

# **TDK DOLGOZAT**

**Antal Csenge  
2025**

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM  
GYÓGYSZERTANI ÉS MÉREGTANI TANSZÉK



**SERTÉSBŐL IZOLÁLT *STREPTOCOCCUS SUIS*  
TÖRZSEK FENOTÍPUSOS ANTIBIOTIKUM-  
ÉRZÉKENYSÉG VIZSGÁLATA**

*Phenotypic antibiotic susceptibility testing of  
*Streptococcus suis* isolated from swine*

Témavezető:  
**Dr. Mag Patrik**  
egyetemi tanársegéd  
**Dr. Somogyi Zoltán**  
sertés-egészségügyi szakállatorvos

Készítette:  
**Antal Csenge**  
IV. évfolyam  
állatorvostan hallgató

**BUDAPEST  
2025**

# Tartalomjegyzék

<b>1</b>	<b>Rövidítések jegyzéke</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Bevezetés</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Szakirodalmi áttekintés</b> .....	<b>7</b>
3.1	Antibiotikum-rezisztencia .....	7
3.2	Rezisztencia mechanizmusok és a rezisztencia átvitele .....	8
3.3	Minimális gátló koncentráció (MIC).....	9
3.4	Streptococcus suis okozta fertőzés sertésekben.....	9
3.4.1	Fertőződés és tünetek.....	9
3.4.2	Virulenciafaktorok és toxinok .....	10
3.4.3	Streptococcus suis, mint zoonózis .....	11
3.4.4	Védekezés és gyógykezelés.....	11
3.5	Antibakteriális hatóanyagok .....	12
3.5.1	Penicillin.....	12
3.5.2	Amoxicillin.....	12
3.5.3	Amoxicillin-klavulánsav .....	13
3.5.4	Ceftiofur és Cefkvinom .....	13
3.5.5	Oxitetraciklin és doxiciklin .....	13
3.5.6	Tilmikozin és tulatromicin .....	14
3.5.7	Linkomicin .....	14
3.5.8	Tiamulin .....	15
3.5.9	Flórfenikol .....	15
3.5.10	Enrofloxacin .....	15
3.5.11	Potenciált szulfonamidok .....	16
<b>4</b>	<b>Célkitűzések</b> .....	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Anyag és módszer</b> .....	<b>18</b>
5.1	A mérések során felhasznált minták és belőlük izolált baktérium törzsek.....	18
5.2	A MIC-érték vizsgálatának folyamata.....	18
5.2.1	Baktérium törzsek kioltása .....	19
5.2.2	Antibiotikum oldatok készítése, kettes alapú hígítási sor.....	19
5.2.3	Microplate-ek és jelölésük.....	20
5.2.4	Inkubálás és a MIC-értékek leolvasása .....	21
5.2.5	Eredmények értékelése .....	21
<b>6</b>	<b>Eredmények</b> .....	<b>22</b>
6.1	A rezisztencia mértékének meghatározása, CLSI határértékek alapján .....	23
6.2	Nem vad típusú törzsek detektálása ECOFF határértékek alapján.....	23
6.3	Penicillin.....	24
6.4	Amoxicillin és amoxicillin-klavulánsav .....	24
6.5	Ceftiofur és cefkvinom .....	24
6.6	Oxitetraciklin .....	24

6.7	Doxiciklin .....	25
6.8	Makrolid antibiotikumok .....	25
6.9	Linkomicin .....	25
6.10	Tiamulin .....	25
6.11	Florfenikol .....	25
6.12	Enrofloxacin .....	25
6.13	Potenciált szulfonamid .....	26
<b>7</b>	<b>Következtetések .....</b>	<b>27</b>
7.1	Ceftiofur .....	28
7.2	Egyéb $\beta$ -laktám antibiotikumok .....	28
7.3	Tetraciklinek .....	29
7.4	Makrolidok .....	29
7.5	Linkomicin és tiamulin .....	29
7.6	Florfenikol .....	30
7.7	Enrofloxacin .....	30
7.8	Potenciált szulfonamid .....	30
7.9	Konklúzió .....	31
<b>8</b>	<b>Összefoglaló .....</b>	<b>32</b>
<b>9</b>	<b>Summary .....</b>	<b>33</b>
<b>10</b>	<b>Irodalomjegyzék .....</b>	<b>34</b>
<b>11</b>	<b>Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>39</b>
<b>12</b>	<b>Hallgatói nyilatkozat .....</b>	<b>40</b>

# 1 Rövidítések jegyzéke

**CAMHB** = Kation-adjuvált Mueller-Hinton leves

**CLSI** = *Clinical and Laboratory Standards Institute*

**CPS** = Tokpoliszacharid

**ECOFF** = *Epidemiological cut-off value*

**EU** = Európai Unió

**EUCAST** = *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

**KIR** = Központi idegrendszer

**LPS** = Lipopoliszacharid

**MALDI-TOF MS** = *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization- Time of Flight Mass Spectrometry*

**MIC** = Minimális gátló koncentráció

**MRSA** = Meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*

**MRSP** = Meticillin rezisztens *Staphylococcus pseudintermedius*

**PBP** = Penicillin kötő fehérjék

**TCS** = Kétkomponensű szabályozórendszer

**WHO** = Egészségügyi Világszervezet

## 2 Bevezetés

Az antibiotikum-rezisztencia mára már egy globális egészségügyi kihívássá nőtte ki magát, amely nem csak a humángyógyászatban, hanem az állategészségügyben is komoly problémákat okoz. A rezisztens kórokozók terjedése korlátozza a fertőzések kezelésének lehetőségeit, növeli a gazdasági károkat és veszélyezteti a közegészségügyet.

A *Streptococcus suis* egy Gram-pozitív baktérium, amely elsősorban sertésekben okoz különböző megbetegedéseket, de zoonóziként emberre is terjedhet, súlyos esetekben agyhártyagyulladást vagy szepszist okozva. A baktérium gazdasági jelentősége mellett közegészségügyi szempontból is kiemelt figyelmet érdemel. Mivel a kezelésben alapvető szerepet játszanak az antibiotikumok, elengedhetetlen a kórokozó antibiotikum-érzékenységének folyamatos monitorozása és a rezisztencia helyzet feltérképezése.

Jelen dolgozat célja a *Streptococcus suis* törzsek fenotípusos antibiotikum-érzékenységének vizsgálata, a kapott eredmények értékelése, valamint azok összehasonlítása korábbi kutatások adataival. A vizsgálatok hozzájárulhatnak a hatékony terápiás protokollok kialakításához és segítséget nyújthatnak a rezisztencia megelőzésében.

## 3 Szakirodalmi áttekintés

### 3.1 Antibiotikum-rezisztencia

Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) napjainkban globális köz- és állategészségügyi probléma. A súlyos fertőzéseket okozó baktériumok többsége, amelyeket korábban több különböző antibiotikum csoporttal is sikeresen lehetett kezelni, mára már rezisztenssé váltak. Ezek a baktériumok szelektálódnak és génjeik terjesztésével tovább fokozzák a problémát. Az AMR jelensége leginkább az antibakteriális szerek esetében jelentkezik és gyakran előfordul, hogy a rezisztencia több antibiotikum csoportra is kiterjed [1].

Az állattenyésztésben az antibiotikumok széles körű alkalmazása világszerte jelentős méreteket ölt. Egy 2025-ös tanulmány szerint az állattenyésztésben használt antibiotikumok mennyisége világszerte eléri a 63.000-106.000 tonnát [2]. Az élelmiszertermelő állatoknál az antimikrobiális szereket elsősorban terápiás célra használják, de az intenzív állattartás kultúrájában gyakran takarmányban vagy ivóvízben adagolják teljes csoportoknak metafilaxis jelleggel, amely jelentősen megnöveli a felhasznált antibiotikum mennyiséget, a közegészségügy felhasználásához képest [1]. Az antimikrobiális szerek felelős felhasználásának érdekében az Európai Parlament és az Európai Tanács a 2019/6 rendeletben megfogalmazta, hogy antimikrobiális szerek profilaktikus használata tilos az állatcsoportokban, valamint a metafilaktikus alkalmazást is korlátozták. Az intézkedés 2022. január 28-tól az Európai Unió (EU) minden tagállamában érvényes [3].

A rezisztencia fokozott terjedésének egy további jelentős oka, hogy az állatoknak beadott antibiotikumoknak csupán körülbelül 25%-a szívódik fel. A maradék anyag vizelettel és ürülékkel távozik, ami szennyezi és károsíthatja a környezetet [4]. Számos országban bevett gyakorlat a mezőgazdasági talaj állati ürülékkel történő trágyázása, ami fokozza a táplálékon és a talajvízen keresztül terjedő rezisztenciagének megjelenését. A génrezisztencia-átvitel megtörténhet az élelmiszerben, vízben, valamint az emberek és az állatok emésztőrendszerében egyaránt [5].

Az antimikrobiális szerekkel szemben rezisztens bakteriális kórokozók növekvő előfordulása súlyos következményekkel jár a fertőző betegségek jövőbeli kezelésére és megelőzésére. A baktériumok sokoldalú alkalmazkodása a környezetükhöz és a DNS csere a különböző nemzetségek között rávilágít a célzott és szakszerű antibiotikum felhasználás és telepi monitoring rendszerek bevezetésének szükségességére az állatgyógyászatban [6].

### 3.2 Rezisztencia mechanizmusok és a rezisztencia átvitele

A baktériumok számos módon kialakíthatják az antibiotikumokkal szembeni rezisztenciát, hogy megkerüljék az antimikrobiális szerek toxikus hatását. A szerzett rezisztencia a rendelkezésre álló gének mutációjából, idegen rezisztenciagének megszerzéséből, vagy ennek a két mechanizmusnak a kombinációjából ered [6].

A baktériumok által alkalmazott leggyakoribb rezisztencia-mechanizmusok közé tartozik az antimikrobiális szer enzimatis lebonthatása vagy megváltoztatása. Ilyenkor a baktériumok hidrolízissel, acetilációval, adenilációval vagy foszforilációval módosítják az antibakteriális anyagok szerkezetét, ezzel inaktíválva azokat [7].

A penicillin kötő fehérjék (*penicillin binding proteins*, PBP) közé tartozik a transzpeptidáz és a karboxipeptidáz enzim, amelyek a peptidoglikán váz kialakításában vesznek részt, ezzel kialakítva a bakteriális sejtfalat. A PBP-k a  $\beta$ -laktám antibiotikumok célpontjai, amelyek ellen a baktériumok mutáció és szerkezet változtatás révén sikeresen kialakították a rezisztencia mechanizmust. Ilyen ellenálló törzs például a meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) és a meticillin-rezisztens *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) [7].

A Gram-negatív baktériumok legjellegzetesebb tulajdonsága, hogy külső membránjuk fő alkotóeleme a lipopoliszacharid (LPS). Ez a réteg hidrofób jellegénél fogva gátolja a hidrofil molekulák diffúzióját, így fontos szerepe van a baktériumok antibiotikumok elleni védekezésében. A hidrofil vegyületek, köztük az antimikrobiális szerek bejutását a membránon keresztül csatornafehérjék, úgynevezett porinok teszik lehetővé. A porinok funkciójának csökkenése vagy elvesztése nagy jelentőséggel bír az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának szempontjából, ugyanis az így megváltozott membrán permeabilitás csökkenti a hidrofil antibiotikumok hatékonyságát [7].

A porinvesztés gyakran más rezisztencia mechanizmusokkal kombinálódik. A baktériumok képesek efflux pumpák szintetizálására a bakteriális sejtmembrán felszínén. Ez egy protontól független rendszer, ami lehetővé teszi, hogy a sejtől eltávolítsák az antibiotikumokat a pumpán keresztül [7].

A rezisztencia mechanizmusok kialakítása után a baktériumok különböző módon adhatják át egymásnak a rezisztencia géneket. A vertikális génátvitel során a baktérium az osztódás során tovább örökíti a rezisztens géneket. Ez az evolúciós jelentőségű mód lassan, de folyamatosan alakítja át a populáció rezisztencia profilját. A horizontális génátvitel, melynek három útját ismerjük, a baktériumok számára gyors és hatékony lehetőség a

rezisztenciagének terjesztésére. A konjugáció során a donor és a recipiens között közvetlen érintkezéssel történik meg a plazmid- vagy a kromoszomális génátvitel. A transzformáció során a baktériumok szabad DNS darabokat vesznek fel környezetükből, a transzdukciónál pedig bakteriofágok közvetítésével történik meg a génátvitel [8, 9].

### 3.3 Minimális gátló koncentráció (MIC)

A rezisztens kórokozók elterjedésével szükségessé vált olyan stratégiák kidolgozása, amelyek képesek lelassítani a rezisztencia terjedését és segítenek a fertőzés kezelésére legalkalmasabb antibiotikum kiválasztásában. Erre a stratégiára alkalmas a MIC, vagyis a minimális gátló koncentráció értékének a meghatározása. A MIC-érték az antibiotikum azon legkisebb koncentrációja, amely jelenlétében a baktérium nem képes tovább szaporodni. A MIC-érték meghatározására két eljárás alkalmas: az agar diffúziós teszt és a leves mikrohitásos vizsgálat, amelyekből az utóbbival pontosabb eredményeket érhetünk el [10].

### 3.4 *Streptococcus suis* okozta fertőzés sertésekben

A *Streptococcus suis* Gram-pozitív fakultatív anaerob baktérium, alakja kokkus vagy ovoid, megjelenési formája lehet önálló, páros vagy akár rövid láncok formájában is előfordulhat. A tokpuliszacharidok (CPS) alapján eddig 35 szerotípust azonosítottak 1-34-ig és egy ½ szerotípust [11]. Ezek közül a 2-es szerotípus a legelterjedtebb mind sertés-, mind emberi fertőzéseket tekintve, bár emberi megbetegedéseket okozhatnak a 4-es, 5-ös, 9-es, 14-es, 16-os, 21-es, 24-es és a 31-es szerotípusok is. Nem minden szerotípus képes azonban betegséget okozni, a *S. suis*-t hordozó sertések maradhatnak tünetmentes hordozók is [12].

#### 3.4.1 Fertőződés és tünetek

A *S. suis* korai kolonizáló faj, amely azt jelenti, hogy az állatok születésük során vagy közvetlenül azt követően fertőződnek. A fertőződés oro-nazális úton történik, a baktérium természetes élőhelye a felső légutak, különösen a mandulák és az orrjáratok, valamint a sertések nemi és emésztőrendszere [12]. A fertőződés első szakaszában a baktériumok a gazdaszervezet nyálkahártyájához és hámfelszínéhez tapadnak és kolonizálódnak. A második szakasz a mélyebb szövetekbe való behatolást, valamint a baktériumok véráramba jutását jelenti, ahol szabadon vagy monociták felszínéhez kötődve vannak jelen. Ha a vérben lévő *S. suis* nem okoz halálos sepszist, akkor a fertőződés a harmadik szakaszba

léphet, amely során bejut a gazdaállat szerveibe. Leggyakrabban a vér-agy gát átlépésével eléri a központi idegrendszert (KIR), amelynek következménye gyakran az agyhártyagyulladás. A negyedik szakasz a gyulladás, amely kulcsszerepet játszik mind a szisztémás mind a KIR tünetek kialakításában. A baktérium előidézheti a gyulladásos citokinek túlermelődését, amely szeptikus sokkhoz vezethet, illetve az agyban kialakuló heveny gyulladás agyödémát és megnövekedett koponyaűri nyomást eredményezhet [13].

Ami a tüneteket illeti, 1994-ben Indiana-ban 256 *Streptococcus suis* fertőzött sertés klinikai tüneteit, makroszkopikus és mikroszkopikus elváltozásait vizsgálták laboratóriumi körülmények között. A fertőzött sertéseknél általában a légzőrendszer vagy a központi idegrendszer érintettségére utaló klinikai tünetek és makroszkopikus elváltozások voltak megfigyelhetők, azonban a neurológiai tünetek fordítottan arányosak voltak a légzőrendszer makroszkopikus elváltozásaival. A gennyes *bronchopneumonia* volt a leggyakrabban megfigyelt makroszkopikus elváltozás, de fibrines és gennyes mellhártyagyulladást, *epicarditis*-t, *pericarditis*-t, ízületi gyulladást, hashártyagyulladást és *polyserositis*-t is leírtak. A minták 68%-ában a *S. suis*-on kívül más baktériumok jelenlétét is felfedezték úgymint az *Escherichia coli*-t és a *Pasteurella multocida*-t [14].

### 3.4.2 Virulenciafaktorok és toxinok

A *Streptococcus suis* patogenezisében számos virulenciafaktor vesz részt. Egyes adhéziós és sejtfelszíni faktorok az orr- és garatnyálkahártyán történő kolonizációhoz szükségesek, mások pedig az invazív fertőzés esetén jelentenek előnyt a vér-agy gát átlépésében vagy az endothel sejtekhez való kötődésben. A gyulladásos mediátorok elősegítik a baktérium szövetekbe való invázióját a toxinok pedig hozzájárulnak a betegség súlyosságához. A kapszula a fagocitózis ellen véd, a proteázok feladata pedig az ellenanyagok és a komplement rendszer komponenseinek lebontása. A baktérium képes biofilmet alkotni önmagában és más patogénnel együtt is. A biofilm szerepe, hogy növelje a virulenciafaktor-gének kifejeződését, ezzel fokozva a túlélést, a virulenciát és az antibiotikum-rezisztencia kialakulását. Végezetül a kétkomponensű szabályozórendszerek (TCS), melyből a *S. suis* pangenomjában 15 db található, összefogják és koordinálják a virulenciafaktorok képződését [15].

### 3.4.3 *Streptococcus suis*, mint zoonózis

A *Streptococcus suis* világszerte jelentős sertéspatogén, amely beteg vagy hordozó sertésekkel való szoros érintkezés útján emberre is áterjedhet. Az emberi *S. suis* fertőzés főként olyan kockázati csoportokban fordul elő, amelyek gyakran kerülnek kapcsolatba sertésekkel vagy sertéshússal. Ilyen csoportoknak számítanak az állattartó telepek dolgozói, állatorvosok, vágóhídi munkások [11].

Az emberi *S. suis* járványok ritkák, bár az elmúlt években több kitörés is történt Kínában. 2005 júliusában Kína Szecsuan tartományában zajlott le az eddigi legnagyobb emberi *S. suis* járvány, amely során 204 ember fertőződött meg, közülük 38 meghalt. Világszerte eddig 409 emberi *S. suis* fertőzést jelentettek, 73 halálessel, amelyek többsége Kínában, Thaiföldön és Hollandiában fordult elő [11].

### 3.4.4 Védekezés és gyógykezelés

A *Streptococcus suis* fertőzés megelőzésének kulcsa a beteg állatok kontrollja. Bár többféle vakcina kifejlesztésére történt kísérlet, hatékonyságuk változatosnak bizonyult. A tisztított tokantigén és a *suilysin*-alapú oltások egerekben ígéretesnek bizonyultak, de sertésekben nem nyújtottak megfelelő védelmet. Hasonlóan kétes eredményeket adtak a virulens, avirulens vagy formalinnal inaktivált törzsekkel végzett kísérletek is. A sertéságazatban a legelterjedtebb megoldás az inaktivált autogén vakcina, amelyet beteg állatokból izolált törzsekből készítenek. Ennek előnye a járványok idején az állomány védelme és a betegség terjedésének csökkentése, ugyanakkor hátránya, hogy biztonságosságáról és hatékonyságáról kevés adat áll rendelkezésünkre [11].

A meglévő vakcinák bizonytalansága miatt a *S. suis* terápiájában az antibiotikum használatra támaszkodnak. A béta-laktám antibiotikumoknak kiemelt szerepük van a fertőzés kezelésében, azonban gyakran rezisztencia alakul ki célpontmódosító mechanizmusok vagy enzimikus inaktiváció révén. A  $\beta$ -laktámok gyakori kombinációja az aminoglikozid csoport, a két csoport szinergista kölcsönhatása miatt, bár ezen kombinációban használt szerek rezisztencia mértékéről kevesebb adat áll rendelkezésre. A fenikolok és a pleuromutilinek alternatív kezelési lehetőséget jelentenek, de esetükben is egyre gyakoribb a rezisztencia a célpontmódosítás és az efflux-pumpa mechanizmusok miatt. A fluorokinolonok széles spektrumú hatással rendelkeznek, ezért használatuk közkedvelt a sertés betegségek kezelésében, azonban a hozzájuk kapcsolódó rezisztenciagének könnyen terjednek a mobilis genetikai elemek segítségével.

Összességében a *S. suis* elleni antibiotikum terápia egyre kevésbé hatékony a széleskörű rezisztencia miatt. Bár a  $\beta$ -laktámok továbbra is a legfontosabb szerek, a jövőben sok országban szükségessé válnak az alternatív stratégiák kidolgozása és alkalmazása [16].

Egy 2025-ös kínai tanulmányon a *S. suis* elleni új terápiás célpontok felfedezését írták le, ami túlmutat az antibiotikum terápián. Az alternatív megközelítések közé tartozik a biofilm-bontó vagy a biofilm képződést megakadályozó szerek használata, mint például a 25-hidroxiholeszterin, illetve a virulenciafaktorok és a szabályozó fehérjék működését akadályozó anyagok alkalmazása a terápiában [17].

### **3.5 Antibakteriális hatóanyagok**

#### **3.5.1 Penicillin**

A penicillin és származékai Európában a leggyakrabban felhasznált antibiotikumok a sertéságazatban [18]. Hatásmechanizmusuk a PBP fehérjékhez való kötődésen alapul, amellyel gátolják a keresztkötések kialakulását a peptidoglikán vázban, ezzel lehetetlenné téve a baktérium sejtfal szintézisét [16].

A *Streptococcus suis* érzékeny a  $\beta$ -laktám antibiotikumokra, azonban kialakulhat velük szemben rezisztencia, ha csökken a PBP-khez való hozzáférés, ha csökken a PBP-khez való affinitás vagy ha a baktérium  $\beta$ -laktamáz enzimeivel képes lebontani az antibiotikumot [16].

Egy thaiföldi tanulmányban 2018 és 2020 között sertésekből izoláltak *S. suis* baktériumokat. A két év alatt a penicillin-rezisztens baktériumok száma 47,4%-ról 64,3%-ra emelkedett. Ez kissé magasabb volt, mint a korábbi (2012-2015) adatokban szereplő arányok: egészséges sertésekből izolált *S. suis* törzsek esetében 10,9%, fertőzött sertésekből izoláltaknál pedig 27,0%. A penicillin MIC<sub>50</sub>-értéke 2018-ban 0,5  $\mu$ g/ml volt, ami 2020-ra 2,0  $\mu$ g/ml-re növekedett, miközben a penicillin MIC<sub>90</sub>-értéke állandóan >8  $\mu$ g/ml maradt [19].

#### **3.5.2 Amoxicillin**

Az amoxicillin a  $\beta$ -laktám antibiotikumok csoportjába, ezen belül a szélesített spektrumú penicillinek közé tartozó félszintetikus hatóanyag, amelyet az 1970-es évek óta használnak [20]. Gram-pozitív baktériumokkal szemben kifejezett hatással rendelkezik, emellett számos Gram-negatív baktérium ellen is hatékony, azonban a baktériumok által termelt  $\beta$ -laktamáz enzimekre érzékeny [21]. Önmagában és klavulánsavval kombinálva ez az egyik legszélesebb körben alkalmazott antibiotikum Európában, az Egészségügyi Világszervezet

(WHO) a kritikusan fontos antibiotikumok közé sorolja. Hatásmódját tekintve időfüggő baktericid szer, amelyet legtöbbször szájon át alkalmaznak [20].

2018 és 2021 között Magyarországon végzett *S. suis* izolátumok antibiotikum érzékenység vizsgálata során az amoxicillin MIC<sub>50</sub>-értéke 0,06 µg/ml, MIC<sub>90</sub>-értéke 4 µg/ml volt. Ez az érték nagyobb a korábbi szakirodalmi adatokhoz képest, azonban ez mutatkozott a legkisebbnek a többi vizsgált antibiotikum MIC-értékéhez képest [22].

### 3.5.3 Amoxicillin-klavulánsav

A klavulánsav egy β-laktám vázas antibiotikum, amely önmagában alig rendelkezik antimikrobiális hatással, ezért kombinációban való alkalmazása elterjedtebb. Képes számos más β-laktámhoz irreverzibilisen kötődni, és ún. „öngyilkos inhibitor”-ként viselkedni, hogy feláldozza magát az amoxicillin helyett a laktamázok lebontó hatásaival szemben, hogy az amoxicillin megfelelően kiválthassa hatását. Sertésben *S. suis* fertőzés esetén a kombinációt szájon át (12,5-25 mg/kg) vagy parenterálisan (8,75 mg/kg) adagolják [21].

### 3.5.4 Ceftiofur és Cefkvinom

A cefalosporinok az antibakteriális szerek fontos osztályát alkotják. A több generációból álló antibiotikum csoport mindegyike tartalmazza a β-laktám szerkezetet. A harmadik generációs ceftiofurt és a negyedik generációs cefkvinomot kizárólag állatgyógyászati célra fejlesztették ki. Ezeket a hatóanyagokat nagy sikerrel alkalmazzák sertések légzőszervi megbetegedései esetén is [23].

2018 és 2021 között Magyarországon végzett *S. suis* izolátumok antibiotikum érzékenység vizsgálata során a ceftiofur MIC<sub>50</sub>-értéke 0,03 µg/ml, a MIC<sub>90</sub> 1 µg/ml volt. A *S. suis* izolátumok 100%-a érzékenynek bizonyult ceftiofurral szemben, ami megegyezik a korábban közölt szakirodalmi adatokkal [22, 24–30]. Thaiföldön azonban 2018 és 2020 között végzett kutatások alapján az izolált *S. suis* minták 12,6%-a rezisztens volt ceftiofurra és 29,7-38,1%-a rezisztens volt a negyedik generációs cefalosporinokra [19].

### 3.5.5 Oxitetraciklin és doxiciklin

A természetes oxitetraciklin és a félszintetikus doxiciklin a tetraciklinek csoportjába tartoznak. A tetraciklineket mind szisztémás mind lokális fertőzések kezelésére alkalmazzák, azonban a rezisztencia és bakteriosztatikus jellegük óvatosságot indokol a bakteriális fertőzések empirikus alkalmazásánál. A mikrobák tetraciklinekkel szembeni rezisztenciájának leggyakoribb mechanizmusa a gyógyszer csökkent felhalmozódása a

korábban fogékony organizmusokban. Ez az efflux pumpáknak, vagy a baktériumok által termelt védőfehérjék termelésének köszönhető. A doxiciklin – hosszabb hatástartama miatt – közkedveltebb választás a *Streptococcus suis* fertőzés terápiájában [31].

2018 és 2021 között Magyarországon végzett *S. suis* izolátumok antibiotikum érzékenység vizsgálata során a doxiciklin MIC<sub>50</sub>-értéke 8 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-értéke 32 µg/ml volt, ezzel nagyobbak mutatkoztak a korábbiakhoz képest, ami 16 µg/ml volt [22, 29].

### 3.5.6 Tilmikozin és tulatromicin

A makrolidokat az aminocsoportjaik száma alapján több csoportba soroljuk. A tilmikozin a 16-tagú gyűrűs makrolidok közé tartozik, míg a tulatromicin három aminocsoportot hordozó szerkezetének köszönhetően a triamilidek közé sorolható. Hatásmechanizmusukat tekintve fehérjeszintézis gátlók, így spektrumuk az osztódó baktériumokra korlátozódik. A makrolid antibiotikumok immunmoduláló hatásúak, ami előnyös tulajdonságnak számít a légúti fertőzések kezelésében [32].

A makrolidokkal szembeni rezisztencia egyre nagyobb problémát okoz az állatgyógyászatban [16]. A Gram-pozitív organizmusok makrolidokkal szembeni rezisztenciája a riboszomális szerkezet megváltozásának (célhely metilációja vagy mutációja) és az antibiotikum affinitás elvesztésének az eredménye [32].

2018 és 2021 között Magyarországon végzett *S. suis* izolátumok antibiotikum érzékenység vizsgálata során a tilmikozin MIC<sub>50</sub>-értéke 8 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-értéke 128 µg/ml, a tulatromicin MIC<sub>50</sub>-értéke pedig 2 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-értéke 128 µg/ml volt, ami megegyezik a korábban közölt adatokkal [22, 24–30].

### 3.5.7 Linkomicin

A linkózamidok közé sorolható linkomicin hatásspektruma viszonylag szűk az aerob kórokozók ellen, ugyanakkor hatékonyan gátolja a Gram-pozitív kokkuszos szaporodását. Azok a makrolid-rezisztens baktériumok, amelyek eleinte még érzékenyek a linkózamidokra, a makrolidokkal való találkozást követően gyorsan rezisztenciát fejlesztenek ki a linkózamidokkal szemben is. [33].

2018 és 2021 között Magyarországon végzett *S. suis* izolátumok antibiotikum érzékenység vizsgálata során a linkomicin MIC<sub>50</sub>-értéke 32 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-értéke 128 µg/ml volt, ami megegyezik a korábban közölt adatokkal [22, 24–30].

### 3.5.8 Tiamulin

A tiamulin a pleuromutilin félszintetikus származéka, amely hatékony Gram-pozitív baktériumok, *Mycoplasma* spp. és anaerob baktériumok ellen is. Az állatgyógyászatban leginkább *Brachyspira hyodysenteriae* okozta sertés dizentéria esetén, illetve sertések *Actinobacillus pleuropneumoniae* és *Mycoplasma hyopneumoniae* okozta tüdőgyulladásban használják [34].

2018 és 2021 között Magyarországon végzett *S. suis* izolátumok antibiotikum érzékenységi vizsgálata során a tiamulin MIC<sub>50</sub>-értéke 16 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-értéke 128 µg/ml volt, ezzel nagyobbak mutatkoztak a korábbi 16 µg/ml és 32 µg/ml-es adatokhoz képest [22, 27, 29].

### 3.5.9 Flórfenikol

A flórfenikol egy széles spektrumú, bakteriosztatikus hatású antibiotikum, amelyet Gram-pozitív és Gram-negatív bakteriális fertőzések kezelésére egyaránt alkalmaznak a haszonállatoknál. Előnye a vele egy csoportba tartozó klóramfenikollal szemben, hogy vérképzőszervi rendellenességeket csak nagyobb dózisban okozhat, így élelmiszertermelő állatoknak is biztonságosan adható. A plazmában található fenikolok körülbelül 40-60%-a reverzibilisen kötődik az albuminhoz, a szabad frakció pedig könnyen diffundál szinte minden szövetbe, az agyba és az ízületi folyadékba is, így alkalmazása előnyös a *S. suis* terápiájában [29, 30].

2018 és 2021 között Magyarországon végzett *S. suis* izolátumok antibiotikum érzékenységi vizsgálata során a flórfenikol MIC<sub>50</sub>-értéke 2 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-értéke 8 µg/ml volt, az izolátumok 75,4%-a volt érzékeny az antibiotikumra, ami alacsonyabb, mint a szakirodalomban leírtak, ugyanis korábban 90%-os érzékenység volt jellemző [22, 24–30].

### 3.5.10 Enrofloxacin

Az enrofloxacin egy fluorokinolon, amelyet kizárólag állatgyógyászati használatra fejlesztettek ki. Az enrofloxacin farmakokinetikájára nagy biológiai hasznosulás, valamint az intramuszkuláris, szubkután vagy *per os* adagolás utáni gyors felszívódás jellemző. A gyógyszer széles körben eloszlik a szervezetben, kiváló szöveti penetrációval és hosszú felezési idővel rendelkezik. Az enrofloxacint alacsony toxicitás, széles antibakteriális spektrum és magas baktericid aktivitás jellemzi a főbb patogén baktériumokkal és az intracelluláris kórokozókkal szemben is [37].

2018 és 2021 között Magyarországon végzett *S. suis* izolátumok antibiotikum érzékenység vizsgálata során az enrofloxacin MIC<sub>50</sub>-értéke 0,5 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-értéke 8 µg/ml volt, az izolátumok 82,9%-a volt érzékeny az antibiotikumra, ami alacsonyabb, mint más szakirodalomban leírtak, ugyanis korábban 95%-os érzékenység volt jellemző [24–30]. Az enrofloxacin hatékonysága a hazai izolátumok esetén mérsékelt volt [22].

### 3.5.11 Potenciált szulfonamidok

A potenciált szulfonamidok a szulfonamidok és a diaminopirimidinek kombinációját jelenti. Szinergikus hatásuk miatt ezek a gyógyszerek hatékonyabbak, mint a szulfonamidok önmagukban, emellett alacsony költségük és néhány bakteriális betegségben mutatott relatív hatékonyságuk miatt széles körben használt hatóanyagok. A potenciált szulfonamidokat az állatgyógyászatban a bőr, a húgyutak vagy a légutak rezisztens fertőzéseinek kezelésére használják, azonban az ellenük kialakuló rezisztencia csökkentette a felhasználási lehetőségeket [38].

A trimetoprim-sulfametoxazol esetében korábbi tanulmányok több mint 90%-os érzékenységet írtak le, azonban 2018 és 2021 között Magyarországon végzett *S. suis* izolátumok antibiotikum érzékenységi vizsgálata során a trimetoprim-sulfametoxazol MIC<sub>50</sub>-értéke 16 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-értéke 256 µg/ml volt, ezzel az izolátumok 94,3%-a rezisztensnek bizonyult a potenciált szulfonamidokkal szemben [22, 24, 28, 30].

## 4 Célkitűzések

Kutatásom célja a magyarországi sertésállományokból származó *Streptococcus suis* izolátumok antibiotikum-érzékenységi vizsgálata volt. Ennek érdekében egészséges állatok orrtampon-mintáiból izolált törzseket vizsgáltuk, amelyek Magyarország négy különböző régiójában található sertéstelepekről származnak. A fenotípusos antibiotikum-érzékenységi vizsgálatot 14 antibiotikummal szemben végeztük, 44 db izolátum vonatkozásában, leves mikrohígításos módszerrel. A vizsgálat során meghatároztuk az egyes antibiotikumokra vonatkozó minimális gátló koncentráció (MIC) értékeket, valamint ezek alapján kiszámítottuk a MIC<sub>50</sub>- és MIC<sub>90</sub>-értékeket.

Az eredmények feldolgozása során törekedtünk azok összehasonlítására korábbi hazai és nemzetközi adatokkal annak érdekében, hogy képet kapjunk az antibiotikum-rezisztencia esetleges változásáról és tendenciájáról.

A kutatás hozzájárulhat ahhoz, hogy az állatorvosok megalapozottabban választhassanak hatékony antibiotikumot a *S. suis* okozta megbetegedések kezelésére, ezáltal támogatva a megfelelő antibiotikum-használatot és az antimikrobiális rezisztencia elleni küzdelmet.

## 5 Anyag és módszer

### 5.1 A mérések során felhasznált minták és belőlük izolált baktérium törzsek

A vizsgálathoz összesen négy, Magyarország Dél-Alföld, Dél-Dunántúl és Nyugat-Dunántúl régiójában található sertéstelep állományából gyűjtöttünk mintákat. A mintavétel során klinikailag egészséges, 4, 5 és 6 hetes korú malacok orrüregéből vettünk tamponmintákat. A mintavétel steril, transzport táptalajt tartalmazó, előre sorszámozott mintavevő tamponokkal végeztük, amelyeket óvatosan, néhány centiméter mélyen vezetünk be az állatok orrlyukába, majd enyhe rotáló mozdulatokkal biztosítottuk a tampon nyálkahártya-felülethez történő megfelelő érintkezését. A mintavételt minden esetben a higiéniai előírások betartásával, keresztszennyeződés elkerülésére törekedve hajtottuk végre.

A begyűjtött mintákat az Állatorvostudományi Egyetem Járványtani és Mikrobiológiai Tanszékére szállítottuk további feldolgozás céljából. Az izolátumokat standard mikrobiológiai módszerekkel tenyésztették ki, majd a *Streptococcus suis* törzsek fajsztintú azonosítását MALDI-TOF MS (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization- Time of Flight Mass Spectrometry*) technológia segítségével végezték el. Az izolátumok a felhasználásukig az Állatorvostudományi Egyetem Gyógyszertani és Méregtani Tanszékén, -80 °C-on voltak tárolva.

### 5.2 A MIC-érték vizsgálatának folyamata

A minták feldolgozását követően összesen 44 *Streptococcus suis* izolátumot sikerült kitenyésztetni. Ezt követően a minimális gátló koncentráció (MIC) érték meghatározására került sor, amelyet a CLSI (VET01S) irányelveinek megfelelő, standardizált eljárás alapján végeztünk [39]. A vizsgálatra az Állatorvostudományi Egyetem Gyógyszertani és Méregtani Tanszékének Mikrobiológiai Laboratóriumában került sor. A munkavédelmi előírásoknak megfelelően gumikesztyűt és laboratóriumi köpenyt használtunk.

### 5.2.1 Baktérium törzsek kioltása

A 44 db *Streptococcus suis* izolátum inokulálásához előre 1-től 44-ig megszámozott steril kémcsöveket alkalmaztunk, amelyek mindegyikébe 3 ml, 2% lizált lóvérrel kiegészített kation-adjuvált Mueller-Hinton (CAMHB) levest pipettáztunk. Az izolátumokból steril oltókaccsal vettünk kolóniát, majd a megfelelő kémcsőbe oltottuk. A beoltott csöveket 37 °C-on, termosztátban inkubáltuk, 18-24 órán keresztül.

### 5.2.2 Antibiotikum oldatok készítése, kettes alapú hígítási sor

A méréseink során felhasznált antibiotikumok: penicillin (PEN), amoxicillin (AMX), amoxicillin-klavulánsav (AMKL) 2:1 arányban, ceftiofur (CEFTI), cefkvinom (CEFQ), oxitetraciklin (OTC), doxiciklin (DOX), tilmikozin (TILM), tulatromicin (TUL), linkomicin (LIN), tiamulin (TIA), florfenikol (FLO), enrofloxacin (ENR), trimetoprim-szulfametoxazol (PSA) 1:19 arányban.

Az antibiotikum-oldatok előkészítéséhez a felhasznált antibiotikumokból először egy 1024 µg/ml koncentrációjú törzsoldatot készítettünk, amelyből a kettes alapú hígítási sorhoz egy kiinduló oldatot nyertünk. Ezt követően a törzsoldatot a kívánt hígítási sor legmagasabb koncentrációjának megfelelően tovább hígítottuk. Az így elkészített antibiotikum oldatokat 96-lyukú microplate-ekre pipettáztuk. A hígítást az első oszloptól kiindulva, balról jobbra haladva végeztük, így minden következő lyuk a meghatározott hígítási sornak megfelelő koncentrációt tartalmazta. Az egyes antibiotikumok kettes alapú hígítási sorát az **1. táblázatban** olvasható koncentrációk alapján végeztük.

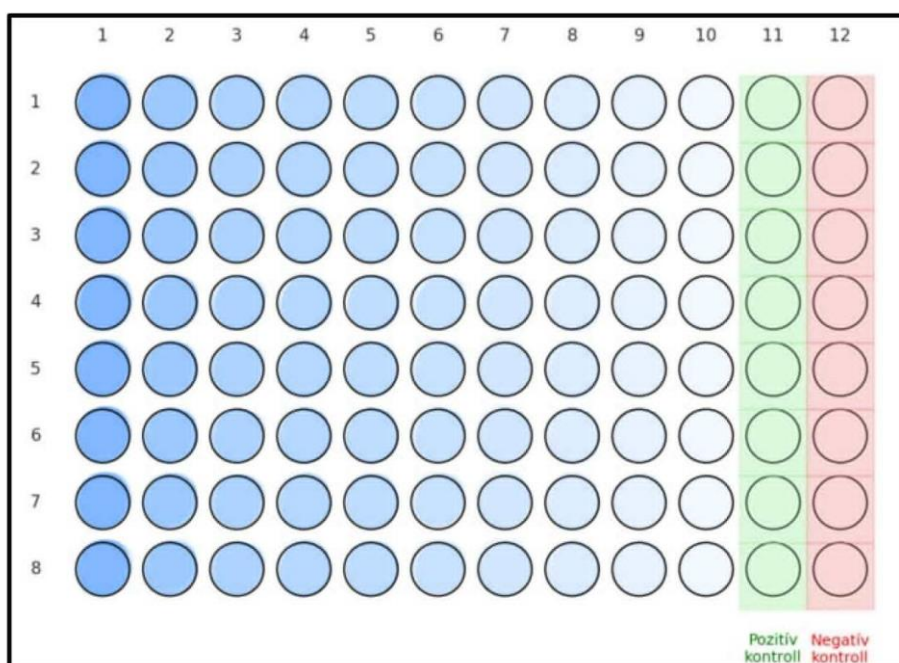
**1. Táblázat:** A felhasznált antibakteriális hatóanyagok kiindulási koncentrációi és a belőlük készített kettes alapú hígítási sor (µg/ml).

Antibakteriális hatóanyagok és kiindulási koncentrációik	Kettes alapú hígítási sor (µg/ml)									
<b>CEFTI, CEFQ, ENR</b> (8 µg/ml)	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015
<b>PEN, AMX, AMKL</b> (32 µg/ml)	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,06
<b>OTC, DOX, TUL, TIA, FLO, PSA</b> (64 µg/ml)	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125
<b>TILM, LIN</b> (128 µg/ml)	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25

### 5.2.3 Microplate-ek és jelölésük

A MIC-értékek meghatározásához 96 lyukú microplate-eket használtunk, amely 8 sort és 12 oszlopot tartalmaz. Az oszlopok 1-10-ig egy adott antibiotikum kettes alapú hígítási sorát jelölték, csökkenő sorrendben. A 11. oszlop pozitív kontrollként szolgált, ezekbe a lyukakba a tápleves mellett csak a vizsgált *Streptococcus suis* törzseket pipettáztuk. A 12. oszlop ezzel szemben negatív kontrollként funkcionált, amelybe kizárólag baktérium mentes táptalajt pipettáztunk. Ez az elrendezés biztosította a mérés belső ellenőrzését és a kapott eredmények megbízhatóságát. A 44 db baktérium izolátum 14 féle antibiotikummal szembeni rezisztencia-vizsgálatához  $14 \times 6$  db microplate elkészítésére volt szükség.

Az antibiotikumokat tartalmazó microplate-ek elkészítése után a baktériumokat tartalmazó lemezek előkészítése következett. Ehhez minden sorba kivétel nélkül 240  $\mu$ l, 2% lizált lóvért tartalmazó CAMHB levest pipettáztunk, majd soronként a különböző baktérium törzsek 10-10  $\mu$ l-ével egészítettük ki. Az így elkészített „baktérium plate”-ekről a szuszpenziót ezután a már előkészített, különböző koncentrációjú antibiotikumokat tartalmazó lemezekre vittük át, így minden baktérium törzs adott sora a neki megfelelő antibiotikum-sorozatnak felelt meg. A pipettázást a 11. oszloptól (pozitív kontroll) kezdtük az alacsonyabb antibiotikum-koncentráció felől a magasabb felé, ezzel elkerülve, hogy a nagyobb koncentrációjú oldat bekerülhessen a hígabb oldatokat tartalmazó lyukakba, ezzel befolyásolva az eredményeket. A microplate elrendezését az **1. ábra** szemlélteti.



1. Ábra A 96 lyukú microplate elrendezése (saját ábra).

#### 5.2.4 Inkubálás és a MIC-értékek leolvasása

A baktérium szuszpenziók hozzáadását követően a lemezek tartalmát 18-24 órán keresztül 37 °C-os termosztátban inkubáltuk. Ez az időtartam elegendőnek bizonyult ahhoz, hogy azok a törzsek, amelyek az adott antibiotikum-koncentráció jelenlétében is képesek növekedni, szemmel látható baktérium telepeket hozzanak létre. A leolvasás során minden sorban vizuálisan értékeltük a baktériumok szaporodását, ami opálos, zavaros formában mutatkozott meg. A MIC-értéknek azt az antibiotikum koncentrációt tekintettük, amely mellett a baktériumok már nem voltak képesek szaporodni.

#### 5.2.5 Eredmények értékelése

A leolvasott adatokat Microsoft Excel 365 táblázatkezelő programban rögzítettük, amelynek sorai az egyes *Streptococcus suis* izolátumokat, oszlopai pedig a 14 vizsgált antibiotikumot jelölték. A cellákban az adott antibiotikumokra és törzsekre meghatározott MIC-értékek szerepeltek. Az adatokból függvények segítségével gyakorisági táblázatot készítettünk, majd meghatároztuk a MIC<sub>50</sub>- és MIC<sub>90</sub>-értékeket. A MIC<sub>50</sub>-érték azt az antibiotikum-koncentrációt jelenti, amellyel a vizsgált baktérium törzsek legalább 50%-ának növekedését gátolni tudjuk. Meghatározásához minden antibiotikum esetében növekvő sorrendbe rendeztük az összes izolátumhoz tartozó MIC-értéket, majd a lista középső értékét rögzítettük. A MIC<sub>90</sub>-érték kiszámítása hasonló módon, az adatok 90. percentilisének meghatározásával történt.

A rezisztencia mértékét az S (érzékeny), I (mérsékelten érzékeny) és R (rezisztens) kategóriák szerint, a CLSI VET01S irányelvben meghatározott határértékek alapján állapítottam meg [39]. A vad típusú és nem vad típusú törzsek elkülönítése az ECOFF (*epidemiological cut-off value*) határértékek figyelembevételével történt, amelyek segítségével azonosítható, hogy az általunk vizsgált izolátumok eltérnek-e a populáció természetes érzékenységi eloszlásától [40].

## 6 Eredmények

A vizsgálat során a 44 db *Streptococcus suis* törzs antibiotikum-érzékenységét értékeltük 14 hatóanyaggal szemben. A továbbiakban az egyes antibiotikumokra vonatkozó eredményeket mutatom be először a MIC<sub>50</sub>- és MIC<sub>90</sub>-értékek összegzésével, majd az adott szerrel szemben tapasztalt rezisztencia mértékének ismertetésével. Az antibiotikum-érzékenységi vizsgálat eredményeit a **2. táblázat** foglalja össze.

**2. Táblázat** A *Streptococcus suis* izolátumok MIC-értékeinek megoszlása, valamint a MIC<sub>50</sub>- és MIC<sub>90</sub>-értékek. A felső sor az egyes hatóanyagokra vizsgált izolátumok számát, az alsó sor a százalékos eloszlását mutatja. A piros vonal azokat a koncentrációkat jelöli, amelyek a CLSI\* ajánlások alapján már rezisztensnek minősülnek az adott hatóanyaggal szemben [39].

Antibakteriális hatóanyagok	Klinikai határérték (µg/ml)	Baktérium törzsek megoszlása (db és %) a hígítási sor szerint (µg/ml)														MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	
		128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.06	0.03	0.015			
Penicillin	≥ 1*			1				3	5	6	1	3	25				0,06	1
				2,3				6,8	11,3	13,6	2,3	6,8	56,8					
Amoxicillin						1		5	3		3		32				0,06	2
						2,3		11,3	6,8			6,8	72,7					
Amoxicillin-klavulánsav								2	5	1	2	2	32				0,06	1
								4,5	11,3	2,3	4,5	4,5	72,7					
Ceftiofur	≥ 8*									1		2	2	6	33		0,015	0,06
										2,3		4,5	4,5	13,6	75			
Cefkvinom												4	7	3	30		0,015	0,06
												9,0	15,9	6,8	68,2			
Oxitetraciklin	≥ 2*		13	7	1		3			2	7	9	2				4	64
			29,5	15,9	2,3		6,8			4,5	15,9	20,5	4,5					
Doxiciklin				15	5			1	2	1			20				0,5	16
				34,1	11,3			2,3	4,5	2,3			45,5					
Tilmikozin		10	2	2	1	4	1	16	8								2	128
		22,7	4,5	4,5	2,3	9,1	2,3	36,4	18,2									
Tulatromicin			3	10	8					3	1	14	5				1	32
			6,8	22,7	18,2					6,8	2,3	31,8	11,3					
Linkomicin		20	1	1		1	11	4	5	1							4	128
		45,5	2,3	2,3		2,3	25	9,1	11,3	2,3								
Tiamulin			7	7	1	7	2	2	7	5	3	3					4	64
			15,9	15,9	2,3	15,9	4,5	4,5	15,9	11,3	6,8	6,8						
Florfenikol	≥ 8*						1	8	23	9	3						1	2
							2,3	18,2	52,2	20,5	6,8							
Enrofloxacin	≥ 2*							1		2	5	16	17	3			0,25	0,5
								2,3		4,5	11,3	36,4	38,6	6,8				
Trimetoprim-sulfametoxazol			9	3	6	6	2						18				4	32
			20,5	6,8	13,6	13,6	4,5						40,9					

## 6.1 A rezisztencia mértékének meghatározása, CLSI határértékek alapján

Azt, hogy egy izolátum rezisztensnek minősült-e az adott hatóanyaggal szemben a CLSI VET01S irányelvekben megadott határértékek (*clinical breakpoints*) alapján határoztuk meg [39]. Fontos azonban megjegyezni, hogy nem minden vizsgált antibiotikum esetében áll rendelkezésre határérték, ezért ezeknél a hatóanyagoknál csupán a MIC-értékek kerültek meghatározásra. A rendelkezésre álló határértékek alapján elvégeztük a *S. suis* izolátumok érzékenységi besorolását, amelyet a **3. táblázatban** rögzítettünk. A táblázatban feltüntettük, hogy az egyes hatóanyagokra az izolátumok hány százaléka minősült érzékenynek, mérsékelten érzékenynek és rezisztensnek.

**3. Táblázat** A *S. suis* izolátumok érzékenység szerinti besorolása a CLSI által meghatározott határértékek alapján [39].

Antimikrobiális hatóanyagok	Érzékeny (%)	Mérsékelten érzékeny (%)	Rezisztens (%)
<b>Penicillin</b>	65,9	13,6	20,4
<b>Amoxicillin</b>	79,5	6,8	13,6
<b>Ceftiofur</b>	100,0	0,0	0,0
<b>Oxitetraciklin</b>	40,9	4,5	54,5
<b>Flórfenikol</b>	97,7	2,3	0,0
<b>Enrofloxacin</b>	93,2	4,5	2,3

## 6.2 Nem vad típusú törzsek detektálása ECOFF határértékek alapján

Az ECOFF (*epidemiological cut-off value*) olyan határérték, amely egy adott antibiotikumra meghatározott MIC-eloszlás alapján különíti el a vad típusú törzseket a szerzett rezisztenciával rendelkező izolátumoktól (nem vad típusú törzsek). Az eredmények kiértékelése közben a *S. suis* törzsekre és az általunk vizsgált antibiotikumokra meghatározott ECOFF-értékeket összegyűjtöttük és a **4. táblázatban** foglaltuk össze. Az áttekintés alapján láthatjuk, hogy a törzsek hány százaléka esetén jelentkezhet rezisztencia az antibiotikumokkal szemben, a vizsgált populációban.

#### 4. Táblázat A rezisztens *S. suis* törzsek százalékos aránya az ECOFF-értékek alapján.[40]

Antibakteriális hatóanyagok	ECOFF ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rezisztencia (%)
Flórfenikol	4	2,3
Oxitetraciklin	4	54,5
Trimetoprim-szulfametoxazol	0,25	59,1

### 6.3 Penicillin

A penicillin hatóanyag esetében a *S. suis* izolátumokra meghatározott MIC<sub>50</sub>-érték 0,06  $\mu\text{g/ml}$ , a MIC<sub>90</sub>-érték pedig 1  $\mu\text{g/ml}$  volt. A CLSI VET01S szabvány által meghatározott határértékek alapján a törzsek 65,9%-a volt érzékeny a penicillinnel szemben, 13,6%-a mérsékelt érzékenységgű és 20,4%-a pedig rezisztensnek mutatkozott.

### 6.4 Amoxicillin és amoxicillin-klavulánsav

Az amoxicillinre, mint szélesített spektrumú penicillinre nézve a *S. suis* izolátumok esetén a kapott MIC<sub>50</sub>-érték 0,06  $\mu\text{g/ml}$ , a MIC<sub>90</sub>-érték 2  $\mu\text{g/ml}$  lett. Ezen adatok alapján a baktériumok 79,5%-a érzékeny volt amoxicillinnel szemben, 6,8%-a közepes érzékenységgűnek, 13,6%-a pedig rezisztensnek mutatkozott.

Az amoxicillin klavulánsav kombináció esetén a MIC<sub>50</sub>-érték 0,06  $\mu\text{g/ml}$ , a MIC<sub>90</sub>-érték pedig 1  $\mu\text{g/ml}$  volt, így a  $\beta$ -laktamáz-gátló komponenssel kiegészített hatóanyag hatásosabbnak bizonyult a *S. suis* törzsekkel szemben.

### 6.5 Ceftiofur és cefkvinom

A cefalosporinok csoportján belül a 3. generációs ceftiofurt és a 4. generációs cefkvinomot vizsgáltuk. A kapott eredmények jól szemléltetik, hogy esetükben nem áll fenn rezisztencia. A ceftiofur-ra meghatározott határértékek alapján az általunk vizsgált baktérium törzsek 100%-a érzékeny volt a hatóanyaggal szemben. Mindkét hatóanyag esetében a MIC<sub>50</sub>-érték 0,015  $\mu\text{g/ml}$  a MIC<sub>90</sub>-érték pedig 0,06  $\mu\text{g/ml}$  volt.

### 6.6 Oxitetraciklin

Az oxitetraciklin hatóanyag esetében a *S. suis* izolátumokra meghatározott MIC<sub>50</sub>-érték 4  $\mu\text{g/ml}$ , a MIC<sub>90</sub>-érték 64  $\mu\text{g/ml}$  volt. A CLSI által meghatározott határértékek alapján oxitetraciklinnel szemben az általunk vizsgált izolátumok csupán 40,9%-a volt érzékeny. A baktériumok 4,5%-a mérsékelt érzékenységgű, 54,5%-a pedig rezisztens volt.

A rezisztencia mértéke megegyezett az ECOFF határértékek alapján meghatározott adatokkal, a vad típusú törzsek aránya 45,5%, a nem vad típusú törzseké pedig 54,5% volt.

## 6.7 Doxiciklin

A doxiciklin esetén kapott értékek kissé kedvezőbben alakultak az oxitetraciklin hatóanyaggal szemben kapott eredményekhez képest. A MIC<sub>50</sub>-érték 0,15 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-érték pedig 16 µg/ml volt.

## 6.8 Makrolid antibiotikumok

Ezen hatóanyag csoporton belül a tilmikozin és a tularomicin hatóanyagokat vizsgáltuk. A tilmikozin esetén a MIC<sub>50</sub>-érték 2 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-érték pedig 128 µg/ml volt. Ezek az értékek meglehetősen nagyobbak bizonyultak a tularomicin hatóanyag esetében kapott eredményekhez képest. A tularomicin esetében a MIC<sub>50</sub>-érték 1 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-érték 32 µg/ml volt.

## 6.9 Linkomicin

A linkomicin esetében a MIC<sub>50</sub>-érték 4 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-érték 128 µg/ml volt. A kapott eredmények a linkomicinnel szembeni széles körű rezisztenciára utalnak.

## 6.10 Tiamulin

A pleuromutilinek csoportjába tartozó tiamulin esetében meglehetősen magas értékeket kaptunk, a MIC<sub>50</sub>-érték 4 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-érték 64 µg/ml volt.

## 6.11 Florfenikol

A florfenikol esetében a MIC<sub>50</sub>-érték 1 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-érték 2 µg/ml volt. A *S. suis* izolátumok többsége érzékenynek bizonyult a hatóanyaggal szemben, csupán egyetlen általunk vizsgált törzsnél jelentkezett rezisztencia (2,3%). A rezisztencia mértéke megegyezett az ECOFF-határérték alapján meghatározott rezisztens törzsek számával.

## 6.12 Enrofloxacin

A fluorokinolonok második generációjába sorolható enrofloxacin esetén a MIC<sub>50</sub>-érték 0,25 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-érték 0,5 µg/ml volt. A meghatározott határértékek alapján a *S. suis* izolátumok 93,2%-a érzékeny volt a hatóanyaggal szemben, míg 4,5%-uk mérsékelt érzékenységűnek, 2,3%-uk pedig rezisztensnek mutatkozott.

### **6.13 Potenciált szulfonamid**

Ebből a hatóanyag csoportból a trimetoprim-szulfametoxazol hatóanyagot vizsgáltuk, amely esetén a MIC<sub>50</sub>-érték 4 µg/ml, a MIC<sub>90</sub>-érték 32 µg/ml volt. A meghatározott ECOFF-érték (0,25 µg/ml) alapján az általunk vizsgált *S. suis* izolátumok 59,1%-a minősült nem vad típusú törzsnek.

## 7 Következtetések

A fenotípusos antibiotikum-érzékenység vizsgálat elvégzése után eredményeink szerint a ceftiofur bizonyult a leghatékonyabb hatóanyagának a *Streptococcus suis* terápiájában, ugyanis az összes vizsgált törzs érzékeny volt. Ezt követte hatékonyságban az enrofloxacin, florfenikol, valamint a többi  $\beta$ -laktám antibiotikum (amoxicillin, amoxicillin-klavulánsav, cefkvinom). Ezzel szemben az oxitettraciklin, doxiciklin és a trimetoprim-szulfametoxazol használata esetén magas rezisztencia arányt mértünk (54,5%-59,1%). A makrolidok (tilmikozin és tulatromicin), a linkomicin és a tiamulin MIC-eloszlása is kedvezőtlen volt, amiből arra következtethetünk, hogy ezen hatóanyagok mérsékelten hatékonyak a hazai izolátumok esetén.

Az alábbiakban az **5. táblázat** alapján hatóanyagokként vetem össze a saját eredményeimet korábban végzett magyar, svájci és thaiföldi vizsgálatokkal, kiemelve az egyezéseket és eltéréseket, valamint ezeknek lehetséges magyarázatát [22, 41, 42].

**5. Táblázat** A *Streptococcus suis* izolátumok antibiotikum-érzékenységének összehasonlítása saját és korábbi szakirodalmi adatok alapján. Az „R” betű a rezisztencia százalékos arányát mutatja.

Antibiotikum	Magyarország 2023-2024 (saját eredmények)			Magyarország 2018-2021			Thaiföld 2018-2020			Svájc 2019-2022		
	MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/ml)	R (%)	MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/ml)	R (%)	MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/ml)	R (%)	MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/ml)	R (%)
<b>PEN</b>	0,06	1	20,4				1	8	53,7	0,06	0,06	
<b>AMX</b>	0,06	2	13,6	0,06	4		0,25	16	32,1	0,03	0,03	
<b>AMKL</b>	0,06	1					2	8	1,6	1	1	
<b>CEFTI</b>	0,015	0,06	0,0	0,03	1	0,0	0,25	8	12,6	0,125	0,125	
<b>CEFQ</b>	0,015	0,06										
<b>OTC</b>	4	64	54,5				>8	>8	96,3	4	>8	80,7
<b>DOX</b>	0,5	16		8	32							
<b>TILM</b>	2	128		8	128		>64	>64	98,0	8	>16	
<b>TUL</b>	1	32								1	>64	
<b>LIN</b>	4	128		32	128							
<b>TIAM</b>	4	64		16	128		>32	>32	79,3	2	16	
<b>FLO</b>	1	2	0,0	2	8	24,6	4	8	50,4	2	2	
<b>ENR</b>	0,25	0,5	2,3	0,5	8	17,1	2	2	54,9	0,25	0,5	
<b>PSA</b>	4	32	59,1	16	256	94,3	2	4	64,6	0,25	2	

## 7.1 Ceftiofur

A saját eredményeink szerint a ceftiofur minden vizsgált törzs esetén érzékeny volt, vagyis kiváló hatékonyságot igazolt. Habár a magyar tanulmányban (Somogyi és mtsai., 2023) a ceftiofur MIC-értékei valamennyivel magasabbnak bizonyultak az általunk mért adatokhoz képest (MIC<sub>50</sub>-érték 0,03 µg/ml, MIC<sub>90</sub>-érték 1 µg/ml), a szerzők szintén a leghatékonyabb hatóanyagként minősítették a *S. suis* terápiájában. Ceftiofurral szembeni rezisztenciát sem a saját vizsgálatunkban, sem a korábbi hazai kutatásban nem azonosítottak.

A svájci tanulmányban (Scherrer és mtsai., 2024) ezen hatóanyag esetén a MIC-értékek hasonlóan alacsonynak mutatkoztak, azonban a thai vizsgálatban (Lunha és mtsai., 2022) a MIC-értékek jelentősen magasabbak voltak (MIC<sub>50</sub>-érték 0,25 µg/ml, MIC<sub>90</sub>-érték 8 µg/ml), mint az általunk mért adatok, valamint a törzsek 12,6%-a rezisztensnek bizonyult.

Ezek az adatok együttesen megerősítik, hogy a ceftiofur megbízható és tartós hatékonyságra alkalmas szer lehet a *S. suis* fertőzések kezelésében.

## 7.2 Egyéb β-laktám antibiotikumok

Az általunk kapott eredményekhez hasonlóan a hazai vizsgálat (Somogyi és mtsai., 2023) is a β-laktámok jó hatékonyságát írja le. Az amoxicillin MIC-értékei a saját eredményeinkhez hasonlóan alacsonyak voltak (MIC<sub>50</sub>-érték 0,06 µg/ml, MIC<sub>90</sub>-érték 4 µg/ml), ugyanakkor penicillin esetén kisebb rezisztencia-arányt figyeltek meg, mint az általunk mért 13,6%.

A svájci adat (Scherrer és mtsai., 2024) szintén alacsony MIC-értékeket és kedvező érzékenységet mutat a β-laktámok esetén, tehát ezek a szerek Európában továbbra is megbízható választásnak tűnnek.

Ezzel szemben a thaiföldi vizsgálat (Lunha és mtsai., 2022) emelkedett MIC-értékeket és növekvő penicillin-rezisztenciát mutatott, ami feltehetően a hatóanyagok széles körű és gyakori alkalmazásának következménye.

Összességében, a nemzetközi adatokat is figyelembe véve megállapítható, hogy a β-laktámok általában hatékonyak a *S. suis* fertőzések kezelésében, de a penicillin-rezisztencia előfordulása miatt a terápiás döntést minden esetben célszerű az érzékenységi vizsgálatok eredményeire alapozni.

### 7.3 Tetraciklinek

A tetraciklinek csoportjába tartozó hatóanyagokat (oxitetraciklin, doxiciklin) vizsgálva eredményeink alapján magas rezisztencia (54,5-59,1%) mutatkozott. A külföldi tanulmányok szintén magas arányú rezisztenciáról számoltak be. Svájcban (Scherrer és mtsai., 2024) a vizsgált izolátumok 80,7%-át, Thaiföldön (Lunha és mtsai., 2022) pedig 96,3%-át nyilvánították rezisztensnek a hatóanyagokkal szemben. Habár a magyar vizsgálatokban (Somogyi és mtsai., 2023) nem áll rendelkezésünkre adat a szerek hatékonyságáról, a tanulmányban gyakran szerepel leírva a tetraciklinek rezisztencia miatti korlátozott alkalmazhatósága.

Ezen adatok alátámasztják, hogy a tetraciklinekkel szemben kialakult magas rezisztencia nem csupán hazai, hanem nemzetközi jelenség. Használatuk a *S. suis* elleni terápiában kockázatos lehet és csak akkor javasolható, ha azt érzékenységi vizsgálat támasztja alá.

### 7.4 Makrolidok

Kutatásunkban a tilmikozin és tularomicin hatóanyagok MIC-értékei kedvezőtlen eloszlást mutattak, ami korlátozott hatékonyságra utal. Eredményeink ugyanakkor a külföldi tanulmányok adataihoz képest kedvezőbbnek bizonyultak. Thaiföldön a tilmikozin hatóanyaggal szemben 98%-os rezisztenciát írtak le (Lunha és mtsai., 2022). A korábbi magyar vizsgálatok (Somogyi és mtsai., 2023) szintén megállapították, hogy a makrolidokkal szembeni rezisztencia gyakori, így sok esetben nem ajánlott első választásként ezen hatóanyagok használata.

Összességében a makrolidok hatékonysága *S. suis* fertőzés kezelésében bizonytalannak tekinthető, különösen azokban a régiókban, ahol ezen szerek korábban széles körben használatosak voltak.

### 7.5 Linkomicin és tiamulin

Kutatásunkban ezek a hatóanyagok szintén kedvezőtlen MIC-értékeket mutattak, ami arra utal, hogy érzékenységük korlátozott lehet bizonyos *S. suis* törzsekkel szemben. A szakirodalomban e hatóanyagokkal kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre, illetve nem minden esetben közölnek részletes eredményeket, azonban ahol ilyen információk elérhetők, azok többnyire kedvezőtlen hatékonyságot mutatnak. [22, 42]

Ezek alapján a két antibiotikum alkalmazása nem minden esetben tekinthető megbízhatónak, ezért használatuk előtt mindenképpen javasolt az érzékenységi vizsgálat elvégzése.

## 7.6 Florfenikol

Eredményeink alapján a florfenikol esetében >90%-os érzékenységet tapasztaltunk, ami azt jelzi, hogy ez a hatóanyag megbízható a vizsgált *S. suis* törzsekkel szemben. A Somogyi és mtsai. (2023) által közölt magyar vizsgálatban hasonlóan magas érzékenységi arányt írtak le. A svájci és thairföldi tanulmányokban ugyan nem minden esetben szerepelnek florfenikolra vonatkozó részletes adatok, de a MIC-értékek alapján (2-8 µg/ml) az eredmények kedvezőnek bizonyultak.

Összességében a florfenikol hatékonysága jól korrelál az irodalmi adatokkal és továbbra is megfelelő választás lehet a *S. suis* fertőzések kezelésében.

## 7.7 Enrofloxacin

Kutatásunkban az enrofloxacin esetében a vizsgált izolátumok mindössze 2,3%-a bizonyult rezisztensnek, azonban a korábbi hazai vizsgálat (Somogyi és mtsai., 2023) a rezisztencia arányát 17,1%-ra becsülte.

A thairföldi nagyobb mintaszámú vizsgálata azonban több rezisztens izolátumot talált, ami arra utal, hogy bizonyos régiókban az enrofloxacin-rezisztencia kialakulása reális kockázat.

## 7.8 Potenciált szulfonamid

A trimetoprim-szulfametoxazol hatóanyag esetében a hazai és a külföldi eredmények hasonló tendenciát mutatnak. Vizsgálatunk során a *S. suis* izolátumok 59,1%-a bizonyult rezisztensnek a hatóanyaggal szemben, ami ugyan magas arány, de kedvezőbb a korábbi hazai vizsgálatban (Somogyi és mtsai., 2023) közölt 94,3%-os rezisztenciához képest.

A thairföldi tanulmány szintén magas MIC-értékeket és 64,6%-os rezisztencia-arányt mutatott (Lunha és mtsai., 2022).

Összességében a nemzetközi és a hazai eredmények egyhangúan arra utalnak, hogy a trimetoprim-szulfametoxazol hatékonysága egyre inkább korlátozott a *S. suis* fertőzések kezelésében az ellene kialakult rezisztencia miatt.

## 7.9 Konklúzió

Vizsgálati eredményeink és az irodalmi adatok összehasonlítása alapján a *S. suis* fertőzések kezelésében elsőként választandó hatóanyagcsoportnak a  $\beta$ -laktám antibiotikumok tekinthetők. Közülük a penicillin továbbra is hatékonyan alkalmazható a legtöbb törzs ellen. Egyes esetekben megfigyelhető mérsékelt érzékenység a penicillinnel szemben, ilyenkor az amoxicillin-klavulánsav kombináció hatékonyan alkalmazható.

A ceftiofur mutatta a legkiválóbb hatékonyságot az általunk vizsgált hatóanyagok közül, így a  $\beta$ -laktám antibiotikumokra kevésbé érzékeny törzsek ellen sikerrel alkalmazható. A fluorokinolonok (enrofloxacin) és a florfenikol szintén hatékony kezelési lehetőséget jelenthetnek, azonban alkalmazásukat minden esetben körültekintően, a rezisztencia kialakulásának kockázatát mérlegelve szükséges megfontolni.

Ezen hatóanyagokkal szemben a tetraciklinek (oxitetraciklin, doxiciklin) és a szulfametoxazol-trimetoprim kombináció alkalmazása a magas rezisztencia arány miatt nem javasolt. Hasonlóképpen a makrolidok, a linkomicin és a tiamulin hatékonysága is korlátozottnak bizonyult, mivel a vizsgálatokban ezeknél a hatóanyagoknál kedvezőtlen MIC-értékeket tapasztaltunk.

Kutatásom egyik célja az volt, hogy elősegítsem az állatorvosok tudatosabb és felelősegteljesebb antibiotikum-választását. Ennek érdekében javasolt, hogy a terápiás döntéseket minden esetben előzze meg érzékenységi vizsgálat, különösen olyan hatóanyagok esetén, amelyekkel szemben korábban már rezisztenciát mutattak ki.

## 8 Összefoglaló

A *Streptococcus suis* egy világszerte jelentős gazdasági veszteségeket okozó sertéspatogén, amely zoonóziként emberi megbetegedést is okozhat. A kórokozók elleni terápia alapját az antibiotikumok jelentik, azonban a rezisztencia fokozódó terjedése miatt elengedhetetlen a rendszeres érzékenységi vizsgálatok elvégzése. Kutatásunk célja a magyarországi sertésállományokból származó *S. suis* izolátumok antibiotikumérzékenységi vizsgálata volt.

Vizsgálatainkat 44, egészséges sertések orrtampon-mintáiból izolált *S. suis* törzsön végeztük. A fenotípusos antibiotikum-érzékenységet leveshígítós módszerrel, 14 különböző hatóanyag esetében határoztuk meg, az EUCAST és a CLSI ajánlásai alapján. Továbbá meghatároztuk a minimális gátló koncentráció (MIC) értékeket, és meghatároztuk a MIC<sub>50</sub>- és MIC<sub>90</sub>-értékeket.

Eredményeink alapján a  $\beta$ -laktám antibiotikumok (penicillin, amoxicillin, amoxicillin-klavulánsav, ceftiofur, cefkvinom) többsége hatékonynak bizonyult, bár a penicillin esetében a törzsek 20,4%-a esetén rezisztenciát figyeltünk meg. Az enrofloxacin és a florfenikol hatóanyagok szintén magas (>90%) érzékenységi arányt mutattak. Ezzel szemben a tetraciklinek (oxitetraciklin, doxiciklin) és a potenciált szulfonamid (trimetoprim-sulfametoxazol) hatóanyagok esetében kifejezett rezisztenciát tapasztaltunk (54,5-59,1%). A makrolidok (tilmikozin, tulatromicin), a linkomicin és a tiamulin szintén kedvezőtlen MIC-értékeket mutattak, ami a hatóanyagok korlátozott hatékonyságára utal.

Vizsgálataink rámutattak arra, hogy a *S. suis* terápiájában a leghatékonyabb választásnak a ceftiofur bizonyult. A tetraciklinek és a potenciált szulfonamidok használata a velük szemben kialakult magas rezisztencia miatt elkerülendő. Kutatásunk hozzájárulhat a felelősségteljesebb antibiotikum-választáshoz és az antimikrobiális rezisztencia elleni küzdelemhez.

## 9 Summary

*Streptococcus suis* is a globally significant swine pathogen that can also be transmitted to humans as a zoonosis. Antibiotics play a crucial role in therapy, however, due to the increasing prevalence of resistance, regular susceptibility testing is essential. The aim of our study was to map the antimicrobial resistance status of *S. suis* isolates originating from Hungarian pig herds.

A total of 44 *S. suis* strains isolated from nasal swabs of clinically healthy swine were examined. Phenotypic antimicrobial susceptibility testing was performed using broth microdilution against 14 different agents, following the EUCAST and the CLSI guidelines. Minimum inhibitory concentrations (MIC) were determined and MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values were also calculated.

Our results showed that most  $\beta$ -lactam antibiotics (penicillin, amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ceftiofur, cefquinome) proves effective, although 20,4% resistance was observed to penicillin. High susceptibility rates (>90%) were also detected for enrofloxacin and florfenicol. In contrast, tetracyclines (oxytetracycline, doxycycline) and the potentiated sulfonamide trimethoprim-sulfamethoxazole showed high resistance levels (54,5-59,1%). Macrolides (tilmicosin, tulathromycin), lincomycin and tiamulin also showed unfavorable MIC values, indicating limited effectiveness.

Overall, ceftiofur proved to be the most effective option in the therapy of *S. suis*. Tetracyclines and potentiated sulfonamides should be avoided due to the high resistance rates. Our research can contribute to more responsible antibiotic choices and the fight against antimicrobial resistance.

## 10 Irodalomjegyzék

1. Collignon PJ, McEwen SA (2019) One Health—Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. *Tropical Medicine and Infectious Disease* 4:22. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010022>
2. Abate TA, Birhanu AG (2025) Antibiotic Use in Livestock and Environmental Antibiotic Resistance: A Narrative Review. *Environ Health Insights* 19:11786302251357775. <https://doi.org/10.1177/11786302251357775>
3. More SJ, McCoy F, McAloon CI (2022) The new Veterinary Medicines Regulation: rising to the challenge. *Ir Vet J* 75:2. <https://doi.org/10.1186/s13620-022-00209-6>
4. Mackie RI, Koike S, Krapac I, Chee-Sanford J, Maxwell S, Aminov RI (2006) Tetracycline residues and tetracycline resistance genes in groundwater impacted by swine production facilities. *Anim Biotechnol* 17:157–176. <https://doi.org/10.1080/10495390600956953>
5. Bava R, Castagna F, Lupia C, Poerio G, Liguori G, Lombardi R, Naturale MD, Mercuri C, Bulotta RM, Britti D, Palma E (2024) Antimicrobial Resistance in Livestock: A Serious Threat to Public Health. *Antibiotics (Basel)* 13:551. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13060551>
6. Harbottle H, Thakur S, Zhao S, White DG (2006) Genetics of antimicrobial resistance. *Anim Biotechnol* 17:111–124. <https://doi.org/10.1080/10495390600957092>
7. Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches - Google Könyvek. [https://books.google.hu/books?hl=hu&lr=&id=bvEQCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=related:YW2wgTgxNFMJ:scholar.google.com/&ots=RSFpTN-QoL&sig=dfNpolk1DdQN11XgiWxYZiSXiW8&redir\\_esc=y#v=twopage&q&f=true](https://books.google.hu/books?hl=hu&lr=&id=bvEQCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=related:YW2wgTgxNFMJ:scholar.google.com/&ots=RSFpTN-QoL&sig=dfNpolk1DdQN11XgiWxYZiSXiW8&redir_esc=y#v=twopage&q&f=true). Accessed 26 Aug 2025
8. Sun D (2018) Pull in and Push Out: Mechanisms of Horizontal Gene Transfer in Bacteria. *Front Microbiol* 9:. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02154>
9. Li B, Qiu Y, Song Y, Lin H, Yin H (2019) Dissecting horizontal and vertical gene transfer of antibiotic resistance plasmid in bacterial community using microfluidics. *Environ Int* 131:105007. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105007>
10. Magréault S, Jauréguy F, Carbonnelle E, Zahar J-R (2022) When and How to Use MIC in Clinical Practice? *Antibiotics* 11:1748. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121748>

11. Lun Z-R, Wang Q-P, Chen X-G, Li A-X, Zhu X-Q (2007) Streptococcus suis: an emerging zoonotic pathogen. *The Lancet Infectious Diseases* 7:201–209. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70001-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70001-4)
12. Segura M (2020) Streptococcus suis Research: Progress and Challenges. *Pathogens* 9:707. <https://doi.org/10.3390/pathogens9090707>
13. Dutkiewicz J, Zając V, Sroka J, Wasiński B, Cisak E, Sawczyn A, Kloc A, Wójcik-Fatla A (2018) Streptococcus suis: a re-emerging pathogen associated with occupational exposure to pigs or pork products. Part II - Pathogenesis. *Ann Agric Environ Med* 25:186–203. <https://doi.org/10.26444/aaem/85651>
14. Reams RY, Glickman LT, Harrington DD, Thacker HL, Bowersock TL (1994) Streptococci Suis Infection in Swine: A Retrospective Study of 256 Cases. Part II. Clinical Signs, Gross and Microscopic Lesions, and Coexisting Microorganisms. *J VET Diagn Invest* 6:326–334. <https://doi.org/10.1177/104063879400600308>
15. Tram G, Jennings MP, Blackall PJ, Atack JM (2021) *Streptococcus suis* pathogenesis—A diverse array of virulence factors for a zoonotic lifestyle. In: Poole RK, Kelly DJ (eds) *Advances in Microbial Physiology*. Academic Press, pp 217–257
16. Uruén C, García C, Fraile L, Tommassen J, Arenas J (2022) How Streptococcus suis escapes antibiotic treatments. *Vet Res* 53:91. <https://doi.org/10.1186/s13567-022-01111-3>
17. Lv R, Zhang W, Sun Z, Si X, Dong H, Liu X (2025) Current prevalence and therapeutic strategies for porcine Streptococcus suis in China. *Applied and Environmental Microbiology* 91:e02160-24. <https://doi.org/10.1128/aem.02160-24>
18. De Briyne N, Atkinson J, Borriello SP, Pokludová L (2014) Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. *Veterinary Record* 175:325–325. <https://doi.org/10.1136/vr.102462>
19. Lunha K, Chumpol W, Samngannim S, Jiemsup S, Assavacheep P, Yongkiettrakul S (2022) Antimicrobial Susceptibility of Streptococcus suis Isolated from Diseased Pigs in Thailand, 2018–2020. *Antibiotics* (Basel) 11:410. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030410>
20. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Frimodt-Møller N, Muller AE, Paccaud J-P, Mouton JW (2020) Oral amoxicillin and amoxicillin–clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clinical Microbiology and Infection* 26:871–879. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.028>
21. Ákos DJ Az amoxicillin-klavulánsav kombináció összehasonlító farmakokinetikája brojlerek sorkében és pulykában, valamint baktérium-érzékenységi és stabilitási vizsgálata PhD-értekezés
22. Somogyi Z, Mag P, Simon R, Kerek Á, Makrai L, Biksi I, Jerzsele Á (2023) Susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* and

- Streptococcus suis* Isolated from Pigs in Hungary between 2018 and 2021. *Antibiotics* (Basel) 12:1298. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081298>
23. Hornish RE, Kotarski SF (2002) Cephalosporins in veterinary medicine - ceftiofur use in food animals. *Curr Top Med Chem* 2:717–731. <https://doi.org/10.2174/1568026023393679>
24. Antibiotic resistance in porcine pathogenic bacteria and relation to antibiotic usage | BMC Veterinary Research | Full Text. <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-019-2162-8>. Accessed 3 Oct 2025
25. Portis E, Lindeman C, Johansen L, Stoltman G (2013) Antimicrobial susceptibility of porcine *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, and *Actinobacillus pleuropneumoniae* from the United States and Canada, 2001 to 2010. *Journal of Swine Health and Production* 21:30–41
26. Sweeney MT, Lindeman C, Johansen L, Mullins L, Murray R, Senn MK, Bade D, Machin C, Kotarski SF, Tiwari R, Watts JL (2017) Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, and *Bordetella bronchiseptica* isolated from pigs in the United States and Canada, 2011 to 2015. *Journal of Swine Health and Production* 25:106–120
27. El Garch F, de Jong A, Simjee S, Moyaert H, Klein U, Ludwig C, Marion H, Haag-Diergarten S, Richard-Mazet A, Thomas V, Siegwart E (2016) Monitoring of antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe, 2009-2012: VetPath results. *Vet Microbiol* 194:11–22. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.04.009>
28. Monitoring of antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* in the Netherlands, 2013–2015 - ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378113516300670?via%3Dihub>. Accessed 3 Oct 2025
29. Hernandez-Garcia J, Wang J, Restif O, Holmes MA, Mather AE, Weinert LA, Wileman TM, Thomson JR, Langford PR, Wren BW, Rycroft A, Maskell DJ, Tucker AW, BRADPIT Consortium (2017) Patterns of antimicrobial resistance in *Streptococcus suis* isolates from pigs with or without streptococcal disease in England between 2009 and 2014. *Vet Microbiol* 207:117–124. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.06.002>
30. Wisselink HJ, Veldman KT, Van den Eede C, Salmon SA, Mevius DJ (2006) Quantitative susceptibility of *Streptococcus suis* strains isolated from diseased pigs in seven European countries to antimicrobial agents licensed in veterinary medicine. *Vet Microbiol* 113:73–82. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.10.035>

31. Tetracyclines Use in Animals - Pharmacology. In: MSD Veterinary Manual. <https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/antibacterial-agents/tetracyclines-use-in-animals>. Accessed 25 Aug 2025
32. Macrolide Use in Animals - Pharmacology. In: MSD Veterinary Manual. <https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/antibacterial-agents/macrolide-use-in-animals>. Accessed 26 Aug 2025
33. Lincosamides Use in Animals - Pharmacology. In: MSD Veterinary Manual. <https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/antibacterial-agents/lincosamides-use-in-animals>. Accessed 26 Aug 2025
34. Tiamulin Fumarate Use in Animals - Pharmacology. In: MSD Veterinary Manual. <https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/antibacterial-agents/tiamulin-fumarate-use-in-animals>. Accessed 26 Aug 2025
35. Phenicol Use in Animals - Pharmacology. In: MSD Veterinary Manual. <https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/antibacterial-agents/phenicol-use-in-animals>. Accessed 25 Aug 2025
36. Trif E, Cerbu C, Olah D, Zăblău SD, Spînu M, Potârniche AV, Pall E, Brudașcă F (2023) Old Antibiotics Can Learn New Ways: A Systematic Review of Florfenicol Use in Veterinary Medicine and Future Perspectives Using Nanotechnology. *Animals (Basel)* 13:1695. <https://doi.org/10.3390/ani13101695>
37. López-Cadenas C, Sierra-Vega M, García-Vieitez JJ, Díez-Liévana MJ, Sahagún-Prieto A, Martínez NF- Enrofloxacin: Pharmacokinetics and Metabolism in Domestic Animal Species. *Current Drug Metabolism* 14:1042–1058. <https://doi.org/10.2174/1389200214666131118234935>
38. Sulfonamides and Sulfonamide Combinations Use in Animals - Pharmacology. In: MSD Veterinary Manual. <https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/antibacterial-agents/sulfonamides-and-sulfonamide-combinations-use-in-animals>. Accessed 26 Aug 2025
39. VET01S | Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals. <https://clsi.org/shop/standards/vet01s/>. Accessed 14 Oct 2025
40. MIC EUCAST.  
[https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=-1&search%5Bspecies%5D=508&search%5Bdisk\\_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50](https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=-1&search%5Bspecies%5D=508&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50). Accessed 14 Oct 2025
41. Lunha K, Chumpol W, Samngamn S, Jiemsup S, Assavacheep P, Yongkiettrakul S (2022) Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus suis* Isolated from Diseased Pigs in Thailand, 2018–2020. *Antibiotics* 11:410. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030410>

42. Scherrer S, Biggel M, Schneeberger M, Cernela N, Rademacher F, Schmitt S, Stephan R (2024) Genetic diversity and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* from diseased Swiss pigs collected between 2019 – 2022. *Veterinary Microbiology* 293:110084. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2024.110084>

## 11 Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni hálámat mindazoknak, akik hozzájárultak TDK-dolgozatom és kutatási munkám elkészítéséhez.

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, dr. Mag Patriknak, akinek következetes útmutatásai és precizitása nagyban hozzájárult munkám sikeres megvalósításához.

Továbbá köszönettel tartozom dr. Somogyi Zoltánnak, témavezetőmnek, aki széleskörű szakmai tudásával és tapasztalataival értékes segítséget nyújtott a kutatás minden szakaszában.

Külön köszönettel tartozom dr. Jerzsele Ákos tanszékvezetőnek, amiért lehetőséget kaptam, hogy a Gyógyszertani és Méregtani Tanszéken megvalósíthassam kutatási témámat.

Köszönöm továbbá a Gyógyszertani és Méregtani tanszék minden munkatársának, hogy munkámhoz helyszínt és eszközöket biztosítottak.

Kiemelt köszönet illeti dr. Gombos Lászlót, aki a kutatásomban felhasznált mintákat biztosította sertéstelepéről, valamint dr. Adorján Andrást, aki a baktériumok izolálásában nyújtott segítséget az Állatorvostudományi Egyetem Járványtani és Mikrobiológiai Tanszékén.

Köszönetemet fejezem ki Pásztor Andrásnak, akivel kutatásunk munkafolyamatait mindvégig párhuzamosan végeztük, egymást támogatva, ami elősegítette a munka gördülékeny haladását és élvezhetőségét.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak, barátaimnak és évfolyamtársaimnak türelmüket és biztatásukat.

## **12 Hallgatói nyilatkozat**

Ezúton nyilatkozom, hogy a kutatás során aktívan részt vettem a különböző sertéstelepeken végzett orrtampon minták begyűjtésében. Közreműködtem a minták kioltásában, továbbá az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok minden munkafázisában. Emellett elvégeztem az eredmények rögzítését, kiértékelését és feldolgozását is.

Jelen TDK dolgozatot önállóan, a témavezetőim útmutatása alapján állítottam össze.