kezelésére használnak. Az elmúlt 30 évben történt túlhasználata nem növelte jelentős mértékben a rezisztencia mértékét ezekkel a kórokozókkal szemben, csak ritkán fordul elő rezisztencia ezekben a kórokozókban. A terápiás mennyiségben adott tiamulin viszonylag gyorsan felszívódik, a májban metabolizálódik, majd 72 órás élelmezés-egészségügyi várakozási idő után kiürül a madár szervezetéből, így a húskészítmények biztonságosan fogyaszthatók. Az Európai Unió több államában nulla élelmezés-egészségügyi várakozási időt engedélyeztek használata mellett tojásra nézve [96]. *E. coli* esetén az *ab ovo* rezisztencia jellemző, amely fenotípusos rezisztenciát egy 1982-es vizsgálat az S19-től eltérő fehérje mutációjával magyarázott [97]. A linkomicin egy széles spektrumú linkózamid hatóanyag, különösen hatékony a Gram-pozitív kórokozók kezelésében. Bakteriosztatikus hatásmóddal rendelkezik és eredendően a *Streptomyces lincolnensis* termeli [98]. Fontos hatóanyag a protozoás betegségek, pl. malária kezelésében, leghatékonyabb, ha primakinnal kombinálva használják [99]. Baromfifélékben elsősorban a *Clostridium perfringens* okozta elhalásos bélgyulladás kezelésére használják [95].

A vankomicint első vonalbeli szerként alkalmazzák a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) és más Gram-pozitív, béta-laktám-rezisztens baktériumok kezelésében [100]. Évtizedekig sikeresen alkalmazták a Gram-pozitív baktériumok kezelésében, mint utolsó lehetőséget, azonban a rezisztencia vele szemben is egyre nagyobb mértékben kezd megjelenni [101].

3. CÉLKITŰZÉSEK

Jelen kutatás célja, hogy Magyarországon nagylétszámú pulykatartó telepekről izolált kommenzalista *E. coli* törzsek esetén felmérje az AMR mértékét, a kapott MIC-értékek segítségével pedig megállapítsa mind országos szinten, mind pedig regionális szinten az egyes vizsgált hatóanyagok ECOFF-értékét. Ezekkel az epidemiológiai töréspontokkal az ún. vad-típusú törzsek érzékenységét tudjuk meghatározni egy-egy hatóanyagra nézve, amik esetén sem fenotípusos sem genotípusos rezisztencia nem áll fent. Az így kapott értékeket összehasonlítjuk az EUCAST és a CLSI által meghatározott töréspontokkal, valamint a rezisztencia mértékét összehasonlítjuk a kommenzalista törzsek, klinikai esetekből izolált törzsek és humán eredetű törzsek rezisztencia profiljával.

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

4.1. A minták eredete

A minták magyarországi nagylétszámú baromfitelepekről származtak, melyek gyűjtése 2022. februárja és 2023. júniusa között zajlott. A minták egészséges állatokból származtak, egyedi azonosítószámmal lettek ellátva és a nyilvántartásban vezettük velük kapcsolatban, hogy milyen szervből (légcső vagy kloáka), milyen településről, megyéből és régióból származtak, valamint az állomány hasznosítási típusát (hús, tojás, tenyész), életkorát (növevény, felnőtt), valamint az állomány nagyságát (1-1000, 1001-5000, 5001-50000, 50001-100000, >100001). Ezen kívül kérdőív kitöltésével monitoroztuk a telepek antibiotikum használati szokásait (mit, hogyan, milyen kórokozó esetén), az előforduló betegségeket, valamint az antibiotikum érzékenységi vizsgálatokat.

4.2. A törzsek izolálása

Telepenként a 15 db légcső és 15 db kloáka mintát Amies-típusú (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország), szén nélküli, normál alumínium pálcás mintavevő pálca segítségével gyűjtöttük. Ezt követően *E. coli* esetén ChromoBio® Coliform (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország) differenciáló és szelektív agarokon szélesztettük a mintákat. Végül az izolált telepeket Trypton-szója agarra (Biolab Zrt., Budapest, Magyarország) oltottuk át és újabb 18-24 órás 41 °C-on inkubálást követően a szintenyészeteket Microbank™ rendszerben (Pro-Lab Diagnostics, Richmond Hill, Kanada) fagyasztottuk le -80 °C-on felhasználásig.

4.3. A hatóanyag törzsoldatok elkészítése

A vizsgálathoz szükséges hatóanyagokból a (Merck KGaA, Darmstadt, Németország) törzsoldatokat készítettünk a CLSI ajánlása szerint [102]. Az amoxicillin és amoxicillin-klavulánsavat 2:1 arány (pH 7,2, 0,01 mol/L), az imipenemet (pH 6, 0,1 mol/L) foszfát pufferoldatban oldottuk fel. A ceftriaxont, doxiciklint, spektinomicint, neomicint, kolisztint, tiamulint, tilozint, linkomicint és vankomicin esetén desztillált vizet használtunk. A potenciált szulfonamid elkészítése során szulfametoxazol és trimetoprim 20:1 arányát használtuk, előbbi forró vízben néhány csepp 2,5 mol/L NaOH-val oldottuk fel, míg utóbbit 0,05 mol/L HCl-al desztillált vízben oldottuk fel. Az enrofloxacinat pár 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 1024 µg/ml koncentrációjú törzsoldatot készítettünk, korrigálva az egyes hatóanyagok gyártó által meghatározott tisztaságára.

4.4. A minimális gátló koncentráció meghatározása

Az AMR fenotípusos kifejeződését az egyes baktériumtörzsek MIC meghatározásával vizsgáltuk, amit a CLSI módszertanával végeztük az ECOFF vizsgálat fejezetben leírt ajánlásokat figyelembe véve [102], a breakpointokat a CLSI és az EUCAST irányelvei alapján határoztuk meg. Az ECOFF vizsgálatához ún. teljes range vizsgálatot végeztünk 512-0,001 µg/ml közötti kettes alapú hígítási sort készítve.

A -80 °C-on tárolt baktériumtörzseket a vizsgálatot megelőző napon 3 ml Müller-Hinton levesbe (MHB) oltottuk, majd 18-24 órán át inkubáltuk 37 °C-on. A vizsgálatokat 96 lyukú mikrotiter lemez (VWR International, LLC., Debrecen, Magyarország) segítségével végeztük. A munkalemezek első oszlopát kivéve a lyukakat 90 µl MHB-vel (1. lépés) töltöttük fel (**1. ábra**). Majd elkészítettük a hatóanyag törzsoldatok kettes alapú hígítását MHB-vel, így minden esetben 512 µg/ml koncentrációval indítottuk a hígítási sort, amit egy második lemezen tovább folytatva tudtuk a teljes range vizsgálatot lefedni. A feles hígításból 180 µl-t mértünk a munkalemez első oszlopába (2. lépés), majd 2-es alapú hígítási sort készítettünk belőle (3. lépés). A második munkalemez 10. oszlopa után a felesleget pipettaheggyel eldobtuk, így minden oszlopban 90 µl térfogatot kialakítva. Minden baktériumtörzs vizsgálatához egy sort használtunk a munkalemezen (**2. ábra**).

1. lépés: feltöltés

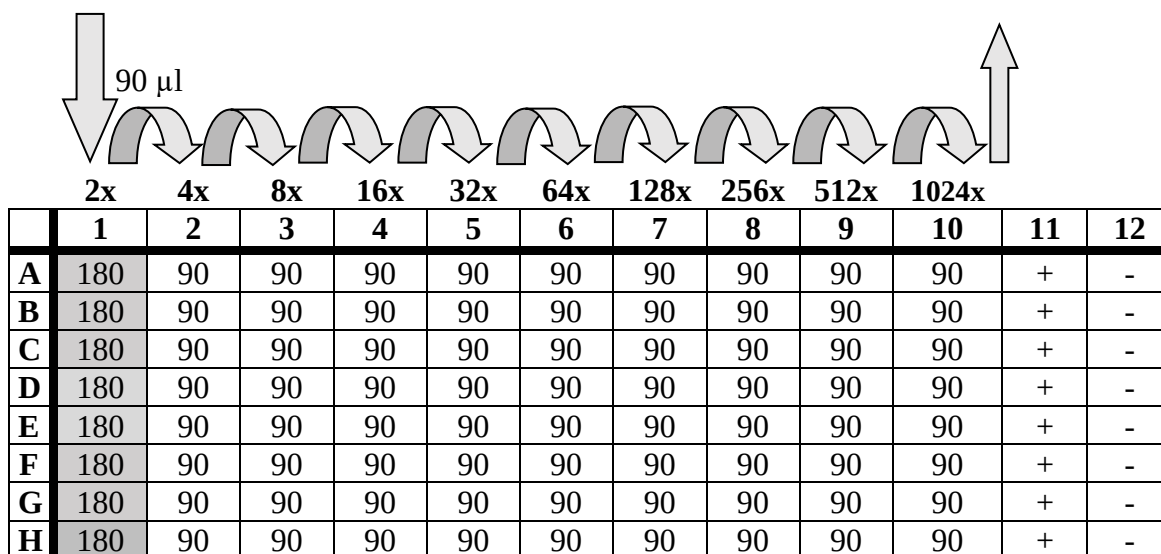
↓ 90 µl

	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

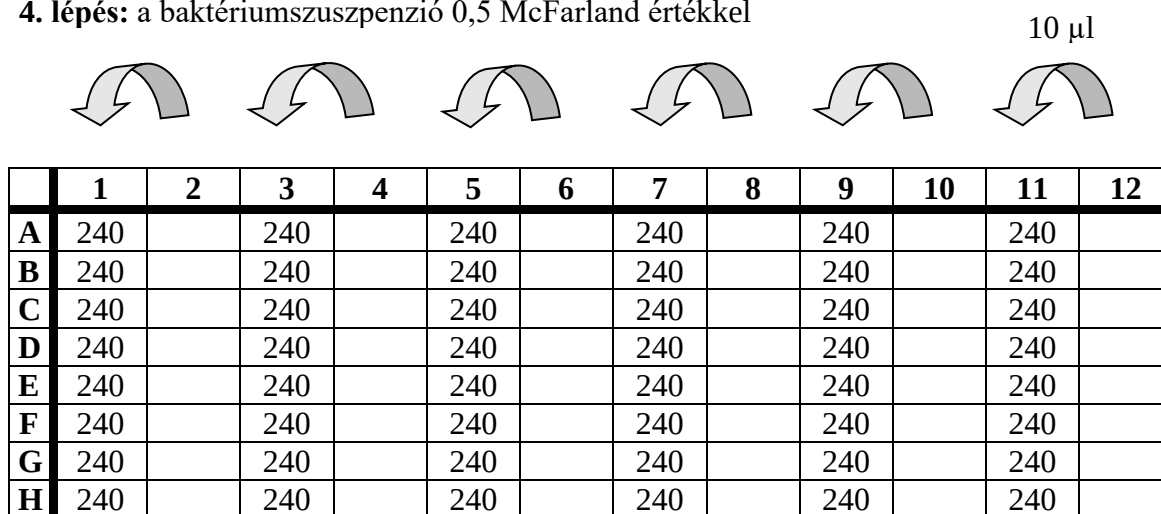
90 µl feleslegben kidob



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 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 mértünk (4. lépés). Ezt követően a baktériumtörzseket az elkészített munkalemezekre oltottuk, a kettes alapú hígítási sort tartalmazó lemezek 11. oszlopától kezdve haladva visszafelé 10 µl baktériumszuspenziót pipetázva a segédlemezről (5. lépés). A 11. oszlop pozitív kontrollként szolgált (baktériumszuspenziót és levest), a 12. oszlop negatív kontrollként (levest) funkcionált (**4. ábra**).

4. lépés: a baktériumszuspenzió 0,5 McFarland értékkel



3. ábra A baktériumszuspenzió 25x hígításának elkészítése segédlemezen

5. lépés: a baktériumszuszpenzió bemérése

10 μ l



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

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

A munkalemezeket ezt követően 18-24 órán keresztül 37 °C-on inkubáltuk, majd vizuálisan elbíraltuk a MIC értékeket a pozitív (11. oszlop) kontrollhoz viszonyítva. Az értékelés során a – (nincs zavarosodás) és $\pm$ (nehezen megítélhető) jelöléssel ellátott lyukakat negatív eredménynek tekintettük, míg pozitív eredménynek a + (enyhe zavarosodás), ++ (mérsékelt zavarosodás), +++ (jelentős zavarosodás) jelöléssel ellátott lyukak minősültek.

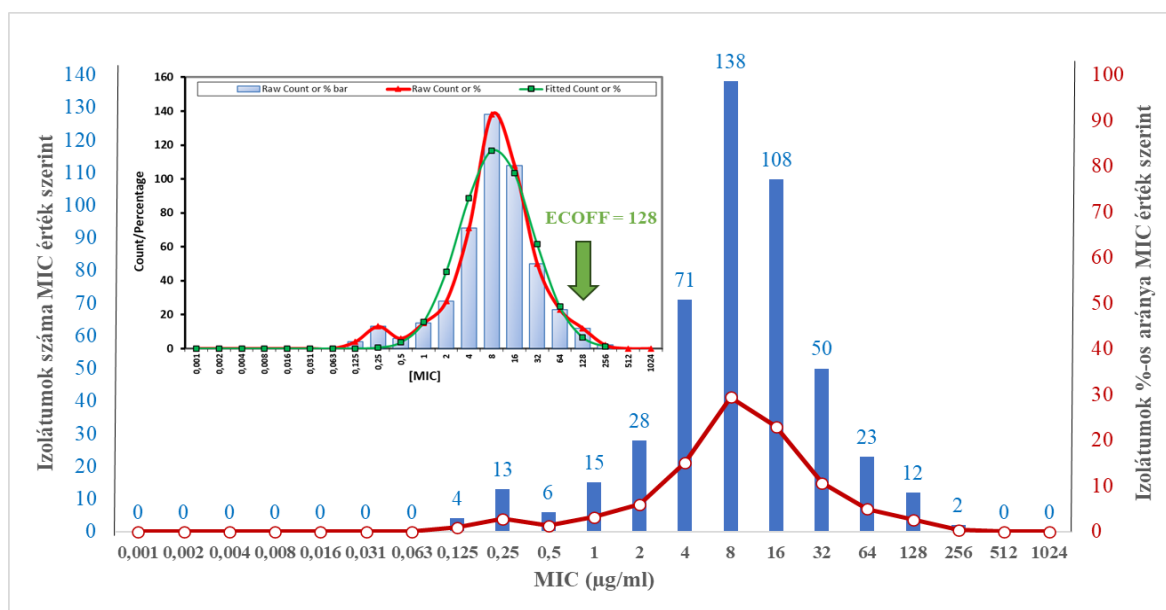
4.5. Az ECOFF érték meghatározása

Az ECOFF értékeket az ECOFFinder [44] segítségével határoztuk meg. A 99%-os küszöbértéket választottuk, ami az a MIC-érték, amely a modellezett vad típusú populáció 99%-át lefedi, így növelve a vad típusú populációra vonatkozó specificitást.

Ennek során a kapott MIC értékekből a vizsgált hatóanyag koncentráció tartományban (1024-0,001 μ g/ml) egy gyakorisági táblázatot készítettünk. Az adatbevitel során meg kellett adni a baktérium faj nevét, a vizsgált antibiotikum hatóanyag nevét, valamint jelölni, ha a vizsgált adatok egynél több MIC eloszlásból származtak. Ezen kívül a megfigyelések teljes számát is jelölni szükséges. Az elemzés során meg kell adni egy ún. Nest kiindulási értéket, melynek közel kell lennie az izolátumok számához, azonban azzal nem egyezhet meg. Ezt követően a template Solver makróját futtatva megkapjuk a megfigyelt értékekhez tartozó legjobb illeszkedést leválogató részhalmazt, majd a program megadja a reziduumokat, a megfigyelt számok és az illesztett görbe alapján becsült számok különbségeként. Abban az esetben lehet hinni a kiválasztott részhalmaznak, ha a reziduumok a középén található nullát jelölő vonal mindkét oldalán szóródnak. Végül a program grafikusán ábrázolja a becsült értékek illeszkedését az adatokhoz.

5. EREDMÉNYEK

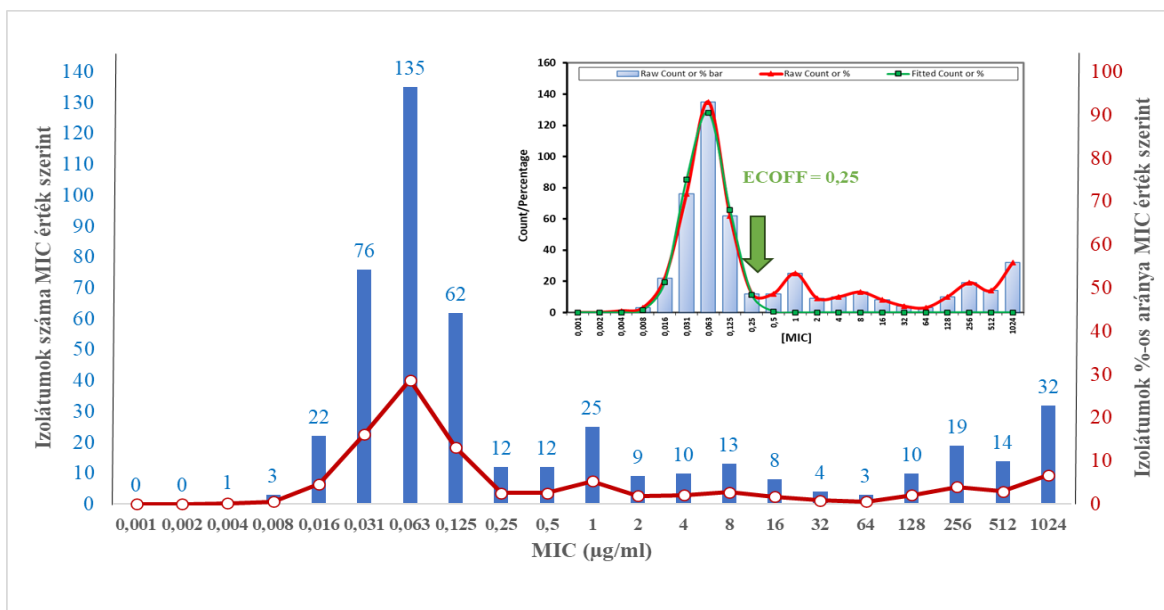
Összesen 470 pulyka eredetű *E. coli* törzs MIC-értékét határoztuk meg 15-féle hatóanyagra, amely során 7050 MIC-értéket kaptunk. Ezekből a MIC-értékekből hatóanyagonként gyakorisági táblázatot készítettünk, ami alapján országos szinten amoxicillin-klavulánsav, ceftriaxon, imipenem, spektinomycin, doxiciklin, florfenikol, tiamulin, kolisztin és vankomicin hatóanyagokra tudtuk meghatározni az ECOFF-értékeket.



5. ábra Amoxicillin-klavulánsav ECOFF-értéke pulykából izolált *E. coli* esetén

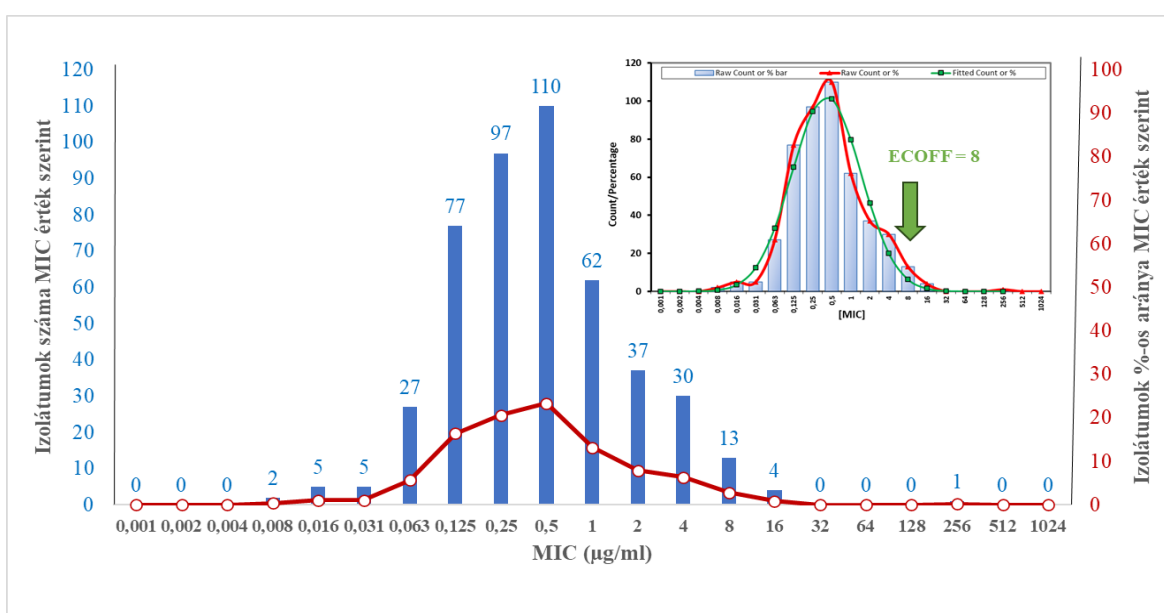
Amoxicillin esetén az adatok eloszlása és a rezisztencia mértéke következtében nem volt alkalmas az adatbázis ECOFF-érték számolására. Az amoxicillin rezisztens törzsek aránya 73% volt. Amoxicillin-klavulánsav esetén az **5. ábra** szerint látható, hogy a kalkulált ECOFF-érték 128 µg/ml lett, szemben az EUCAST *E. coli* esetén meghatározott 8 µg/ml töréspontjához képest, a rezisztencia mértéke 71% volt.

Ceftriaxon esetén (**6. ábra**), már jóval alacsonyabb MIC-értékeket tapasztaltunk, az ezek alapján kalkulált ECOFF-érték 0,25 µg/ml lett, ami nagyobb, mint az EUCAST által meghatározott 0,125 µg/ml töréspont. Ez azt jelenti, hogy a vad-típusú törzsek 99%-a vizsgált populációban 0,25 µg/ml hatóanyag koncentráció mellett hatékonyan kezelhető. A rezisztens törzsek aránya 38% volt. Természetesen ezek az eredmények elsősorban *in vitro* vizsgálati körülmények között igazak és humán egészségügyi jelentőségük miatt fontosak, a gyakorlatban klinikai töréspontok meghatározására lenne szükség több hatóanyag esetén, állatorvosi vonalon, mely rendkívül költséges folyamat.

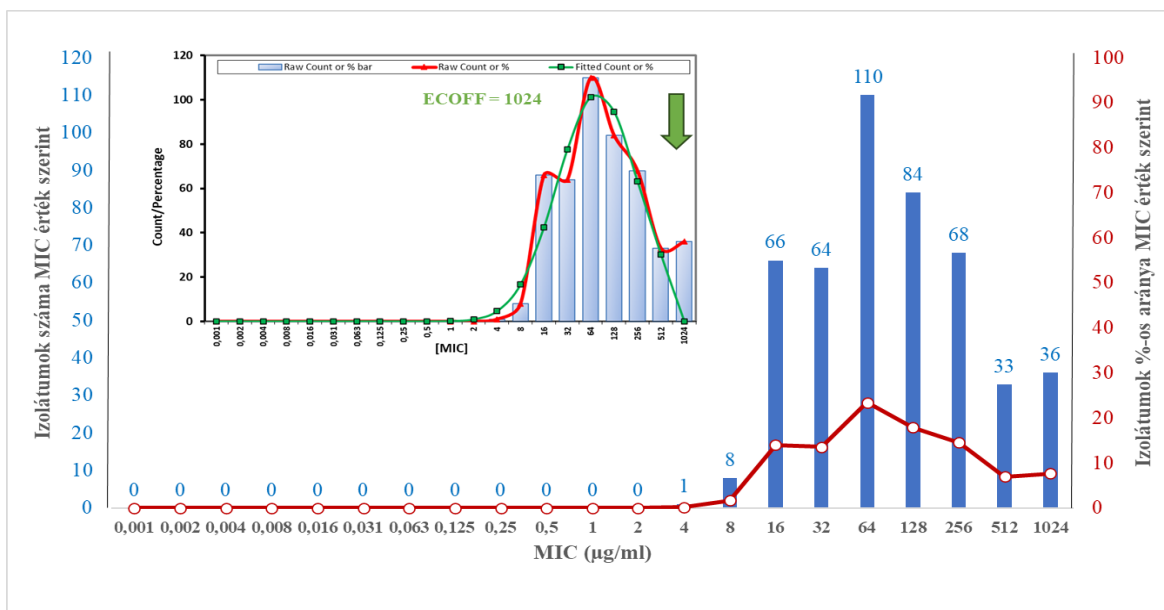


6. ábra Ceftriaxon ECOFF-értéke pulykából izolált *E. coli* esetén

Imipenem esetén (**7. ábra**) a kalkulált ECOFF-érték 8 µg/ml, ami jelentősen nagyobb, mint az EUCAST által meghatározott 0,5 µg/ml érték. Azonban imipenem esetén mindenképpen fenntartásokkal kell kezelnünk a kapott eredményeket, mert egyrészt a szakirodalom is leírja, másrészt mi is tapasztaltuk a hatóanyag stabilitási problémáit. A későbbiekben ertapenem hatóanyaggal kívánjuk megismételni a vizsgálatokat – mely bizonyítottan nagyobb stabilitással rendelkezik, hogy pontosabb képet kaphassunk a közegészségügy szempontjából óriási jelentőséggel bíró karbapenem csoporttal szembeni rezisztencia helyzetéről. Az EUCAST töréspontját figyelembe véve a törzsek 32%-a volt rezisztens, amennyiben a saját ECOFF-értékünket vesszük alapul, akkor ez csak 4%.

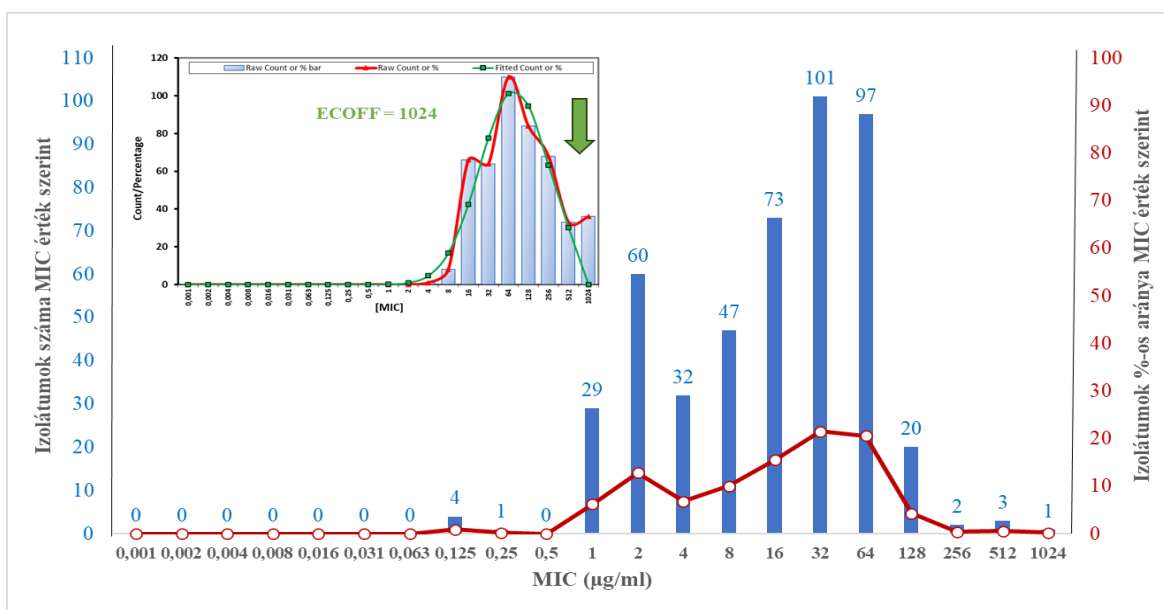


7. ábra Imipenem ECOFF-értéke pulykából izolált *E. coli* esetén



8. ábra Spektinomycin ECOFF-értéke pulykából izolált *E. coli* esetén

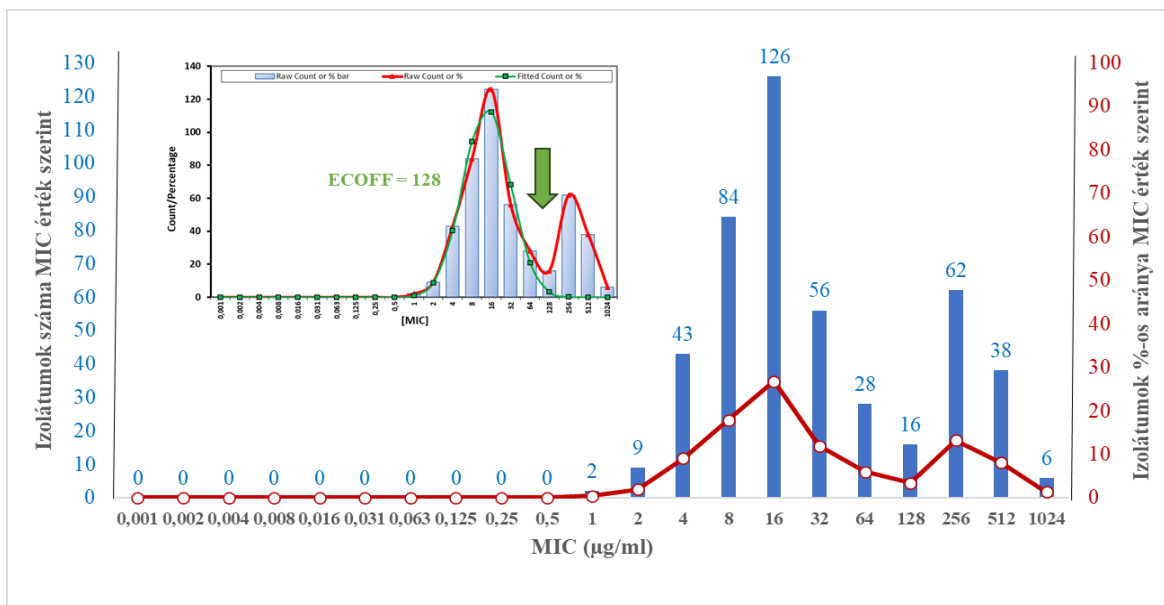
Spektinomycin esetén (**8. ábra**) 1024 µg/ml ECOFF-értéket kaptunk, ami szintén magasabb az EUCAST 64 µg/ml értékéhez képest. A nagymértékű rezisztencia hátterében, ezáltal a magas értékek oka a baromfiágazatban több évtizeden keresztül túlhasznált aminoglikozidok ténye állhat. A rezisztencia mértéke 70% volt.



9. ábra Doxyciklin ECOFF-értéke pulykából izolált *E. coli* esetén

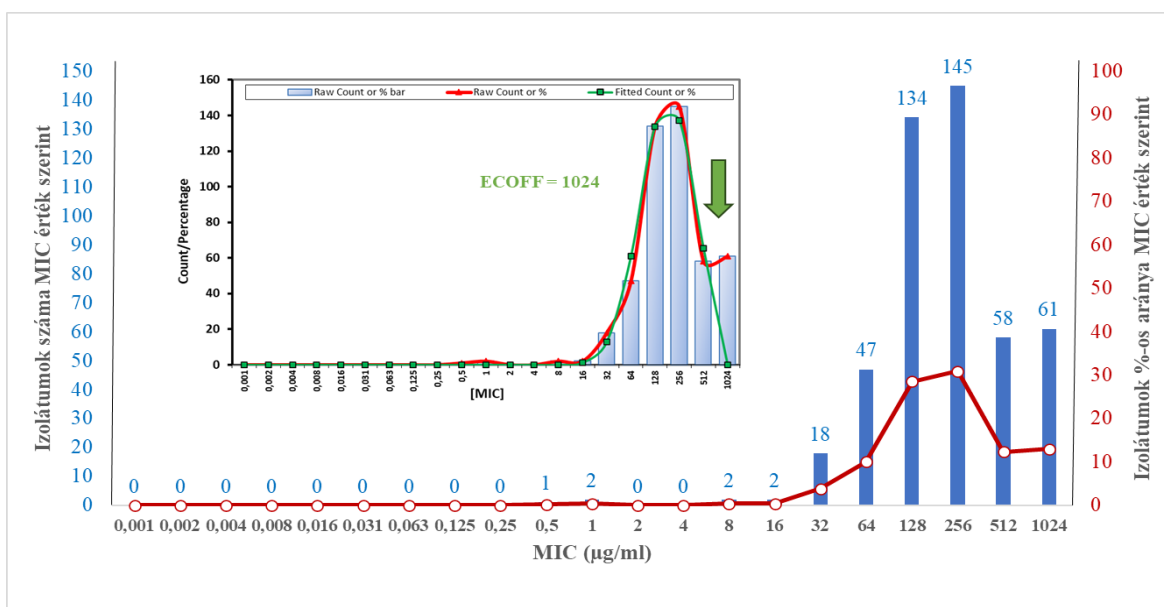
Doxyciklin esetén (**9. ábra**) szintén hasonló tendenciát tapasztaltunk, 1024 µg/ml ECOFF értéket kaptunk, szemben az EUCAST 8 µg/ml értékével. A tetraciklin hatóanyagok szintén több évtizede túlhasznált hatóanyagok a baromfiágazaton belül, különösen rossz biológia hasznosulásuk miatt pedig többszörösen túldozírozott volt

használatuk, ami jelentős mértékben hozzájárult a környezeti terheléshez is. Rezisztencia gyakoriságukat 73%-ban állapítottuk meg.



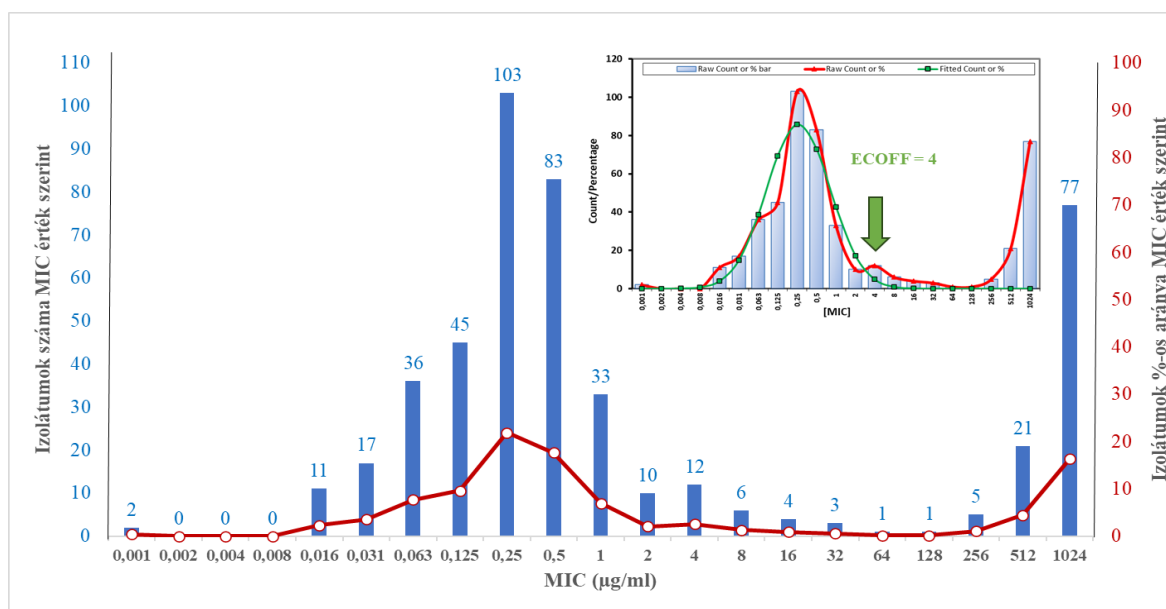
10. ábra Florfenikol ECOFF-értéke pulykából izolált *E. coli* esetén

Florfenikol esetén (**10. ábra**) a 128 µg/ml ECOFF értékhez képest az EUCAST 16 µg/ml értéket határozott meg. A florfenikol hatóanyag baromfiágazatban történő felhasználása szintén jelentős mértékű, különösen a '90-es évektől kezdve. Rezisztenciájának a mértékét 71%-os értékben határoztuk meg.

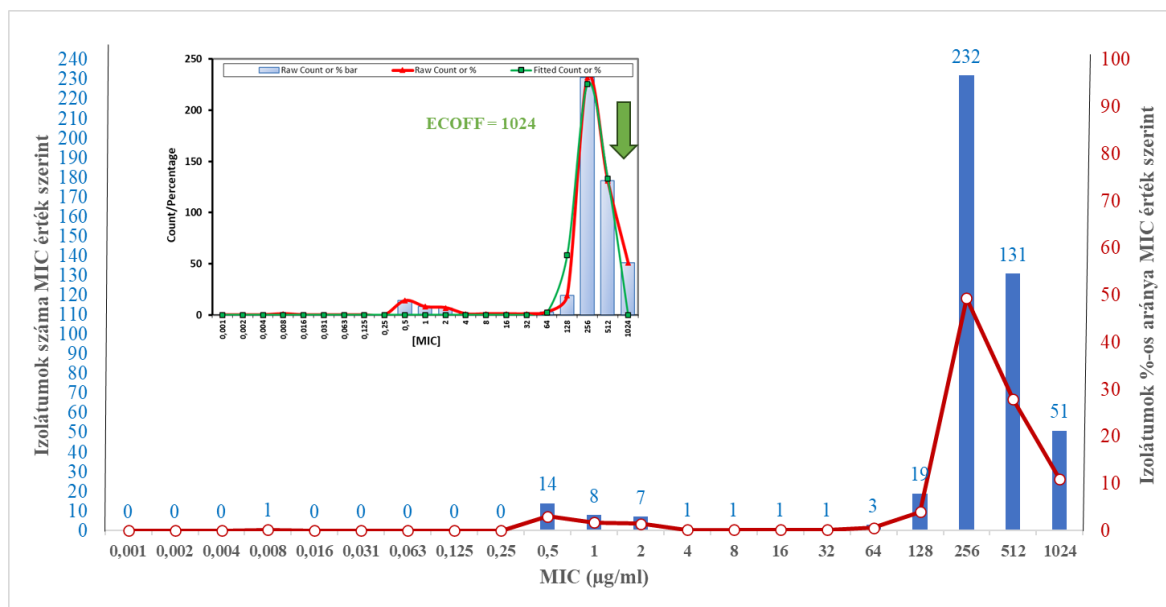


11. ábra Tiamulin ECOFF-értéke pulykából izolált *E. coli* esetén

A tiamulint hatóanyagot nem használjuk *E. coli* okozta fertőzések kezelésében, eredményeink megoszlása (11. ábra) azonban lehetővé tette, hogy ECOFF-értéket számoljunk, mely 1024 µg/ml lett. Mivel nem használják ennek a fertőzésnek a kezelésében, így nemzetközileg elfogadott töréspont sem áll rendelkezésre.



12. ábra Kolisztin ECOFF-értéke pulykából izolált *E. coli* esetén

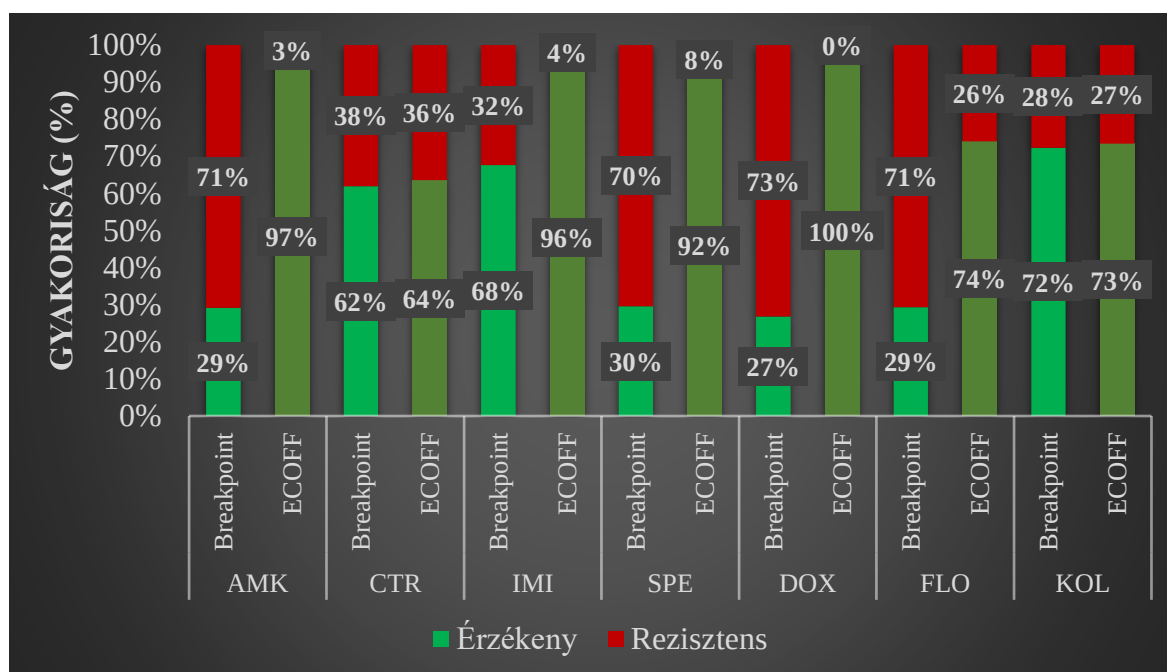


13. ábra Vankomicin ECOFF-értéke pulykából izolált *E. coli* esetén

A kolisztin egy kritikusan fontos hatóanyag, melyet bár elsősorban az állategészségügyben használtak, azonban az utóbbi évtizedben a humán gyógyászatban is egyre gyakoribb multirezisztens Gram-negatív baktériumok okozta fertőzések kezelésének egyik utolsó lehetőségeként tartalékolat hatóanyag. Felhasználását így az

állategészségügyben az EU 65%-kal kívánja csökkenteni, megőrizve ezáltal hatékonyságát. Eredményeink alapján (**12. ábra**) 4 µg/ml ECOFF értéket kaptunk, ami egy hígítással nagyobb érték, mint az EUCAST által meghatározott töréspont (2 µg/ml). A vele szemben kialakított rezisztencia mértéke 28%-os volt.

A vankomicin egy olyan gliopeptid hatóanyag, melyet életet veszélyeztető Gram-pozitív baktériumok okozta fertőzések kezelésében vesznek igénybe, 2023. év eleje óta pedig állategészségügyi felhasználása teljes mértékben tilos. A szakirodalom néhány esetben leírja, hogy egy-egy Gram-negatív baktérium törzs érzékeny lehet rá, így vizsgáltuk mi is az érzékenységet, az adatok megoszlása (**13. ábra**) pedig lehetővé tették, hogy meghatározzuk az ECOFF-értékét, ami 1024 µg/ml lett.

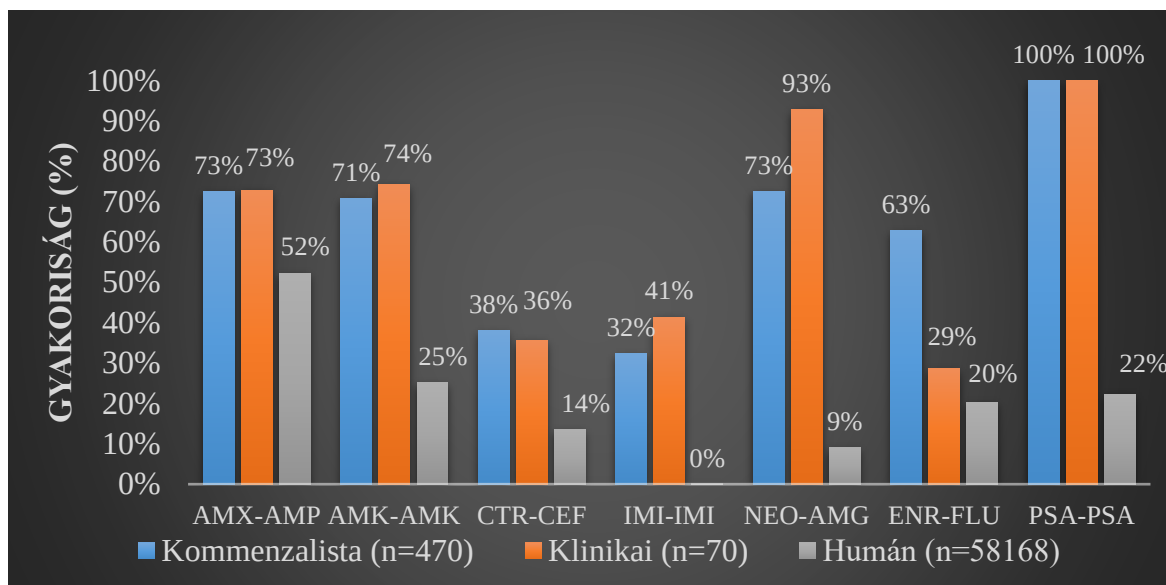


AMK-amoxicillin-klavulánsav; CTR-ceftriaxon; IMI-imipenem; SPE-spektinomycin; DOX-doxiciklin; FLO-florfenikol; KOL-kolisztin

14. ábra Breakpointok és a saját adatainkból pulyka *E. coli* törzsekre (n=470) meghatározott ECOFF értékek alapján kapott érzékenységi és rezisztencia arányok

A **14. ábra** szemlélteti az EUCAST által meghatározott töréspontok és az általunk meghatározott ECOFF-értékek összehasonlítását. Ceftriaxon esetén nagyon hasonló eredményt kaptunk (0,125 µg/ml; 0,25 µg/ml), kolisztin esetén pedig eredményeink teljes mértékben megegyeztek az EUCAST eredményeivel (4 µg/ml). Ezek az eredmények alátámasztják azt, hogy létjogosultsága van egy adott baktérium populáció esetén ECOFF-értéket meghatározni, amennyiben a mintaelemszám eléri a megállapított minimális 100 db törzsszámot és az MIC-értékek megoszlása is bimodális; hiszen földrajzilag és az adott

ország antibiotikum felhasználási szokásainak megfelelően másképpen alakul az érzékeny és rezisztens törzsek aránya.



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

15. ábra Az állati és humán izolátumok antibiotikum érzékenységi profiljának összevetése, a rendelkezésre álló adatok alapján

Lehetőségünk volt összehasonlítani (**15. ábra**) az általunk vizsgált kommenzalista törzsek, klinikai esetekből származó pulyka eredetű *E. coli* törzsek és humán esetek során meghatározott rezisztencia értékek helyzetét bizonyos hatóanyagokra nézve. Jól látható, hogy amoxicillin esetén mind a kommenzalista és a klinikai törzsek rezisztenciája ugyanolyan mértékű volt (73%), az ennek megfeleltetett ampicillin hatóanyagra nézve a humán törzsek is nagyon hasonló mértékű rezisztenciát mutattak (52%). A többi hatóanyag esetén már állatorvosi vonalon sokkal rosszabb a rezisztencia helyzete, különösen igaz ez a több évtizede túlhasznált aminoglikozid és potenciált szulfonamid hatóanyagokra nézve. Fluorokinolok esetén a klinikai esetek során tapasztalt eredmény nagyon hasonlóan alakul (29%), mint a humán esetekben (20%), ez esetben a kommenzalista törzsek mutatnak jelentősebb mértékű (63%) rezisztenciát. Imipenem esetén eredményeinket a szakirodalomban is leírt stabilitási problémák miatt fenntartásokkal kezeljük, hiszen az ezzel szembeni rezisztenciának a humán egészségügyben is tapasztalható nulla százalékos érték körül kellene, hogy alakuljon.

Az **1. táblázatban** láthatók összefoglalva regionális bontásban, az egyes hatóanyagokra meghatározott ECOFF-értékek, amely esetekben ennek meghatározását a MIC-értékek

megoszlása lehetővé tette. Az így meghatározott ECOFF-értékek előzetes értékeknek tekinthetők, hiszen a mintaelemszám regionális szinten nem érte el a megbízhatósági feltételként szabott minimális mennyiséget ($n > 100$).

1. táblázat Az egyes hatóanyagokra meghatározott ECOFF-értékek regionális szinten

Hatóanyag	Breakpoint	ECOFF 99% R'd-up						
		Dél-Alföld n=65	Dél-Dunántúl n=85	Észak-Alföld n=84	Észak-Magyarország n=43	Közép-Dunántúl n=34	Közép-Magyarország n=88	Nyugat-Dunántúl n=71
		µg/ml						
amoxicillin	8	-	-	-	-	-	32	16
amoxicillin-klavulánsav	8	128	256	128	64	64	32	128
ceftriaxon	0,125	0,25	-	0,25	0,125	-	0,125	0,125
imipenem	0,5	-	4	8	2	2	1	2
neomicin	8	1024	8	1024	128	128	8	-
spektinomicin	64	256	1024	512	512	512	32	2048
doxiciklin	8	256	256	512	-	4096	4096	16
florfenikol	16	512	32	64	64	32	4096	64
enrofloxacin	2	0,5	-	-	-	-	1024	2048
kolisztin	2	-	-	-	1	1	1	4
potenciált szulfonamid	0,5	16	-	-	-	-	-	-
vankomicin	-	512	-	512	512	512	-	1024
tiamulin	-	-	2048	512	256	512	512	1024
tilozin	-	-	-	-	-	-	512	-

Amoxicillin esetén országos szinten nem tudtunk ECOFF-értéket meghatározni, a közép-magyarországi és nyugat-dunántúli régiók esetén azonban igen, amely eredmények (32 µg/ml; 16 µg/ml) magasabbak, mint az EUCAST által megállapított határérték (8 µg/ml). Amoxicillin-klavulánsav esetén regionálisan hasonló eredményeket kaptunk, mint országosan. Ceftriaxon vizsgálata során az EUCAST határértéke (0,125 µg/ml) volt megfigyelhető több esetben, neomicin esetén pedig nagyon változatosak lettek az eredmények. Sokkal nagyobb értékeket tapasztaltunk spektinomicin, doxiciklin és florfenikol esetén is. Enrofloxacin esetén nagyon változatos eredményeket kaptunk, egyedül a dél-alföldi régióban (0,5 µg/ml) volt elfogadható a meghatározott ECOFF-érték. Kolisztin esetén a kapott eredmény a legtöbb esetben 1 µg/ml érték, egyedül a nyugat-dunántúli régióban tapasztaltunk nagyobb értéket (4 µg/ml).

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Kutatásunk során hazai nagylétszámú pulykaállományokból izolált *E. coli* törzsek antibiotikum érzékenységi vizsgálatát követően a bimodális eloszlást mutató hatóanyagok esetén ECOFF-értékeket állapítottunk meg. A szakirodalom meglehetősen szegényes ECOFF-értékek publikálása tekintetében, különösen igaz ez a baromfiágazatban.

Összesen 470 izolátum MIC-értékét határoztuk meg 15-féle hatóanyagra, amely során 7050 érték felhasználásával végül amoxicillin-klavulánsav, ceftriaxon, imipenem, spektinomicin, florfenikol, tiamulin, kolisztin és vankomicin hatóanyagok esetén mutattak az eredmények bimodális eloszlást, aminek segítségével ezen hatóanyagokra ECOFF-értékeket határoztunk meg. Amoxicillin-klavulánsav esetén 128 µg/ml ECOFF-értéket kaptunk, szemben az EUCAST 8 µg/ml töréspontjával [103], pulyka esetén nem áll rendelkezésre összehasonlító szakirodalmi adat, sertés esetén Burch és mtsai. 16 µg/ml ECOFF-értéket mutattak ki a hatóanyagra [104]. A rezisztencia mértéke 71%-os volt, ami egybevág az Eid és mtsai. által leírt nagymértékű rezisztencia (88,9%) előfordulásával [105], Moawad és mtsai. 69,2%-os rezisztenciát írtak le [106], szemben Zhao és mtsai. pulykahús vizsgálataiban kb. 5%-os rezisztenciáról [107], Boulianne és mtsai. pedig 34,5%-os rezisztenciáról számoltak be [108].

Ceftriaxon esetén a bimodális megoszlás alapján 0,25 µg/ml koncentrációban állapítottuk meg az ECOFF-értéket, ami közel azonos volt az EUCAST által meghatározott 0,125 µg/ml koncentrációval [103], a rezisztencia mértéke 38% volt, Boulianne és mtsai. hasonlóan 33,1%-os rezisztenciát írtak le [108], azonban Cook és mtsai. nem mutattak ki rezisztens törzset vizsgálatukban [109], Zhao és mtsai. pedig csak kb. 3%-os rezisztenciáról számoltak be [107]. Imipenem esetén a megoszlás szerint 8 µg/ml volt az ECOFF, azonban ez jóval magasabb az EUCAST 0,5 µg/ml értékénél [103]. Figyelembe kell azonban azt is vennünk, hogy imipenem esetén köztudottan stabilitási problémák vannak a hatóanyaggal. A rezisztencia mértéke 32% volt, azonban Tawyabur és mtsai. nem találtak rezisztens törzset vizsgálatuk során sem beteg, sem egészséges pulykáknál; ezzel ellenben meropenem hatóanyagra nézve az egészséges állatoknál 100%-os, a beteg állatoknál 40%-os rezisztenciát figyeltek meg [110], Moawad és mtsai. egészséges pulykáknál szintén nem találtak rezisztenciát imipenemre [106].

Spektinomicin esetén az ECOFF-érték 1024 µg/ml volt, ami szintén meghaladja az EUCAST 64 µg/ml értékét [103], mi 70%-os rezisztenciát tapasztaltunk, ellenben Piccirillo

és mtsai., akik madárpatógén törzseknél 4,2%-os, bélsárból izolált törzseknél pedig 13,3%-os rezisztenciát figyeltek meg [111]. Doxiciklin esetén szintén nagy, 1024 µg/ml ECOFF-értéket kaptunk, ami jóval meghaladja az EUCAST 8 µg/ml értékét [103]. A rezisztencia mértéke 53% volt, ami hasonlóan alakult Grobbel és mtsai. vizsgálata során leírt 49%-os [112], vagy Shrestha és mtsai. által leírt 61,7%-os rezisztenciához [113], Eid és mtsai. szintén nagy, 77,8%-os [105], ellenben Piccirillo és mtsai. madárpatógén törzseknél 95,8%-os, bélsárból izolált törzseknél pedig 96,7%-os rezisztenciát figyeltek meg [111]. A szakirodalomban is leírt nagy rezisztencia értékek alátámasztják a hatóanyagcsoport több évtizedes túlhasználása következtében kialakuló széleskörű rezisztencia helyzetét.

Florfenikol esetén 128 µg/ml ECOFF-értéket kaptunk, ami szintén meghaladja az EUCAST által leírt 16 µg/ml értéket [103]. A florfenikollal szembeni rezisztencia mértéke 71%-os volt, ezzel ellentétben Piccirillo és mtsai. madárpatógén törzseknél 4,2%-os, bélsárból izolált törzseknél viszont nem figyeltek meg rezisztenciát [111]. Az adataink megoszlása lehetővé tette, hogy tiamulinra is megállapítsunk ECOFF-értéket, ami 1024 µg/ml volt, azonban nem használjuk ezt a hatóanyagot *E. coli* okozta fertőzés kezelésében, így töréspont sem áll a rendelkezésünkre és így összehasonlítható szakirodalmi adat sem.

A kolisztin kritikusan fontos hatóanyag, a gastrointestinalis fertőzésekben másodlagos vonalbeli szer. Az adatok megoszlása szerint az ECOFF-érték 4 µg/ml volt, ami nagyon hasonló az EUCAST által tapasztalt 2 µg/ml értékhez [103]. A rezisztencia mértéke azonban 28%-os volt, ami aggodalomra ad okot, tekintve, hogy egy kritikusan fontos hatóanyagról van szó. Piccirillo és mtsai. madárpatógén és bélsárból izolált izolátumoknál sem mutattak ki rezisztens törzseket [111]. Bár a vankomicin hatóanyagot Gram-negatív fertőzések kezelésére nem használjuk, azonban a szakirodalom leírja, hogy az esetek néhány százalékában hatékony lehet, mivel az adataink megoszlása lehetővé tette, meghatároztuk az ECOFF-értékét, ami 1024 µg/ml lett.

Azoknál a hatóanyagoknál, amelyek megoszlása nem tette lehetővé az ECOFF-érték meghatározását, mint az enrofloxacin, ott 63%-os országos rezisztenciát mutattunk ki. Azonban regionális bontásban a dél-alföldi régióban az adatok megoszlása bimodális volt (n=65), így előzetes ECOFF-értéket tudtunk meghatározni, ami 0,5 µg/ml volt, mivel az enrofloxacin a baromfifélékben igen gyakran használt fluorokinolon hatóanyag, ezért a CLSI meghatározott rá töréspontot, ami 2 µg/ml [102]. A rezisztencia súlyos helyzetére hívja

fel a figyelmet, hogy Eid és mtsai. 88,9%-os [105], ellenben Piccirillo és mtsai., akik madárpatógén törzseknél 6,3%-os, bélsárból izolált törzseknél pedig 6,7%-os rezisztenciát figyeltek meg [111]. A humán jelentőséggel bíró ciprofloxacín esetén Moawad és mtsai. 69,2%-os [106], Zhao és mtsai. viszont csak kb. 3%-os rezisztenciát mutattak ki [107]. Tawyabur és mtsai. az egészséges állatoknál 56,7%-os, a beteg állatoknál 80%-os rezisztenciát figyeltek meg [110].

Neomicin esetén a dél-dunántúli (n=85) és a közép-magyarországi (n=88) minták megoszlása lehetővé tette az ECOFF-érték meghatározását, ami egységesen 8 µg/ml lett, ez egybevághat az EUCAST által meghatározott értékkel [103]. A rezisztencia mértéke 73% volt, Eid és mtsai. gentamicinre 50%-os [105], Zhao és mtsai. 30%-os [107], Tawyabur és mtsai. egészséges pulykákban nem találtak, beteg állatoknál 36%-os [110], Moawad és mtsai. 65,4%-os [106], Piccirillo és mtsai. pedig madárpatógén törzseknél 2,1%-os, bélsárból izolált törzseknél pedig 16,7%-os rezisztenciát figyeltek meg [111]. Potenciált szulfonamidra egyedül a dél-alföldi régióban (n=65) tette lehetővé az adatok megoszlása, hogy ECOFF-értéket állapítsunk meg, a 16 µg/ml érték jóval meghaladja az EUCAST 0,5 µg/ml értékét [103]. A rezisztencia gyakorlatilag 100%-os volt, Piccirillo és mtsai. ezzel szemben madárpatógén törzseknél 47,9%-os, bélsárból izolált törzseknél pedig 80,0%-os rezisztenciát figyeltek meg [111], Moawad és mtsai. hozzánk hasonló módon 92,3%-os [106], Zhao és mtsai. pedig 50%-os rezisztenciát írtak le [107].

Összességében elmondhatjuk, hogy eredményeink alátámasztják az ECOFF-értékek meghatározásának szükségességét, amelynek segítségével az adott terület vad-típusú törzseinek gyakoriságáról kaphatunk pontosabb képet. Az adatok hozzájárulnak ahhoz, hogy a baromfiágazat jelen helyzetéről egy jelen helyzetképet kapjunk; a humán rezisztenciaadatokkal való összehasonlítás segítségével pedig megvalósul a *One Health* koncepció.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A 21. század egyik legnagyobb kihívása az antimikrobiális rezisztencia globális terjedése. Ahhoz, hogy időben tudjunk reagálni a jelen helyzetre, rendszeres felmérésekre van szükség. A kommenzalista, a klinikai esetekből származó minták és a humán rezisztencia helyzetének összehasonlítása megteremti az Egy Egészség koncepciót az állat- és közegészségügy között.

A baromfiágazat rendelkezik az egyik legnagyobb antibiotikum felhasználással, ami maga után vonja a rezisztencia széleskörű elterjedését is. Célul tűztük ki, hogy országos és regionális szinten felmérjük a pulyka ágazat helyzetét *Escherichia coli* baktérium esetében, állat- és közegészségügyi jelentőségű antibiotikumokra nézve. Ennek során minimális gátló koncentráció (MIC) érték meghatározás segítségével vizsgáltuk az izolált kommenzalista, valamint klinikai esetekből származó törzsek érzékenységet, majd összehasonlítottuk eredményeinket humán rezisztencia adatokkal. Végezetül *epidemiological cut-off value* (ECOFF) értékeket határoztunk meg a bimodális megoszlást mutató adatokra.

Összesen 470 pulyka eredetű *Escherichia coli* törzs MIC-értékét határoztuk meg 15-féle hatóanyagra, amely során 7050 MIC-értéket kaptunk. Az adatok megoszlása alapján országos szinten amoxicillin-klavulánsav hatóanyagra 128 µg/ml, ceftriaxonra 0,25 µg/ml, imipenemre 8 µg/ml, spektinomycinre, doxiciklin hatóanyagokra 1024 µg/ml, florfenikolra 128 µg/ml, kolisztinre pedig 4 µg/ml ECOFF-értéket határoztunk meg. Regionális bontásban a közép-magyarországi és nyugat-dunántúli régiók esetén amoxicillin hatóanyagra sikeresen megállapítottuk az ECOFF-értéket, amely előbbi esetében 32 µg/ml, utóbbi esetében 16 µg/ml volt. Regionálisan enrofloxacin esetében egyedül a dél-alföldi régióban volt elfogadható a 0,5 µg/ml koncentráció. Kolistin hatóanyagra a legtöbb régióban 1 µg/ml értéket kaptunk, egyedül a nyugat-dunántúli régióban tapasztaltunk nagyobb értéket (4 µg/ml). Amoxicillin esetén mind a kommenzalista és a klinikai törzsek rezisztenciája ugyanolyan mértékű volt (73%), az ennek megfelelő amplicillin hatóanyagra nézve a humán törzsek is nagyon hasonló mértékű rezisztenciát mutattak (52%). A többi hatóanyagra állatorvosi vonalon sokkal kedvezőtlenebb a rezisztencia helyzete.

Eredményeink alátámasztják az ECOFF-értékek meghatározásának létjogosultságát, amelyek hozzájárulhatnak a területi antibiotikum használati szokások alapján kialakuló antimikrobiális rezisztencia megfelelő időben és módon történő menedzsmentjéhez. A rendszeres felmérések és a humán adatokkal való összehasonlítás pedig az Egy Egészség koncepcióját teremti meg.

8. SUMMARY

One of the biggest challenges of the 21st century is the global spread of antimicrobial resistance. Regular assessments are needed to respond to the current situation in a timely manner. The comparison of the situation of resistance in humans with that of the commensals, clinical case samples and human resistance creates the One Health concept between animal and public health.

The poultry sector is one of the largest users of antibiotics, which also leads to widespread resistance. Our aim was to assess the situation of the turkey sector at national and regional level for *Escherichia coli* bacteria, antibiotics of animal and public health importance. To this end, we assessed the susceptibility of isolated commensal and clinical case strains by determining the minimum inhibitory concentration (MIC) value and compared our results with human resistance data. Finally, we determined epidemiological cut-off values (ECOFF) for the bimodal distribution data.

A total of 470 turkey-derived *Escherichia coli* strains were MIC determined for 15 different active substances, yielding MIC values of 7050. Based on the distribution of the data, ECOFF values were determined at national level for amoxicillin-clavulanic acid 128 µg/ml, ceftriaxone 0.25 µg/ml, imipenem 8 µg/ml, spectinomycin, doxycycline 1024 µg/ml, florfenicol 128 µg/ml and colistin 4 µg/ml. In a regional breakdown, ECOFF values for amoxicillin were successfully established for the regions of Közép-Magyarország and Nyugat-Dunántúl, with 32 µg/ml for the former and 16 µg/ml for the latter. Regionally, for enrofloxacin, the only region where a concentration of 0.5 µg/ml was acceptable was the Dél-Alföld region. For the active substance colistin, a value of 1 µg/ml was obtained in most regions, with the only higher value (4 µg/ml) being in the Nyugat-Dunántúl region. For amoxicillin, both the commensal and clinical strains showed the same level of resistance (73%), and for the corresponding ampicillin drug, the human strains showed very similar levels of resistance (52%). For the other drugs, the resistance situation is much less favourable in the veterinary line.

Our results support the rationale for defining ECOFF values that can contribute to the timely and appropriate management of antimicrobial resistance based on regional antibiotic use patterns. Regular surveys and comparisons with human data create the concept of One Health.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. 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>
2. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, Sulaiman AM, Chee JY, Lakshmanan M, Chin CF, Sudesh K (2022) Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 170:106103. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106103>
3. Abushaheen MA, Muzahed, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, Acharya S, Rathod S, Divakar DD, Jhugroo C, Vellappally S, Khan AA, Shaik J, Jhugroo P (2020) Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month* 66:100971. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971>
4. Deng S, Xu Q, Fu Y, Liang L, Wu Y, Peng F, Gao M (2021) Genomic Analysis of a Novel Phage Infecting the Turkey Pathogen *Escherichia coli* APEC O78 and Its Endolysin Activity. *Viruses* 13:1034. <https://doi.org/10.3390/v13061034>
5. Rizvi SG, Ahammad SZ (2022) COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci Total Environ* 807:150873. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150873>
6. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, Teillant A, Laxminarayan R (2015) Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:5649–5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
7. Mughini-Gras L, Pasqualin D, Tarakdjian J, Santini A, Cunial G, Tonellato F, Schiavon E, Martino GD (2022) Short-term and long-term effects of antimicrobial use on antimicrobial resistance in broiler and turkey farms. *Avian Pathology* 51:120–128. <https://doi.org/10.1080/03079457.2021.2007850>
8. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection* 18:268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
9. Larsson DGJ, Flach C-F (2022) Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol* 20:257–269. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x>
10. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R (2020) Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules* 25:1340. <https://doi.org/10.3390/molecules25061340>
11. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* | Microbiology Spectrum. https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Accessed 8 Aug 2023
12. Hesp A, van Schaik G, Wiegel J, Heuvelink A, Mevius D, Veldman K (2022) Antimicrobial resistance monitoring in commensal and clinical *Escherichia coli* from broiler chickens: Differences and similarities. *Preventive Veterinary Medicine* 204:105663. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2022.105663>
13. Makarov DA, Ivanova OE, Karabanov SY, Gergel MA, Pomazkova AV (2020) Antimicrobial resistance of commensal *Escherichia coli* from food-producing animals

- in Russia. *Vet World* 13:2053–2061. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.2053-2061>
14. Roth N, Käsbohrer A, Mayrhofer S, Zitz U, Hofacre C, Domig KJ (2019) The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poultry Science* 98:1791–1804. <https://doi.org/10.3382/ps/pey539>
 15. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran TB, Dhama K, Ripon MdKH, Gajdács M, Sahibzada MUK, Hossain MdJ, Koirala N (2021) Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health* 14:1750–1766. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020>
 16. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B (2019) Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology* 51:72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
 17. Darby EM, Trampari E, Siasat P, Gaya MS, Alav I, Webber MA, Blair JMA (2023) Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nat Rev Microbiol* 21:280–295. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>
 18. Wang D, Shahidi F (2018) Protein hydrolysate from turkey meat and optimization of its antioxidant potential by response surface methodology. *Poultry Science* 97:1824–1831. <https://doi.org/10.3382/ps/pex457>
 19. Sun C, Liu J, Yang N, Xu G (2019) Egg quality and egg albumen property of domestic chicken, duck, goose, turkey, quail, and pigeon. *Poultry Science* 98:4516–4521. <https://doi.org/10.3382/ps/pez259>
 20. Ryan J Global turkey meat market: Key findings and insights. <https://www.thepoultrysite.com/news/2018/05/global-turkey-meat-market-key-findings-and-insights>. Accessed 25 Jun 2023
 21. 19.1.1.29. Baromfiállomány. https://www.ksh.hu/stadat_files/mez/hu/mez0029.html. Accessed 26 Jun 2023
 22. Lopez P, Steenberg B, Lava P-H, Chiarella F, Khaldoune N The poultry meat sector contributes to the EU economy, especially in rural areas
 23. 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>
 24. Threlfall EJ (2002) Antimicrobial drug resistance in *Salmonella*: problems and perspectives in food- and water-borne infections. *FEMS Microbiology Reviews* 26:141–148. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2002.tb00606.x>
 25. Peng Z, Hu Z, Li Z, Zhang X, Jia C, Li T, Dai M, Tan C, Xu Z, Wu B, Chen H, Wang X (2022) Antimicrobial resistance and population genomics of multidrug-resistant *Escherichia coli* in pig farms in mainland China. *Nat Commun* 13:1116. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28750-6>
 26. Johnson JR, Sannes MR, Croy C, Johnston B, Clabots C, Kuskowski MA, Bender J, Smith KE, Winokur PL, Belongia EA (2007) Antimicrobial Drug-Resistant *Escherichia coli* from Humans and Poultry Products, Minnesota and Wisconsin, 2002–2004. *Emerg Infect Dis* 13:838–846. <https://doi.org/10.3201/eid1306.061576>
 27. Nhung NT, Chansiripornchai N, Carrique-Mas JJ (2017) Antimicrobial Resistance in Bacterial Poultry Pathogens: A Review. *Frontiers in Veterinary Science* 4:

28. Guabiraba R, Schouler C (2015) Avian colibacillosis: still many black holes. *FEMS Microbiology Letters* 362:fnv118. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv118>
29. Gelbicova T, Kolackova I, Krutova M, Karpiskova R (2020) The emergence of mcr-1-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in domestic and imported turkey meat in the Czech Republic 2017–2018. *Folia Microbiol* 65:211–216. <https://doi.org/10.1007/s12223-019-00709-z>
30. Aworh MK, Kwaga JKP, Hendriksen RS, Okolocha EC, Thakur S (2021) Genetic relatedness of multidrug resistant *Escherichia coli* isolated from humans, chickens and poultry environments. *Antimicrob Resist Infect Control* 10:58. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00930-x>
31. AbdelRahman MAA, Roshdy H, Samir AH, Hamed EA (2020) Antibiotic resistance and extended-spectrum β -lactamase in *Escherichia coli* isolates from imported 1-day-old chicks, ducklings, and turkey poults. *Vet World* 13:1037–1044. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.1037-1044>
32. Manges AR (2016) *Escherichia coli* and urinary tract infections: the role of poultry-meat. *Clinical Microbiology and Infection* 22:122–129. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.010>
33. van den Bogaard AE, London N, Driessen C, Stobberingh EE (2001) Antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 47:763–771. <https://doi.org/10.1093/jac/47.6.763>
34. 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>
35. Mansaray AHD, Yankson DPY, Johnson RAB, Moses FL, Kanu JS, Kamara IF, Zachariah R, Kumar AMV, Selvaraj K (2022) Bacterial Isolates and Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* Isolated from Fresh Poultry Excreta Used for Vegetable Farming in Freetown, Sierra Leone. *Int J Environ Res Public Health* 19:5405. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095405>
36. Phenotypical antimicrobial resistance data of clinical and non-clinical *Escherichia coli* from poultry in Germany between 2014 and 2017 | PLOS ONE. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0243772>. Accessed 8 Aug 2023
37. Jørgensen F, McLauchlin J, Verlander NQ, Aird H, Balasegaram S, Chattaway MA, Dallman T, Herdman MT, Hoban A, Lai S, Larkin L, McCormick J, Reeves LS, Willis C (2022) Levels and genotypes of *Salmonella* and levels of *Escherichia coli* in frozen ready-to-cook chicken and turkey products in England tested in 2020 in relation to an outbreak of *S. Enteritidis*. *International Journal of Food Microbiology* 369:109609. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2022.109609>
38. Sagi S, Konduru B, Parida M (2020) Heterologous expression of Intimin and IpaB fusion protein in *Lactococcus lactis* and its mucosal delivery elicit protection against pathogenicity of *Escherichia coli* O157 and *Shigella flexneri* in a murine model. *International Immunopharmacology* 85:106617. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106617>

39. Whole genome sequencing of an ExPEC that caused fatal pneumonia at a pig farm in Changchun, China - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5466758/>. Accessed 14 Aug 2023
40. Feng A, Akter S, Leigh SA, Wang H, Pharr GT, Evans J, Branton SL, Landinez MP, Pace L, Wan X-F (2023) Genomic diversity, pathogenicity and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from poultry in the southern United States. *BMC Microbiol* 23:15. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02721-9>
41. Leekitcharoenphon P, Johansson MHK, Munk P, Malorny B, Skarżyńska M, Wadepohl K, Moyano G, Hesp A, Veldman KT, Bossers A, Zając M, Wasyl D, Sanders P, Gonzalez-Zorn B, Brouwer MSM, Wagenaar JA, Heederik DJJ, Mevius D, Aarestrup FM (2021) Genomic evolution of antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Sci Rep* 11:15108. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93970-7>
42. Landman WJM, van Eck JHH (2015) The incidence and economic impact of the *Escherichia coli* peritonitis syndrome in Dutch poultry farming. *Avian Pathol* 44:370–378. <https://doi.org/10.1080/03079457.2015.1060584>
43. Davis GS, Waits K, Nordstrom L, Grande H, Weaver B, Papp K, Horwinski J, Koch B, Hungate BA, Liu CM, Price LB (2018) Antibiotic-resistant *Escherichia coli* from retail poultry meat with different antibiotic use claims. *BMC Microbiol* 18:174. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1322-5>
44. Turnidge J, Kahlmeter G, Kronvall G (2006) Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clin Microbiol Infect* 12:418–425. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01377.x>
45. Zhang H-L, Wu S-L, Fu J-L, Jiang H-X, Ding H-Z (2021) Research Note: Epidemiological cutoff values and acquired resistance mechanisms of three veterinary antibiotics against *Escherichia coli* from chicken respiratory tract infections. *Poult Sci* 100:1093–1097. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.11.049>
46. Bimodal Distribution - an overview | ScienceDirect Topics. <https://www.sciencedirect.com/topics/mathematics/bimodal-distribution>. Accessed 11 Jun 2023
47. Giske CG, Turnidge J, Cantón R, Kahlmeter G Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *J Clin Microbiol* 60:e00276-21. <https://doi.org/10.1128/jcm.00276-21>
48. Kahlmeter G, Brown DFJ, Goldstein FW, MacGowan AP, Mouton JW, Österlund A, Rodloff A, Steinbakk M, Urbaskova P, Vatopoulos A (2003) European harmonization of MIC breakpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 52:145–148. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg312>
49. Makarov DA, Ivanova OE, Karabanov SY, Gergel MA, Pomazkova AV (2020) Antimicrobial resistance of commensal *Escherichia coli* from food-producing animals in Russia. *Vet World* 13:2053–2061. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.2053-2061>
50. Pantozzi FL, Ibar MP, Nievas VF, Vigo GB, Moredo FA, Giacoboni GI (2014) Wild-type minimal inhibitory concentration distributions in bacteria of animal origin in Argentina. *Rev Argent Microbiol* 46:34–40. [https://doi.org/10.1016/S0325-7541\(14\)70045-8](https://doi.org/10.1016/S0325-7541(14)70045-8)
51. Turnidge J, Kahlmeter G, Kronvall G (2006) Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off

- values. *Clin Microbiol Infect* 12:418–425. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01377.x>
52. Krasucka D, Kowalski CJ (2010) Pharmacokinetic parameters of amoxicillin in pigs and poultry. *Acta Pol Pharm* 67:729–732
 53. Huang T-M, Lin TL, Wu CC (2009) Antimicrobial susceptibility and resistance of chicken *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., and *Pasteurella multocida* isolates. *Avian Dis* 53:89–93. <https://doi.org/10.1637/8268-021608-Reg.1>
 54. Elviss NC, Williams LK, Jørgensen F, Chisholm SA, Lawson AJ, Swift C, Owen RJ, Griggs DJ, Johnson MM, Humphrey TJ, Piddock LJV (2009) Amoxicillin therapy of poultry flocks: effect upon the selection of amoxicillin-resistant commensal *Campylobacter* spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 64:702–711. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp277>
 55. Bourély C, Cazeau G, Jarrige N, Jouy E, Haenni M, Lupo A, Madec J-Y, Leblond A, Gay E (2019) Co-resistance to Amoxicillin and Tetracycline as an Indicator of Multidrug Resistance in *Escherichia coli* Isolates From Animals. *Front Microbiol* 10:2288. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02288>
 56. Todd PA, Benfield P (1990) Amoxicillin/Clavulanic Acid. *Drugs* 39:264–307. <https://doi.org/10.2165/00003495-199039020-00008>
 57. 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
 58. Landoni MF, Albarellos G (2015) The use of antimicrobial agents in broiler chickens. *Vet J* 205:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.04.016>
 59. Agunos A, Léger DF, Carson CA, Gow SP, Bosman A, Irwin RJ, Reid-Smith RJ (2017) Antimicrobial use surveillance in broiler chicken flocks in Canada, 2013–2015. *PLoS One* 12:e0179384. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179384>
 60. Hiki M, Kawanishi M, Abo H, Kojima A, Koike R, Hamamoto S, Asai T (2015) Decreased Resistance to Broad-Spectrum Cephalosporin in *Escherichia coli* from Healthy Broilers at Farms in Japan After Voluntary Withdrawal of Ceftiofur. *Foodborne Pathog Dis* 12:639–643. <https://doi.org/10.1089/fpd.2015.1960>
 61. Shigemura H, Matsui M, Sekizuka T, Onozuka D, Noda T, Yamashita A, Kuroda M, Suzuki S, Kimura H, Fujimoto S, Oishi K, Sera N, Inoshima Y, Murakami K (2018) Decrease in the prevalence of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* following cessation of ceftiofur use by the Japanese poultry industry. *Int J Food Microbiol* 274:45–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.03.011>
 62. O'Donnell JN, Lodise TP New Perspectives on Antimicrobial Agents: Imipenem-Relebactam. *Antimicrob Agents Chemother* 66:e00256-22. <https://doi.org/10.1128/aac.00256-22>
 63. Adebowale O, Makanjuola M, Bankole N, Olasoju M, Alamu A, Kperegbeyi E, Oladejo O, Fasanmi O, Adeyemo O, Fasina FO (2022) Multi-Drug Resistant *Escherichia coli*, Biosecurity and Anti-Microbial Use in Live Bird Markets, Abeokuta, Nigeria. *Antibiotics (Basel)* 11:253. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020253>
 64. Smith JR, Rybak JM, Claeys KC (2020) Imipenem-Cilastatin-Relebactam: A Novel β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Multidrug-Resistant

- Gram-Negative Infections. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 40:343–356. <https://doi.org/10.1002/phar.2378>
65. Poirel L, Stephan R, Perreten V, Nordmann P (2014) The carbapenemase threat in the animal world: The wrong culprit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69:2007–2008. <https://doi.org/10.1093/jac/dku054>
 66. Gong L, Chen B, Chen J, Li Y (2022) Protective Effects of Vitamin C against Neomycin-Induced Apoptosis in HEI-OC1 Auditory Cell. *Neural Plast* 2022:1298692. <https://doi.org/10.1155/2022/1298692>
 67. Marrett LE, Robb EJ, Frank RK (2000) Efficacy of neomycin sulfate water medication on the control of mortality associated with colibacillosis in growing turkeys. *Poultry Science* 79:12–17. <https://doi.org/10.1093/ps/79.1.12>
 68. 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>
 69. Abu-Basha EA, Gehring R, Albwa'neh SJ (2007) Pharmacokinetics and bioavailability of spectinomycin after i.v., i.m., s.c. and oral administration in broiler chickens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 30:139–144. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00825.x>
 70. Goren E, de Jong WA, Doornenbal P (1984) Some pharmacokinetic aspects of four sulphonamides and trimethoprim, and their therapeutic efficacy in experimental *Escherichia coli* infection in poultry. *Veterinary Quarterly* 6:134–140. <https://doi.org/10.1080/01652176.1984.9693927>
 71. Khan EA, Ma J, Xiaobin M, Jie Y, Mengyue L, Hong L, Shah L, Liu A (2022) Safety evaluation study of lincomycin and spectinomycin hydrochloride intramuscular injection in chickens. *Toxicol Rep* 9:204–209. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.01.012>
 72. Bonnetblanc JM (2002) [Doxycycline]. *Ann Dermatol Venereol* 129:874–882
 73. Finberg RW, Guharoy R (2012) Basic Principles of Drug Delivery and Dosing. In: Finberg RW, Guharoy R (eds) *Clinical Use of Anti-infective Agents: A Guide on How to Prescribe Drugs Used to Treat Infections*. Springer, New York, NY, pp 5–14
 74. del Castillo JRE (2013) Tetracyclines. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd, pp 257–268
 75. Cunha BA, Sibley CM, Ristuccia AM (1982) Doxycycline. *Ther Drug Monit* 4:115–135. <https://doi.org/10.1097/00007691-198206000-00001>
 76. Hamscher G, Pawelzick HT, Höper H, Nau H (2005) Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24:861–868. <https://doi.org/10.1897/04-182R.1>
 77. Lundström SV, Östman M, Bengtsson-Palme J, Rutgersson C, Thoudal M, Sircar T, Blanck H, Eriksson KM, Tysklind M, Flach C-F, Larsson DGJ (2016) Minimal selective concentrations of tetracycline in complex aquatic bacterial biofilms. *Science of The Total Environment* 553:587–595. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.02.103>
 78. Jechalke S, Heuer H, Siemens J, Amelung W, Smalla K (2014) Fate and effects of veterinary antibiotics in soil. *Trends in Microbiology* 22:536–545. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.05.005>

79. Yang W, Liu Z, Zhang Y, Yu Y, Shen Y, Xu Y, Huang X (2023) Florfenicol sustained-release granules: an in vitro-in vivo correlation study in pigs. *BMC Vet Res* 19:81. <https://doi.org/10.1186/s12917-023-03631-2>
80. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol | *FEMS Microbiology Reviews* | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/femsre/article/28/5/519/776258?login=true>. Accessed 12 Aug 2023
81. Mead A, Richez P, Azzariti S, Pelligand L (2021) Pharmacokinetics of Colistin in the Gastrointestinal Tract of Poultry Following Dosing via Drinking Water and Its Bactericidal Impact on Enteric *Escherichia coli*. *Front Vet Sci* 8:698135. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.698135>
82. Apostolakos I, Piccirillo A (2018) A review on the current situation and challenges of colistin resistance in poultry production. *Avian Pathology* 47:546–558. <https://doi.org/10.1080/03079457.2018.1524573>
83. Senapati BC, Vyasam S, Prasad S, Sekhar JC, Angurana SK (2023) Enrofloxacin Poisoning: A Rare Occurrence in Children. *Indian J Pediatr* 90:306–306. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04450-3>
84. Sun W, Qian X, Wang X, Gu J (2023) Residual enrofloxacin in cattle manure increased persistence and dissemination risk of antibiotic resistance genes during anaerobic digestion. *Journal of Environmental Management* 326:116864. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2022.116864>
85. Lees P, Concordet D, Aliabadi FS, Toutain P-L (2005) Drug Selection and Optimization of Dosage Schedules To Minimize Antimicrobial Resistance. In: *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*. John Wiley & Sons, Ltd, pp 49–71
86. Toutain PL, Del Castillo JRE, Bousquet-Mélou A (2002) The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Research in Veterinary Science* 73:105–114. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(02\)00039-5](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(02)00039-5)
87. McKellar QA, Sanchez Bruni SF, Jones DG (2004) Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27:503–514. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00603.x>
88. Sárközy G (2001) Quinolones: a class of antimicrobial agents. *Veterinárni medicína* 46:257–274. <https://doi.org/10.17221/7883-VETMED>
89. Strazzulla A, Postorino MC, Purcarea A, Chakvetadze C, de Farcy de Pontfarcy A, Tebano G, Pitsch A, Vong L, Jochmans S, Vinsonneau C, Monchi M, Diamantis S (2019) Trimetoprim-sulfametoxazole in ventilator-associated pneumonia: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 38:2163–2169. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03656-2>
90. FRANK JF (1947) The toxic effects of coccidiostatic sulphonamides in chickens; miscellaneous observations on nutritional factors, intestinal flora and egg production. *Canadian journal of comparative medicine and veterinary science* 11:315–323
91. Daft BM, Bickford AA, Hammarlund MA (1989) Experimental and field sulfaquinoxaline toxicosis in Leghorn chickens. *Avian Dis* 33:30–34
92. Aerobic degradation and photolysis of tylosin in water and soil - Hu - 2007 - *Environmental Toxicology and Chemistry* - Wiley Online Library.

- <https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1897/06-197R.1?sid=nlm%3Apubmed>. Accessed 12 Aug 2023
93. Hu D, Coats JR (2009) Laboratory evaluation of mobility and sorption for the veterinary antibiotic, tylosin, in agricultural soils. *J Environ Monit* 11:1634–1638. <https://doi.org/10.1039/B900973F>
 94. Kleven SH (2008) Control of avian mycoplasma infections in commercial poultry. *Avian Diseases* 52:367–374. <https://doi.org/10.1637/8323-041808-Review.1>
 95. Lanckriet A, Timbermont L, De Gussem M, Marien M, Vancraeynest D, Haesebrouck F, Ducatelle R, Van Immerseel F (2010) The effect of commonly used anticoccidials and antibiotics in a subclinical necrotic enteritis model. *Avian Pathology* 39:63–68. <https://doi.org/10.1080/03079450903505771>
 96. 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>
 97. Böck A, Turnowsky F, Högenauer G (1982) Tiamulin resistance mutations in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 151:1253–1260
 98. AflQ1-Q2 represses lincomycin biosynthesis via multiple cascades in *Streptomyces lincolnensis* | SpringerLink. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-023-12429-z>. Accessed 12 Aug 2023
 99. 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>
 100. Moellering RC Jr (2006) Vancomycin: A 50-Year Reassessment. *Clinical Infectious Diseases* 42:S3–S4. <https://doi.org/10.1086/491708>
 101. Mühlberg E, Umstätter F, Kleist C, Domhan C, Mier W, Uhl P (2020) Renaissance of vancomycin: approaches for breaking antibiotic resistance in multidrug-resistant bacteria. *Can J Microbiol* 66:11–16. <https://doi.org/10.1139/cjm-2019-0309>
 102. (2018) CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, 11. th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
 103. MIC EUCAST. https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=-1&search%5Bspecies%5D=261&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50. Accessed 29 Aug 2023
 104. Burch DGS, Sperling D (2018) Amoxicillin—current use in swine medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 41:356–368. <https://doi.org/10.1111/jvp.12482>
 105. Eid S, Samir AH (2019) Extended-spectrum beta-lactamase and Class 1 integrons in multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from turkeys. *Vet World* 12:1167–1174. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1167-1174>
 106. Moawad AA, Hotzel H, Hafez HM, Ramadan H, Tomaso H, Braun SD, Ehricht R, Diezel C, Gary D, Engelmann I, Zakaria IM, Reda RM, Eid S, Shahien MA, Neubauer H, Monecke S (2022) Occurrence, Phenotypic and Molecular Characteristics of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Healthy Turkeys in Northern Egypt. *Antibiotics (Basel)* 11:1075. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081075>
 107. Zhao S, Blickenstaff K, Bodeis-Jones S, Gaines SA, Tong E, McDermott PF (2012) Comparison of the prevalences and antimicrobial resistances of *Escherichia coli*

- isolates from different retail meats in the United States, 2002 to 2008. *Appl Environ Microbiol* 78:1701–1707. <https://doi.org/10.1128/AEM.07522-11>
108. Boulianne M, Arsenault J, Daignault D, Archambault M, Letellier A, Dutil L (2016) Drug use and antimicrobial resistance among *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. isolates from chicken and turkey flocks slaughtered in Quebec, Canada. *Can J Vet Res* 80:49–59
 109. Cook A, Reid-Smith R, Irwin R, McEwen SA, Valdivieso-Garcia A, Ribble C (2009) Antimicrobial resistance in *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Escherichia coli* isolated from retail turkey meat from southern Ontario, Canada. *J Food Prot* 72:473–481. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-72.3.473>
 110. Tawyabur M, Islam MS, Sobur MA, Hossain MJ, Mahmud MM, Paul S, Hossain MT, Ashour HM, Rahman MT (2020) Isolation and Characterization of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. from Healthy and Diseased Turkeys. *Antibiotics (Basel)* 9:770. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110770>
 111. Piccirillo A, Giovanardi D, Dotto G, Grilli G, Montesissa C, Boldrin C, Salata C, Giacomelli M (2014) Antimicrobial resistance and class 1 and 2 integrons in *Escherichia coli* from meat turkeys in Northern Italy. *Avian Pathol* 43:396–405. <https://doi.org/10.1080/03079457.2014.943690>
 112. Grobbel M, Hammerl JA, Alt K, Irrgang A, Kaesbohrer A, Tenhagen B-A (2022) Comparison of Antimicrobial Resistances in *Escherichia coli* from Conventionally and Organic Farmed Poultry from Germany. *Antibiotics (Basel)* 11:1282. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101282>
 113. Shrestha RD, Agunos A, Gow SP, Deckert AE, Varga C (2022) Associations between antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* isolates and antimicrobial use in Canadian turkey flocks. *Front Microbiol* 13:954123. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.954123>

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani dr. Kerek Ádámnak a segítségéért, figyelmességéért, kitartásáért, a sok tanácsért és hogy lehetővé tette, hogy ez a dolgozat elkészüljön. Köszönöm továbbá a Gyógyszertani és Méregtani Tanszék vezetőjének, dr. Jerzsele Ákosnak, hogy témámat befogadta és biztosította a megvalósuláshoz szükséges feltételeket.

Külön köszönet illeti dr. Kovács Lászlót, aki a minták gyűjtésében nyújtott nélkülözhetetlen segítséget. Köszönettel tartozom Balogh Katának, Paliczné Kustán Biankának és Péntes Imre Tamásnének, akik a laboratóriumi munkák előkészületében nyújtottak nélkülözhetetlen segítséget.

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 **Gál Csaba**, ötödik évfolyamos hallgató „*Hazai nagylétszámú pulyka állományokból izolált Escherichia coli baktériumtörzsek ECOFF (Epidemiological cut-off value) értékének meghatározása*” 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 12. nap.

.....

Dr. Kerek Ádám
témavezető