

Antibiotic susceptibility  
of *Pasteurella multocida*  
strains, genetic background  
of antimicrobial resistance

Literature review

Pintér K.<sup>1</sup>  
Kerek Á.<sup>2,3</sup>  
Magyar T.<sup>1\*</sup>

1. Állatorvostudományi Kutatóintézet  
H-1143 Budapest, Hungária krt. 21.

\*e-mail: magyar.tibor@vmri.hu

2. Állatorvostudományi Egyetem,  
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék,  
Budapest

3. Fertőző Állatbetegségek,  
Antimikrobiális Rezisztencia,  
Állatorvosi Közegészségügy  
és Élelmiszerlánc-biztonság  
Nemzeti Laboratórium,  
Állatorvostudományi Egyetem,  
Budapest

# A *Pasteurella multocida* törzsek antibiotikumérzékenysége, az antimikrobiális rezisztencia genetikai háttere Irodalmi összefoglaló

Pintér Krisztina<sup>1</sup>, Kerek Ádám<sup>2,3</sup>, Magyar Tibor<sup>1\*</sup>

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az antimikrobiális rezisztencia terjedése korunk egyik legnagyobb kihívásai közé tartozik. A szerzők irodalmi adatok alapján összefoglalják a baktériumok érzékenységi vizsgálatára rendelkezésünkre álló fenotípusos, ill. genotípusos módszereket, azok előnyeit és hátrányait. Kitérnek arra, hogy melyik antibiotikumcsaláddal szemben hogyan alakulhat ki rezisztencia. Összefoglalják a *Pasteurella multocida* törzsek antibiotikumérzékenységében bekövetkező változásokat a különböző gazdafajokat és a földrajzi elhelyezkedést is figyelembe véve.

## SUMMARY

*Pasteurella multocida*, a member of the *Pasteurellaceae* family, is a widespread Gram-negative veterinary pathogen with the potential to cause zoonotic infection in humans. Primarily, it is involved in the etiology of fowl cholera in birds, hemorrhagic septicemia in ungulates, and atrophic rhinitis in swine. As an opportunistic pathogen it is associated with respiratory diseases in various host species.

The spread of antibiotic resistance is one of the most outstanding challenges of our time. This article attempts to summarize the phenotypic and genotypic methods available for testing the antibiotic sensitivity of bacterial strains, their advantages and disadvantages. It covers how resistance can develop against different families of antibiotics. Based on literature data, we summarize the changes in the antibiotic sensitivity patterns of *P. multocida* strains by time, considering the different host species and the geographical location.

The presented literature shows that the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) is increasingly replacing the disk diffusion test over time. Furthermore, more and more studies are reporting on the investigation of resistance genes.

Analysing the available data, they showed differences in the antibiotic sensitivity profiles between the different parts of the world and between the host species. Moreover, these profiles may change from year to year depending on the spread of resistance, so tracking them is very useful for identifying trends. In general, ceftiofur, florfenicol, and enrofloxacin continue to be effective against *P. multocida*. On the other hand, the proportion of strains resistant to sulfamethoxazole-trimethoprim, gentamicin, erythromycin, amoxicillin and various tetracyclines is increasing. Particularly outstanding resistance can be found in the case of some sulphonamides and clindamycin.

BAKTERIOLÓGIA

A *Pasteurella multocida* (*P. multocida*) egy világszerte előforduló Gram-negatív baktériumfaj. Számos kórforma háttérében állhat, egyaránt képes emlős- és madárfajok megbetegítésére. Egészséges és beteg állatok légútjainak nyálkahártyáján egyaránt fellelhető. Fakultatív patogénként részt vesz a kérődzők, lovak, sertések tüdőgyulladással járó komplex légúti megbetegedéseinek kialakításában, melyhez hajlamosító tényezőre is szükség van, amely lehet takarmányozási hiba, tartástechnológiai probléma, valamint más baktérium vagy vírus okozta fertőzés. Elsődleges pasteurellosis esetén nincs szükség más kórokozóra ahhoz, hogy a betegség kialakuljon. Ez jellemzi a főleg trópusi országokban előforduló szarvasmarha és bivaly vérzéses vérfertőzését, valamint a hazánkban is nagy jelentőségű baromfikolerát is.

*A P. multocida egy világszerte előforduló Gram-negatív baktériumfaj, amely számos kórforma háttérében állhat*

## AZ ANTIBIOTIKUMÉRZÉKENYSÉG VIZSGÁLATÁRA SZOLGÁLÓ MÓDSZEREK

A baktériumtörzsek fenotípusos érzékenységének meghatározását többféleképpen csoportosíthatjuk. Vannak kategorikus eredményeket adó módszerek (érzékeny, mérsékelt, rezisztens) és kvantitatív módszerek, előbbi a diffúzió, utóbbi a hígításon alapul [1].

*Az antibiotikumérzékenység meghatározására többféle módszer létezik*

A diffúzió alapuló módszerekből két típus létezik, az egyik minőségi, a másik mennyiségi (kvantitatív) eredményt biztosít. Mindkét módszer alapja, hogy Müller-Hinton táptalajra egy 0,5 McFarland sűrűségű baktériumszuszpenziót rétegzünk, majd ráhelyezzük a vizsgálni kívánt antibiotikumot tartalmazó korongot vagy csíkot. Az inkubációs idő leteltével pedig a gátlási zóna méretét vizsgáljuk [1].

A korongdiffúziós vizsgálati módszer (Kirby-Bauer-teszt) az egyik legelterjedtebb és legrégebbi, diffúzió alapuló módszer. Ennek során a vizsgálni kívánt baktériumtörzs érzékenységét antibiotikummal átítatott korongok segítségével vizsgáljuk. Az inkubációs idő leteltével a korongok körül gátlási zónák jelennek meg, amelyek átmérőjét milliméter pontosággal meghatározzuk, majd a CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), ill. EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) határértékek (ún. breakpointok) alapján besoroljuk a törzset az érzékeny, mérsékelt érzékeny, valamint a rezisztens kategória egyikébe (1. ábra) [1–3].

**1. ÁBRA.** *Pasteurella multocida* antibiotikumérzékenységének vizsgálata korongdiffúziós módszerrel

**FIGURE 1.** *Disc diffusion antibiotic sensitivity assessment of Pasteurella multocida*



Az EUCAST feladata Európa-szerte a breakpointok harmonizációja, ill. közös referenciamódszerek ajánlása [3].

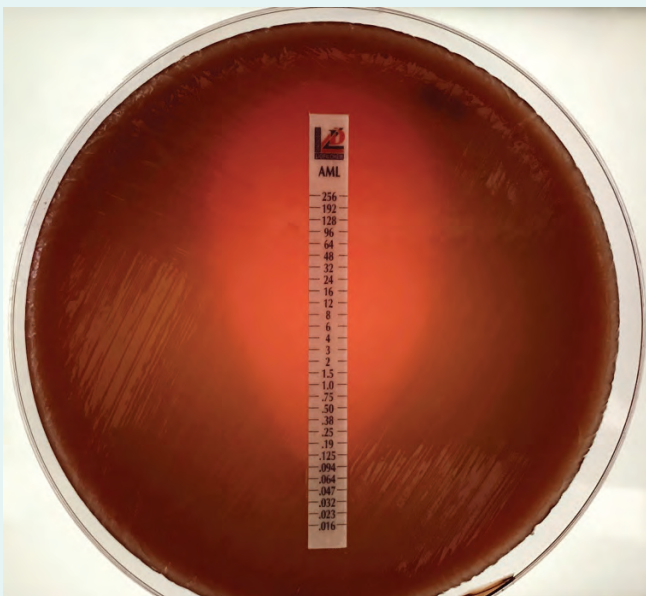
Az E-teszt esetében a táptalajra egy speciális tesztcsíkot helyezünk, amely antibiotikumgradienst tartalmaz a kicsitől a nagy koncentrációig. A csík felületén

*A hígításon alapuló módszerek kvantitatív eredményeket adnak*

*A MIC-érték az a legkisebb antibiotikum-koncentráció, ahol a baktériumok már nem képesek szaporodni*

ezen felül egy minimális gátló koncentráció (minimum inhibitory concentration, MIC) skála található, amely az antibiotikum koncentrációját jelzi  $\mu\text{g/ml}$ -ben. Az inkubációs idő leteltével a csík körül egy csepp alakú gátlási zóna alakul ki. Ahol a gátlási zóna megszűnik, leolvasható a csíkról a megfelelő koncentráció, amely az antibiotikum MIC-értéke lesz (2. ábra) [1].

A hígításon alapuló módszerek mindegyikére igaz, hogy kvantitatív eredményeket adnak. Az érzékenységi vizsgálat végezhető agaron vagy levestenyészetben is. Levestenyészet során egy antibiotikumoldatból készítünk kettes alapú hígítási sort, majd erre ráoltjuk a megfelelő sűrűségű baktériumszuszpenziót. Az a legkisebb antibiotikumkoncentráció lesz az antibiotikum MIC-értéke, ahol a baktériumok már nem voltak képesek szaporodni. Attól függően, hogy 96 lyukú mikrolemezen (3. ábra) vagy kémcsövekben végezzük el a vizsgálatot, mikro-hígításos, ill. makrohígításos módszerről beszélünk. Ma már szinte kizárólag a mikro-hígításos módszereket alkalmazzuk. Az agardilúciós vizsgálatához Müller-Hinton-agart használunk, ekkor az antibiotikumból előzőleg elkészített kettes alapú hígítási sor segítségével kell elkészíteni az agart, majd a vizsgálni kívánt baktérium növekedését vizsgálni [1].



**2. ÁBRA.** Antibiotikumérzékenység-vizsgálat E-teszt segítségével

A tesztcsík növekvő koncentrációban tartalmazza az amoxicillin antibiotikumot. A csík körül kialakul egy csepp alakú gátlási zóna. Az a koncentráció lesz az antibiotikum MIC-értéke, ahol ez a zóna eltűnik

**FIGURE 2.** Antibiotic susceptibility testing using the E-test  
The test strip contains increasing concentrations of the antibiotic amoxicillin. A drop-shaped inhibition zone forms around the strip. The concentration at which this zone disappears will be the MIC of the antibiotic



**3. ÁBRA.** A képen a leveshígításos mikromódszer során alkalmazott 96 lyukú mikrolemezt látható. Az inkubációs idő letelte után egy ELISA-leolvasó segítségével olvassuk le a kapott értékeket

**FIGURE 3.** The image shows the 96-well microplate used during the broth dilution micromethod. After the incubation time, read the obtained values using an ELISA reader

A különböző vizsgálati módszereknek megvan a maga előnye és hátránya. A diffúzió alapulók gyorsabban kivitelezhetők, a korong olcsóbb is, az eredményeket azonban több tényező befolyásolhatja, mint pl. az agar vastagsága, a baktériumtenyészet kora, a korongok, ill. tesztcsíkok minősége, valamint a vizsgált antibiotikum

A korongdiffúziós vizsgálat kategórikus eredményeket (érzékeny, mérsékelten érzékeny, rezisztens) ad

A genotípusos antimikrobiális rezisztenciavizsgálat különböző rezisztenciagének PCR-rel történő kimutatásán alapul

Ab ovo rezisztencia esetén a mikroorganizmus az adott szerrel szemben eleve nem érzékeny

A rezisztenciagének terjedése akár különböző baktériumnemzetségek között is lehetséges

diffundáló képessége. A korongdiffúziós vizsgálat során kapott eredmények három (érzékeny, mérsékelten érzékeny, rezisztens) kategóriába sorolhatók. A hígítási módszerek több időt igényelnek, viszont segítségükkel meghatározható a baktériumtörzsek MIC-értéke, amely további farmakokinetikai-farmakodinámiai (ún. PK/PD) vizsgálatok alapjául szolgálhat. Emellett a vizsgálat körülményei könnyen standardizálhatók. A módszer során alkalmazott baktériumszuszpenzió minősége csíraszámolással ellenőrizhető, a pozitív és negatív kontrollok az értékelésben segítenek [1].

Genotípusos antimikrobiális rezisztenciavizsgálatra különböző rezisztenciagének kimutatására szolgáló PCR- (polymerase chain reaction, polimeráz-lánreakció) módszereket használnak. Ezek a módszerek drágábbak, időigényesebbek, és fontos megjegyezni, hogy egy rezisztenciagén esetleges megléte mellett, annak fenotípusos kifejeződését is mindig vizsgálni kell. Újabban egyre többen alkalmazzák az NGS (Next Generation Sequencing, újgenerációs szekvenciameghatározás) technikák valamelyikét. A teljes genom szekvenálással a csendes rezisztenciagének felismerésére is lehetőség nyílik [4].

### MIKÉNT ALAKULHAT KI REZISZTENCIA?

A rezisztencia lehet *ab ovo*, ill. szerzett. *Ab ovo* rezisztenciáról beszélünk abban az esetben, amikor a mikroorganizmus az adott szerrel szemben sajátosságainak köszönhetően eleve nem érzékeny. Ilyen rezisztencia jellemzi többek között pl. a sejtfallal nem rendelkező baktériumokat a penicillinekkel szemben, valamint az anaerob baktériumokat az aminoglikozidokkal szemben. Előbbi esetén, mivel hatásmechanizmusukat tekintve sejtfallszintézis-gátlók, utóbbi esetén mivel a sejt falon való átjutásuk aktív transzporttal történik és az oxigén igényes folyamat. Szerzett rezisztenciáról beszélünk abban az esetben, ha egy baktérium egy addig hatékonyan bizonyuló szerre elveszti az érzékenységet [5, 6].

### AZ ANTIMIKROBIÁLIS REZISZTENCIA KIALAKULÁSÁNAK MECHANIZMUSAI

Az antimikrobiális rezisztencia hátterében kromoszómális, ill. extrakromoszómális rezisztenciahordozók állhatnak. Előbbi esetén egyes gének spontán mutációja alakíthat ki vertikális vagy horizontális transzmisszióval rezisztenciát. Vertikálisan a baktérium sejtosztódáskor tovább adhatja a rezisztenciáért felelős géneket, ill. más mikroorganizmusoktól is szerezhetnek új genetikai anyagot. Ez a horizontális evolúció előfordulhat fajon belül vagy fajok között (intra- vagy interspecies). A genetikailag kódolt rezisztenciát a kórokozók transzformációval [7], transzdukcióval [8] vagy konjugációval [9] képesek egymásnak továbbadni. Ezek közül a konjugáció a leggyakoribb, amelynek során a baktériumok genetikai információt cserélnek: Gram-negatív baktériumok esetén egy speciális „hídon” keresztül, Gram-pozitív baktériumok esetén pedig bizonyos jelátviteli utak aktiválódása révén.

A rezisztenciagének terjedése akár különböző baktériumnemzetségek között is lehetséges, pl. transzpozonok által. Az extrakromoszómális rezisztenciahordozásáért a citoplazmában szabadon előforduló plazmidok a felelősek. Ezek a plazmidok antibiotikumrezisztencia-géneket (*r*-gének) hordozhatnak, ekkor R-plazmidoknak nevezzük őket. A rezisztenciát hordozó genetikai elemek is kicserélődhetnek a baktériumokban. Ilyen genetikai elemek a transzpozonok is, amelyek egy vagy több rezisztenciagénnel is rendelkezhetnek, és ha plazmidba kerülnek, más baktériumba is átjuthatnak. Ide sorolhatók a génkazetták és az integronok is. Ezeknek a genetikai „cseremechanizmusoknak” köszönhetően a baktérium ellenállóvá válhat az antibakteriális szerek több osztályára is. Így jönnek létre a többszörös gyógyszerrezisztenciát hordozó (multidrug-resistant, MDR) törzsek (legalább három antibakteriális gyógyszer csoporttal szemben rezisztens törzsek), amelyek súlyos problémát okoznak mind az állat-, mind a közegészségügyben [5, 10, 11]. Az ún. XDR törzsek (extensively drug resistant, kiterjedt gyógyszerrezisztens) szinte

**Az  
antibiotikumrezisztencia  
kialakulásának hat fő  
mechanizmusa ismert**

valamennyi engedélyezett antimikrobiális szerrel szemben rezisztenciát mutatnak [12]. A PDR törzsek (pandrug resistance, pánrezisztencia) egyetlen klinikailag elérhető hatóanyagra sem érzékenyek [13].

Az antibiotikumrezisztencia kialakulásának hat fő mechanizmusa ismert. (i) Az egyik mechanizmusa a hatóanyag enzimatis úton történő lebontása vagy módosítása. Ez egyrészt vagy a kulcsfontosságú reaktív központ inaktivációja vagy egy szerkezetben történő változás során valósul meg. Másrészt a kovalens kötések módosítása (pl. O-foszforiláció, O-riboziláció, O-glikoziláció, O-nukleotidiláció, O- és N-acetiláció) révén akadályozza az antibiotikum és a célpont kapcsolódását [14]. (ii) Egy másik fontos mechanizmus az effluxpumpák által történő hatóanyag kipumpálása a sejtből [15]. (iii) Az antibiotikumcélpont-mutáció mechanizmusa esetén a hatóanyag a DNS-ben bekövetkező pontmutációk következtében kisebb affinitással kötődik, ill. a represszorok deaktivációja növelheti az effluxpumpák géneexpresszióját, melyek így összességében nagyobb hatékonysággal képesek kipumpálni a sejtből a hatóanyagot [16–18]. (iv) Az antibiotikumkötőhely-változás az antibiotikumcélpont cseréje vagy helyettesítése, pl. olyan fehérjékkel, amelyeknek ugyanaz a funkciója, de a szerkezete más. Ilyen kötőhely a penicillinbinding-protein (PBP), ami a béta-laktám hatóanyagok kötődéséért felel. Ennek a mutációja a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) törzsek kialakulásáért felelős az így létrejött PBP2 egy laterális géntranszfer eredménye, így a baktériumok sejtmembrán peptidoglikán-szintézise nem szenved zavart, hiszen a béta-laktám antibiotikumok hatásmechanizmusának alapja ennek a szintézisnek a gátlása [19–23]. (v) Az antibiotikumkötőhely-védelem az antibiotikum célpontjának a védelmét jelenti a hatóanyag kötődésével szemben, ami így nem tud a célpontjához odakötődni [24]. (vi) Ez megvalósulhat a gyógyszer kötőhelyről történő eltávolítása révén, a kötőhely konformációváltoztatása révén, amely utóbbi hatására a gyógyszer egyszerűen disszociál a célpontról, vagy a kötődés ellenére helyreáll a sejt funkciója [24]. Az antibiotikumokkal szembeni permeabilitáscsökkentés során a hatóanyag sejtbe jutásáért felelős porinszindrómák csökkentése révén alakul ki rezisztencia. Az átjárhatóságot enzimek és egyéb fehérjék is csökkenthetik [25, 26].

## KÜLÖNBÖZŐ ANTIBIOTIKUMOSZTÁLYOKBAN LÉTREJÖVŐ REZISZTENCIATÍPUSOK

### B-LAKTÁM ANTIBIOTIKUMOK

Az ide tartozó penicillinek, cefalosporinok, monobaktámok, karbapenemek, lak-tamázgátlók  $\beta$ -laktám alapvázal rendelkeznek, amely az antibakteriális hatásért felelős. Hatásmódjuk időfüggő baktericid, a sejt-falszintézist gátolják. A rezisztencia lehet *ab ovo*, pl. a sejt-fallal nem rendelkező baktériumok (pl.: *Mycoplasma* spp.), intracelluláris baktériumok (pl.: rickettsiák), valamint azon baktériumok esetében, amelyek sejt-falán az antibiotikum nem képes áthatolni (pl.: *Pseudomonas aeruginosa*, *mycobacterium*) [5].

A szerzett rezisztencia leggyakoribb oka a  $\beta$ -laktamáz enzim termelése, amely képes hasítani a  $\beta$ -laktámgyűrűt, ezáltal inaktiválni az antibiotikumot. Az enzim kezdetben indukálható, későbbiekben azonban konstitutív módon termelődik. Gram-negatív baktériumok – így a pasteurellák – esetében az enzim termelését többnyire átvihető plazmid irányítja. A Pasteurellaceae család vizsgálatakor az alábbi rezisztenciagéneket írták le, amelyek rövid plazmidokon kódoltak:  $bla_{ROB-1}$ ,  $bla_{TEM-1}$ ,  $bla_{PSE-1}$ ,  $bla_{TEM-15}$  (csak *Haemophilus* baktériumok esetében) [27, 28].

Rezisztencia alakulhat ki, ha a citoplazmában lévő penicillin-kötő fehérje (*Penicillin Binding Protein*, PBP) képződésében szerepet játszó génekben mutáció jön létre. Ennek következtében az antibiotikumok kötődése zavart szenved. Ilyen mutációt kódoló gén a *ftsI*, amely a *Pasteurellaceae* családon belül főként a *Haemophilus* baktériumoknál fordul elő [5, 28]. *Haemophilus* baktériumok esetében megfigyelhető

**A  $\beta$ -laktám  
antibiotikumok a  
sejt-falszintézist  
gátolják, hatásmódjuk  
időfüggő baktericid**

még egy *acrAB-ToIC* nevű génkomplex is, amely egy multidrug-effluxpumpát kódol, a hatóanyag sejtből történő kipumpálása révén növelve a rezisztencia kialakulásának esélyét [5, 28].

#### TETRACIKLINEK

A tetraciklinek bakteriosztatikus hatásmóddal a fehérjeszintézist gátolják a 30S riboszómális alegységen. Hatásspektrumuk széles, de mára a rezisztencia széleskörű velük szemben. A leggyakoribb oka a rezisztencia kialakulásának, a multidrug effluxpumpa-aktivitás fokozódása. Ennek köszönhetően gyorsabban ürül a baktériumból az antibiotikum, mint ahogy bejut, így csökken azok felhalmozódása. Megváltozhat a riboszómális kötőhely szerkezete is. A rezisztenciagének plazmidok és transzpozonok által terjednek. Tetraciklinekkel szemben *ab ovo* rezisztenciával rendelkezik a *Pseudomonas aeruginosa*. A *P. multocida* esetében elkülönítjük a specifikus exportereket kódoló géneket (tet(H), tet(B), tet(G), tet(L)), valamint a riboszóma protektív fehérjét kódoló tet(M) rezisztenciagént [5, 11, 29].

#### AMINOGLIKOZIDOK

Az aminoglikozidokat először az 1940-es években izolálták, azóta is széles körben használják világszerte. Az ide tartozó antibiotikumok hatásmódjára jellemző, hogy koncentrációfüggő baktericidek. Ez alól a spektinomicin a kivétel, amely bakteriosztatikus hatású aminociklitol, tehát a baktériumot csak a szaporodásában gátolja. Ezek az antibiotikumok a 30S riboszómális alegységhez kapcsolódnak, ahol a fehérjeszintézist gátolják. Aminoglikozidokkal szemben *ab ovo* rezisztensek az anaerob baktériumok. Ennek az az oka, hogy az antibiotikum baktériumsejtbe való bejutása aktív folyamattal valósul meg, amelynek nagy az oxigénigénye. A leggyakoribb szerzett rezisztencia az R-plazmidok által kódolt enzimatis inaktiválás által valósul meg. Ennek során főleg foszfortranszferázok, acetiltranszferázok és adeniltranszferázok módosítják az antibiotikum oldalláncait, hogy azok ne kötődhessenek a riboszómális alegységhez. Ez egy plazmid által közvetített rezisztencia, egy plazmid pedig akár több aminoglikozid, ill. más antibiotikumcsoport elleni rezisztenciagént is hordozhat, és mivel a horizontális transzmisszió elég gyakori jelenség, így ennek közegészségügyi jelentősége is kiemelkedő. A *Pasteurellaceae* család tagjainak vizsgálata során az alábbi enziminaktiválásért felelős rezisztenciagének kerültek leírásra: *strA* (aminoglikozid-3-foszfortranszferáz), *strB* (aminoglikozid-6-foszfortranszferáz), *aadA1* (aminoglikozid-3- adeniltranszferáz), *aadA14* (adeniltranszferáz), *aphA1* [*aph(3')*-Ia] (aminoglikozid-3-foszfortranszferáz), *aphA3* [*aph(3')*-III], *aadB* [*ant(2'')*-Ia], *aacC2* [*aac(3)*-IIc], *aacC4* [*aac(3)*-IVa] [11, 30].

Az *strA*, *strB*, *aadA1*, *aadA14* főleg a sztreptomocinnal, az *aadA1*, *aadA14* a spektinomicinnal szembeni rezisztenciáért felel. Kanamicinnal és neomicinnal szemben az *aphA1*, *aphA3*, gentamicinnal szembeni rezisztencia hátterében pedig az *aadB*, *aacC2*, *aacC4* rezisztenciagének állnak [11, 30].

Mutáció következtében is kialakulhat rezisztencia sztreptomocinnal, valamint spektinomicinnal szemben. Ez bekövetkezhet a translációért felelős *rpsE* génben, ami a riboszómális S5 fehérjét kódolja, vagy akár a 16S rRNS-ben is. Rezisztencia alakulhat ki továbbá a sejttal permeabilitásának csökkenése révén is [11, 30].

#### FENIKOLOK

A csoport tagjai bakteriosztatikus hatásmóddal rendelkeznek, az 50S riboszóma-alegységhez kötődve gátolják a fehérjeszintézist. A rezisztencia kialakulhat velük szemben enzimatis inaktiváció által. A klóramfenikolt a klóramfenikol-acetiltranszferáz inaktiválja, amely enzimet mind a Gram-pozitív, mind a Gram-negatív baktériumtörzsek is termelhetik. Utóbbi csoport esetében az enzim konstitutív módon termelődik, így körükben sokkal gyakoribb a rezisztencia jelenléte.

**A tetraciklinek bakteriosztatikus hatásmóddal a fehérjeszintézist gátolják a 30S riboszómális alegységen**

**A koncentrációfüggő baktericid aminoglikozidok a 30S riboszómális alegységen gátolják a fehérjeszintézist**

**A bakteriosztatikus fenikolok az 50S riboszóma-alegységhez kötődve gátolják a fehérjeszintézist**

A *Pasteurellaceae* családban az ezért felelős rezisztenciagének a *catA1*, *catA2*, *catA3*, és a *catB2* gének, amelyek plazmidon kódoltak [5, 28]. A baktériumok külső membránfehérjéinek módosulása révén csökkenhet a permeabilitásuk, amelynek köszönhetően az antibiotikum nem képes bejutni, így rezisztencia alakulhat ki [5].

Az effluxpumpa-mechanizmus fokozódásának következtében a felvett antibiotikum gyorsabban ürül. Az ezért felelős rezisztenciagéneket (*flo-R*, *pp-flo*) a *Pasteurellaceae* családban is azonosították [5, 28]. *Ab ovo* rezisztencia figyelhető meg *Pseudomonas aeruginosa* esetében [5].

### FOLSAVSZINTÉZIST GÁTLÓ ANTIBIOTIKUMOK

A szulfonamidokkal szemben széleskörben elterjedt a rezisztencia, amely leggyakrabban kromoszómális mutáció révén, ritkábban plazmid, vagy integron által közvetítve alakul ki. A csoport hatóanyagai között keresztrezisztencia figyelhető meg. Az antibiotikum kompetitív módon gátolja PABA (para-amino-benzoészav), és dihidropteorát-szintáz kapcsolódását, amelynek hatására a folsav szintézise zavart szenved. A plazmidon kódolt *sul1*, *sul2*, *sul3* rezisztenciagéneknek köszönhetően viszont a baktérium olyan dihidropteorát-szintáz termel, amely nagyobb affinitással rendelkezik a PABA-ra, így ahhoz kötődik, nem az antibiotikumhoz. Előfordulhat olyan eset is, amikor a baktérium fokozza a PABA-termelést és így a gyógyszer kötődésének az esélye csökken. Kialakulhat rezisztencia úgy is, ha csökken a permeabilitás, így kevesebb antibiotikum tud bejutni a baktériumba [11, 31].

A diamino-pirimidinnel szemben szintén elterjedt a plazmid-, és integron közvetített rezisztencia, melyet a *dfr* rezisztenciagén kódol. Alapesetben az antibiotikum a dihidrofolát-reduktáz enzimhez kötődik, amely így nem képes a dihidrofolát átalakítására, így a DNS-szintézis zavart szenved. Rezisztencia kialakulhat azáltal, hogy a baktérium fokozza az enzim szintézisét, de termelhet olyan enzimet, amely kisebb affinitással rendelkezik az antibiotikumokkal szemben [31].

A széleskörben elterjedt rezisztencia kivédése érdekében az előbbi két csoportot manapság már kombinált formában alkalmazzák. Az így létrejött potenciált szulfonamidokkal szemben a rezisztencia kialakulásának esélye ritkább, valamint ezen készítmények baktericid hatásmóddal rendelkeznek [5].

### MAKROLIDOK

A makrolidok fehérjészintézis-gátló hatásmechanizmusú antibiotikumok, amelyek a riboszóma 50S alegységéhez kötődve érnek el bakteriosztatikus hatásmódot. Bizonyos szövetekben, mint pl. a tüdőben található macrophagokban igen nagy intracelluláris koncentrációt képesek elérni, aminek következtében akár baktericid is lehetnek. Ezért elsősorban légúti fertőzések esetén ajánlott az alkalmazásuk, így a *Pasteurellaceae* család tagjai ellen is hatásosak lehetnek [5].

A rezisztencia gyorsan, akár a terápia közben is kialakulhat, leggyakrabban egy egylépcsős kromoszómális mutációnak köszönhetően. Ritkán plazmidon kódolt rezisztenciával is találkozhatunk. Előfordulhat, hogy fokozódó effluxpumpa tevékenység következtében az antibiotikumot a baktériumok hatékonyan kipumpálják magukból. Ennek hátterében a *mef* rezisztencia gén áll, amely genetikailag mobilis elemekkel képes terjedni. A baktérium termelhet olyan enzimet, amely meggátolja az antibiotikum hidrolízisét. Megváltozhat a riboszómális kötőhely is, amelynek következtében az antibiotikum nem képes kötődni. Ezt az rRNS-metilázok segítik elő, amelyek hatására adenin maradékok kerülnek beépítésre a 23S rRNS V-ös tagjába. Ezt az *erm* (erythromycin resistant methylase, eritromicinrezisztens metiláz) rezisztenciagének vezérlik. A kötőhely megváltozhat az L4, ill. az L22 fehérjékben bekövetkező pontmutáció miatt is [11, 32].

Összességében elmondható, hogy a kötőhelyben történt változások más, ugyan-ezen a kötőhelyen kapcsolódó antibiotikumok hatását is befolyásolják, így keresztrezisztencia alakulhat ki, elsősorban linkozamidokkal szemben [5].

A szulfonamidok a folsavszintézist gátolják, velük szemben már széleskörű a rezisztencia

A makrolidok bakteriosztatikus, a riboszóma 50S alegységéhez kötődő, fehérjészintézis-gátló antibiotikumok

A linkóزامidok bakteriosztatikus hatásmódú, fehérjeszintézisgátló antibiotikumok

A pleuromutilinek kizárólag az állatorvosi gyakorlatban használatos antibiotikumok

A fluorokinolonok kritikusan fontos antibiotikumok, alkalmazásuk csak indokolt esetben ajánlott

### LINKÓZAMIDOK

A linkóزامidok bakteriosztatikus hatásmódú, fehérjeszintézisgátló antibiotikumok. Hatásukat az 50S riboszómális alegységhez kötődve fejtik ki. A csoport tagjaival szemben megfigyelhető a makrolidokkal való keresztrezisztencia. Ennek a keresztrezisztenciának két típusa van: a konstitutív rezisztencia (MLS<sub>Bc</sub>), amikor a baktériumok nagyarányú rezisztenciát mutatnak minden MLS<sub>B</sub> (makrolidok, linkóزامidok, sztreptogramin B csoport) antibiotikummal szemben; és az indukálható keresztrezisztencia (MLS<sub>Bi</sub>), amikor azok a baktériumok, amik rezisztensek a makrolidokkal szemben, de teljesen érzékenyek a klindamicinre, gyorsabban rezisztenssé válnak a linkóزامidokkal szemben. A rezisztencia oka a 23S rRNS adenin nukleozidjának a metilációja, amelynek köszönhetően az antibiotikum nem tud a riboszómális kötőhelyhez kapcsolódni [33].

### PLEUROMUTILINEK

A csoportba tartozó antibiotikumokat kizárólag az állatorvosi gyakorlatban alkalmazzák. Ezek az antibiotikumok a riboszóma 50S alegységéhez kötődve fejtik ki fehérjeszintézisgátló hatásukat. Bakteriosztatikusak, hatásosak *Mycoplasma* fajok ellen, valamint a leghatékonyabbak *Brachyspira hyodysenteriae* törzsek kezelésében. Az ellenük kialakult rezisztencia a riboszómális kötőhely megváltozása következtében jöhet létre [5].

### FLUOROKINOLONOK

A fluorokinolonok a CIA (*Critically Important Antibiotics*, kritikusan fontos antibiotikumok) közé tartoznak, így alkalmazásuk abban az esetben indokolt, amikor más antibakteriális készítménnyel szemben rezisztencia tapasztalható. A csoport tagjai koncentrációfüggő baktericidek, hatásukat a bakteriális topoizomeráz enzim gátlásával érik el. A fluorokinolonokkal szemben rezisztencia elsősorban mutáció következtében jön létre. A *Pasteurellaceae* családban előforduló rezisztenciagének a *gyrA*, *gyrB*, *parC*, és *parE*, melyből az utóbbi hármat főleg *Histophilus* törzsekben mutatták ki. A gének mutációjának köszönhetően megváltozik a topoizomeráz enzim kötőhelye, ezáltal a gyógyszer nem képes bekötődni. Ritkán megfigyelhető rezisztencia az effluxpumpa aktivitásának növekedése, vagy a csökkent penetráció miatt is [11, 34].

## ANTIBIOTIKUMREZISZTENCIA ALAKULÁSA BAROMFIEREDETŰ *P. MULTOCIDA* TÖRZSEKNÉL

A világ legtöbb területén előforduló baromfikolera valamennyi madárfajt érinti, elsősorban heveny, vérzéses septicaemia formájában jelentkezik, amelyben az állatok még a tünetek megjelenése előtt elhullanak. Ritkábban idült formában is megfigyelhető. Magyarországon főként a szabadon tartott vízi és háztáji baromfiállományoknál fordul elő, az intenzívebb, zárt tartástechnológiájú baromfiállományokban viszonylag ritkán jelentkezik. Alkalmanként vadon élő madarakat is érint [35].

Egy kaliforniai vizsgálat során korongdiffúzió segítségével határozták meg egy *P. multocida* törzs antibiotikum érzékenységét. Az eredmények alapján a baktérium érzékeny volt ampicillinre, penicillinre, kanamicinre, gentamicinre, cefalotinra és klóramfenikolra. Rezisztenciát tapasztaltak azonban sztreptomocinnal és szulfadiazinnal szemben. Ezen felül megállapították, hogy a baktériumtörzs képes R-plazmidokat eljuttatni még érzékeny törzsekbe konjugáció segítségével [36]. Pár évvel később egy újabb tanulmányukban 153 darab izolátum antibiotikum-érzékenységét vizsgálták korongdiffúziós, és agardilúciós módszerrel. Ezek közül hat olyan törzset írtak le, amelyek több antibiotikummal szemben mutattak rezisztenciát, tehát multirezisztensek voltak. A hat törzs molekuláris vizsgálata



során ötnél találtak R-plazmidokat. Az öt plazmid közül az egyik egy kisebb (6-7 megadaltonos) R-plazmid volt, amely a tetraciklinek, kanamicin, sztreptomycin, valamint a szulfonamidok rezisztenciáját kódolta. A másik R-plazmid szintén ezen antibiotikumok rezisztenciáját kódolta, viszont az előbbi plazmidnál nagyobb méretű volt. A maradék három R-plazmid csak tetraciklin rezisztenciát kódolt [37]. Egy iráni vizsgálat korongdiffúzió segítségével oxacillin rezisztenciát állapított meg, míg a törzsek más vizsgált antibiotikummal szemben érzékenyek voltak [38].

Ausztráliában baromfikolera-esetekből izolált 45 darab *P. multocida* törzset vizsgáltak. Az antibiotikumérzékenységi vizsgálatot mikrohígítási módszerrel végezték el. Az eredmények alapján mindegyik törzs rezisztensnek bizonyult sztreptomocinnal, trimetoprimmel és linkomicinnel szemben. Egy törzsnél állapították meg tetraciklin rezisztenciát. A kutatás kiterjedt a plazmidok vizsgálatára is, de nem találtak korrelációt a plazmid előfordulás és bármely ágenssel szembeni rezisztencia között [39].

Vietnámban egy pulykából izolált *P. multocida* törzs pVM111-es plazmidján mutattak ki egy új antibiotikumrezisztencia gén klasztert, amely a szulfonamid (*su12*), sztreptomycin (*strA-strB*), és a tetraciklin [*tetR-tet(H)*] géneit tartalmazta [40]. Iránban A buroktípusú törzsekkel végeztek el érzékenységi vizsgálatot korongdiffúzió segítségével. Linkomicinnel, kloxacillinnel és bacitracinnal szemben 100%-os, furazolidonnal és kolisztinnel szemben pedig több, mint 75%-os rezisztenciát írtak le. A törzsek érzékenyek voltak a tetraciklinre, a leghatékonyabb szerekek pedig a klóramfenikol, SXT (szulfametoxazol-trimetoprim kombináció) és a nitrofurantoin bizonyultak [41].

Indiában különböző baromfifajokból izolált 123 darab *P. multocida* törzssel végezték el a korongdiffúziós érzékenységi vizsgálatot 20 antibiotikum bevonásával. Az eredmények alapján a leghatékonyabb antibiotikumoknak a klóramfenikol és az enrofloxacin bizonyultak. A törzsek viszonylag nagy százalékánál (~64%) tapasztaltak érzékenységet a linkomicinre, ellentétben a korábbi cikkekkel, amik általában rezisztenciáról számolnak be a hatóanyaggal szemben. Szulfadiazinnal szemben 100%-os rezisztenciát állapították meg. A vizsgált törzsek többsége a legtöbb antibiotikum alkalmazásakor mérsékelt érzékenységet mutatott. Továbbá megfigyelhető az MDR-törzsek Indiában megnövekedett száma is. Pár évvel később megismételték a vizsgálatot, amelynek eredményei alapján a törzsek a legtöbb antibiotikummal szemben a mérsékelt érzékeny kategóriába kerültek. A klóramfenikolra, az enrofloxacinra és a linkomicinre csökkent érzékenységet mutattak a törzsek. A szulfadiazin mellett megjelent a rezisztencia az amikacinnal szemben is. 2011-ben szintén korongdiffúziós módszerrel vizsgálták a törzseket és rezisztenciát tapasztaltak penicillin G-vel, sztreptomocinnal, szulfadiazinnal, cefalexinnel, cefotaximmal, és ampicillinnel szemben. 2017-ben pedig megjelentek a klóramfenikolra rezisztens törzsek is [42-45].

Hazánkban folytatott kutatás során korongdiffúziós vizsgálattal állapították meg tetraciklin- és nalidixsav-rezisztenciát [46]. Négy évvel később sertésekből és baromfifajokból izolált baktériumtörzsek érzékenységét mérték fel korongdiffúziós módszer segítségével [47].

Egyiptomban 2012-ben vizsgálták mikrohígítási módszerrel a tyúkokból izolált baktériumtörzsek antibiotikum-érzékenységét. A vizsgálatot 7 antibiotikummal végezték el, amelyek a következők voltak: florfenikol, ciprofloxacinnal, SXT, sztreptomycin, doxiciklin, amoxicillin, tetraciklin. Az utóbbi két antibiotikum esetében tapasztaltak nagyobb arányban rezisztenciát, míg SXT-vel, florfenikollal, valamint ciprofloxacinnal szemben a törzsek érzékenyek bizonyultak. 2020-ban ismét elvégeztek egy vizsgálatot több antibiotikum használatával. Az eredmények alapján a törzsek rezisztenssé váltak a doxiciklinre, valamint az SXT-re is. A vizsgálat során rezisztenciát mutattak ki továbbá gentamicin, ampicillin, eritromicin, tobramicin, kolisztin, penicillin, cefotaxim, és klóramfenikol hatóanyagokra. Ezenfelül vizsgálták a *tetH*, *aphA-1*, *ermX*, *bla<sub>ROB1</sub>* rezisztenciagéneket is. 2019-ben korongdiffúziós módszerrel vizsgálták a *P. multocida* törzseket, amelynek során nem tapasztaltak rezisztenciát [48-50].

A baromfikolerát okozó *P. multocida* törzseknek világszerte fokozódik az antibiotikum-rezisztenciája

Kínában különböző baromfifajokból izolált törzsekkel végezték el a MIC-érték meghatározást, valamint a *floR*, *tetA*, *tetB*, *tetH*, *strA*, *sul2*, *aph(3')-Ia*, *aph(6)-Id*, *catA3*, *TEM*, és a *cfr* rezisztencia gének vizsgálatát. Az eredmények alapján amoxicillinre, valamint szulfamethazinra jelent meg rezisztencia [51–53]. Pulykákból izolált törzsek érzékenységét mérték fel korongdiffúziós módszerrel, az eredmények alapján rezisztenciát tapasztaltak linkomicin, klóramfenikol, oxacillin és klindamicin hatóanyagokra nézve [54].

Nigériában mind korongdiffúziós, mind MIC-érték meghatározásával mérték fel különböző éveken a törzsek érzékenységét. 2013-ban ampicillinnel, eritromicinnel és amoxicillin-klavulánsavval szembeni rezisztenciát állapítottak meg. 2021-ben figyeltek meg rezisztenciát enrofloxaccinnal, metronidazollal és tilozinnal szemben, annak ellenére, hogy korábbi vizsgálatok eredményei alapján ezek a hatóanyagok voltak a leghatékonyabban a baktériumok ellen [55–57].

Koreában 2011-ben végeztek érzékenységi vizsgálatot, amelynek eredményei alapján rezisztenciát állapítottak meg kanamicin, neomicin és sztreptomycin esetében. 2021-ben már mikrohígítós módszert alkalmaztak, amelynek során a vizsgált törzsek rezisztenciáját írták le florfenikollal szemben [58, 59].

Az évek haladtával egyre többen számolnak be multirezisztens törzsekről, amelyek számos antibiotikumokkal szemben mutatnak rezisztenciát, köztük addig széleskörben hatékonynak bizonyult szerekkel szemben. Így figyeltek meg egy baktériumtörzsnél florfenikol- és enrofloxacin-rezisztenciát is [60] annak ellenére, hogy a legtöbb publikáció szerint ezekre az antibiotikumokra a *P. multocida* törzsek érzékenyek. 1995-ben Ausztráliában elvégzett mikrohígítós módszerrel csak a sztreptomycin, linkomicin, valamint a trimetoprim esetében tapasztaltak rezisztenciát. Ezeket a hatóanyagokat a napjainkban már különböző kombinációkban használják, amelyekre érzékenyek bizonyultak a baktériumtörzsek [39]. Azonban ezekkel a gyógyszerekkel szemben is fokozatos rezisztenciakialakulás figyelhető meg. Ez történt az SXT esetében is, amelynek hatékonyságáról számos érzékenységi vizsgálat számolt be [41, 46, 49, 58], Braziliában azonban 2016-ben megjelent a rezisztencia vele szemben [61].

## ANTIBIOTIKUMREZISZTENCIA ALAKULÁSA SERTÉSEREDETŰ *P. MULTOCIDA* TÖRZSEKNÉL

A sertések légzőszervi betegség komplexe (PRDC, *porcine respiratory disease complex*) az egyik legnagyobb egészségügyi és gazdasági jelentőséggel bíró kórforma, amely világszerte előfordul. Kialakításában több vírus, baktérium, ill. környezeti tényezők is szerepet játszanak. Baktériumok közül a háttérben a *Mycoplasma hyopneumoniae*, az *Actinobacillus pleuropneumoniae*, a *Glaesserella parasuis* (*Haemophilus parasuis*), a *P. multocida* és a *Bordetella bronchiseptica* (*B. bordetella*) állhat. A toxintermelő *P. multocida*, valamint a toxintermelő *B. bronchiseptica* törzsek együttesen idézik elő a sertések progresszív torzító orrgyulladását (*rhinitis atrophicans*), amely bár önmagában nem idézi elő az állatok elhullását, viszont jelentős takarmányértékesítés romlást okoz, amely növeli a gazdasági veszteségeket. A *P. multocida* toxinja károsítja az osteoblastokat, így az állatok orrsövénye, orrkagylója elkezd sorvadni [35, 62, 63].

Koreában egy hat évig tartó (2010–2016) vizsgálat során 454 darab *P. multocida* törzs rezisztenciaprofilját határozták meg mikrohígítós módszerrel. Rezisztenciát nagy százalékban szulfonamidok (szulfodimetoxin), ill. tetraciklinek (oxitetraciklin, klórtetraciklin) esetében állapítottak meg. A hat év leforgása alatt megfigyelték, hogy a fluorokinolonok (enrofloxacin) körében jelentősen megnövekedett a rezisztencia előfordulási aránya. A 454 törzsből 415 esetében figyeltek meg rezisztenciát, ezek közül 73 törzs bizonyult multirezisztensnek. A leghatékonyabb antibiotikumnak a tularomicin, valamint a ceftiofur bizonyult közel 100% érzékenységet mutatva [64].

Sertés eredetű *P. multocida* törzsek nagy százalékban rezisztensek szulfonamidokkal, tetraciklinekkel, ill. egyes fluorokinolonokkal szemben

Amerikában 2006 és 2016 között zajlott egy felmérés, amelyben különböző, sertések légzőszervi megbetegedésének kialakításában szerepet játszó baktériumok MIC-értékét határozták meg. Az eredmények közel hasonlóak voltak a koreai tanulmányban közöltekkel. A legnagyobb rezisztencia arányt a tetraciklineknél (oxitetraciklin, klórtetraciklin) állapították meg, míg a legkisebbet az enrofloxacin-nél, ceftiofurnál és florfenikolnál [65].

Ausztráliában egy vizsgálat során sertések légzőszervi betegségeiből izolált baktériumtörzsekkel végezték el a rezisztenciavizsgálatot leveshígítós módszerrel. A vizsgálat eredményeit az 1. táblázat foglalja össze. A *P. multocida* törzsek közül 13 esetben figyeltek meg rezisztenciát tetraciklinnel szemben, 5 törzsnél eritromicinnel szemben. Több MDR-törzset is leírtak a vizsgálat során. Egy baktériumtörzs volt rezisztens mind a penicillinnel, mind az ampicillinnel szemben. Egy törzs az eritromicinnel és a tetraciklinnel szemben. Egy további törzsnél rezisztenciát tapasztaltak az előbb említett négy antibiotikummal, valamint ezeken felül a florfenikollal és az SXT-vel szemben. *A. pleuropneumoniae* esetében 66, *B. bronchiseptica* esetében 18 MDR-törzset figyeltek meg [62].

Spanyolországban egymást követő években vizsgálták a kórtani esetekből származó törzseket. 2019-ben korongdiffúzióval mérték fel a 32 darab *P. multocida* törzs antibiotikumérzékenységét, valamint különböző rezisztenciagéneket is megfigyeltek. Az eredmények alapján egyetlen törzs mutatott érzékenységet az összes antibiotikumra, a többi minimum egy antibiotikummal szemben rezisztens volt. Összesen 9 törzs mutatott rezisztenciát egy, 15 törzs kettő, 7 törzs pedig három antibiotikummal szemben. A törzsek mindegyike érzékeny volt enrofloxacinra, klóramfenikolra, cefotaximra, és tetraciklinre. Nagy rezisztenciaarányt klindamicin és SXT esetén állapították meg [66]. Egy évvel később megismételték a vizsgálatokat 48 törzsszel, de a fenotípusos rezisztencia vizsgálatra ezúttal mikrohígítós módszert alkalmaztak. Az eredmények alapján megjelent a rezisztencia a tetraciklinekkel szemben. Ugyancsak nagyarányú rezisztenciát állapítottak meg SXT, és tiamulin esetében is. A kutatás során több MDR-törzset is leírtak, három baktériumtörzs mutatott négy antibiotikummal szemben is rezisztenciát [67]. Mind a két alkalommal sor került a törzsek rezisztenciagén-vizsgálatára is. Az eredményeket a 2. táblázat mutatja.

## ANTIBIOTIKUMREZISZTENCIA ALAKULÁSA KÉRŐDZŐKBŐL ISOLÁLT *P. MULTOCIDA* TÖRZSEKNÉL

Bivalyokban, szarvasmarhákban és egyéb kérődzőkben találkozhatunk a vérvérzéses vérfertőzés (haemorrhagias septicaemia) betegséggel, amely elsősorban a trópusi, melegebb éghajlatú területeken fordul elő. A betegség kialakításában a *P. multocida* B:2, és E:2 törzsek vesznek részt. Ez egy gyorsan lefolyó, tömeges elhullással járó betegség, amely testszerte súlyos ödémát, magas lázat, légzési nehézséget és vérzéseket idéz elő [35, 68].

A *P. multocida* egyike azon baktériumokfajoknak, amelyek a szarvasmarhák légzőszervi betegségkomplexének kialakításában vesznek részt. Ez egy összetett kóroktanú betegség, amelynek előidézésében a hajlamosító tényezők mellett számos baktérium (*Mycoplasma* fajok, *Mannheimia haemolytica*, *Bibersteinia trehalosi*, *Chlamydia* fajok), és vírus (adenovírusok, IBR (*BHV-1*), parainfluenza-3) is szerepet játszik. Hazánkban előfordulása gyakori, a betegség gazdasági szempontból jelentős. Légzőszervi tünetek mellett találkozhatunk sántasággal, és tőgygyulladással is [35, 69–71].

A kiskérődzők kruppos tüdőgyulladásában a *P. multocida* mellett a *M. haemolytica*, valamint a *B. trehalosi* törzsek is egyaránt részt vehetnek. Légzőszervi tünetek mellett fiatal állatokban septicaemiát idézhetnek elő, ami az állatok elhullásához vezethet. Felnőtt egyedekben gyakran okoz ízületgyulladást, amely sántaságot eredményezhet. Emellett az anyák baktériumhordozó bárányuktól fertőződhetnek, amely tőgygyulladást idézhet elő [35, 68, 72, 73].

**A *P. multocida* részt vesz a szarvasmarhák légzőszervi betegségkomplexének kialakításában**

**1. TÁBLÁZAT.** A táblázat az *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, ill. a *B. bronchiseptica* törzsek körében előforduló rezisztens törzsek százalékos előfordulását mutatja be antibiotikumokként

**TABLE 1.** The table shows the percentage occurrence of resistant strains among *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, and *B. bronchiseptica* strains by antibiotics.

	AP	CFT	SXT	E	FFC	PEN	TTC	TM	TUL	N
<i>A. pleuropneumoniae</i>	8,5	0	0	89	0	8,5	75	25	0	<b>71</b>
<i>P. multocida</i>	4	0	2	14	2	4	28	0	0	<b>51</b>
<i>B. bronchiseptica</i>	100	100	0	94	6	100	39	22	0	<b>18</b>

N: vizsgált törzsek darabszáma, AP: ampicillin, CFT: ceftiofur, SXT: szulfametoxazol-trimetoprim (Co-trimoxazol), E: eritromicin, FFC: florfenikol, PEN: penicillin, TM: tilmikozin, TUL: tularomicin [62]

N: number of tested strains, AP: ampicillin, CFT: ceftiofur, SXT: sulfamethoxazole-trimethoprim (Co-trimoxazole), E: erythromycin, FFC: florfenicol, PEN: penicillin, TM: tilmicosin, TUL: tulathromycin [62]

**2. TÁBLÁZAT.** A táblázat a feltüntetett két közlemény alapján mutatja be a vizsgált antibiotikumrezisztencia-gének százalékos eloszlását a vizsgált *P. multocida* törzsek esetében [66, 67]

**TABLE 2.** Based on the two indicated articles, the table shows the percentage distribution of the tested antibiotic resistance genes for the tested *P. multocida* strains [66, 67]

	tetA	tetB	bla <sub>ROB-1</sub>	bla <sub>TEM</sub>	ermA	ermC	msrE	mphE
PETROCCHI-RILO és mtsai [66]	0	40,6	40,6	12,5	25	62,5	3,1	37,5
PETROCCHI-RILO és mtsai [67]	12,5	39,6	27,1	8,3	16,7	41,7	22,9	0

Amerikában 1988 és 1992 között zajlott egy felmérés, amely légzőszervi tüneteket mutató szarvasmarhákból izolált baktériumtörzsek MIC-érték meghatározásával foglalkozott. Az eredmények alapján elterjedt rezisztenciát szulfametazin és eritromicin esetében tapasztaltak. Ezzel szemben ceftiofurra mind a négy évben 100%-os érzékenységet írtak le [69].

Iránban légzőszervi tüneteket mutató szarvasmarhákból izolált *P. multocida* törzsek antibiotikumrezisztencia viszonyát mérték fel korongdiffúziós módszerrel. A kutatás során 13 antibiotikumot vizsgáltak, amelyek közül a legnagyobb rezisztenciaarány a penicillin G rendelkezett. Mindegyik törzs érzékeny volt amikacinra, cefazolinra, ceftiofurra, cefquinomra, klóramfenikolra, enrofloxacinra, florfenikolra, és kanamicinre. A törzsek 2,1%-a viszonyult multirezisztensnek [70]. 2014-ben ugyancsak Iránban hasonló módszerrel ismételték meg a kísérletet. Az összes baktériumtörzs érzékeny volt ciprofloxacinra, SXT-re, doxiciklinre, enrofloxacinra, nitrofurantoinra és tetraciklinekre. Az ampicillinnel, linkomicinnel, penicillinnel, sztreptomocinnel, amoxicillinnel, eritromicinnel és florfenikollal szembeni rezisztenciát különböző gyakorisággal figyelték meg [71].

**Egy svájci vizsgálatban szarvasmarha légzőszervi baktériumok ellen a leghatékonyabb antibiotikum a florfenikol, enrofloxacin, valamint a ceftiofur volt**

Svájcban szarvasmarhákából izolált *M. haemolytica*, *P. multocida*, *Histophilus somni*, ill. *Mycoplasma bovis* törzsek MIC-értékét határozták meg. A leghatékonyabb antibiotikum továbbra is a florfenikol, enrofloxacin, valamint a ceftiofur volt. Nagy rezisztenciaarányt tapasztaltak oxitetraciklin, spektinomycin, tulatromicin, danofloxacin, és penicillin G esetében [74]. Kiskérődzőkből izolált törzseknél is elvégezték az antibiotikumrezisztencia-profil felállítását több módszer segítségével. Ezek eredményeit a 3. táblázat mutatja.

**3. TÁBLÁZAT.** A táblázat kérődzőkből izolált *P. multocida* törzsek vizsgálati eredményeiből kapott antibiotikumrezisztencia százalékokat mutatja be antibiotikumonként

**TABLE 3.** The table shows antibiotic resistance percentages obtained from the test results of *P. multocida* strains isolated from ruminants for various antibiotics

	BERGE és mtsai, 2006 [72]	KUMAR és mtsai, 2009 [68]	CLOTHIER és mtsai, 2012 [73]	MARRU és mtsai, 2013 [78]	SARANGI és mtsai, 2015 [79]	CID és mtsai, 2019 [80]	SAHAY és mtsai, 2020 [75]
Vizsgálati módszer	Korong-diffúzió /MIC	Korong-diffúzió	MIC-érték meghat.	Korong-diffúzió	Korong-diffúzió	MIC-érték meghat.	Korong-diffúzió/ R-gén
Ország	USA	India	USA	Etiópia	India	UK	India
Állatfaj	Kecske/ juh	Bivaly, juh, szarvas-marha	Kecske	Juh	Kecske/ juh	Juh	Juh
AMP	-	37%	0%	50%	38,6%	100%	0%
AMO	-	31%	-	-	22,7%	-	-
AC	0%	-	-	-	-	-	3,6%
C	-	7%	-	0%	0%	-	0%
GEN	-	29%	0%	100%	2,3%	0%	7,1%
OTC	-	-	0%	-	-	16,1%	-
TTC	0%	14%	-	12,5%	6,8%	-	0%
DOX	-	11%	-	-	-	-	-
PG	-	-	29,3%	75%	-	1,2%	46,4%
STR	-	-	-	87,5%	-	-	7,1%
SX	-	-	-	12,5%	-	-	-
SD	-	82%	-	-	-	-	-
SXT	-	-	0%	-	10,2%	0%	3,6%
VAN	-	84%	-	100%	-	-	-
FFC	0% <sub>MIC</sub>	-	0%	-	-	0%	-
EN	-	6%	0%	-	0%	0%	0%
CEF	0%	-	0%	-	-	0%	-
E	-	12%	-	-	15,9%	-	-
TUL	-	-	0%	-	-	1,2%	-
TLZ	-	-	100%	-	-	96,6%	-
CPR	0%	16%	-	-	4,5%	-	-
TIA	-	-	-	-	-	31%	-
TIL	-	-	-	-	-	29,9%	-
KLIN	-	-	-	-	-	100%	-

AMP: ampicillin, AMO: amoxicillin, AC: amoxicillin-klavulánsav, C: klóramfenikol, GEN: gentamicin, TTC: tetraciklin, DOX: doxiciklin, PG: penicillin-G, STR: sztreptomycin, SX: szulfametoxazol, SD: szulfadiazin, SXT: szulfametoxazol-trimetoprim, VAN: vancomycin, FFC: florfenikol, EN: enrofloxacin, CEF: ceftiofur, E: eritromicin, OTC: oxytetraciklin, TUL: tulatromicin, TLZ: tilozin, CPR: Ciprofloxacin, TIA: tiamulin, TIL: tilmikozin, KLIN: klindamicin [65, 68, 72, 73, 75, 78-80]  
AMP: ampicillin, AMO: amoxicillin, AC: amoxicillin-clavulanic acid, C: chloramphenicol, GEN: gentamicin, TTC: tetracycline, DOX: doxycycline, PG: penicillin-G, STR: streptomycin, SX: sulfamethoxazole, SD: sulfadiazine. SXT: sulfamethoxazole-trimethoprim, VAN: vancomycin, FFC: florfenicol, EN: enrofloxacin, CEF: ceftiofur, E: erythromycin, OTC: oxytetracycline, TUL: tulathromycin, TLZ: tylosin, CPR: ciprofloxacin, TIA: tiamulin, TIL: tilmicosin, KLIN: clindamycin [65, 68, 72, 73, 75, 78-80]

SAHAY és mtsai korongdiffúziós módszer mellett különböző antibiotikumrezisztencia-gének felkutatását is elvégezték. A vizsgált rezisztenciagének közül az *strA* a törzsek 50%-ban, a *sul2* a törzsek 42.9%-ban volt jelen. Egyik törzsből sem sikerült kimutatni a *bla<sub>ROB-1</sub>*, *catAll*, *tetH*, és az *aadB* rezisztenciagéneket, annak ellenére, hogy a fenotípusos vizsgálati módszerek rezisztenciát állapítottak meg az adott antibiotikumokkal szemben [75].

### ANTIBIOTIKUMREZISZTENCIA ALAKULÁSA EMBERBŐL, HÚSEVŐKBŐL, ILL. NYULAKBŐL SZÁRMAZÓ *P. MULTOCIDA* TÖRZSEKNÉL

Húsevőkben a *P. multocida* törzsek a szájflóra alkotásában is részt vehetnek

Húsevőkben a különböző *Pasteurella* baktériumok (*P. multocida*, *P. canis*, *P. dagmatis*, *P. stomatitis*) tünetmentesen fordulnak elő, a szájflóra alkotásában is részt vehetnek. Emiatt nagy közegészségügyi jelentőséggel is bírnak, hiszen az ember könnyen fertőződhet ezekkel a törzsekkel harapás vagy karmolás útján. A *P. multocida* az emberi légútrészfertőzések leggyakoribb oka [76]. Az így kialakuló sebfertőzést, cellulitist különböző antibiotikumokkal lehet kezelni. De nem csak húsevők harapása tudja közvetíteni a betegséget. Maga a baktérium zoonotikus, bár tényleges tüneteket főként gyermekeknél, valamint immunszupprimált embereknél szokott előidézni. Egy cikk szerint egy 15 éves fiúnál alakult ki meningitis, és empyema, míg egy 68 éves férfinél a vérerek fertőződését figyelték meg nyúlharapást követően [35, 77, 78].

Egy 2016–2018 között, kutyák és macskák fertőzéseiből származó több ezer mintából izolált *P. multocida* törzsek vizsgálatával megállapították, hogy azok kutyákban a fertőzések 1%-át, macskánál pedig a 7,8%-át tették ki. A megfigyelt *P. multocida* törzsek elsősorban a légutakból származtak és legtöbbször kifejezetten érzékeny volt az összes vizsgált antibiotikumra nézve [79]. Egy algériai vizsgálat során kutyák és macskák szájüregéből izolált *Pasteurella* törzsek 15,68%-a esetén találtak legalább egy antibiotikummal szemben rezisztenciát, és a törzsek 3,92%-a bizonyult multirezisztensnek [80]. Egy átfogó tanulmányban, 1994–2013 között macskákból és kutyákból izolált *Pasteurella* fajok leggyakoribb predilekciós helye az orrreg volt és a macskaeredetű minták 2,6%-ában figyeltek meg multirezisztenciát [81].

A *P. multocida* felelős a nyulak fertőző náthájáért is

A *P. multocida* felelős a nyulak fertőző náthájáért is, amely a rossz tartási körülmények között (huzat, magas ammóniakoncentráció, zsúfoltság) tartott pár hónapos nyulakat érinti és idegrendszeri tünetek kialakulásához is vezethet. Gyakran tapasztaljuk a nyulak ferde fejtartását, amely hátterében középfülgyulladás is állhat [35]. Braziliában 140 nyúlból izolált 46 *P. multocida* törzssel végeztek rezisztenciavizsgálatot korongdiffúzió alkalmazásával. A törzsek többsége rezisztenciát mutatott szulfonamidokkal, és SXT-vel szemben. Amoxicillin, és eritromicin iránt csökkent, ceftiofur, florfenikol, enrofloxacin, teraciklin, doxiciklin, és norfloxacin iránt pedig teljes érzékenységet mutattak [35, 77]. Négy évvel később megismételték a vizsgálatokat, de nyúl mellett macskákból, és kutyákból izolált törzsek rezisztenciaviszonyait is jellemezték. A kapott eredmények harmonizáltak a korábban közölt vizsgálat eredményeivel [78] (4. táblázat).

### MEGVITATÁS

A *P. multocida* törzseknek földrészenként, valamint állatfajonként is más és más rezisztenciaprofilja

A bemutatott szakirodalmi adatok alapján látható, hogy a korongdiffúziós vizsgálatot egyre inkább leváltja a MIC-érték meghatározásra irányuló mikrohígítási módszer és egyre több tanulmány számol be rezisztenciagének vizsgálatáról is.

A közölt eredmények tükrében elmondható, hogy földrészenként, valamint állatfajonként is más és más rezisztenciaprofilot találtak a szakemberek. Ráadásul ezek a profilok évről évre változhatnak a rezisztencia terjedésének függvényében, így ismeretük nagyon hasznos a tendenciák felismeréséhez. Az emlősfajoknál legnagyobb hatékonysággal a ceftiofur, florfenikol, valamint az enrofloxacin

**A *P. multocida* törzseknek földrészenként, valamint állatfajonként is más és más a rezisztenciaprofilja**

használható, bár az utóbbi esetében évről évre nagyobb arányban figyelnek meg csökkent érzékenységet. Baromfifajoknál a florfenikol és az enrofloxacin bizonyul a leghatásosabbnak *P. multocida* ellen. Az említett állatfajok mindegyikénél jelentős rezisztenciaarány figyelhető meg szulfonamidokkal és sztreptomocinnal szemben. Baromfi és sertés esetében egyes tetraciklinekkel szembeni rezisztencia is megfigyelhető. A cikkek alapján elmondható, hogy nyulak, sertések, és madárfajok vizsgálata során az utóbbi években egyre jobban megnövekedett a szulfametoxazol-trimetoprimmel szemben rezisztens törzsek száma.

A szakirodalom alapján a *P. multocida* ellen továbbra is hatékony antibiotikumoknak minősül a ceftiofur, a florfenikol, az enrofloxacin, a tulatromicin, a tilmikozin [82], a gamitromicin [83], a tildipirozin [84], valamint az amoxicillin-klavulánsav [81]. Egyre jobban növekszik a rezisztens törzsek aránya a szulfametoxazol-trimetoprim, gentamicin, és a különböző tetraciklinek körében. Különösen kiemelkedő rezisztenciával találkozhatunk egyes szulfonamidok esetében.

**4. TÁBLÁZAT.** A táblázat az izolált *P. multocida* törzsek százalékos eloszlását foglalja össze antibiotikum-érzékenységük szerint állatfajonként csoportosítva

**TABLE 4.** The table shows the percentage distribution of the isolated *P. multocida* strains grouped by animal species according to their antibiotic sensitivity

	Nyúl			Macska			Kutya		
	É	MÉ	R	É	MÉ	R	É	MÉ	R
AMO	100	0	0	100	0	0	100	0	0
PEN	88,9	0	11,1	92,7	0	7,3	100	0	0
CFT	100	0	0	100	0	0	100	0	0
ERY	35,6	27	2	19,6	78	2,4	33,3	50	16,7
FFC	100	0	0	100	0	0	100	0	0
NOR	93,3	6,7	0	95,1	4,9	0	100	0	0
ENR	93,3	6,7	0	97,6	2,4	0	100	0	0
CPR	100	0	0	100	0	0	100	0	0
SUL	42,2	15,6	42,2	39,0	31,7	29,3	43,5	0	16,7
SXT	48,9	4,4	46,7	43,9	2,4	53,7	100	0	0
TTC	100	0	0	100	0	0	100	0	0
DXT	97,8	2,2	0	97,6	2,4	0	100	0	0

É: érzékeny, MÉ: mérsékelten érzékeny, R: rezisztens, AMO: amoxicillin, PEN: penicillin, CFT: ceftiofur, ERY: eritromicin, FFC: florfenikol, NOR: norfloxacin, ENR: enrofloxacin, CPR: ciprofloxacín, SUL: szulfonamid, SXT: Co-trimoxazol, TTC: tetraciklin, DXT: doxiciklin [77]

É: susceptible, MÉ: moderately susceptible, R: resistant, AMO: amoxicillin, PEN: penicillin, CFT: ceftiofur, ERY: erythromycin, FFC: florfenicol, NOR: norfloxacin, ENR: enrofloxacin, CPR: ciprofloxacin, SUL: sulfonamide, SXT: Co-trimoxazole, TTC: tetracycline, DXT: doxycycline [77]

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Munkánkat támogatta a TKP2021-EGA-01 azonosítószámú „Diagnosztikai és védekezési eljárások fejlesztése házi és vadonélő madárfajok kiemelt gazdasági és közegészségügyi kockázattal járó fertőző megbetegedéseire” elnevezésű projekt, amely az Innovációs és Technológiai Minisztérium (jogutód: Kulturális és Innovációs Minisztérium) Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal által kibocsátott támogatási okirat alapján valósul meg 343 126 000 Ft összegben. 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.

## IRODALOM

1. Rubin JE (2013) Antimicrobial Susceptibility Testing Methods and Interpretation of Results. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. John Wiley & Sons, Ltd, pp 11–20
2. Hudzicki J (2009) Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol. In: ASM.org. <https://asm.org/Protocols/Kirby-Bauer-Disk-Diffusion-Susceptibility-Test-Pro>. Accessed 23 Aug 2022
3. Giske CG, Turnidge J, Cantón R, Kahlmeter G, EUCAST Steering Committee (2022) Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *J Clin Microbiol* 60:e0027621. <https://doi.org/10.1128/JCM.00276-21>
4. Enne VI, Bennett PM (2010) Methods to Determine Antibiotic Resistance Gene Silencing. In: Gillespie SH, McHugh TD (eds) Antimicrobial Resistance Protocols: Second Edition. Humana Press, Totowa, NJ, pp 29–44
5. Gálfi P, Csikó G, Jerzsele Á (2015) Állatorvosi gyógyszerzetan III., 2. Robbie-Vet Kft., Budapest
6. Marinelli F, Genilloud O (2013) Antimicrobials: New and old molecules in the fight against multi-resistant bacteria
7. Krüger N-J, Stingl K (2011) Two steps away from novelty – principles of bacterial DNA uptake: Principles of bacterial DNA uptake. *Mol Microbiol* 80:860–867. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07647.x>
8. Modi SR, Lee HH, Spina CS, Collins JJ (2013) Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature* 499:219–222. <https://doi.org/10.1038/nature12212>
9. Smillie C, Garcillán-Barcia MP, Francia MV, Rocha EPC, de la Cruz F (2010) Mobility of Plasmids. *Microbiol Mol Biol Rev* 74:434–452. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00020-10>
10. Boerlin P, White DG (2013) Antimicrobial Resistance and Its Epidemiology. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. John Wiley & Sons, Ltd, pp 21–40
11. Gualerzi CO, Brandi L, Fabbretti A, Pon CL (2013) Antibiotics: Targets, Mechanisms and Resistance, 1st edition. Wiley-VCH, Weinheim
12. 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. *Clin Microbiol Infect* 18:268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
13. Falagas ME, Karageorgopoulos DE (2008) Pandrug Resistance (PDR), Extensive Drug Resistance (XDR), and Multidrug Resistance (MDR) among Gram-Negative Bacilli: Need for International Harmonization in Terminology. *Clin Infect Dis* 46:1121–1122. <https://doi.org/10.1086/528867>
14. De Pascale G, Wright GD (2010) Antibiotic resistance by enzyme inactivation: from mechanisms to solutions. *Chembiochem Eur J Chem Biol* 11:1325–1334. <https://doi.org/10.1002/cbic.201000067>
15. Li X-Z, Nikaido H (2009) Efflux-mediated drug resistance in bacteria: an update. *Drugs* 69:1555–1623. <https://doi.org/10.2165/11317030-000000000-00000>
16. Takahata S, Ida T, Hiraishi T, Sakakibara S, Maebashi K, Terada S, Muratani T, Matsumoto T, Nakahama C, Tomono K (2010) Molecular mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 35:333–337. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.11.011>
17. Nilsson AI, Berg OG, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI (2003) Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 47:2850–2858. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.9.2850-2858.2003>
18. Sakamoto Y, Furukawa S, Ogiwara H, Yamasaki M (2003) Fosmidomycin Resistance in Adenylate Cyclase Deficient (*cya*) Mutants of *Escherichia coli*. *Biosci Biotechnol Biochem* 67:2030–2033. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.2030>
19. Paterson GK, Larsen AR, Robb A, Edwards GE, Pennycott TW, Foster G, Mot D, Hermans K, Baert K, Peacock SJ, Parkhill J, Zadoks RN, Holmes MA (2012) The newly described *mecA* homologue, *mecALGA251*, is present in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a diverse range of host species. *J Antimicrob Chemother* 67:2809–2813. <https://doi.org/10.1093/jac/dks329>
20. García-Álvarez L, Holden MTG, Lindsay H, Webb CR, Brown DFJ, Curran MD, Walpole E, Brooks K, Pickard DJ, Teale C, Parkhill J, Bentley SD, Edwards GF, Girvan EK, Kearns AM, Pichon B, Hill RLR, Larsen AR, Skov RL, Peacock SJ, Maskell DJ, Holmes MA (2011) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 11:595–603. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70126-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70126-8)
21. Hartman BJ, Tomasz A (1984) Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 158:513–516. <https://doi.org/10.1128/jb.158.2.513-516.1984>
22. Ubukata K, Nonoguchi R, Matsushashi M, Konno M (1989) Expression and inducibility in *Staphylococcus aureus* of the *mecA* gene, which encodes a methicillin-resistant *S. aureus*-specific penicillin-binding protein. *J Bacteriol* 171:2882–2885. <https://doi.org/10.1128/jb.171.5.2882-2885.1989>
23. Fuda C, Suvorov M, Vakulenko SB, Mobashery S (2004) The Basis for Resistance to  $\beta$ -Lactam Antibiotics by Penicillin-binding Protein 2a of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*\*. *J Biol Chem* 279:40802–40806. <https://doi.org/10.1074/jbc.M403589200>
24. Wilson DN, Haurlyuk V, Atkinson GC, O'Neill AJ (2020) Target protection as a key antibiotic resistance mechanism. *Nat Rev Microbiol*
25. Cohen SP, McMurry LM, Levy SB (1988) *marA* locus causes decreased expression of *OmpF* porin in multiple-antibiotic-resistant (*Mar*) mutants of *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 170:5416–5422. <https://doi.org/10.1128/jb.170.12.5416-5422.1988>
26. Delcour AH (2009) Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *Biochim Biophys Acta* 1794:808–816. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.11.005>
27. Prescott JF (2013) Beta-lactam Antibiotics. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. John Wiley & Sons, Ltd, pp 133–152
28. Kuhnert P, Christensen H (2008) Pasteurellaceae: Biology, Genomics and Molecular Aspects. Caister Academic Press
29. del Castillo JRE (2013) Tetracyclines. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. John Wiley & Sons, Ltd, pp 257–268
30. Dowling PM (2013) Aminoglycosides and Aminocyclitols. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. John Wiley & Sons, Ltd, pp 233–255
31. Prescott JF (2013) Sulfonamides, Diaminopyrimidines, and Their Combinations. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. John Wiley & Sons, Ltd, pp 279–294



32. Giguère S (2013) Macrolides, Azalides, and Ketolides. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. John Wiley & Sons, Ltd, pp 211–231
33. Giguère S (2013) Lincosamides, Pleuromutilins, and Streptogramins. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. John Wiley & Sons, Ltd, pp 199–210
34. Giguère S, Dowling PM (2013) Fluoroquinolones. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. John Wiley & Sons, Ltd, pp 295–314
35. Varga J, Rusvai M, Fodor L (2018) A háziállatok fertőző betegségei. Magyar Állatorvosi Kamara Kft., Budapest
36. Hirsh DC, Martin LD, Rhoades KR (1981) Conjugal transfer of an R-plasmid in *Pasteurella multocida*. Antimicrob Agents Chemother 20:415–417
37. Hirsh DC, Hansen LM, Dorfman LC, Snipes KP, Carpenter TE, Hird DW, McCapes RH (1989) Resistance to antimicrobial agents and prevalence of R plasmids in *Pasteurella multocida* from turkeys. Antimicrob Agents Chemother 33:670–673
38. Tavasolj A, Sotoodehnia A, Arabj J, Vand Yoosefi J (1984) A case report of fowl cholera disease in north of Iran. Arch Razi Inst 34.35:39–41. <https://doi.org/10.22092/ari.1984.108939>
39. Diallo IS, Bensink JC, Frost AJ, Spradbrow PB (1995) Molecular studies on avian strains of *Pasteurella multocida* in Australia. Vet Microbiol 46:335–342. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(95\)00099-V](https://doi.org/10.1016/0378-1135(95)00099-V)
40. Kehrenberg C, Tham NTT, Schwarz S (2003) New Plasmid-Borne Antibiotic Resistance Gene Cluster in *Pasteurella multocida*. Antimicrob Agents Chemother 47:2978–2980. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.9.2978-2980.2003>
41. Jabbari AR, Saharee AA, Esmaily F (2003) Phenotypic characterization of *Pasteurella multocida* obtained from poultry in Iran. J Vet Malays 15:15–19
42. 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>
43. Shivachandra SB, Kumar AA, Gautam R, Saxena MK, Chaudhuri P, Srivastava SK (2005) Detection of multiple strains of *Pasteurella multocida* in fowl cholera outbreaks by polymerase chain reaction-based typing. Avian Pathol 34:456–462. <https://doi.org/10.1080/03079450500367963>
44. Sarangi LN, Panda H (2011) Antibiotic Sensitivity of Avian Isolates of *Pasteurella multocida*. Indian Vet J 88:85–86
45. Hassan N, Hamadani H, Zargar UR (2017) Rare Outbreak of Fowl Cholera in Waterfowls in Dal Lake Area of Kashmir, with Isolation, Antibiogram and Successful Treatment – A Report. Int J Curr Microbiol Appl Sci 6:481–484. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2017.605.056>
46. Kardos G, Kiss I (2005) Molecular Epidemiology Investigation of Outbreaks of Fowl Cholera in Geographically Related Poultry Flocks. J Clin Microbiol 43:2959–2961. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.6.2959-2961.2005>
47. Sellyei B, Varga Z, Szentesi-Samu K, Kaszanyitzky É, Magyar T (2009) Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine and poultry. Acta Vet Hung 57:357–367. <https://doi.org/10.1556/avet.57.2009.3.2>
48. Elalamy RA (2020) Molecular Characterization of Extensively Drug-resistant *Pasteurella multocida* Isolated from Apparently Healthy and Diseased Chickens in Egypt. Pak Vet J. <https://doi.org/10.29261/pakvetj/2020.020>
49. Mohamed MA, Mohamed WA, Ahmed AI, Ibrahim AA, Ahmed MS (2012) *Pasteurella multocida* in backyard chickens in Upper Egypt: incidence with polymerase chain reaction analysis for capsule type, virulence in chicken embryos and antimicrobial resistance. Vet Ital 48:10
50. 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>
51. Chen H, Deng H, Cheng L, Liu R, Fu G, Shi S, Wan C, Fu Q, Huang Y, Huang X (2020) First report of the multiresistance gene *cfr* in *Pasteurella multocida* strains of avian origin from China. J Glob Antimicrob Resist 23:251–255. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.09.018>
52. Li Z, Cheng F, Lan S, Guo J, Liu W, Li X, Luo Z, Zhang M, Wu J, Shi Y (2018) Investigation of genetic diversity and epidemiological characteristics of *Pasteurella multocida* isolates from poultry in southwest China by population structure, multi-locus sequence typing and virulence-associated gene profile analysis. J Vet Med Sci 80:921–929. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0049>
53. Zhu D, Yuan D, 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 (2020) Emergence of a multidrug-resistant hypervirulent *Pasteurella multocida* ST342 strain with a *floR*-carrying plasmid. J Glob Antimicrob Resist 20:348–350. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.012>
54. Xiao J, Li Y, Hu Z, Zhang Y, Chang Y-F, Zhou Q, Yan Z, Zhang X, Chen L, Li W, Xie Z, Xie Q (2021) Characterization of *Pasteurella multocida* isolated from ducks in China from 2017 to 2019. Microb Pathog 160:105196. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105196>
55. Dashe YD, Abiola R, Abdu P, Oladele S, Sugun MY (2013) Multidrug Resistant *Pasteurella multocida* Strains Isolated from Chickens with Cases of Fowl Cholera in Jos, Nigeria. Int J Poult Sci 12:596–600. <https://doi.org/10.3923/ijps.2013.596.600>
56. Kwage JKP, Ekundayo SO, Chuku A, Yusuf AF, Mwankon ES, Boss SS, Muhammad M (2013) Phenotypic and Genotypic Characterization of *Pasteurella Multocida* Isolated from Dead Poultry in Jos, Plateau State. Niger Vet J 34:.. <https://doi.org/10.4314/nvj.v34i2>
57. Lawal JR, Ibrahim A, Ayuba M, Ibrahim UI (2021) Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Profiles of *Pasteurella multocida* in Village Chickens (*Gallus gallus domesticus*) in Maiduguri, Borno State, Nigeria. Am J Biomed Life Sci 9:197. <https://doi.org/10.11648/j.ajbls.20210904.14>
58. Kim, Jin-Hyun, Yoon, Mi-Young, Cho, Jae-Keun, Sung, Myung-Suk, Kim, Ki-Seuk (2011) An outbreak of chronic fowl cholera in broiler breeder chickens in Korea. Korean J Vet Serv 34:353–359. <https://doi.org/10.7853/KJVS.2011.34.4.353>
59. Jeong J, Kang MS, Jeong OM, Lee HJ, Lee JY, Kwon YK, Park JW, Kim JH (2021) Investigation of Genetic Diversity of *Pasteurella multocida* Isolated from Diseased Poultry in Korea. Braz J Poult Sci 23:.. <https://doi.org/10.1590/1806-9061-2020-1390>
60. Sabsabi MA, Zakaria Z, Abu J, Faiz NM (2021) Molecular characterisation and antibiotic sensitivity profile of *Pasteurella multocida* isolated from poultry farms in Malaysia. Austral J Vet Sci 53:121–126. <https://doi.org/10.4067/S0719-81322021000200121>
61. Furian TQ, Borges KA, Laviniki V, da Silveira Rocha SL, de Almeida CN, do Nascimento VP, Salle CTP, de Souza Moraes HL (2016) Virulence genes and antimicrobial resistance of *Pasteurella multocida* isolated from poultry and swine. Braz J Microbiol 47:210–216. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2015.11.014>
62. Dayao DAE, Gibson JS, Blackall PJ, Turni C (2014) Antimicrobial resistance in bacteria associated with porcine respiratory disease in Australia. Vet Microbiol 171:232–235. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.03.014>
63. Niemann L, Müller P, Brauns J, Nathaus R, Schäkel F, Kipschull K, Hölting D, Wendt M, Schwarz S, Kadlec K (2018) Antimicrobial sus-

- ceptibility and genetic relatedness of respiratory tract pathogens in weaner pigs over a 12-month period. *Vet Microbiol* 219:165–170. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.03.030>
64. Oh Y-H, Moon D-C, Lee YJ, Hyun B-H, Lim S-K (2018) Antimicrobial resistance of *Pasteurella multocida* strains isolated from pigs between 2010 and 2016. *Vet Rec Open* 5:e000293. <https://doi.org/10.1136/vetreco-2018-000293>
65. Hayer SS, Rovira A, Olsen K, Johnson TJ, Vannucci F, Rendahl A, Perez A, Alvarez J (2020) Prevalence and time trend analysis of antimicrobial resistance in respiratory bacterial pathogens collected from diseased pigs in USA between 2006–2016. *Res Vet Sci* 128:135–144. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.11.010>
66. Petrocchi-Rilo M, Gutiérrez-Martín CB, Méndez-Hernández JI, Rodríguez-Ferri EF, Martínez-Martínez S (2019) Antimicrobial resistance of *Pasteurella multocida* isolates recovered from swine pneumonia in Spain throughout 2017 and 2018. *Vet Anim Sci* 7:100044. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2018.100044>
67. Petrocchi-Rilo M, Gutiérrez-Martín C-B, Pérez-Fernández E, Vilaró A, Fraile L, Martínez-Martínez S (2020) Antimicrobial Resistance Genes in Porcine *Pasteurella multocida* Are Not Associated with Its Antimicrobial Susceptibility Pattern. *Antibiotics* 9:614. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090614>
68. Kumar P, Singh VP, Agrawal RK, Singh S (2009) Identification of *Pasteurella multocida* isolates of ruminant origin using polymerase chain reaction and their antibiogram study. *Trop Anim Health Prod* 41:573–578. <https://doi.org/10.1007/s11250-008-9226-2>
69. Watts JL, Yancey RJ, Salmon SA, Case CA (1994) A 4-year survey of antimicrobial susceptibility trends for isolates from cattle with bovine respiratory disease in North America. *J Clin Microbiol* 32:725–731. <https://doi.org/10.1128/jcm.32.3.725-731.1994>
70. Jamali H, Rezagholipour M, Fallah S, Dadrasnia A, Chelliah S, Velappan RD, Wei KSC, Ismail S (2014) Prevalence, characterization and antibiotic resistance of *Pasteurella multocida* isolated from bovine respiratory infection. *Vet J* 202:381–383. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.07.024>
71. Khamesipour F, Momtaz H, Azhdary Mamoreh M (2014) Occurrence of virulence factors and antimicrobial resistance in *Pasteurella multocida* strains isolated from slaughter cattle in Iran. *Front Microbiol* 5:
72. Berge ACB, Sischo WM, Craigmill AL (2006) Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory tract pathogens from sheep and goats. *J Am Vet Med Assoc* 229:1279–1281. <https://doi.org/10.2460/javma.229.8.1279>
73. Clothier KA, Kinyon JM, Griffith RW (2012) Antimicrobial susceptibility patterns and sensitivity to tulathromycin in goat respiratory bacterial isolates. *Vet Microbiol* 156:178–182. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.10.025>
74. Schönecker L, Schnyder P, Schüpbach-Regula G, Meylan M, Ovesch G (2020) Prevalence and antimicrobial resistance of opportunistic pathogens associated with bovine respiratory disease isolated from nasopharyngeal swabs of veal calves in Switzerland. *Prev Vet Med* 185:105182. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105182>
75. Sahay S, Natesan K, Prajapati A, Kalleshmurthy T, Shome BR, Rahman H, Shome R (2020) Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* isolated from ovine respiratory infection: A study from Karnataka, Southern India. *Vet World* 13:1947–1954. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.1947-1954>
76. Hasan J, Hug M (2023) *Pasteurella Multocida*. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)
77. Ferreira T, Felizardo M, Gobbi D, Gomes C, Filsner P, Moreno M, Paixão R, Pereira J, Moreno A (2012) Virulence Genes and Antimicrobial Resistance Profiles of *Pasteurella multocida* Strains Isolated from Rabbits in Brazil. *ScientificWorldJournal* 2012:685028. <https://doi.org/10.1100/2012/685028>
78. Ferreira TSP, Moreno LZ, Felizardo MR, de Gobbi DDS, Filsner PH de LN, de Moura Gomes VT, Moreno M, Moreno AM (2016) Pheno- and genotypic characterization of *Pasteurella multocida* isolated from cats, dogs and rabbits from Brazil. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 45:48–52. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.02.004>
79. Li Y, Fernández R, Durán I, Molina-López RA, Darwich L (2020) Antimicrobial Resistance in Bacteria Isolated From Cats and Dogs From the Iberian Peninsula. *Front Microbiol* 11:621597. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.621597>
80. Razali K, Kaidi R, Abdelli A, Menoueri MN, Ait-Oudhia K (2020) Oral flora of stray dogs and cats in Algeria: *Pasteurella* and other zoonotic bacteria. *Vet World* 13:2806–2814. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.2806-2814>
81. Awosile BB, McClure JT, Saab ME, Heider LC (2018) Antimicrobial resistance in bacteria isolated from cats and dogs from the Atlantic Provinces, Canada from 1994–2013. *Can Vet J Rev Veterinaire Can* 59:885–893
82. Blondeau JM, Fitch SD (2019) Mutant prevention and minimum inhibitory concentration drug values for enrofloxacin, ceftiofur, florfenicol, tilmicosin and tulathromycin tested against swine pathogens *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* and *Streptococcus suis*. *PLoS One* 14:e0210154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210154>
83. Yang Q, Liu X, Zhang C, Yong K, Clifton AC, Ding H, Liu Y (2019) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Gamithromycin Treatment of *Pasteurella multocida* in a Murine Lung Infection Model. *Front Pharmacol* 10:1090. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01090>
84. Zeng D, Sun M, Lin Z, Li M, Gehring R, Zeng Z (2018) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tildipirosin Against *Pasteurella multocida* in a Murine Lung Infection Model. *Front Microbiol* 9:1038. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01038>
85. Marru HD, Anijajo TT, Hassen AA (2013) A study on Ovine pneumonic pasteurellosis: Isolation and Identification of *Pasteurellae* and their antibiogram susceptibility pattern in Harar-maya District, Eastern Hararghe, Ethiopia. *BMC Vet Res* 9:239. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-239>
86. Sarangi LN, Thomas P, Gupta SK, Priyadarshini A, Kumar S, Nagalekar VK, Kumar A, Singh VP (2015) Virulence gene profiling and antibiotic resistance pattern of Indian isolates of *Pasteurella multocida* of small ruminant origin. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 38:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2014.11.003>
87. Cid D, Fernández-Garayzabal JF, Pinto C, Domínguez L, Vela AI (2019) Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from sheep and pigs in Spain – Short communication. *Acta Vet Hung* 67:489–498. <https://doi.org/10.1556/004.2019.048>

Közlésre érck.: 2023. márc. 1.