

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA

Hungarian Veterinary Journal
Vol. 146. No. 8. – Budapest, August 2024
Established by Prof. B. Nádaskay, 1878

Eimeria stiedai ciszták felszíndúsítással vizsgált bélsárban

LÓ

Egy hazai lógyógyászati konferencia résztvevőinek *Staphylococcus aureus* és MRSA hordozása

SERTÉS

Az emberi szívizominfarktus jól reprodukálható sertésmodellje

EGZOTIKUS ÁLLAT

Királypitonok (*Python regius* SHAW, 1802) elhullási okainak vizsgálata 1998–2023 között Magyarországon

PARAZITOLÓGIA

Egysejtű élősködők ellen alkalmazható gyógyszerek az állatorvoslásban

AKADÉMIAI BESZÁMOLÓK

Viroológia





MAGYAR NEMZETI
VIDÉKI HÁLÓZAT

EGYÜTT A MAGYAR VIDÉKÉRT!



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió

Európai Mezőgazdasági
Vidékfejlesztési Alap



A VIDÉKI TÉRSÉGEKBE BERUHÁZÓ EURÓPA

LÓ / EQUINE

451. **Albert E., Szabó Zs., Sipos R., Bajor B., Biksi I.:** Egy hazai lógyógyászati konferencia résztvevőinek *Staphylococcus aureus* és meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* hordozása

E. Albert, Zs. Szabó, R. Sipos, B. Bajor, I. Biksi: *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage among participants of a Hungarian equine health conference

SERTÉS / PORCINE

465. **Andréka Gy., Andréka L., Font G., Vértessaljai M., Fontos G., Garamvölgyi R., Hevesi T. Á., Petrási Zs., Egri B., Szabó F., Andréka P.:** Az emberi szívizominfarktusz jól reprodukálható sertésmodellje

Gy. Andreka, L. Andreka, G. Font, M. Vertessaljai, G. Fontos, R. Garamvölgyi, AT. Hevesi, Zs. Petrasi, B. Egri, F. Szabo, P. Andreka: Well-Reproducible Swine Model of Human Myocardial Infarction

EGZOTIKUS ÁLLAT / EXOTIC ANIMALS

475. **Gál J., Halász G., Marosán M., Zsizs Á., Hoitsy M., Tóth T., Vincze Z.:** Királypítonok (*Python regius* Shaw, 1802) elhullási okainak vizsgálata 1998-2023 között Magyarországon

J. Gál, G. Halász, M. Marosán, Á. Zsizs, M. Hoitsy, T. Tóth, Z. Vincze: Examination of mortality of ball python (*Python regius* Shaw, 1802) between 1998 and 2023 in Hungary

PARAZITOLÓGIA / PARASITOLOGY

487. **Tuska-Szalay B., Jerzsele Á., Hornok S.:** Egysejtű élősködők ellen alkalmazható gyógyszerek az állatorvoslásban
Irodalmi összefoglaló

B. Tuska-Szalay, Á. Jerzsele, S. Hornok: Antiprotozoal agents used in veterinary medicine
Literature review

AKADÉMIAI BESZÁMOLÓK

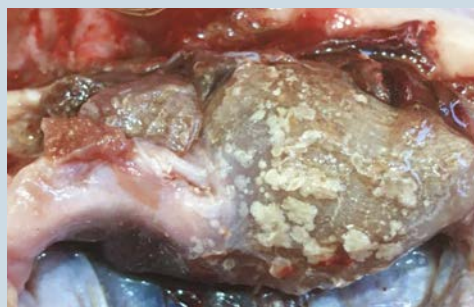
503. **Virológia**



454. Meticillinrezisztens *S. aureus*



470. Szívizominfarktus sertésben



482. Köszvény királypítonban



498. *Toxoplasma gondii* tachyzoiták és bradyzoiták

A folyóiratot indexeli és referálja/The journal is indexed and abstracted by: CAB Abstracts (CABI), Science Citation Index Expanded, Zoological Record, BIOSIS previews (Thomson Reuters), Scopus (Elsevier).

Tartalom/Contents: Current Contents – Agriculture, Biology & Environmental Sciences (Thomson Reuters)

Ingyenes mutatószám kérhető a főszerkesztőtől/Free sample copies are available from the editor-in-chief: H-1078 Budapest, István utca 2. Hungary

Megrendelhető a fenti címen a szerkesztőségtől/Subscription orders to the Editorial Office (address above)

*** Internet address

(English contents pages, subscription price, etc.)

<http://www.univet.hu/mal>



Az Állatorvosi Főiskola születése – 3. rész

A *Veterinarius* leszögezte: az akadémia azért is követeli meg az érettségit az újonnan beiratkozottól, mert a középiskolások természettudományos gondolkodása éppen tanulmányaik utolsó egy-két évében érik be igazán. A vezetőség azonban tartott a hallgatók számának hirtelen zuhanásától, ezért ismét átmeneti engedményeket vezetett be: az első főiskolai tanévre még jelentkezhettek a hatodik, a másodikra pedig a hetedik osztályos bizonyítványt szerző gimnáziumi és reáliskolai diákok. Azok a hallgatók, akik a hadsereg lóállományát kezelő katonai gyógykovácsok kenyerére vágytak, jól sikerült felvételi vizsgájuk után a rendes hallgatókéval azonos feltételekkel tanulhattak. Ez utóbbi rendelkezés azért volt jelentős, mert a tanári kar a hadseregnek is korszerű ismeretekkel felvértezett állatorvosokat akart nevelni az avított tudású gyógykovácsok helyett, ám ennek megvalósításához még hiányzott a hosszú előkészítő munka.

Bár a legtöbben örömmel vagy legalább a fejlődésnek járó általános elismeréssel adóztak a főiskolai átalakulásnak, rosszalló véleményeket is lehetett hallani-olvasni. Az *Alkotmány* című napilap már néhány nappal a királyi döntés közzététele után, 1899. február 23-án figyelmeztetett: orvosi körök nem szívesen fogadták a hírt. Szerintük ezután még kevesebben akarnak majd állatorvosok lenni, pedig négyszáz településen már eleve nincs, aki betöltse a szolgálatot. Hiába a földművelésügyi minisztérium ajánlata a 300 forintos ösztöndíjról, az, aki sikerrel vette a legtekintélyesebb pályák felé utat nyitó érettségi akadályát, nem fogja beérni ezzel a még mindig köztisztelet után áhító szakmával. Különben is az akadémia oklevelet szerzők épp eléggé képzettek, mint ahogy a majdani főiskolának sem tudósokat, hanem gyakorlatban jártas állatgyógyászokat kellene nevelnie.

Leginkább a polgári iskolák keseredtek el. Ez az intézménytípus akkoriban a négy elemi osztály elvégzése után a gimnáziumokénál és reáliskoláknénál alacsonyabb színvonalon biztosított lehetőséget a továbbtanulásra. Feladata nem is az volt, hogy érettségit adjon, hanem az, hogy felkészítsen néhány hivatali és tisztviselői állásra. Eddig az állatorvosoké is ezek közé tartozott, ám az új felvételi szabályzatból egyértelműen derült ki: a pusztán polgári iskolát végzők többé nem lehetnek hallgatók a főiskolán.

A polgári iskolákat nem hatotta meg az az érv, hogy a szigorítást az állategészségügyi szolgálat fejlődése kényszerítette ki. Eleinte csak annyit szerettek volna kicsikarni maguknak, hogy amennyiben különbözeti vizsgát teljesítenek latinból, diákjaik kérhessék felvételüket, ezt is csak abban az esetben, ha a kormányzat hétszötályossá bővíti az intézménytípust. A Közoktatásügyi Tanács állandó bizottsága aztán nemcsak a bővítést támogatta, hanem azt is, hogy olyan állások váljanak elérhetővé az itt tanulóknak, amelyekre eddig csupán az érettségi jogosított fel. Ekkor ébredt fel a remény a polgári iskolában: talán mégsem vészett el az állatorvosi tanulmányok esélye.

Bozó Bence Péter

FŐSZERKESZTŐ / EDITOR-IN-CHIEF

Dr. BALKÁ Gyula

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG / EDITORIAL BOARD

Dr. Abonyi Tamás
Dr. Balka Gyula (elnök), Dr. Bándy Pál
Dr. Bíró Ferenc, Dr. Bodó Gábor
Dr. Búza László, Dr. Dunay Miklós Pál
Dr. Farkas Róbert, Dr. Fekete Sándor György
Dr. Fodor László, Dr. Gál János
Dr. Gálfi Péter, Dr. Gönczi Gábor
Dr. Jakab Csaba, Dr. Jerzsele Ákos
Dr. Korzenszky Emőd, Dr. Laczay Péter
Dr. Magyar Tibor, Dr. Manczur Ferenc
Dr. Molnár Viktor, Dr. Nagy Béla
Dr. Nemes Imre, Dr. Németh Tibor
Dr. Ózsvári László, †Dr. Sályi Gábor
Dr. Seregi János, Dr. Solti László
Dr. Sótornyai Péter, Dr. Szieberth István
Dr. Tóth Balázs, †Dr. Tuboly Tamás
Dr. Varga János, †Dr. Vetési Ferenc
Dr. Visnyei László, Dr. Vörös Károly

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR

Tóth Zsuzsanna

SZERKESZTŐSÉG / EDITORIAL OFFICE

H-1078 Budapest, István u. 2. Hungary
Levélcím: 1400 Budapest 7. Pf. 2.
Telefon/fax: (36-1) 341-3023
Internet: <http://www.univet.hu/mal>
E-mail: mal@univet.hu

KIADÓ / PUBLISHER

Herman Ottó Intézet Nonprofit Kft.
H-1223 Budapest, Park u. 2.
Telefon: (36-1) 362-8130
Telefax: (36-1) 362-8104
Internet: www.agrarlapok.hu
E-mail: info@agrarlapok.hu
Felelős kiadó: Bozzay Péter ügyvezető

HIRDETÉSEK FELVÉTELE

Telefon: (36-70) 232-4231, (36-1) 362-8130
Telefax: (36-1) 470-0410
E-mail: info@agrarlapok.hu

Minden jog fenntartva. A lapból értesüléseket átvenni csak a Magyar Állatorvosok Lapjára való hivatkozással lehet. A hirdetések és egyéb reklámkiadványok tartalmáért a kiadó felelősséget nem vállal.

LAPTERV

made by zwoelf – www.zwoelf.hu

TERVEZŐSZERKESZTŐ

Kismaros Réka

NYOMDAI KIVITELEZÉS:

Séd Nyomda, Szekszárd

INDEX: 25531

HU ISSN 0025-004X (Nyomtatott)

HU 3003-9924 ISSN (Online)

A KIADÁST TÁMOGATJA (SPONSORED BY)

Agrárminisztérium

MTA Könyv- és Folyóiratkiadó Bizottsága

LAPTULAJDONOS



KIADÓ



***Staphylococcus aureus*
and methicillin-
resistant *Staphylococcus*
aureus carriage among
participants of a
Hungarian equine health
conference**

E. Albert^{1,2*}
Zs. Szabó³
R. Sipos⁴
B. Bajor⁵
I. Biksi¹

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Patológiai Tanszék, Haszonállat
Diagnosztikai Központ,
2225 Üllő, Dóra major

2. SCG Diagnosztika Kft.,
Délegyháza

3. Állatorvostudományi Egyetem
(hallgató), Budapest

4. Eurofins BIOMI Kft., Gödöllő

5. Budapesti Bajcsy-Zsilinszky
Kórház és Rendelőintézet,
Budapest

*e-mail: albert.ervin@univet.hu

Egy hazai lógyógyászati konferencia résztvevőinek *Staphylococcus aureus* és meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* hordozása

Albert Ervin^{1,2*}, Szabó Zsolt³, Sipos Rita⁴, Bajor Bence⁵, Biksi Imre¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Az állattenyésztésben és állategészségügyben dolgozók multidrogrezisztens baktériumokkal való fertőződése kiemelt kockázati tényező. Ezen kórokozók egyik fontos képviselője a *Staphylococcus aureus*, amelynek bizonyos genetikai vonalai képesek mind az állati, mind az emberi gazdaszervezetben megtelepedni és fertőzést okozni. A szerzők egy hazai lógyógyászati konferencia résztvevőinek mintázásával kívánták felmérni, hogy a lógyógyász-állatorvosok milyen arányban hordozzák ezt a baktériumot, a törzsek részletes jellemzésével pedig azok köz- és állategészségügyi kockázatát vizsgálták. Eredményeik alapján a mintázott szakemberek 40%-a (10/25) hordozott valamilyen *S. aureus*-törzset, ami a populációs átlag (20–30%) feletti érték. A törzsek közül hat (60%) meticillinrezisztens *S. aureus* (MRSA) volt, és öt olyan genotípushoz tartozott, amit rendszerint lókérdő házi esetekből vagy lovak klinikai mintáiból is izolálnak, közegészségügyi jelentőségük azonban egyelőre elhanyagolható. Ugyan a kis elemszám miatt az előfordulás arányára vonatkozó becslés bizonytalansága nagy, mégis felhívja a figyelmet a lógyógyászatban tevékenykedők potenciális vektorszerepére az MRSA és más, multidrogrezisztens baktériumok terjesztésében a lókérdő házakon kívüli környezetben is.

SUMMARY

Infection with multidrug-resistant bacteria is a major risk factor for livestock and animal health workers. An important representative of these pathogens is *Staphylococcus aureus*, of which certain genetic lineages are able to colonise and cause infection in both animal and human hosts. We aimed to assess the proportion of equine veterinarians carrying this bacterium by sampling participants attending a Hungarian equine health conference and to investigate the public and animal health risk of the strains by detailed characterisation of the isolates. Our results show that 40% (10/25) of the sampled practitioners carried *S. aureus*, which is higher than the population average (20–30%). Six (60%) of the strains were methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and five belonged to genotypes that are usually isolated from equine nosocomial infections or other clinical samples of horses, but their public health significance is negligible at present. Although the small sample number makes the estimation of the prevalence rate highly uncertain, it highlights the potential vector role of equine practitioners in the spread of MRSA and other multidrug-resistant bacteria outside the equine hospital environment.



A multidrogrezisztens baktériumok okozta fertőzések a közegészségügyben és az állategészségügyben is növekvő mértékű problémát jelentenek. Ezen kórokozók közül némelyek a faji határokat átlépve képesek állatról emberre, ill. emberről állatra terjedni, megnehezítve az ellenük való védekezést. Ilyen patogén a *Staphylococcus* (*S.*) *aureus* is, amelynek egyes genetikai vonalai több állatfajban és az emberben is képesek megtelepedni, és a tünetmentes hordozástól a jóindulatú bőr- és lágy-szöveti fertőzéseken át egészen az életet veszélyeztető véráramfertőzésig számos kórképet kialakítani [1].

A baktériumfaj genetikáját tekintve nagymértékű klonalitást mutat, azaz a genomot érintő nagyléptékű változások elhanyagolhatók, és a törzsek relatív nagy méretű maggenomja, más fajokhoz viszonyítva, lassabban változik [2]. Emellett idővel egyes klonális vonalak a gazdafajok egy szűk csoportjához vagy éppen egyetlen gazdafajhoz alkalmazkodnak, így a járványtani nyomozás során a törzsek genotípusából nemcsak azok filogenetikai távolságára derül fény, de bizonyos mértékben gazdafajlagosságukra is következtethetünk. Ezért a *S. aureus*-fertőzések vizsgálatát célszerű kiegészíteni legalább egy közepes felbontású tipizáló módszerrel, mint amilyen a staphylococcus protein-A génszakasz szekvenciaanalízise (*spa*-tipizálás) vagy a multilokus szekvenciatipizálás (MLST). Utóbbival a törzsek szekvenciatípusokba (ST), az egymással szorosabb rokonságban álló ST-k klonális komplexekbe (clonal complex, CC) sorolhatók. Bővebb összefoglalóért a szerzők korábbi irodalmi áttekintő közleményét ajánljuk az olvasó figyelmébe [1].

Korábbi vizsgálatok alapján az emberi (és más emlős-) populációk 20–30%-a tünetmentesen és hosszabb távon (hónapok, évek) hordoz különféle *S. aureus*-törzseket vagy ezek meticillinnel szemben rezisztens változatait (MRSA) [3, 4]. Ezenfelül az egészséges populáció akár 70%-a is lehet átmeneti (transziens) hordozója a baktériumnak, ami legfeljebb néhány hetes időtartamot jelent [5]. A hordozás kockázata a populáción belül szintén jelentősen eltérhet és az emberek között bizonyos csoportok nagyobb eséllyel fertőződnek. Ilyen kockázati tényező az állatokkal való hivatásszerű foglalkozás is [6].

Az állattartás régóta ismert forrása a *S. aureus*-nak, ezen belül is az MRSA-nak. Európában a kétezres évek elején figyeltek fel a sertéstartásban dolgozók MRSA-fertőzéseire, valamint nagyobb arányú MRSA-hordozására [7]. A megbetegedéseket okozó törzseket a kórházi (hospital-associated; HA), valamint az emberi közösségekben terjedő (community-associated; CA), vagy más néven területi változatokkal összehasonlítva eltérő rezisztenciaprofil és az emberhez adaptálódott törzsekben általános virulenciagének hiánya jellemezte. Ezen törzsek összefoglaló néven állati eredetű vagy állattenyésztéshez köthető (livestock-associated, LA-MRSA) MRSA-ként váltak ismertté és a genetikai vizsgálatok alapján többségük a

Infections caused by multidrug-resistant bacteria are a growing problem both in public and animal health. Some of these pathogens are able to spread across species barriers from animal to human and human to animal, making them difficult to control. One such pathogen is *Staphylococcus* (*S.*) *aureus*, of which some genetic lineages can colonise several animal species and humans and result in a wide range of outcomes from asymptomatic carriage to benign skin and soft tissue infections, and life-threatening bloodstream infections [1].

The genetics of the bacterial species shows a high degree of clonality, i.e. large-scale changes to the genome are negligible, and the relatively large sized core genomes of the strains changes more slowly than in other species [2]. Moreover, some clonal lineages adapt to a narrow group of host species or even to a single host species over time so that the genotype of strains in epidemiological studies not only reveals their phylogenetic distance but also, to some extent, their host species preferences. Therefore, the investigation of *S. aureus* infections should be complemented by at least a medium resolution typing method, such as staphylococcal protein A gene sequence analysis (*spa* typing) or multilocus sequence typing (MLST), the latter allowing the classification of strains into sequence types (STs) and more closely related STs into clonal complexes (CCs). For a more detailed summary, the reader is referred to the authors' previous literature review [1].

Previous studies have shown that 20–30% of human (and other mammalian) populations carry various *S. aureus* strains or methicillin-resistant variants (MRSA) asymptotically and for long periods (months, years) [3, 4]. In addition, up to 70% of the healthy population can be transient carriers of the bacterium for a period of up to a few weeks [5]. The risk of carriage can also vary considerably within populations, with certain groups of people being more likely to be infected. Occupational exposure to animals is one such risk factor [6].

Animal production has long been a known source of *S. aureus*, including MRSA. In Europe, MRSA infections in pig farm workers and higher MRSA carriage rates were noticed in the early 2000s [7]. The strains causing the outbreaks were characterised by a different resistance profile compared to hospital-associated (HA) and community-associated (CA), variants and a lack of virulence factors common in human-adapted strains. These strains were collectively known as livestock-associated (LA-MRSA) MRSA and genetic studies indicated that most of them belonged to the clonal complex 398 (CC398) [8]. Within a few years, the presence of LA-MRSA CC398 was described in several other animal species, including horses.

398-as klonális komplexhez (CC398) tartozott [8]. Néhány éven belül a sertéstartás mellett több más állatfajban, így lovakban is leírták az LA-MRSA CC398 jelenlétét.

A lovakat megbetegítő MRSA, így a CC398 és más genotípusú törzsek is jellemzően a lókérdőházakban, lóklinikákon [9, 10] és intenzív lótartó helyeken (pl. ménesek) dúsulnak fel [11]. Ugyanakkor az egyéb környezetben tartott lovakban előfordulásuk ritka, felmérések alapján a tünetmentes hordozás előfordulásának gyakorisága a lókérdőházakon kívüli populációkban legfeljebb 10% [12–14]. A lókérdőházi törzsek a lovak mellett képesek megtelepedni a lovakkal érintkező emberekben is, és körükben a hordozás mértéke – hasonlóan a sertéstelen dolgozókhoz – elérheti vagy jelentősen meghaladhatja a *S. aureus* hordozásának populációs átlagát [15, 16]. Az Állatorvostudományi Egyetem lóklinikáján 2017-ben végzett felmérés során a mintázott dolgozók 22%-a hordozta a rezidens lókérdőház-specifikus törzset [9]. Közegészségügyi szempontból vizsgálva azonban a lóeredetű MRSA-törzsek jelentősége Európában egyelőre elhanyagolható, az általuk okozott klinikai megbetegedések emberben rendkívül ritkák [15].

A tünetmentes hordozás az emberek esetében inkább a kórokozó ember-állat irányú terjesztésének kockázata miatt fontos kérdés, ugyanis a lovakat ellátó állatorvosok és lókérdőházi személyzet kulcsszerepet játszhatnak a kórházi járványok fenntartásában [17]. Továbbá, mivel az MRSA jelenléte a lókérdőházakon kívüli lópopulációban többnyire meglehetősen kis mértékű, így a fertőzött állatok mellett a tartóhelyek között mozgó, számos állatot ellátó állatorvosok is segíthetik a kórokozó terjedését. Erre utalnak azon korábbi vizsgálatok eredményei, amelyeket más országok állatorvosi konferenciáin végeztek és a résztvevők MRSA hordozását vizsgálták. Ezen felmérések alapján a hordozás mértéke az állatorvosok között 1,6–17% között változott [6, 18–23].

Jelen vizsgálatunkkal az egyetemi lókérdőházon kívüli, lóegészségügyben tevékenykedő állatorvosok *S. aureus*, ezen belül MRSA hordozásának arányát kívántuk felmérni. A törzsek részletes jellemzésével pedig szerettünk volna képet kapni azok lehetséges eredetéről, valamint arról, hogy milyen kockázatot jelentenek humán-, valamint állategészségügyi szempontból.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Mintáinkat a Magyar Lógyógyász Állatorvosok Egyesülete által 2019. november 22–23. között megrendezett XXVII. Lógyógyászati Kongresszus első napján, az előadások szüneteiben gyűjtöttük. A mintavételhez a Lógyógyászati Tanszék és Klinika munkatársainak vizsgálatára használt módszert alkalmaztuk [9] a következők szerint: az orrtörletmintákat mindkét orrnyílásból, steril vattapálcát és aktívsejenes Amies transzportközeget tartal-

MRSA strains that infect horses, including CC398 and other genotypic strains, are typically enriched in equine hospitals, equine clinics [9, 10] and similar intensive equine settings (e.g. stud farms) [11]. However, their prevalence in horses kept in other settings is rare, with surveys suggesting a prevalence of asymptomatic carriage of up to 10% in populations outside equine hospitals [12–14]. In addition to horses, equine strains can also colonise humans in contact with horses, and among them, similar to pig farm workers, the carriage rate can reach or significantly exceed that of *S. aureus* [15, 16]. In a survey conducted at the Equine Clinic of the University of Veterinary Medicine Budapest in 2017, 22% of sampled workers carried the resident equine-specific strain [9]. However, from a public health perspective, the significance of equine-derived MRSA strains in Europe is still negligible, and clinical disease in humans caused by them is extremely rare [15].

Asymptomatic carriage in humans is more of an issue because of the risk of human-to-animal transmission, as veterinarians and equine hospital staff caring for horses may play a key role in maintaining hospital outbreaks [17]. Furthermore, as the presence of MRSA in the equine population outside equine hospitals is usually quite low, in addition to infected animals, veterinarians caring for a large number of animals moving between farms may also contribute to the spread of the pathogen. This has been suggested by the results of previous studies conducted at veterinary conferences in other countries on the carriage of MRSA by participants. These studies found that the carriage rate among veterinarians ranged from 1.6 to 17% [6, 18–23].

With the present study, we aimed to assess the prevalence of *S. aureus*, including MRSA, among veterinarians working in equine medicine outside the University Equine Clinic (UEC). By characterising the strains in detail, we wanted to gain an understanding of their possible origin and the risk they pose from both public and veterinary health perspective.

MATERIAL AND METHODS

Our samples were collected on the first day of the XXVIIth Annual Congress of Hungarian Equine Practitioners, organised by the Hungarian Association of Equine Practitioners between 22–23 November 2019, during the lecture breaks. For the sampling, we applied the method previously used to sample the staff of the UEC [9] as follows: nasal swabs were collected from both nostrils using a kit containing a sterile cotton swab and activated charcoal Amies transport medium (Copan, Brescia, Italy). The sampling was preceded by the completion and signature of an informed consent form. Exclusion criteria was

mazó készlettel vettük (Copan, Brescia, Olaszország). A mintavétel előfeltétele egy részletes tájékoztatót tartalmazó beleegyező nyilatkozat kitöltése és aláírása volt. Kizáró tényező volt, ha a mintát szolgáltató nem volt állatorvos vagy nem látott el állatokat a vizsgálatot megelőző egy évben. A hazai állategészségügyben dolgozók MRSA-terheltségével kapcsolatos vizsgálatainkat az Emberi Erőforrások Minisztériuma, Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (EMMI ETT TUKEB) mint beavatkozással nem járó vizsgálatot engedélyezte (engedélyszám: 42323-2/2019/EKU). A *S. aureus*-t vagy MRSA-t hordozó állatorvosoktól telefonon vagy e-mailben kértünk további adatokat a tevékenységi kör pontosítására, ill. a kezelt állatfajokra és az esetleges lókorházi kapcsolatokra vonatkozólag.

A *S. aureus* és az MRSA tenyésztése

A staphylococcusok izolálását az orrtörletmintákból egy korábban leírt elődúsításos szelektív-differenciáló tenyésztési módszerrel végeztük [24]. Az orrtamponokat 16–20 órán keresztül sós Müller-Hinton elődúsító levesben (6,5 m/v% NaCl; Biolab, Budapest) inkubáltuk, $37\pm 1^\circ\text{C}$ -on. Az ezt követő primer leoltást MRSA-szelektív kromogén táptalajra (BD MRSA II agar, Diagon, Budapest), valamint *Staphylococcus aureus*-szelektív kromogén táptalajra (BD Staph aureus agar, Diagon, Budapest) készítettük, mindkét táptalaj esetében 24–48 órán keresztül $37\pm 1^\circ\text{C}$ -on inkubálva a tenyészetet. Az adott táptalajon a *S. aureus* és az MRSA egymással megegyező, jellegzetes telepmorfológiájú tenyészetként növekszik (Ábra). Amennyiben az MRSA kromogén agaron 48 óra után sem növekedett MRSA-telep, úgy a staphylococcus-szelektív agarról választottunk egy

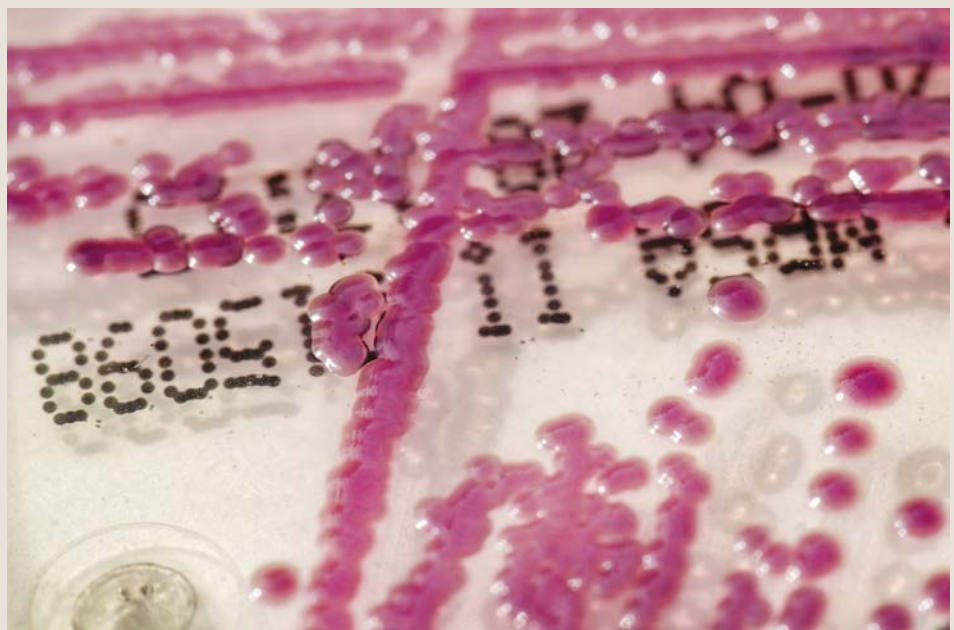
if the provider of the sample was not a veterinarian or had not cared for animals in the year preceding the study. Our studies on MRSA burden in domestic veterinary workers were approved by the Ministry of Human Resources, Health Scientific Council, Scientific and Research Ethics Committee (EMMI ETT TUKEB) as a non-interventional study (licence number 42323-2/2019/EKU). Additional information was requested by telephone or e-mail from veterinarians carrying *S. aureus* or MRSA to clarify the scope of their activities, the species of animals treated and any equine hospital contacts.

Isolation of *S. aureus* and MRSA

Isolation of staphylococci from nasal swabs was performed using a previously described selective-differential culture method for pre-enrichment [24]. Nasal swabs were incubated in saline Müller-Hinton pre-enrichment broth (6.5 w/v% NaCl; Biolab, Budapest) for 16–20 h at $37\pm 1^\circ\text{C}$. Subsequent primary inoculation was performed on MRSA selective chromogenic media (BD MRSA II agar, Diagon, Budapest) and *Staphylococcus aureus* selective chromogenic media (BD Staph aureus agar, Diagon, Budapest), incubating the plates for 24–48 hours at $37\pm 1^\circ\text{C}$ for both media. On the respective media, *S. aureus* and MRSA grew as cultures with identical, characteristic colony morphology (Figure). If no MRSA colony grew on the MRSA chromogenic agar after 48 h, a colony with *S. aureus* morphology was selected from the staphylococcus selective agar for further investigations. The presumptive MRSA or *S. aureus* colonies were further purified on Columbia 5% sheep blood agar (Biolab, Budapest), also incubated

ÁBRA. *Meticillinrezisztens Staphylococcus aureus* szelektív-differenciáló táptalajon

FIGURE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on selective-differentiating medium



S. aureus morfológiájú telepet a további vizsgálatokra. A feltételezett MRSA-, ill. *S. aureus*-telepeket 5% juhvért tartalmazó Columbia véres agaron (Biolab, Budapest) tisztítottunk tovább, szintén 24–48 órán keresztül, 37±1 °C-on inkubálva a tenyészeteket. A törzseket, a későbbi felhasználás érdekében, –80 °C-on tároltuk.

A TÖRZSEK MOLEKULÁRIS EPIDEMIOLÓGIÁJÁNAK ÉS ANTIBIOTIKUMÉRZÉKENYSÉGÉNEK VIZSGÁLATA

A bakteriális nukleinsavat a baktériumtörzsek színtenyészetének direkt lízisével nyertük ki (PrepMan Ultra, Thermo, Warrington, Egyesült Királyság), a gyártó utasításait követve. A nukleinsav-izolátumot a további felhasználásig fagyasztóban (–20 °C) tároltuk. A fenotípusos meticillinrezisztenciát vagy annak hiányát egy multiplex PCR-teszt segítségével erősítettük meg, amely a *mecA* és *mecC* gének kimutatása mellett a járványtani nyomozásban használt *spa* génszakaszt is felerősíti [25]. Az *spa*-típus meghatározásához ez utóbbi termék Sanger-szekvenálását, a szekvenciák elemzéséhez és besorolásához pedig a BioNumerics szoftver (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgium) megfelelő modulját vettük igénybe. A CC398 klonális komplexhez tartozó törzseket egy, csak erre a CC-re jellemző génszakasz PCR-alapú kimutatásával különítettük el [26]. Szintén PCR-tesztek segítségével vizsgáltuk a humán-asszociált virulenciagének, így a Panton-Valentine leukocidin (PVL; *lukS*-PV/*lukF*-PV), ill. a staphylococcus komplementinhibitor gén (*scn*) előfordulását [25, 27]. Hasonló módon teszteltük a törzseket a PVL-lel analóg, de lóspecifikus leukocidin, a LukPQ génjének (*lukPQ*) jelenlétére [28]. A CC398-as klonális komplexhez tartozó törzsek esetében elvégeztük a lókorházakhoz adaptálódott törzsek elkülönítésére szolgáló mismatch amplification mutation assay (MAMA) PCR-vizsgálatot is [15]. Az MRSA-törzsek kazettagénjeinek típusát a Kondo és mtsai által leírt módszer szerint határoztuk meg [29].

Korongdiffúziós módszerrel vizsgáltuk az izolált *S. aureus*-törzsek antibiotikumérzékenységét az Antimikrobiális Érzékenység Vizsgálatok Európai Bizottságának (EUCAST) ajánlása szerint. A tesztelt antimikrobiális hatóanyagok az alábbiak voltak: klóramfenikol (C, 30 µg), ciprofloxacín (CIP, 5 µg), klindamicin (DA, 2 µg), eritromicin (E, 15 µg), fuzidinsav (FA, 10 µg), gentamicin (CN, 10 µg), kanamicin (K, 30 µg), linezolid (LNZ, 10 µg), penicillin (P, 10 µg), kvinuprisztin/dalfoprisztin (SYN, 4,5 µg + 10,5 µg), rifampin (RA, 5 µg), sztreptomycin (S, 10 µg), szulfamethoxazol/trimetoprim (SXT, 23,75 µg + 1,25 µg), tetraciklin (TE, 30 µg), tiamulin (T, 30 µg) (Biolab, Budapest). Az eredmények értékelését az EUCAST staphylococcusokra vonatkozó standardjai alapján végeztük [30]. A tiamulin, valamint a sztreptomycin esetében nem állt rendelkezésre klinikai határérték. A tiamulin esetében ezért egy korábbi közleményben megadott értékeket [31] vettünk alapul, a sztreptomycin esetében pedig

for 24–48 hours at 37±1 °C. The strains were preserved at –80 °C for later use.

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF STRAINS

Bacterial nucleic acid was extracted by using a direct lysis method (PrepMan Ultra, Thermo, Warrington, UK) following the manufacturer's instructions. The nucleic acid isolate was stored in a freezer (–20 °C) until further use. Phenotypic methicillin resistance or lack thereof was confirmed using a multiplex PCR assay that amplifies the *spa* gene sequence used in epidemiological investigations, in addition to detecting the *mecA* and *mecC* genes [25]. Sanger sequencing of the *spa* product was used for *spa* typing and the corresponding module of BioNumerics software (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgium) was used for sequence analysis and classification. The strains belonging to the CC398 clonal complex were isolated by PCR-based detection of a gene sequence specific to this CC only [26]. PCR assays were also used to investigate the presence of human-associated virulence genes, such as the Panton-Valentine leukocidin (PVL; *lukS*-PV/*lukF*-PV) and the staphylococcal complement inhibitor gene (*scn*) [25, 27]. Similarly, we tested strains for the presence of the gene coding for a PVL-analogue but horse-specific leukocidin, LukPQ (*lukPQ*) [28]. We also performed a mismatch amplification mutation assay (MAMA) PCR for strains belonging to the CC398 clonal complex to detect strains belonging to the equine-adapted lineage [15]. The cassette genes of MRSA strains were typed according to the method described by Kondo et al [29].

Disc diffusion was used to test the antibiotic susceptibility of isolated *S. aureus* strains according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) recommendations. The antimicrobial agents tested were: chloramphenicol (C, 30 µg), ciprofloxacin (CIP, 5 µg), clindamycin (DA, 2 µg), erythromycin (E, 15 µg), fusidic acid (FA, 10 µg), gentamicin (CN, 10 µg), kanamycin (K, 30 µg), linezolid (LNZ, 10 µg), penicillin (P, 10 µg), quinupristin/dalfopristin (SYN, 4.5 µg + 10.5 µg), rifampin (RA, 5 µg), streptomycin (S, 10 µg), sulfamethoxazole/trimethoprim (SXT, 23.75 µg + 1.25 µg), tetracycline (TE, 30 µg), tiamulin (T, 30 µg) (Biolab, Budapest). The results were evaluated according to the EUCAST standards for staphylococci [30]. No clinical cut-off values were available for tiamulin and streptomycin. For tiamulin, we therefore used the values described in a previous publication [31], and for streptomycin we complemented the phenotypic analysis with PCR-based analysis of the genes encoding resistance to the drug, *str* and *aadE*, for each strain [32, 33]. For the discrimination of equine clinic related strains, the presence of the bifunctional gene encoding for aminoglycoside resistance

a fenotípusos vizsgálatot minden törzsnél a hatóanyaggal szemben rezisztenciát kódoló gének, az *str* és az *aadE* PCR-alapú vizsgálatával egészítettük ki [32, 33]. A lókérdő házi eredetű törzsek elkülönítésére ugyancsak vizsgáltuk az aminoglikozid rezisztenciát kódoló bifunkcionális gén [*aac(6)*IIe-*aph(2)*IIa] jelenlétét a gentamicinnel szemben rezisztens izolátumokban [34].

EREDMÉNYEK

A 153 regisztrált résztvevőből összesen 29 fő adott mintát, amelyből 25 állatorvos felelt meg a kritériumoknak, ez a konferencián résztvevők 16,3%-a. A 25 egyén között 10 nő és 15 férfi volt, életkoruk 24 és 66 év között változott (átlag: 38,9, medián: 35 év). A vizsgált mintákból tíz esetben tudtunk *S. aureus*-t kimutatni (10/25; 40%), és az izolátumok közül négy (40%) meticillinre érzékeny (methicillin sensitive *S. aureus*, MSSA) volt, míg a másik hat törzsből (60%) öt a *mecA*, egy korábban már leírt törzs pedig a *mecC* gént hordozta [35], azaz MRSA-ként volt azonosítható. A törzsek fontosabb jellemzőit a Táblázat foglalja össze. A törzsek között nyolc különböző

[*aac(6)*IIe-*aph(2)*IIa] in phenotypically gentamicin-resistant isolates was also investigated [34].

RESULTS

Of the 153 registered participants, a total of 29 individuals provided a sample, of which 25 veterinarians met the criteria, representing 16.3% of the conference participants. 10 of the 25 individuals were women and 15 were men, ranging in age from 24 to 66 years (mean: 38.9, median: 35 years). Of the samples tested, ten strains of *S. aureus* were detected (10/25; 40%), and four of the isolates (40%) were susceptible to methicillin, while five of the other six strains (60%) carried the *mecA* gene [35] and one previously described strain carried the *mecC* gene [35], hence they were identifiable as MRSA. The main characteristics of the strains are summarised in the Table. Eight different spa types were identified among the strains, which could be associated with six different MLST types or clonal complexes, with one exception. In the case of

TÁBLÁZAT. Egy hazai lógyógyászati konferencia résztvevőiből kimutatott *Staphylococcus aureus* és meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* törzseinek jellemzői

TABLE. Characteristics of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from participants of a Hungarian equine healthcare conference

	Genotípus Genotype					Virulencia- gének Virulence Genes			Antibiotikumérzékenység Antibiotic Susceptibility														
Minta Sample	MLST / klonális komplex MLST / Clonal Complex	spa-típus spa Type	spa repeatek spa Repeat Succession	mec típusa / mec Type	SCC _{mec} típusa / SCCmec Type	lukS-PV/lukF-PV	IEC (scn)	lukPQ	CHL	CIP	CLI	ERY	FUS	GEN	KAN	LNZ	PEN	SYN	RIF	STR	SXT	TET	TIA
SA-1	ST7	t091	07-23-21-17-34-12-23-02-12-23	-	-	-	+	-	S	I	S	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S	S	S
SA-2	CC15	t085	07-23-12-34-34-12-23-02-12-23	-	-	-	+	-	S	I	S	S	R	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S
SA-3	CC97	t359	07-23-12-21-17-34-34-33-34	-	-	-	-	-	S	I	S	S	S	S	R	S	R	I	R	S	S	S	S
SA-4	N/A	t19422	07-23-12-34-34-12-12-23-02-20-02-12-23	-	-	-	+	-	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S
SA-5	CC1	t127	07-23-21-16-34-33-13	A	IV	-	+	-	S	R	R	R	S	R	R	S	R	I	R	R	S	R	S
SA-6	CC130	t843	04-82-17-25-17-25-25-16-17	C	NT	-	-	-	S	I	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
SA-7	CC398	t011	08-16-02-25-34-24-25	A	IV	-	-	-	S	R	S	S	S	R	R	S	R	S	S	S	R	R	S
SA-8	CC398	t011	08-16-02-25-34-24-25	A	IV	-	-	-	S	R	S	S	S	R	R	S	R	S	S	I	R	R	S
SA-9	CC398	t011	08-16-02-25-34-24-25	A	IV	-	-	+	S	R	S	S	S	R	R	S	R	S	R	I	R	R	S
SA-10	CC398	t034	08-16-02-25-02-25-34-24-25	A	V	-	-	-	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	R	R	S

ST: szekvenciátípus; CC: klonális komplex; spa-típus: staphylococcus protein A típus; mec: meticillin rezisztenciát kódoló gén; SCC_{mec}: mec gént hordozó staphylococcus kazetta kromoszóma; lukS-PV/lukF-PV: Pantón-Valentine leukocidin gén; IEC: immunelkerülést segítő génklaszter; lukPQ: lóspecifikus lecocidin gén; CHL: klóramfenikol; CIP: ciprofloxacín; CLI: klindamicin; ERY: eritromicin; FUS: fuzidinsav; GEN: gentamicin; KAN: kanamicin; LNZ: linezolid; PEN: penicillin; SYN: kvinuprisztin/dalfoprosztin; RIF: rifampin; STR: sztreptomycin; SXT: szulfamethoxazol/trimetoprim; TET: tetraciklin; TIA: tiamulin; R: rezisztens; I: mérsékelten érzékeny; S: érzékeny

ST: sequence type; CC: clonal complex; spa type: staphylococcal protein A type; mec: gene encoding for methicillin resistance; SCC_{mec}: staphylococcal cassette chromosome carrying the mec gene; lukS-PV/lukF-PV: Pantón-Valentine leukocidin gene; IEC: immune-evasion gene cluster; lukPQ: horse-specific lecocidin gene; CHL: chloramphenicol; CIP: ciprofloxacin; CLI: clindamycin; ERY: erythromycin; FUS: fusidic acid; GEN: gentamicin; KAN: kanamycin; LNZ: linezolid; PEN: penicillin; SYN: quinupristin/dalfopristin; RIF: rifampin; STR: streptomycin; SXT: sulfamethoxazole/trimethoprim; TET: tetracycline; TIA: tiamulin; R: resistant; I: intermediate resistance; S: susceptible

spa-típust azonosítottunk, amelyek egy kivétellel hat különféle MLST-típushoz vagy klonális komplexekhez voltak köthetők. Az egy kivétel esetében nem lehetett ismert ST-hez rendelni a törzset az *spa*-típus alapján. A humán-asszociált virulenciafaktorok közül minden törzs negatívnak bizonyult a PVL-re, míg az IEC markergénjét, az *scn* gént három MSSA- és egy MRSA-törzs hordozta. Az azonosított négy CC398 genotípusú törzsből három felelt meg a kifejezetten lókorházakhoz köthető MRSA kritériumainak. Mindegyikük CC398-t011-SCC_{mec}IV genotípusú és gentamicinrezisztens volt [*aac(6')Ie-aph(2'')Ia*], valamint hordozta a csak a lókorházi vonalakra jellemző pontmutációt [*canSNP1748T*]. Egy törzsből (1/10) kimutattuk a lovakhoz köthető leukocidin, a LukPQ génjét is.

A 15 vizsgált hatóanyag közül a törzsek mindegyike érzékeny volt klóramfenikolra, linezolidra és tiamulinra, többségük (9/10) ugyanakkor rezisztens volt penicillinnel szemben. A törzsek jelentős része rezisztenciát mutatott kanamicinnel (6/10), ciprofloxacinnal (6/10), tetraciklinnel (5/10) és rifampicinnel (4/10) szemben. Különbséget tapasztaltunk a meticillinre érzékeny és az azzal szemben rezisztens változatok antibiogramja között. Míg az MSSA-törzsek 2–3 hatóanyaggal szemben mutattak rezisztenciát, addig az MRSA-törzseknél egy kivétellel 5–9 hatóanyag esetében figyeltük meg ugyanezt. Multidrog-rezisztenciát, azaz legalább három hatóanyag-csoportba tartozó antibiotikummal szemben megnövekedett ellenállóképességet [36] csak az MRSA-törzsek esetében tapasztaltunk. A *mecA*-pozitív törzsek esetében, összehasonlítva az MSSA törzsekkel, gyakori volt a ciprofloxacinnal (5/5), a gentamicinnel (4/5), trimetoprim-szulfametoxazollal (4/5), valamint a tetraciklinnel (4/5) szembeni rezisztencia. Utóbbi két hatóanyaggal szemben csak az MRSA-törzsek voltak rezisztensek. A *mecC*-pozitív MRSA-törzs csak a penicillinnel és más β -laktám hatóanyagokkal szemben volt rezisztens a korábbi vizsgálatok alapján is [35].

A *S. aureus*-t hordozó állatorvosok közül egy személy csak lovakkal foglalkozott, míg többségük (9/10) a lovas praxis mellett, a vizsgálatot megelőzően rendszeresen ellátott más állatfajt, így szarvasmarhát, sertést és/vagy kedvtelésből tartott kisállatokat. Közülük négyen az LTK-tól eltérő lóklinikákon dolgoztak a mintavétel idejét megelőző egy évben. Ugyanakkor a három lókorház-specifikus MRSA CC398 genotípusú törzs közül kettőt olyan állatorvos hordozta, aki a vizsgálatot megelőző egy évben nem dolgozott lókorházi körülmények között. Érdekes, hogy MRSA-törzset két olyan lókorházban dolgozó szakember is hordozott, akik nem Magyarország területén praktizáltak a vizsgálatot megelőző legalább egy évben. Az LTK dolgozói közül csak egy állatorvos adott mintát, amely *S. aureus*-ra negatívnak bizonyult.

MEGVITATÁS

A *S. aureus* fontos humán- és lópatogén baktérium, amelynek egyes törzsei az érintett fajok között is könnyen

terjedhetnek, így nem volt lehetséges a törzset egy ismert ST-hez rendelni az *spa*-típus alapján. A humán-asszociált virulenciafaktorok közül minden törzs negatívnak bizonyult a PVL-re, míg az IEC markergénjét, az *scn* gént három MSSA (meticillin érzékeny *S. aureus*) és egy MRSA törzs hordozta. A négy CC398 genotípusú törzsből három felelt meg a kifejezetten lókorházakhoz köthető MRSA kritériumainak. Mindegyikük CC398-t011-SCC_{mec}IV genotípusú, gentamicinrezisztens [*aac(6')Ie-aph(2'')Ia*] és hordozta a lókorház-specifikus pontmutációt [*canSNP1748T*]. Egy törzsből (1/10) kimutattuk a lovakhoz köthető leukocidin, a LukPQ génjét is.

Az 15 antimikrobiális anyag közül minden törzs érzékeny volt klóramfenikolra, linezolidra és tiamulinra, többségük (9/10) ugyanakkor rezisztens volt penicillinnel szemben. A törzsek jelentős része rezisztenciát mutatott kanamicinnel (6/10), ciprofloxacinnal (6/10), tetraciklinnel (5/10) és rifampicinnel (4/10) szemben. Különbséget tapasztaltunk a meticillin érzékeny és az azzal szemben rezisztens változatok antibiogramja között. Míg az MSSA törzsek 2–3 hatóanyaggal szemben mutattak rezisztenciát, addig az MRSA törzseknél egy kivétellel 5–9 hatóanyag esetében figyeltük meg ugyanezt. Multidrog-rezisztenciát, azaz legalább három hatóanyag-csoportba tartozó antibiotikummal szemben megnövekedett ellenállóképességet [36] csak az MRSA törzsek esetében tapasztaltunk. A *mecA*-pozitív törzsek esetében, összehasonlítva az MSSA törzsekkel, gyakori volt a ciprofloxacinnal (5/5), a gentamicinnel (4/5), trimetoprim-szulfametoxazollal (4/5) és tetraciklinnel (4/5) szembeni rezisztencia. Utóbbi két hatóanyaggal szemben csak az MRSA törzsek voltak rezisztensek. A *mecC*-pozitív MRSA törzs csak a penicillinnel és más β -laktám hatóanyagokkal szemben volt rezisztens a korábbi vizsgálatok alapján is [35].

Az állatorvosok közül egy személy csak lovakkal foglalkozott, míg többségük (9/10) a lovas praxis mellett, a vizsgálatot megelőzően rendszeresen ellátott más állatfajt, így szarvasmarhát, sertést és/vagy kedvtelésből tartott kisállatokat. Közülük négyen az LTK-tól eltérő lóklinikákon dolgoztak a mintavétel idejét megelőző egy évben. Ugyanakkor a három lókorház-specifikus MRSA CC398 genotípusú törzs közül kettőt olyan állatorvos hordozta, aki a vizsgálatot megelőző egy évben nem dolgozott lókorházi körülmények között. Érdekes, hogy MRSA-törzset két olyan lókorházban dolgozó szakember is hordozott, akik nem Magyarország területén praktizáltak a vizsgálatot megelőző legalább egy évben. Az LTK dolgozói közül csak egy állatorvos adott mintát, amely *S. aureus*-ra negatívnak bizonyult.

DISCUSSION

S. aureus is an important human and equine pathogenic bacterium, and some strains can easily spread between the affected species, causing zoonosis or

nyen terjedhetnek, zoonózist vagy antropozoonózist okozva. A baktérium meticillinnel szemben rezisztens törzsei a hazai lóegészségügyben is előfordulnak, és korábbi vizsgálatok alapján az egyetemi lóklinikán jelentős nosokomiális kórokozóként van jelen, amit a klinikai dolgozók mintáiból is azonosítottak [9]. Jelen vizsgálat eredményei alapján a 25 mintázott, lógyógyászattal is foglalkozó állatorvos közül 10 (40%) hordozott *S. aureus*-törzset a vizsgálat idején, amelyek közül hat törzs MRSA volt. A *S. aureus*-hordozás mértéke ebben az esetben a populációs átlag (20–30%) feletti érték, amely összhangban van azzal a tapasztalattal, hogy az állatokkal foglalkozó szakemberek körében a *S. aureus*, és elsősorban az MRSA hordozásának kockázata nagyobb, mint az állatokkal nem érintkezők esetében [6]. Az eredmények értékelését nehezíti, hogy a pozitív mintát adók között a baktériumot tartósan hordozók aránya nem ismert, és a kapott arány a vizsgálatban résztvevők kis száma miatt csak nagy bizonytalansággal vetíthető rá a lovakat ellátó állatorvosok populációjára.

A hordozás aránya mellett járványtani szempontból fontos az egyes törzsek rezisztenciaprofiljának, valamint genotípusának ismerete. Ezek alapján lehet ugyanis következtetni azok eredetére és értékelni a jelentőségüket. A kimutatott négy, meticillinre érzékeny *S. aureus* törzsből három nagy valószínűséggel az emberhez adaptálódott genetikai vonalakból származott. Humán eredetük mellett szól, hogy a törzsek érzékenyek voltak azon állategészségügyben gyakran használt hatóanyagcsoportokra (tetraciklinek és a potenciált szulfonamidok), amelyekkel szemben az állati eredetű törzsek többnyire rezisztensek. A törzsekben kimutatható volt továbbá a humán immunválasz elkerülését segítő génklaszter (immune evasion gene cluster, IEC) jelenléte is. Az IEC ugyan nem előfeltétele az adott törzs kórokozóképességének az emberi szervezetben, de jelzi annak alkalmazkodását a humán gazdafajhoz [37]. Előbbieken alapján ezen törzsek jelenléte inkább az emberi populációt is jellemző *S. aureus*-hordozás velejárójának tekinthető, mint foglalkozási ártalomnak.

Az egyetlen IEC-negatív MSSA-törzs a korábban elsősorban kérődzőkből leírt CC97-es klonális komplexbe tartozott. A klonális komplex egyes törzsei egy közel múltban lezajlott gazdafajváltás után világszerte terjedőben vannak az emberi populációkban [38]. A törzset hordozó állatorvos a vizsgálatot megelőzően kérődzőket is ellátott, így ebben az esetben sem az állati, sem a humán eredet nem zárható ki.

Állategészségügyi és közegészségügyi szempontból is külön figyelmet érdemel az állatorvosok MRSA-hordozása. Jelen vizsgálatban az állatorvosok 24%-ának (6/25) mintájából tudtunk valamilyen MRSA-törzset kimutatni, ami nagyobb annál, mint amit más országok állatorvosi konferenciáin végzett mintázások eredményeztek

anthroponosis. Methicillin-resistant strains of the bacterium are also present in the equine health care system in Hungary and previous studies have identified it as a significant nosocomial pathogen in the University Equine Clinic, which has also been identified from samples of the clinic staff [9]. The results of the present study suggest that 10 (40%) of the 25 sampled veterinarians who also practiced equine medicine carried *S. aureus* strains at the time of the study, six of which were MRSA. The *S. aureus* carriage rate in this case is above the population average (20–30%), which is consistent with the finding that the risk of *S. aureus*, and in particular MRSA, carriage among animal professionals is higher than among people without animal contact [6]. The evaluation of the results is complicated by the fact that the proportion of persistent carriers among those tested positive is unknown and the resulting proportion can only be applied to the population of equine veterinary practitioners with a high degree of uncertainty due to the small number of participants in the study.

In addition to carrier rates, it is important to know the resistance profile and genotype of each strain from an epidemiological point of view. This can be the basis for inferring their origin and assessing their significance. Of the four methicillin-susceptible *S. aureus* strains detected, three were most likely derived from genetic lines adapted to humans. Their human origin is supported by the fact that the strains were sensitive to drugs commonly used in animal health (tetracyclines and potentiated sulphonamides) to which strains of animal origin are mostly resistant. The strains also carried the immune evasion gene cluster (IEC). Although IEC is not a prerequisite for the pathogenicity of a strain in humans, it is an indication of its adaptation to the human host species [37].

The only IEC-negative MSSA strain belonged to the CC97 clonal complex, previously described mainly from ruminants. Some strains of this clonal complex are spreading in human populations worldwide after a recent host change [38]. The veterinarian carrying the strain had also had contact with ruminants prior to the study, so in this case neither animal nor human origin can be excluded.

From a veterinary and public health perspective, the carriage of MRSA by veterinarians deserves special attention. In the present study, 24% (6/25) of the veterinarians sampled were positive for some strain of MRSA, which is a higher value than the results of samplings at veterinary conferences in other countries (2.6–17%) [6, 18–23], but very similar to the proportion found two years earlier when sampling the UEC (22%) [9]. However, it is important to note that there was minimal overlap between the two populations in the present study. One

(2,6–17%) [6, 18–23], de nagyon hasonló ahhoz az értékhez, amit két évvel korábban az LTK mintázásakor mérünk (22%) [9]. Fontos ugyanakkor megjegyezni, hogy a két populáció között jelen vizsgálatban minimális átfe­dés volt. Egy olyan személy adott mintát, aki a jelen felméréskor az egyetemi lóklinikán dolgozott, ugyanakkor mintája a korábbi és jelen vizsgálati alkalommal is negatívnak bizonyult.

Míg a lókérdőházi felmérésekben a mintákból szinte kizárólag a lókérdőházban rezidens genotípusú törzsek azonosíthatók [9, 10, 16], addig egy konferencia résztvevőjéhez hasonló, vegyes populáción végzett mintázás érthető módon vegyesebb képet mutathat [21]. Genotípusukat tekintve a meticillinrezisztens változatok többsége (5/6) olyan genotípusokhoz tartozott, amelyek ugyan állati eredetűek, de képesek megtelepedni és akár fertőzést okozni az emberben. A törzsek antibiogramja szintén azok állati eredetét erősíti meg: többségük ellenálló volt az állategészségügyben gyakran használt hatóanyagokkal szemben, mint amilyen a tetraciklin vagy a potenciált szulfonamidok. Ezen törzsek multidrogrezisztensnek bizonyultak, ami egy esetleges fertőzés esetén további kockázatot jelent a terápia szempontjából, valamint növeli a rezisztencia állat-ember irányú terjedésének esélyét.

Az MRSA-törzsek közül négy tartozott az Európában leggyakoribbnak számító állati eredetű genotípusba, a CC398-as klonális komplexbe. Az *spa*-típusuk, valamint az egyéb kiegészítő molekuláris vizsgálatok alapján három törzs (SA-7, SA-8, SA-9) tekinthető lókérdőházi eredetűnek: *spa*-típusuk t011, SCC_{mec} kromoszómakazettájuk típusa IV-es volt, gentamicinnel szemben fenotípusosan és a kódoló rezisztenciagén [*aac(6')Ie-aph(2'')Ia*] alapján is rezisztensek voltak, valamint hordozták a lókérdőház-specifikus genetikai vonalra jellemző pontmutációt [39]. Előbbi három közül egy törzs hordozta a lóspecifikus leukocidin génjét is, amely korábbi vizsgálatok alapján a genotípus lovakhoz való adaptációt jelzi [40].

A lókérdőházakhoz adaptálódott törzsek jelenléte a humán mintákban arra utal, hogy a genetikai vonal az ellátóhelyeken kívül nem csak állati, de emberi közvetítéssel is terjedhet, és megjelenhet olyan lópopulációkban is, amelyeknek nincs közvetlen lókérdőházi kapcsolata (pl. korábbi kórházi kezelt állatok). A vizsgált három esetből kettőben a lókérdőházi törzset hordozó állatorvosnak nem volt lókérdőházi munkaviszonya a vizsgálatot megelőző egy évben, ami tovább erősíti a kórházi ellátáson kívül dolgozók szerepének jelentőségét a kórokozó terjesztésében, és felhívja a figyelmet a megfelelő személyi higiénia fontosságára a rizikópáciensek ellátásakor [17]. A harmadik, lókérdőházi törzset hordozó állatorvos egy közepes forgalmú vidéki lóklinikán dolgozott, ahol 2018-ban egy járványkitörés kapcsán már kimutattuk a

person who was working at the UEC provided a sample in the present study, but his sample was negative on both the previous and present study occasions.

While the samples from the equine hospital surveys almost exclusively identified strains with genotypes resident in equine hospitals [9, 10, 16], sampling of a mixed population of conference participants understandably showed a more mixed picture [21]. In terms of genotype, the majority of methicillin-resistant variants (5/6) belonged to genotypes that, although of animal origin, are capable of colonising and even causing infection in humans. The antibiogram of the strains also confirms their animal origin: most of them were resistant to commonly used veterinary drugs such as tetracycline or potentiated sulfonamides. These strains have been shown to be multidrug-resistant, which poses an additional risk for therapy in case of possible infection and increases the possibility of animal-to-human spread of resistance.

Four of the MRSA strains belonged to the most common animal genotype in Europe, clonal complex CC398. Three strains (SA-7, SA-8, SA-9) were considered to be of equine origin based on their *spa* type and other complementary molecular studies: Their *spa* type was t011, their SCC_{mec} chromosome cassette type was IV, they were phenotypically resistant to gentamicin and carried the respective resistance gene [*aac(6')Ie-aph(2'')Ia*], and the point mutation characteristic of the equine-specific genetic lineage [39]. Of the former three, one strain also carried the equine-specific leukocidin gene, which previous studies have shown to indicate adaptation of the genotype to horses [40].

The presence of strains adapted to equine hospitals in human samples suggests that the genetic lineage may spread outside of the healthcare setting not only by animal but also by human transmission and may also appear in horse populations that have no direct equine hospital contact (e.g. former hospitalised animals). In two out of the three cases studied, the veterinarian carrying the equine strain had no equine hospital employment in the year prior to the study, further highlighting the importance of the role of non-hospital workers in the spread of the pathogen and the importance of good personal hygiene when caring for patients at risk [17]. The third veterinarian carrying an equine hospital strain worked in a medium-traffic rural equine clinic, where the presence of equine hospital-specific MRSA CC398 had already been detected in an outbreak in 2018 [41]. The colleague was also positive in this previous study. Since the eradication of the outbreak was closed with a successful, microbiologically controlled disinfection of the clinic, the presence of LA-MRSA in the colleague's sample raises the possibility of long-term carriage (unpublished data).

Lókörház-specifikus MRSA CC398 jelenlétét [41]. A kolléga ebben a korábbi vizsgálatban is pozitívnak bizonyult, és mivel a járványkitörés felszámolását a klinika sikeres, mikrobiológiai vizsgálatokkal igazolt fertőtlenítése zárta, így esetében az LA-MRSA jelenléte felveti a hosszútávú hordozás lehetőségét is (nem publikált adat).

A negyedik, nem lókörházi MRSA CC398 törzs eredete a gazdafaj szempontjából kérdéses. *Spa*-típusa (t034) alapján gazdaságihaszonállat-eredetű lehet, amely típus hazai viszonyok között leginkább a sertéstartásban elterjedt. Korábbi vizsgálataink alapján a hazai sertéstelepek 80%-a fertőzött volt valamilyen MRSA-val és ezek kizárólag a CC398-as klonális komplexhez tartoztak [24]. Előbbiekkal összhangban a telepeken dolgozó állatorvosok és telepvezetők 70%-a is hordozott valamilyen LA-MRSA-t, amelyek genotípusa nagyrészt megegyezett az adott telepen azonosított törzsével [24]. Az állatorvos a vizsgálatot megelőző egy évben egy sertéstelepet is folyamatosan ellátott a lovas praxis mellett, így nagy eséllyel ott fertőződhetett.

Közegészségügyi szempontból vizsgálva az MRSA CC398 törzsek okozta, klinikai tünetekben megnyilvánuló fertőződés kockázata egyelőre minimálisnak tűnik, különösen a lókörház-specifikus törzsek esetében. Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) 2013-as, 27 európai országra kiterjedő felmérésében a humán klinikai mintákból izolált MRSA-törzsek közül mindösszesen 3,9% (30/13.756) tartozott a CC398-as genotípushoz, míg egy Németországban végzett vizsgálatban ez az arány 6,1% volt 5500 MRSA-izolátum esetében. Az utóbbi minták között a CC398 lókörház-specifikus szubpopuláció aránya elenyésző, 0,1% (6/5.500 izolátum) volt és a további, lovakhoz köthető genotípusok közül is csak két törzset izoláltak. Hasonló eredményre jutottak humán klinikai mintákból származó 10 864 MRSA-izolátum vizsgálatával, ahol a lovakhoz köthető genotípusú törzsek aránya 0,14%-nak adódott [42]. Ezért is tűnik valószínűbbnek, hogy jelenleg a lókörházakhoz köthető MRSA CC398 törzsek humán hordozása elsősorban (iatrogén eredetű) állategészségügyi kockázatot jelent.

A kimutatott másik két genotípusú MRSA (CC1-t127, ST130-t843) aktuális jelentősége a lógyógyászatban kevésbé ismert. A CC1-t127 genotípusú törzsek a kevésbé gazdaspecifikus vonalak közé tartoznak. Nosokomiális patogénként a 2000-es évek közepén leírták Európa néhány egyetemi lóklinikáján, így Bécsben és Bernben is [16, 43], de előfordulásuk aránya a CC398-as törzsek közel egyidejű elterjedésével elenyésző mértékűre csökkent [1]. A CC1-t127-SCC_{mec} IV genotípus az állategészségügyben elsősorban szarvasmarha-állományok klinikai tőgygyulladásának kórokozójaként ismert, leginkább Olaszországban, de magyarországi előfordulásáról is vannak adatok [44–46]. A vizsgálatok mindkét országban

The origin of the fourth, not equine-hospital-associated MRSA CC398 strain is questionable from a host species perspective. Based on its *spa* type (t034), it may be of farm animal origin, since the type is mostly prevalent in pig farming in Hungary. Our previous studies have shown that 80% of domestic pig farms were infected with MRSA, and these belonged exclusively to the CC398 clonal complex [24]. Consistent with the foregoing, 70% of the veterinarians and farm managers working in the farms also carried LA-MRSA, their genotype mostly identical to the strain identified in the respective farm [24]. The veterinarian also continuously attended a pig farm in addition to his equine practice during the year prior to the study, so there was a high probability that he could have been infected there.

From a public health perspective, the risk of clinical infection with MRSA CC398 strains currently appears to be minimal, especially for equine hospital-specific strains. In a survey of 27 European countries 2013 by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), only 3.9% (30/13,756) of MRSA strains isolated from human clinical samples were of genotype CC398, while this proportion was 6.1% of 5,500 MRSA isolates in a study in Germany. Among the latter samples, the proportion of CC398 equine-specific subpopulations was negligible at 0.1% (6/5,500 isolates) and only two strains of other equine-associated genotypes were isolated. A similar result was obtained by testing 10,864 MRSA isolates from human clinical samples, where the proportion of equine-associated genotype strains was 0.14% [42]. Therefore, it seems more likely that the human carriage of equine hospital-associated MRSA CC398 strains is currently primarily an animal health risk (of iatrogenic origin).

The current relevance of the other two MRSA genotypes detected (CC1-t127, ST130-t843) is poorly understood from an equine health care perspective. The CC1-t127 genotype strains are among the less host-specific lineages. They were described as nosocomial pathogens in the mid-2000s in some European university equine clinics, including Vienna and Bern [16, 43], but their prevalence has declined to negligible levels with the near simultaneous spread of CC398 strains [1]. The genotype CC1-t127-SCC_{mec} IV is known in animal health mainly as a pathogen of clinical mastitis in cattle herds, mainly in Italy, but there are also reports of its occurrence in Hungary [44–46]. Furthermore, studies in both countries have shown a close relationship between strains in human and animal samples [44, 47], so their zoonotic potential is not questionable. Consistent with the foregoing, the strains of the genotype are hospital- and community-associated pathogens well known in public health and, based on genomic epidemiological studies, are of Southern-European origin [48]. The veterinarian

rámutattak a humán és állati minták törzseinek szoros rokonságára [44, 47], így azok zoonotikus potenciálja nem kérdéses. Előbbiekkel összhangban a genotípus törzsei a közegészségügyben is jól ismert kórházi és területi kórokozók, és a genomi epidemiológiai vizsgálatok alapján dél-kelet európai eredetűek [48]. A törzset hordozó állatorvos Romániából érkezett a konferenciára, ahol humán mintákban ez a genotípus számít az egyik leggyakoribbnak [48, 49].

Az ST130-t843 genotípusú törzs járványtani vizsgálatát már korábban elvégeztük és közzétettük [35]. A teljesgenom-alapú összehasonlítás alapján ugyanazon törzset sikerült azonosítani az állatorvos által kezelt egyik ló vénathrombusmintájából is, igazolva az állat és ember között lezajlott keresztfertőződést. Ugyan a fertőzés iránya egyértelműen nem volt azonosítható, de több tényező is az állati eredet mellett szól. Egyfelől a genotípus törzsei szinte kizárólag vadon élő állatokban és ritkábban gazdasági haszonállatokban, esetenként lovakban fordulnak elő, másfelől az ember-ember közötti fertőzés, valamint a klinikai tünetekben megnyilvánuló betegség egyelőre ritkának számít [50]. Emellett a törzs nem rendelkezett olyan virulenciagénekkel sem, ami akár a humán patogenitást, akár a gazdafaj-adaptációt jelezné. Fontos ugyanakkor kiemelni, hogy az állatorvos legalább 5 hónapon keresztül tünetmentesen hordozta a törzset, ami mind a törzs gazdafaj-adaptációjának esélyét, mind pedig a további rizikópáciensek fertőzésének valószínűségét növeli.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a magyarországi, lögyógyászatban dolgozó állatorvosok között is nagy arányban jelen lehet a *S. aureus* és az MRSA. Az MRSA-törzsek egy része a széles gazdaspektrumú genotípusokhoz tartozik, amelyek a keresztfertőzések, valamint egyes rezisztenciagének átvitele miatt mind állat-, mind közegészségügyi szempontból kiemelt jelentőséggel bírnak. Külön figyelmet érdemel az állatorvosok állati eredetű MRSA-hordozása, amely éppen a klinikai tünetek, valamint a rutinszerű szűrések hiánya miatt hosszú távon észrevétlen maradhat, így veszélyt jelenthet nem csak az állatorvosra, de az általa kezelt, fogékonyabb rizikópáciensekre is [17].

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki mindazon kollégáknak, akik mintájukkal hozzájárultak a felméréshez. Köszönet illeti továbbá SÍVÓ-KELEMEN BERNADETTET a minták kezelése és feldolgozása során nyújtott technikai segítségért, DR. KISS KRISZTIÁNT a kézirat nyelvi lektorálásáért. A vizsgálatok az SCG Diagnosztika Kft. (Délegyháza), valamint a Eurofins BIOMI Kft. (Gödöllő) társfinanszírozásában valósultak meg.

carrying the strain came to the conference from Romania, where this genotype is considered to be one of the most common in human samples [48, 49].

An epidemiological study of the ST130-t843 genotype strain has been previously performed and published [35]. Based on whole genome comparisons, the same strain was identified in a venous thrombus sample from a horse and in its attending veterinarian, confirming cross-infection between animal and human. Although the direction of infection could not be clearly identified, several factors point to an animal origin. On the one hand, strains of the genotype occur almost exclusively in wild animals and less frequently in farm animals, occasionally in horses, and on the other hand, human-to-human infection and clinical manifestations of the disease are considered rare [50]. Furthermore, the strain did not possess virulence genes indicative of either human pathogenicity or host adaptation. However, it is important to emphasize that the veterinarian carried the strain asymptotically for at least 5 months, which increases both the chance of host-adaptation of the strain and the likelihood of further infection of patients at risk.

Our results suggest that *S. aureus* and MRSA may also be present in high proportions among veterinarians working in the Hungarian veterinary sector. Some of the MRSA strains belong to the broad host range genotypes, which are of major importance from both animal and public health perspective due to cross-infection and transmission of some resistance genes. Particular attention should be paid to the carriage of MRSA of animal origin by veterinarians, which may go undetected for long periods of time precisely because of the lack of clinical signs and routine screening. This may pose a threat not only to the veterinarian but also to the more susceptible at-risk patients he/she treats [17].

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank all colleagues who contributed to the survey with their samples. Thanks are also due to BERNADETT SÍVÓ-KELEMEN for her technical assistance in handling and processing the samples and DR KRISZTIÁN KISS for language editing the Hungarian version of the manuscript. The studies were co-financed by SCG Diagnosztika Kft. (Délegyháza, Hungary) and Eurofins BIOMI Kft. (Gödöllő, Hungary).

IRODALOM / REFERENCES

- Albert E, Biksi I (2020) Állati eredetű meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* nagyállatokban és haszonállatokban – 1. rész (Az MRSA előfordulása és jelentősége lovakban és a lovakkal kapcsolatban lévő emberekben). *Magy Állatorvosok Lapja* 142:503–512
- Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG (2002) The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci USA* 99:7687–7692. <https://doi.org/10.1073/pnas.122108599>
- Gordon RJ, Lowy FD (2008) Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 46:S350–S359. <https://doi.org/10.1086/533591>
- Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL (2005) The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 5:751–762. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4)
- Williams RE (1963) Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev* 27:56–71. <https://doi.org/10.1128/br.27.1.56-71.1963>
- Walter J, Espelage W, Cuny C, Jansen A, Witte W, Eckmanns T, Hermes J (2016) Veterinarians visiting swine farms are at high risk for colonization with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 62:126–128. <https://doi.org/10.1093/cid/civ752>
- Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M (2005) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 11:1965–1966. <https://doi.org/10.3201/eid1112.050428>
- European Food Safety Authority (2009) Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008 - Part A: MRSA prevalence estimates. *EFSA Journal* 7:1376. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1376>
- Albert E, Biksi I, Németh Z, Csuka E, Kelemen B, Morvay F, Bakos Z, Bodó G, Tóth B, Collaud A, Rossano A, Perreten V (2019) Outbreaks of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone ST398-t011 in a Hungarian equine clinic: Emergence of rifampicin and chloramphenicol resistance after treatment with these antibiotics. *Microb Drug Resist* 25:1219–1226. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0384>
- van Duijkeren E, Moleman M, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, Multem J, Troelstra A, Fluit AC, van Wamel WJB, Houwers DJ, de Neeling AJ, Wagenaar JA (2010) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: An investigation of several outbreaks. *Vet Microbiol* 141:96–102. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.009>
- Weese JS, Rousseau J (2005) Attempted eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation in horses on two farms. *Equine Vet J* 37:510–514
- Islam MZ, Espinosa-Gongora C, Damborg P, Sieber RN, Munk R, Husted L, Moodley A, Skov R, Larsen J, Guardabassi L (2017) Horses in Denmark are a reservoir of diverse clones of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol* 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00543>
- Van den Eede A, Martens A, Lipinska U, Struelens M, Deplano A, Denis O, Haesebrouck F, Gasthuys F, Hermans K (2009) High occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in equine nasal samples. *Vet Microbiol* 133:138–144. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.06.021>
- Van den Eede A, Martens A, Feryn I, Vanderhaeghen W, Lipinska U, Gasthuys F, Butaye P, Haesebrouck F, Hermans K (2012) Low MRSA prevalence in horses at farm level. *BMC Vet Res* 8:213. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-213>
- Cuny C, Abdelbary MMH, Köck R, Layer F, Scheidemann W, Werner G, Witte W (2016) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from infections in horses in Germany are frequent colonizers of veterinarians but rare among MRSA from infections in humans. *One Health* 2:11–17. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.11.004>
- Sieber S, Gerber V, Jandova V, Rossano A, Evison JM, Perreten V (2011) Evolution of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* infections in horses and colonized personnel in an equine clinic between 2005 and 2010. *Microb Drug Resist* 17:471–478. <https://doi.org/10.1089/mdr.2010.0188>
- Koop G (2016) MRSA transmission between horses and vets: who's doing the infecting? *Vet Rec* 178:471–472. <https://doi.org/10.1136/vr.i2531>
- Anderson MEC, Lefebvre SL, Weese JS (2008) Evaluation of prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel attending an international equine veterinary conference. *Vet Microbiol* 129:410–417. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.11.031>
- Burstiner LC, Faires M, Weese JS (2010) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in personnel attending a veterinary surgery conference. *Vet Surg* 39:150–157. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2009.00638.x>
- Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, Low DE, Willey BM, McGeer A, Weese JS (2006) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel. *Emerg Infect Dis* 12:1933–1938. <https://doi.org/10.3201/eid1212.060231>
- Neradova K, Jakubu V, Pomorska K, Zemlickova H (2020) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in veterinary professionals in 2017 in the Czech Republic. *BMC Vet Res* 16:4. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2223-z>
- Paul NC, Moodley A, Ghibaudo G, Guardabassi L (2011) Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in small animal veterinarians: Indirect evidence of zoonotic transmission. *Zoonoses Public Hlth* 58:533–539. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2011.01398.x>
- Paterson GK, Harrison EM, Craven EF, Petersen A, Larsen AR, Ellington MJ, Török ME, Peacock SJ, Parkhill J, Zadoks RN, Holmes MA (2013) Incidence and characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from nasal colonisation in participants attending a cattle veterinary conference in the UK. *PLoS One* 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068463>

24. Albert E, Sipos R, Perreten V, Tóth Á, Ungvári E, Papp M, Dán Á, Biksi I (2023) High prevalence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hungarian pig farms and genomic evidence for the spillover of the pathogen to humans. *Transb Emerg Dis.* 2023:5540019. <https://doi.org/10.1155/2023/5540019>
25. Stegger M, Andersen PS, Kearns A, Pichon B, Holmes MA, Edwards G, Laurent F, Teale C, Skov R, Larsen AR (2012) Rapid detection, differentiation and typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harbouring either *mecA* or the new *mecA* homologue *mecA(LGA251)*. *Clin Microbiol Infect* 18:395–400. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03715.x>
26. Stegger M, Lindsay JA, Moodley A, Skov R, Broens EM, Guardabassi L (2011) Rapid PCR detection of *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 by targeting the restriction-modification system carrying *sau1-hsdS1*. *J Clin Microbiol* 49:732–734. <https://doi.org/10.1128/JCM.01970-10>
27. Rasmussen SL, Larsen J, van Wijk RE, Jones OR, Berg TB, Angen Ø, Larsen AR (2019) European hedgehogs (*Erinaceus europaeus*) as a natural reservoir of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying *mecC* in Denmark. *PLoS One* 14:e0222031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222031>
28. Koop G, Vrieling M, Storisteanu DML et al (2017) Identification of LukPQ, a novel, equid-adapted leukocidin of *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep* 7:. <https://doi.org/10.1038/srep40660>
29. Kondo Y, Ito T, Ma XX, Watanabe S, Kreiswirth BN, Etienne J, Hiramatsu K (2007) Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome *mec* type assignment: Rapid identification system for *mec*, *ccr*, and major differences in junkyard regions. *Antimicrob Agents Chemother* 51:264–274. <https://doi.org/10.1128/AAC.00165-06>
30. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2019): Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. Available at <http://eucastr.org>.
31. Jones RN, Pfaller MA, Rhomberg PR, Walter DH (2002) Tiamulin activity against fastidious and nonfastidious veterinary and human bacterial isolates: Initial development of in vitro susceptibility test methods. *J Clin Microbiol* 40:461–465. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.2.461-465.2002>
32. Klare I, Konstabel C, Werner G, Huys G, Vankerckhoven V, Kahlmeter G, Hildebrandt B, Müller-Bertling S, Witte W, Goossens H (2007) Antimicrobial susceptibilities of *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Lactococcus* human isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. *J Antimicrob Chemother* 59:900–912. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm035>
33. Schijffelen MJ, Boel CE, van Strijp JA, Fluit AC (2010) Whole genome analysis of a livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 isolate from a case of human endocarditis. *BMC Genomics* 11:376. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-376>
34. Schmitz F-J, Fluit AC, Gondolf M, Beyrau R, Lindenlauf E, Verhoef J, Heinz H-P, Jones ME (1999) The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 43:253–259. <https://doi.org/10.1093/jac/43.2.253>
35. Albert E, Sahin-Tóth J, Horváth A, Papp M, Biksi I, Dobay O (2023) Genomic evidence for direct transmission of *mecC*-MRSA between a horse and its veterinarian. *Antibiotics (Basel)* 12:408. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020408>
36. 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>
37. Matuszewska M, Murray GGR, Ba X, Wood R, Holmes MA, Weinert LA (2022) Stable antibiotic resistance and rapid human adaptation in livestock-associated MRSA. *Elife* 11:e74819. <https://doi.org/10.7554/eLife.74819>
38. Spoor LE, McAdam PR, Weinert LA, Rambaut A, Hasman H, Aarestrup FM, Kearns AM, Larsen AR, Skov RL, Fitzgerald JR (2013) Livestock origin for a human pandemic clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *mBio* 4:. <https://doi.org/10.1128/mBio.00356-13>
39. Abdelbary MMH, Wittenberg A, Cuny C, Layer F, Kurt K, Wieler LH, Walther B, Skov R, Larsen J, Hasman H, Fitzgerald JR, Smith TC, Wagenaar JA, Pantosti A, Hallin M, Struelens MJ, Edwards G, Böse R, Nübel U, Witte W (2014) Phylogenetic analysis of *Staphylococcus aureus* CC398 reveals a sub-lineage epidemiologically associated with infections in horses. *PLoS One* 9:. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088083>
40. Walther B, Klein K-S, Barton A-K, Semmler T, Huber C, Merle R, Tedin K, Mitrach F, Lübke-Becker A, Gehlen H (2018) Equine methicillin-resistant sequence type 398 *Staphylococcus aureus* (MRSA) harbor mobile genetic elements promoting host adaptation. *Fron Microbiol* 9:. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02516>
41. Albert E (2023) Characterisation of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in Hungary (PhD dissertation). <http://hdl.handle.net/10832/3368>
42. Cuny C, Abdelbary MMH, Köck R, Layer F, Scheidemann W, Werner G, Witte W (2015) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from infections in horses in Germany are frequent colonizers of veterinarians but rare among MRSA from infections in humans. *One Health* 2:11–17. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.11.004>
43. Cuny C, Kuemmerle J, Stanek C, Willey B, Strommenger B, Witte W (2006) Emergence of MRSA infections in horses in a veterinary hospital: strain characterisation and comparison with MRSA from humans. *Euro Surveill* 11:44–47
44. Alba P, Feltrin F, Cordaro G, Porrero MC, Kraushaar B, Argudín MA, Nykäsenoja S, Monaco M, Stegger M, Aarestrup FM, Butaye P, Franco A, Battisti A (2015) Livestock-associated methicillin resistant and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* sequence type (CC)1 in European

farmed animals: High genetic relatedness of isolates from Italian cattle herds and humans. PLoS One 10:. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137143>

45. Albert E, Sipos R, Jánosi S, Kovács P, Kenéz Á, Micsinai A, Noszály Z, Biksi I (2020) Occurrence and characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bovine milk in Hungary. Acta Vet Hung 68:236–241. <https://doi.org/10.1556/004.2020.00040>

46. Kaszanyitzky EJ, Egyed Z, Janosi S, Keseru J, Gal Z, Szabo I, Veres Z, Somogyi P (2004) Staphylococci isolated from animals and food with phenotypically reduced susceptibility to beta-lactamase-resistant beta-lactam antibiotics. Acta Vet Hung 52:7–17. <https://doi.org/10.1556/AVet.52.2004.1.2>

47. Juhász-Kaszanyitzky É, Jánosi S, Somogyi P, Dán Á, van Bloois L van der Graaf, van Duijkeren E, Wagenaar JA (2007) MRSA Transmission between cows and humans. Emerg Infect Dis 13:630–632. <https://doi.org/10.3201/eid1304.060833>

48. Earls MR, Shore AC, Brennan GI, Simbeck A, Schneider-Brachert W, Vremeră T, Dorneanu OS, Slickers P, Ehricht R, Monecke S, Coleman DC (2019) A novel multidrug-resistant PVL-negative CC1-MRSA-IV clone emerging in Ireland and Germany likely originated in South-Eastern Europe. Infect Genet Evol 69:117–126. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.01.021>

49. Monecke S, Müller E, Dorneanu OS, Vremeră T, Ehricht R (2014) Molecular typing of MRSA and of clinical *Staphylococcus aureus* isolates from Iași, Romania. PLoS One 9:e97833. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097833>

50. Lozano C, Fernández-Fernández R, Ruiz-Ripa L, Gómez P, Zarazaga M, Torres C (2020) Human *mecC*-Carrying MRSA: Clinical Implications and Risk Factors. Microorganisms 8:. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101615>

Közlésre érkező: 2024. máj. 29.

**Well-Reproducible
Swine Model of Human
Myocardial Infarction**Gy. Andreka¹L. Andreka^{2, 3}G. Font⁴M. Vertesaljai³G. Fontos³R. Garamvolgyi^{5, 6}A. T. Hevesi^{5, 6}Zs. Petrási^{5, 6}B. Egri⁶F. Szabo⁶P. Andreka³

Az emberi szívizominfarktus jól reprodukálható sertésmodellje

Andréka György¹, Andréka Lilla^{2, 3}, Font Gusztáv⁴, Vértessaljai Márton³, Fontos Géza³, Garamvolgyi Rita^{5, 6}, Hevesi Tibor Ákos^{5, 6}, Petrás Zsolt^{5, 6}, Egri Borisz⁶, Szabó Ferenc⁶, Andréka Péter³

1. Xantus János Állatkert
H-9027, Győr, Kiskút liget

2. Semmelweis Egyetem Doktori
Iskola Rácz Károly Konzervatív
Orvostudományi Tagozat, Budapest

3. Gottsegen György Országos
Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

4. Belvárosi Állatorvosi Rendelő,
Budapest

5. Kaposvári Egyetem Diagnosztikai
és Onkoradiológiai Intézet Multidisz-
ciplináris Kutatási Osztály, Kaposvár

6. Széchenyi István Egyetem Albert
Kázmér Mosonmagyaróvári kar,
Mosonmagyaróvár

Jelenlegi munkahelyek:
8 Auvet Pharma Kft, Kaposvár
% Pannon Lógyógyászati
és Rehabilitációs Szolgálat Kft,
Kaposvár

* KOMETA 99 Zrt, Kaposvár

e-mail: peter.andreka@gokvi.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A sertéseket gyakran alkalmazzák az intervenciós kardiológiai kutatásokban a humán kardiológiához való hasonlóságuk, valamint a humán koronária katéter-rendszerek és technikák sertésekben való könnyű használhatósága miatt. Munkánkban az emberi ST-elevációs szívizominfarktus sertésmodelljét vizsgáltuk, amit ST-szakasz emelkedéssel, a teljes szérum kreatinin-kináz felszabadulással, gadolinium kontraszt MRI-vel és szövettannal igazoltunk. Bizonyítottuk, hogy a modell kivitelezhető, reprodukálható, költséghatékony és a létrehozott szívinfarktus hasonló az emberi szívinfarktushoz. Munkánkból kitűnik, hogy csak az állatorvosok és a humán kardiológusok együttműködésével lehet a sertés koronária vizsgálatok nehézségeit kiküszöbölni, és ezek a komplex beavatkozások csak így vihetők sikerre.

SUMMARY

Background: Coronary artery disease is the leading cause of death in the developed countries and myocardial infarction is the most serious manifestation of the disease. Swine are being chosen with increasing frequency as subject for interventional cardiology research. Their similarities to humans in their cardiovascular physiology, size and coronary anatomy make them better experimental subjects than most species. Moreover, regular human coronary catheter systems and techniques can be readily used to access their coronary vasculature.

Objectives: In this paper, a simple swine model of human myocardial infarction is studied in detail using a percutaneously inserted balloon catheter. The main role of the present paper is to introduce and troubleshoot the technique and its potential pitfalls.

Materials and Methods: Myocardial infarction was confirmed by the detection of ST segment elevation on the surface ECG, total creatine kinase release, gadolinium enhanced contrast MRI scan and by histology.

Results and Discussion: We conclude that if investigators are familiar with both human and animal research, this model is practical, inexpensive and can provide reproducible and consistent infarct sizes that closely mimic the human myocardial infarction. With very careful technique inducing LAD infarction distal to the second diagonal branch and done by trained team, our mortality was lower than in the literature, only 12.5%. It was also proven that the size of myocardial infarction induced by this technique was big enough to be used for different interventional cardiology research. From our study, it is clearly visible, that only a close collaboration between veterinary medicine and human cardiology can avoid the difficulties of complex swine coronary experiments and leads to success.

SERTÉS

A szív- és érrendszeri betegségek a fejlett világban az egészségügyi ellátórendszer egyik legnagyobb terhét jelentik. Jelentőségüket a társadalomban a betegségekben szenvedők nagy száma igazolja. A Global Burden of Disease vizsgálat szerint továbbra is a szív- és érrendszeri megbetegedések számítanak vezető haláloknak, 1990–2019-ig megduplázódott a betegségben szenvedők száma a világon: 271 millióról 523 millióra emelkedett. A betegségben meghaltak száma ugyanebben az időszakban 12,1 millióról 18,6 millióra növekedett. A betegségcsoporton belül 2019-ben 182 millióan szenvedtek koszorúér-betegségben (coronary artery disease, CAD) a világon, ami az összes szív- és érrendszeri megbetegedés 34,7%, az összes megbetegedés 2,2%-a volt és 9,14 millió-CAD beteget veszítettünk el, ami az összes szív- és érrendszeri halálozást 49%-át tette ki [1].

A szív- és érrendszeri megbetegedések száma emberekben 1990–2019-ig megduplázódott

A koszorúér-betegség az összes szív- és érrendszeri megbetegedés 34,7%-át teszi ki

Az American Heart Association által 2009–2012 között vezetett felmérés szerint az Egyesült Államokban a CAD prevalenciája 15,5 millió, azaz ebben a periódusban a férfiak 7,6%-a, a nők 5,0%-a szenvedett CAD-ban [2]. Várhatóan a következő évtizedben a CAD aránya jelentősen növekedni fog, amihez hozzájárul a népesség elöregedése, az elhízás, a 2-es típusú cukorbetegség és a metabolikus szindróma világméretű elterjedése, valamint ezeknek a szív- és érrendszeri kockázati tényezőknek az előfordulási növekedése a fiatalabb generációk körében is [2].

A szívinfarktus (myocardial infarct, MI) a koszorúér-betegség súlyos megnyilvánulási formája, ami a koszorúér elzáródásának következménye. Majdnem minden MI a koszorúér-ateroszklerózis következménye, általában plakkrepedés és vérzés következtében kialakuló koszorúér-trombózissal. Bár az akut MI prognózisa jelentősen javult a koronáriaőrzők kialakítása, a "nyitott artéria" hipotézis és a modern farmakoterápia bevezetése óta, az iparosodott országokban még mindig a halálozás és a szívelégtelenség egyik fő oka [3].

Bár a koszorúér-elzáródás gyors megnyitása primer perkután koronária-intervencióval (primary percutaneous coronary intervention, pPCI) akut infarktusban csökkentette a halálozás kockázatát a vérrögoldó fibrinolízis kezeléshez képest ST-elevációs szívinfarktus (ST-elevációs myocardialis infarktus, STEMI) esetén (7% vs. 9%), viszont a következményes bal kamra (left ventricle, LV) diszfunkció még mindig sok betegnél előfordul [3]. Az infarktus mérete fontos meghatározója a szívinfarktus rövid és hosszú távú kimenetelének [3].

A különböző perkután koszorúér-beavatkozási technikák részleteinek vizsgálatához humán szívinfarktus egyszerű és jól reprodukálható nagyállatmodelljére van szükség. Az elmúlt két évtizedben egyre nagyobb érdeklődés mutatkozott a sertések felhasználása iránt a szívinfarktus tanulmányozásában. Azonban a MI létrehozásának részleteit ebben az állatmodellben korábban nem standardizálták, és az eredmények így nehezen összehasonlíthatók voltak. Tanulmányunkban részletesen bemutatjuk az emberi szívinfarktus általunk kidolgozott sertésmodejlét, beleértve a technika buktatókat is [4].

SERTÉSEK HASZNÁLATA AZ INTERVENCIÓS KARDIOLÓGIAI KUTATÁSOKBAN

A nagytestű állatok felhasználásának az intervenciós kardiológiai kutatásokban továbbra is nagy jelentősége van. Nagyobb, az emberi szív méretéhez hasonló méretük lehetővé teszi az állatok perkután katéterezését a különböző eszközök és technikák vizsgálatához. Fontos szerepük lehet a különböző beavatkozások oktatásában is.

A sertések az intervenciós kardiológiában leggyakrabban használt nagytestű állatok közé tartoznak. Használatuk gazdaságos, és a magas színvonalú tenyésztési programok minimálisra csökkentették az interkurrens betegségek előfordulását. A sertés és az ember koszorúér-anatómiája hasonlóan mondható [5].

Az elmúlt két évtizedben egyre nagyobb érdeklődés mutatkozott a sertések felhasználása iránt a szívinfarktus tanulmányozásában

A sertés koszorúér-anatómiája hasonló az emberéhez, de szinte teljesen hiányoznak a kollaterális csatornák és anasztomózisok

A SERTÉS KOSZORÚÉR-ANATÓMIÁJA

A kifejlett (100 kg-nál nagyobb testtömegű) sertések testfelszínre számított szív-mérete kisebb, mint bármelyik más háziállatnak [6]. Azonban a laboratóriumban általánosan használt kisebb méretű (15–30 kg) sertések esetében ez az arány megfelel az emberi méreteknek.

A sertés koszorúér-anatómiája hasonló az emberéhez, de szinte teljesen hiányoznak a kollaterális csatornák és anasztomózisok [7]. Az általában rövid bal közös főtrzs (left main, LM) elágazik a bal elülső leszálló (left anterior descendens, LAD) és a bal körbefutó (ramus circumflexus, CX) koszorúérágra (1. ábra). Az erek átmérője hasonló az emberéhez (2,0–4,0 mm). A humán anatómiához hasonlóan a LAD általában a szívcsúcsig fut, időnként azon át is hajlik és az oldalfalat 2–3 diagonális ággal, a szeptumot pedig 4–6 szeptális ággal látja el. A CX általában 1–3 marginális ágat ad az oldalfal ellátására. A jobb koszorúér (right coronary artery, RCA) ritkábban domináns (a szív hátsó felszínét ellátó), mint az emberben. A sertésszíven végzett post mortem vizsgálatok kimutatták a hasonlóságot

1. ÁBRA. Sertés

koronarográfia

A sertés koronáriájának
röntgenanatómiája:

LM: bal főtrzs,

LAD: bal elülső leszálló

koronáriaág,

CX: bal körbefutó ág,

RCA: jobb koronária

FIGURE 1. Coronary

angiography of the pig

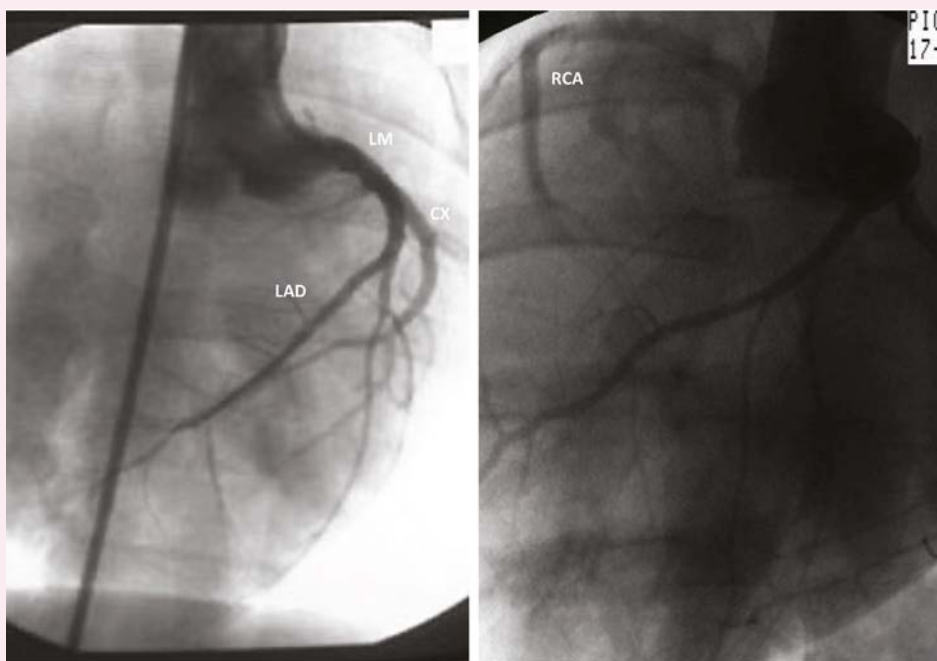
Radiological anatomy of the
pig coronary system:

LM: left main.

LAD: left anterior descending
coronary artery

CX: left circumflex artery,

RCA: right coronary artery



az ember és a sertés szív között az intramurális elágazási mintázat, a papilláris izmok ellátása és az ingerületvezetési rendszer tekintetében is [8].

MÓDSZEREK ÉS EREDMÉNYEK

INTERVENCIÓS KARDIOLÓGIAI ELJÁRÁS

Jelen vizsgálatunkban mindkét nemből huszonnégy (12–12), 18 és 22 kg közötti testtömegű, klinikailag ellenőrzött, egészséges Yorkshire fajtájú sertést használtunk. Valamennyi, a vizsgálat során elvégzett állatkísérletünk megfelelt a National Institute of Health publikált, a laboratóriumi állatokon végzett kísérletekre vonatkozó irányelveinek (NIH Publication No 85-23, revised in 1996). A kísérleteket úgy terveztük meg, hogy az állatok ne legyenek kitéve szükségtelen és elkerülhető fájdalomnak és stressznek.

A szívkatéterezést és az intervenciót a sertésnél sok tekintetben hasonlóan végeztük el, mint az embernél és a használt eszközök is gyakorlatilag ugyanazok voltak. A beavatkozások mindig általános érzéstelenítésben történtek. Egy teljes

*A vizsgálathoz
18 és 22 kg közötti
testtömegű, Yorkshire
fajtájú sertéseket
használtak*

éjszakai éheztetés után a sertéseket hanyatt fekvő testhelyzetben, im. ketamin (12 mg/ttkg), xilazin (1 mg/ttkg) és atropin (0,04 mg/ttkg) kombinációjával altattuk el folyamatos EKG-monitorozás mellett. Az állatokat orotrachealisán Macintosh laringoszkóp segítségével (3–4-es méretű lapoc), az emberekénél is rutinszerűen használt endotrachealis tubusokkal (ID 6,0–6,5) intubáltuk, majd O₂ (3 L/min) és izoflurán (2–2,5 v/v%) keverékével mechanikusan lélegeztettük. Halotánt nem használtunk, mivel a sertések nagyon hajlamosak a malignus hyperthermiára. Az intubálás a sertések mélyebb elhelyezkedésű garatja miatt általában kihívást jelentett. Stabil fülvéna biztosítása után Na-Heparint (300 NE/ttkg) adtunk iv. bolusban, amivel az aktivált alvadási időt (ACT) > 300 sec-re állítottuk be és a sertéseket fiziológiás sóoldattal infundáltuk. Az állatok testhőmérsékletét rectalis hőmérővel mérve, szabályozható hőmérsékletű takaró használatával minimum 37 °C-on tartottuk.

Sebészi feltárást követően egy haemostasis-szeleppel ellátott 6 F bevezető sheath-et (B.Braun, Berlin GE) helyeztünk be a jobb oldali arteria femoralisba. Hagyományos humán intervenciós kardiológiai berendezéseket használva (Siemens Axiom, Siemens Ag, Erlangen, Germany) az LM-et standard technikával, 6F Judkins Right 4 guiding katéterrel (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) kanüláltuk meg, ennek sikertelensége esetén 6F Amplatz Left 1 guiding katétert (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) használtunk. A LAD distalis részébe egy standard 0.014 hüvelykes BMW koszorúér-vezetődrótot (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) vittünk be. Az akut szívinfarktust egy 3,0–3,5 × 10 mm méretű Maverick ballonkatéter (Boston Scientific, Natick, MA, USA) 6 atm-ra történő, 90 perces felfújásával idéztük elő a LAD-ban a második diagonális ág leadásától distalisan. A LAD teljes elzáródását kontrasztanyag beadásával igazoltuk (2. ábra).

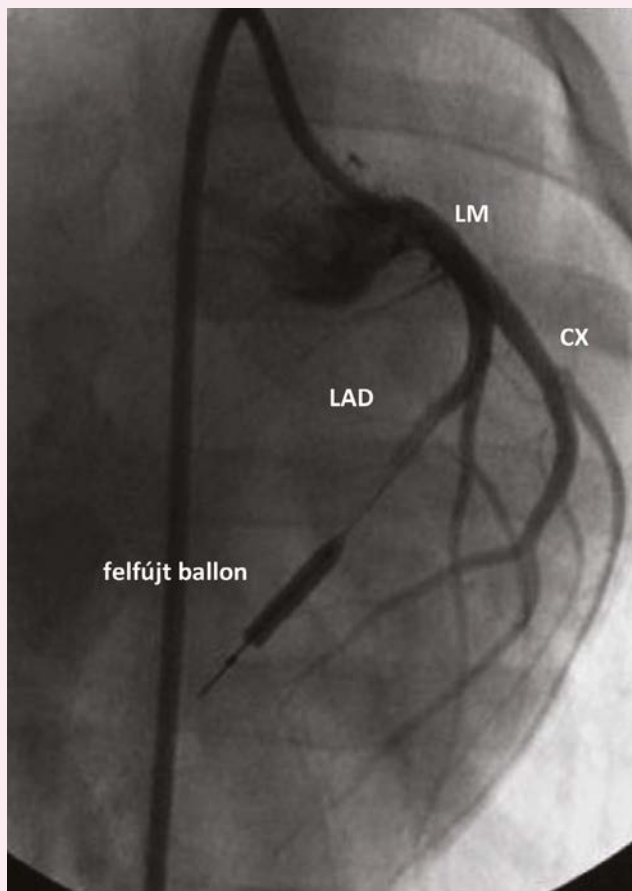
Az akut szívinfarktust egy ballonkatéter 6 atm-ra történő, 90 perces felfújásával idézték elő

2. ÁBRA. A LAD elzárása ballonkatéterrel

A képen a sertés bal koronária rendszere látható. A bal elülső leszálló koronária ágban (LAD) a 2. diagonális ág leadásától distalisan felfújott ballonkatéter zárja el a keringést

FIGURE 2. Balloon occlusion of LAD

Left coronar artery system of the pig is on the picture. In the left anterior descending coronary artery (LAD) distal to the second diagonal branch a balloon catheter blocks the blood flow



Antitrombotikus terápiaként a beavatkozást megelőző napon 300 mg enteroszolvens aszpirint adtunk, amit folytattunk az állat eutanáziájáig napi 100 mg-os dózissal. Az irodalmi adatoknak megfelelően a malignus kamrai ritmuszavarok megelőzésére 1 mg/kg iv. lidokaint alkalmaztunk.

Ha kamrafibrilláció (ventricular fibrillation, VF) vagy kamrai tachycardia (ventricular tachycardia, VT) lépett fel, azonnal defibrillációt végeztünk 360 J energiájú, nem-szinkronizált DC shock-kal. Antibiotikumprofilaxist nem adtunk az állatoknak. A beavatkozás végén a bevezető sheath-et eltávolítottuk, az arteria femoralist lekötöttük, az állatot felébresztettük, leválasztottuk a lélegeztetőgépről, és az őrző egységbe szállítottuk.

A szívinfarktus kialakulását az EKG-n újkeletű ST-szakasz elevációval, össz szérum kreatin-kináz felszabadulással, gadolinium-kontrasztos szív MRI-vizsgálattal és szöveti festést követő digitális képelemzéssel igazoltuk.

AZ ELJÁRÁS SIKERE ÉS MORTALITÁS

Vizsgálatunkban az összmortalitás 12,5% volt, 3 állatot veszítettünk el az eljárás során végzetes kamrafibrilláció miatt. A 24 állatból 7-ben (29%) a ballon felfújását követő első 20 percn belül, illetve a reperfúziót követő 10 percn belül kamrafibrilláció lépett fel, amit DC shock-kal sikeresen megszüntettünk.

Az irodalmi adatokkal összehasonlítva a mi adataink kis arányú mortalitásnak számítanak, aminek hátterében az állatorvosokkal együtt dolgozó, nagy gyakorlatú intervenciós kardiológusok és a LAD disztálisabb elzárása állhatott [6].

AZ INFARKTUS MÉRETÉNEK ENZIMATIKUS VIZSGÁLATA

Az első napon a narkózis bevezetése előtt, majd a ballon leengedését követően négy óránként, valamint a második és harmadik napon hat óránként vettünk vért laboratóriumi vizsgálatok céljából. Az állatokat a felesleges és káros stresszhatás elkerülése érdekében folyamatosan midazolam-szedációban tartottuk.

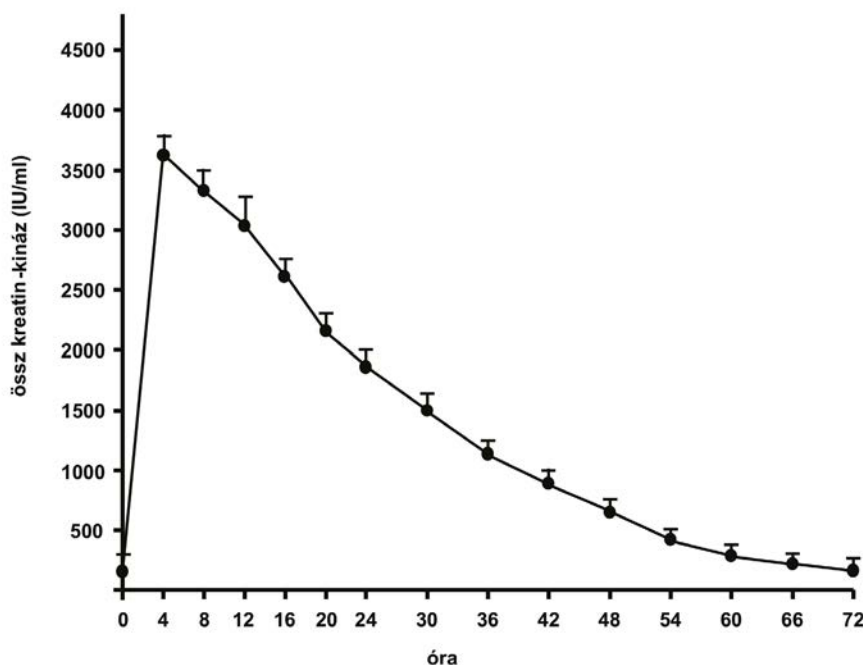
Az össz szérum kreatin-kináz kiáramlási görbe alatti területet minden állatnál kiszámoltuk (Beckman Coulter, Fullerton, California, USA), és az infarktus enzimátikus úton megállapított méretének markereként ezeket az értéket használtuk (3. ábra). Az össz szérum kreatin-kináz felszabadulás átlagos csúcscértéke 3599 (± 99) IU/L volt.

3. ÁBRA. Az infarktus méretének enzimátikus vizsgálata

Az össz szérum kreatin-kináz értékek meghatározására kerültek a koronária okklúzió előtt és a reperfúziót követő 72 órában (IU/ml). Minden állatnál a görbe alatti terület adta meg az infarktus enzimátikus méretét

FIGURE 3. Enzymatic infarct size

Total serum creatinine kinase was measured before the coronary occlusion and over the the first 72 hour of reperfusion (IU/ml). Area under the curve showed the enzymatic infarct size of each animal



**A szívizom-
elhalás méretét
MRI-vizsgálattal
ellenőrizték**

4. ÁBRA. Az infarktus méretének MRI vizsgálata
Az MRI vizsgálathoz használt kontrasztanyag (gadolinium) nehezebben mosódik ki az életképtelen, rosszul perfundált infarktusos területből (late enhancement – LE), amit az anterior falon a fehér elszíneződés jelez (LE). Az infarktus nagyságát a late enhancement-et jelző terület térfogata adta meg minden állatnál (ml)

FIGURE 4. Infarct size by MRI
The wash-out of MRI contrast agent gadolinium is significantly worse from the non-viable, not perfused infarct zone (late enhancement – LE), which is indicated by the white colour of the anterior wall (LE). The infarct size is indicated by the volume of gadolinium late enhancement (ml)

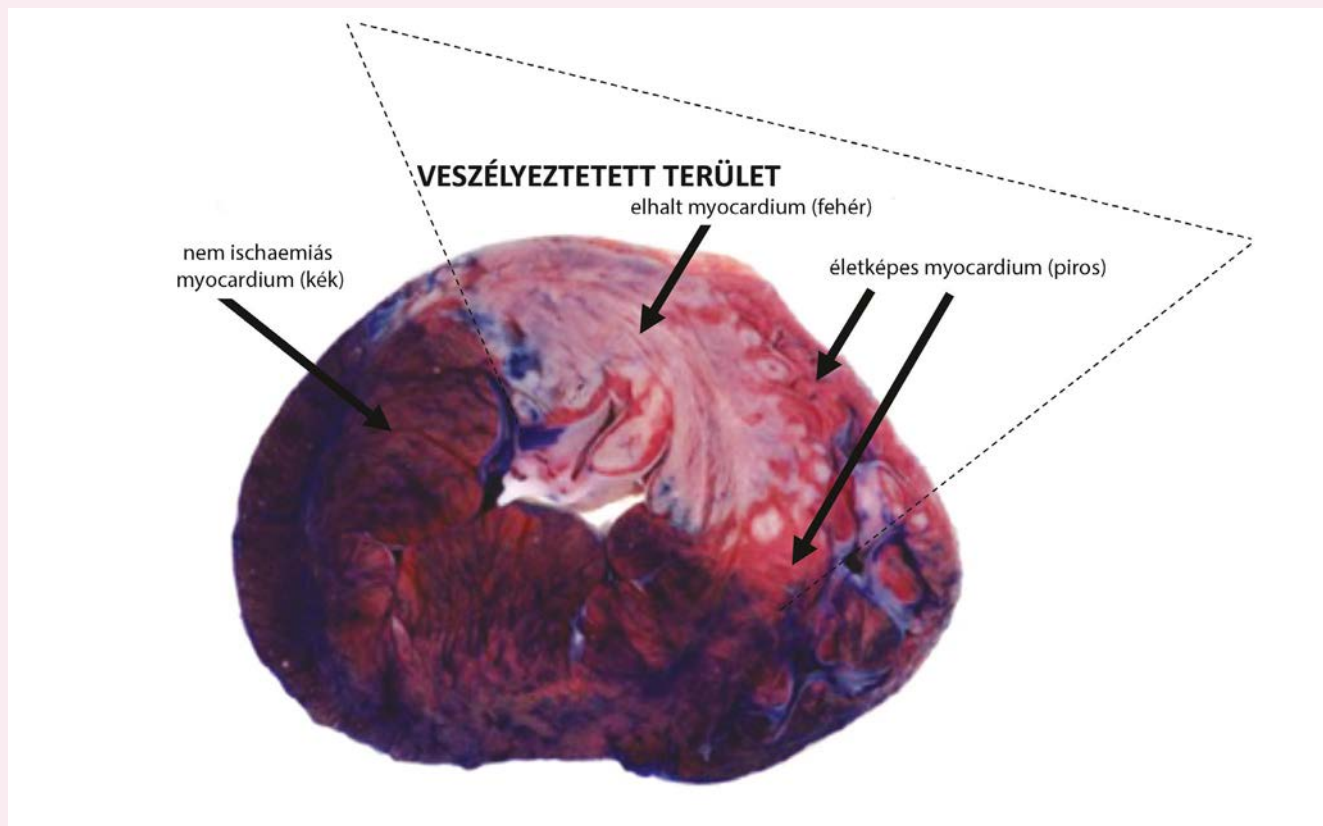


**Az elhalt és az
ischaemiás, de még
életképes területek
nagyságát post mortem
szöveti festéssel és
digitális képelemzéssel
határozták meg**

AZ INFARKTUS MÉRETÉNEK SZÖVETTANI VIZSGÁLATA

A reperfúziót követő 72 óra után az állatokat nátrium-pentobarbitallal (160 mg/ttkg iv.) véglegesen elaltattuk, és a szíveket eltávolítottuk. A LAD-ba, a CX-be és az RCA-ba katétert vezettünk. A LAD-ot reverzibilisen ismét elzártuk a felfújott ballon korábbi pozíciójában, a második diagonális ág leadásától distalisán. Mindhárom érbe Evans-kék festéket (0,4%) fecskendeztünk a katéteren keresztül, hogy kékre fessük a nem ischaemiás szívizomterületet, és így kirajzolódjon a veszélyeztetett terület (nem kék). Az elzárt LAD-ot ismét megnyitottuk, a katétert előre toltuk a második diagonális ágától distalis pozícióba, és a katéter hegye körül a LAD-ot egy lekötéssel ismét elzártuk. A LAD elzáródástól distalis részébe a katéteren keresztül 37 °C-os 2,3,5-trifeniltetrazolium-kloridot (0,1%) (TTC) fecskendeztünk, amely pirosra festette az életképes, de ischaemiás szívizomzatot, így meghatározhattuk az infarktus kiterjedését (fehér). A pitvarokat és a jobb kamrát eltávolítottuk, a bal kamra tömegét megmértük, majd 24 órára 10%-os, neutrális, pufferolt formaldehid-oldatba helyeztük. Ezután a bal kamra izomzatát 6 db, körülbelül 10

mm vastag szeletre vágtuk. Minden szelet tömegét megmértük és digitálisan színes fényképeket készítettünk. Egy képanalizáló szoftverrel (Adobe Photoshop 7.0) minden szeleten meghatároztuk az elhalt és a veszélyeztetett szívizomzat területét (5. ábra).



5. ÁBRA. A myocardium kettős festése Evans-kék- és TTC festéssel

Az általunk kidolgozott kettős festés protokoll egyértelműen kékre festi a nem iszkémiás miokardiumot (Evans-kék), így kiemeli a veszélyeztetett területet (nem kék). Ezen belül az életképes izomzat pirosra festődik (TTC), az elhalt pedig fehér marad. A feldolgozás képanalizáló szoftverrel (Adobe Photoshop 7.0) történt

FIGURE 5. Double staining of the myocardium with Evans blue and TTC

Our double staining protocol stains the non-ischemic myocardium in blue which emphasizing the area at risk (not blue). Inside this volume of myocardium, area at risk is red (TTC) and the necrotic part remains white. The extend of myocardial necrosis and the area at risk was quantified in each slice by using image analysis software (Adobe Photoshop 7.0)

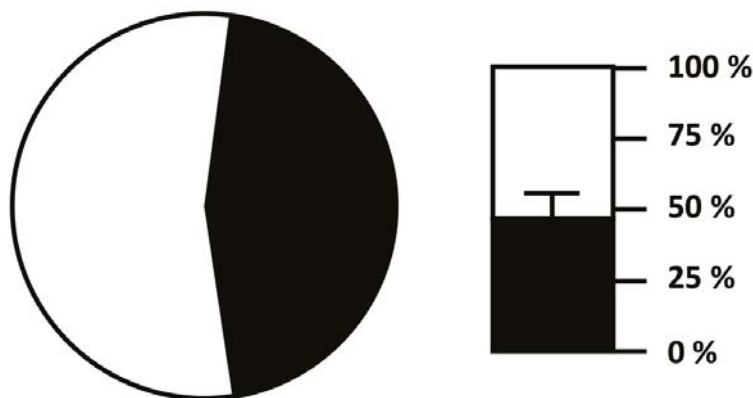
A bal kamra és a veszélyeztetett terület aránya 41,3 (±3,4)% volt. Az infarktus területe a veszélyeztetett terület 48,4 (±5,2)%-át képviselte (6. ábra).

AZ ADATFELDOLGOZÁS MÓDSZEREI

Az adatokat középértékben (SEM) adtuk meg. Az össz kreatin-kináz kiáramlás görbe alatti területét az alábbi egyenlet segítségével számoltuk ki:

$$\text{Terület} = A_1 + A_2 + A_3 + \dots + A_{14} = (((y_0 + y_1) \cdot x_1) / 2) + (((y_1 + y_2) \cdot x_2) / 2) + (((y_2 + y_3) \cdot x_3) / 2) + \dots + (((y_{13} + y_{14}) \cdot x_{14}) / 2)$$

A veszélyeztetett terület méretét a bal kamra tömegének százalékában, az infarktus méretét pedig a veszélyeztetett terület százalékában fejeztük ki. Statisztikai szignifikanciát elfogadtuk, ha $p < 0,05$ (varianciaanalízis).



6. ÁBRA. Az infarktus méretének szöveti festéses vizsgálata

A bal oldali kördiagram a bal kamra izomzatán belül a veszélyeztetett terület (fekete) nagyságát ábrázolja.

A jobb oldali oszlopdigram a veszélyeztetett területen belül (fehér) az infarktusos terület (fekete) méretét mutatja

FIGURE 6. Histological infarct size

The left pie graph shows the proportion of area at risk (black)/left ventricle (white). The right bar graph shows the proportion of infarct size (black)/area at risk (white)

MEGVITATÁS

A diagnózis és a kezelés terén az elmúlt négy évtizedben elért lenyűgöző eredmények ellenére az ST-elevációs akut szívinfarktus (STEMI) továbbra is jelentős közegészségügyi problémát jelent az iparosodott világban, és egyre fontosabbá válik a fejlődő országokban is. Mivel a STEMI-betegek akut halálozásának fő oka a malignus kamrai ritmuszavar, a halálozás mérséklésének legfontosabb eszköze a koronária-érzék létrehozása volt, amik képesek folyamatosan, 48 órán keresztül monitorozni a betegeket és szükség esetén a DC-shock-ot elvégezni a malignus ritmuszavar megszüntetésére. A következő "nagy lépés" a koronária-perfúzió gyors újbóli biztosítása (nyitottartéria-elmélet) volt kezdetben vérrögoldó fibrinolízissel, majd katéteres terápiával (primer PCI) [3, 9].

Mivel mind a PCI-ben alkalmazott technikák, mind az eszközök folyamatos fejlesztés alatt állnak, szükség van egy olyan nagyállatmodellre, amelyben a STEMI egyszerűen és reprodukálhatóan létrehozható, valamint amely alkalmas a különböző intervenciós kardiológiai technikák és eszközök tesztelésére, ill. fontos része lehet a fiatal intervenciós kardiológus tanulók oktatásának is. Mivel a sertés és az ember koszorúérrendszere között jelentős hasonlóságok vannak, az elmúlt két évtizedben egyre nagyobb érdeklődés mutatkozott a specifikus patogénektől mentes sertések alkalmazása iránt az intervenciós kardiológiai kutatásokban. Emellett számos, nem tudományos meghatározó tényező, pl. pénzügyi és társadalmi nyomás is hozzájárult ahhoz, hogy a sertés az intervenciós kardiológiai kutatások népszerű kísérleti állata lett és felváltotta pl. a kutyák rutinszerű használatát [10, 11]. A sertések azonban a mai napig ritkán használatosak az ember szívinfarktusmodelljeként, mivel elterjedt nézet, hogy nem tolerálják jól a stresszt, az akut ischaemiát, következményes malignus kamrai ritmuszavarok (VT, VF) alakulnak ki és az állatok elpusztulnak.

Jelen tanulmányunkban átfogó képet adtunk az irodalmi háttérrel és bemutattuk az általunk részletesen kidolgozott módszert a STEMI biztonságos kiváltására sertésmodellben, amely során az állatok halálozási arányát sikerült 12,5%-ra leszorítanunk. Leírtuk az általunk részletesen kidolgozott, az állatok szívinfarktusának vizsgálatára szolgáló jól körvonalazott technikánkat is [4].

*A stresszmentes
környezet feltétlenül
meghatározza a sertés-
kísérletek eredményét*

A sertések nagyon érzékenyek mindenféle stresszre [11, 12]. Tapasztalataink megerősítik, hogy a stresszmentes környezet feltétlenül meghatározza a sertés-kísérletek eredményét. Amint az állatok hozzászoktak a csendes laboratóriumi helyiségekhez, a változatlan gondozó személyzethez és a rendszeres etetési órákhoz, viselkedésük meglehetősen egységes és engedelmes lett. Az elkerülhetetlen stresszhelyzetek (rendszeres vérvizsgálatok) káros következményeinek minimalizálása érdekében az állatokat állandó midazolam-szedációban tartottuk. A stressz elkerülésére tett jelentős erőfeszítéseinknek köszönhetően egy állatot sem veszítettünk el a katéteres laboratóriumon kívül.

Tudomásunk szerint az általunk 2006-ban, a humán szívizominfarktus modellezésére kidolgozott zárt mellkasú sertésnagyállat-modell volt az első ilyen katéteres rendszer hazánkban [4], amit aztán több hazai és külföldi munkacsoport követett és dolgozott át a saját kísérleti igényeinek megfelelően, azonban az alapok nagyon hasonlatosak maradtak [13–17].

*A LAD teljes akut
elzáródása sertésben
gyakran vezet
kamrafibrillációhoz*

A LAD teljes akut elzáródása sertésben gyakran vezet kamrafibrillációhoz [6, 18], ami nagyban függ az iszkémiás szívizomzat méretétől [19]. Vizsgálatunkban a LAD teljes akut elzárását a második diagonális ágától distalisan végeztük, és kamrafibrilláció csak az állatok 41,6%-ában fordult elő (3 esetben halálos, 7 esetben DC-shock-kal sikeresen megszüntetett), szemben a Verdouw és mtsai által publikált 100%-kal a LAD proximális leköttése után [6]. Laboratóriumunkban a kamrafibrilláció többsége 10 percen belül bekövetkezett, és a legtöbb malignus ritmszavart DC-shock-kal könnyen meg lehetett szüntetni. A LAD-okklúzió során az állatok mindössze 12,5%-át veszítettük el, és a halál oka mindig a kezelhetetlen kamrafibrilláció volt. A malignus aritmiák megelőzésére antiaritmiás gyógyszert (lidokain 1 mg/ttkg) alkalmaztunk. Ezzel az irodalmi adatokat követtük, a gyógyszer kedvező hatását laboratóriumunkban mi magunk nem vizsgáltuk.

Bár a második diagonális ágától distalisan elhelyezkedő LAD ballonos elzárása biztonságos eljárásnak bizonyult, mindössze 12,5%-os halálozási aránnyal, azt is meg kellett vizsgálnunk, hogy az ezzel a technikával létrehozott szívinfarktus mérete elég nagy-e ahhoz, hogy a különböző intervenciós kardiológiai kutatásokhoz felhasználható legyen. Az ST-szakasz elevációja, a T- és Q-hullámok változása, valamint az össz szérum kreatin-kináz felszabadulás a reperfúzió 72 órája alatt, a gadolínium late enhancement MRI-vizsgálata és a 72 órás szövettani vizsgálat bizonyította, hogy a második diagonális ágától distalisan elhelyezett LAD-elzárás jelentős méretű szívizominfarktust képes okozni. A veszélyeztetett terület a bal kamra körülbelül 40%-át tette ki, míg az infarktus mérete a veszélyeztetett terület körülbelül 48%-a volt. A módszerünk eredményeit könnyen és jól reprodukálhatóan tudtuk igazolni ex vivo Evans-kék és TTC dupla festéssel.

*A szerzők a humán
ST-elevációs
szívinfarktus
egyszerű, hatékony,
jól reprodukálható
sertésmodelljét
fejlesztették ki*

A leírt vizsgálatok célja az volt, hogy a humán ST-elevációs szívinfarktus egyszerű, hatékony, jól reprodukálható sertésmodelljét fejlesszük ki az intervenciós kardiológiai kutatások számára. Ezekben a kísérletekben sikerült jelentősen csökkenteni a korábban közölt magas halálozási arányt a LAD ballonos elzárásával kiváltott sertés szívinfarktusban úgy, hogy közben a következményes szívizominfarktus mérete is megfelelően nagy maradt. Kidolgoztuk a szívizominfarktus méretének pontos meghatározására alkalmas technikák sorát, ami magában foglalja az enzimkiáramlás speciális mérését, a gadolíniumkontrasztos MRI-vizsgálatot, az infarktusos terület volumenének pontos meghatározására, valamint a veszélyeztetett terület és az infarktus méret meghatározását digitális szövettani technikákkal. Adataink fontos információkat szolgáltatnak ahhoz, hogy az ST-elevációs infarktus sertésmodelljét használhassuk az intervenciós kardiológiai kutatásokban a szívinfarktus invazív kezelésében alkalmazott különböző technikák és különböző eszközök vizsgálatára, valamint az intervenciós beavatkozások oktatására.

*Kidolgoztak a
szívizomelhalás
méretének pontos
meghatározására
alkalmas módszereket*

Jelen vizsgálatunknak a tudományos eredményeken túl van egy másik fontos értéke is. Világosan igazoltuk, hogy a mai modern szív- és érrendszeri medici-

nában az alapvető fontosságú csapatmunka az eddigieken túl, sokkal szélesebb körben is értelmezhető. A sertésnagyállatmodell kidolgozása a humán ST-elevációs szívinfarktus modellezésére, valamint a katéteres technikák tesztelésére egy komplex, nagy szaktudást igénylő feladat, ami csak a nagyon gyakorlott állatorvosok és humán intervenciós kardiológus kollégák részletekbe menően jól megtervezett és kidolgozott csapatmunkájával volt kivitelezhető. Ennek a magas szintű együttműködésnek az értékét azóta több más vizsgálatunkban is láttuk.

IRODALOM

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo MC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Cooper LT, Grundy SM, Lu HS, Owolabi M, Sliva-Hahnle K, Murray C, Fuster V (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *JACC* 76:2982–2032. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Bauersachs R, Zeymer U, Briere JB, Marre C, Bowrin K, Huelsebeck M (2019) Burden of Coronary Artery Disease and Perferial Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther* 2019:8295054. <https://doi.org/10.1155/2019/8295054>
- ESC ASC guideline
- Andreka G, Vertesaljai M, Szantho G, Font G, Piroth Z, Fontos G, Juhasz ED, Szekely L, Szelid Z, Turner MS, Ashrafian H, Frenneaux MP, Andreka P (2007) Remote ischaemic preconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs. *Heart* 93:749–752. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.114504>
- Houghes HC (1986) Swine in cardiovascular research. *Lab Anim Sci* 36:348–350
- Verdouw PD, Wolffenbuttel BHR, Van der Giessen WJ (1983) Domestic pigs in the study of myocardial ischemia. *Eur Heart J* 4:61–67. https://doi.org/10.1093/eurheartj/4.suppl_c.61
- Kong Y, Chen JTT, Zeft HJ, Whalen RE, McIntosh HD (1969) Natural history of experimental coronary occlusion of pigs: a serial cineangiographic study. *Am Heart J* 77:45–54. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(69\)90128-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(69)90128-8)
- Brooks H, Al-Sadir J, Schwartz J, Rich B, Harper P, Resnekov L (1975) Biventricular dynamics during quantitated antero-septal infarction in the porcine heart. *Am J Cardiol* 36:765–74. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(75\)90458-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(75)90458-0)
- Halkin A, Stone GW, Dixon SR (2005) Impact and Determinants of Left Ventricular Function in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 96:325–331. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.069>
- Verdouw PD, van den Doel MA, de Zeeuw S, Duncker DJ (1998) Animal models in the study of myocardial ischaemia and ischaemic syndromes. *Cardiovasc Res* 39:121–135. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00069-8](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00069-8)
- Johnson GJ, Griggs TR, Badimon L (1999) The utility of animal models in the preclinical study of interventions to prevent human coronary artery restenosis: analysis and recommendations. *Thromb Haemost* 81:835–843
- Lowe HC, Schwart RS, MacNeill BD, Jang IK, Hayase M, Rogers C, Oesterle SN (2003) The porcine coronary model of in-stent restenosis: current status in the era of drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 60:515–523. <https://doi.org/10.1002/ccd.10705>
- Baranyai T, Giricz Z, Varga ZV, Koncsos G, Lukovic D, Makkos A, Sarkozy M, Pavo N, Jakab A, Czimbalmos C, Vago H, Ruzsa Z, Toth L, Garamvolgyi R, Merkely B, Schultz R, Gyongyosi M, Ferdinandy P (2017) In vivo MRI and ex vivo histological assessment of the cardioprotection induced by ischemic preconditioning, postconditioning and remote conditioning in a closed-chest porcine model of reperfused acute myocardial infarction: importance of microvasculature. *J Transl Med* 15:67. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1166-z>
- Pavo N, Lukovic D, Zlabinger K, Zimba A, Lorant D, Goliasch G, Winkler J, Pils D, Auer K, Ankersmit HJ, Giricz Z, Baranyai T, Sarkozy M, Jakab A, Garamvolgyi R, Emmert MY, Hoerstrup SP, Hausenloy DJ, Ferdinandy P, Mauer G, Gyongyosi M (2017) Sequential activation of different pathway networks in ischemia-affected and non-affected myocardium, inducing intrinsic remote conditioning to prevent left ventricular remodeling. *Sci Rep* 7:43958. <https://doi.org/10.1038/srep43958>
- Voros I, Saghy E, Pohoczky K, Makkos A, Onodi Z, Brenner GB, Baranyai T, Agg B, Varadi B, Kemeny A, Leszek P, Gorbe A, Varga ZV, Giricz Z, Schulz R, Helyes Z, Ferdinandy P (2021) Somatostatin and Its Receptors in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury and Cardioprotection. *Front Pharmacol* 12:663655. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.663655>
- Lukovic D, Gugerell A, Zlabinger K, Winkler J, Pavo N, Baranyai T, Giricz Z, Varga ZV, Riesenhuber M, Spannbauer A, Traxler D, Jakab A, Garamvolgyi R, Petnehazy O, Pils D, Toth L, Schultz R, Ferdinandy P, Gyongyosi M (2019) Transcriptional Alterations by Ischaemic Postconditioning in a Pig Infarction Model: Impact on Microvascular Protection. *Int J Mol Sci* 20:344. <https://doi.org/10.3390/ijms20020344>
- Lu L, Tian Y, Mou Tiantian, Zhou Y, Tian J, Yun M, Kiss A, PodesserHacker M, Zhang X, Li Xiang (2022) Transient cardioprotective effects of remote ischemic postconditioning on non-reperfused myocardial infarction: longitudinal evaluation study in pigs. *Int J Cardiol* 355:37–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.02.022>
- Bloor CM, White FC, Roth DM (1992) The pig as a model of myocardial ischemia and gradual coronary artery occlusion. In: Swindle M (ed) *Swine as models in biomedical research*. Iowa State University Press, Iowa, USA, pp 163–175
- Suzuki Y, Lyons JK, Yeung AC, Ikeno F (2008) In Vivo Porcine Model Reperfused Myocardial Infarction: In situ Double Staining to Measure Precise Infarct Area/Area at Risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 71:100–107. <https://doi.org/10.1002/ccd.21329>

Közlésre érke.: 2024. ápr. 30.

Examination of mortality
of ball python (*Python
regius* Shaw, 1802)
between 1998 and 2023
in Hungary

J. Gál*
G. Halász
M. Marosán
Á. Zisizs
M. Hoitsy
T. Tóth
Z. Vince

Állatorvostudományi Egyetem,
Egzotikusállat- és
Vadegészségügyi Tanszék,
H-1078 Budapest, István u. 2.

*e-mail: gal.janos@univet.hu

Királypitonok (*Python regius* Shaw, 1802) elhullási okainak vizsgálata 1998-2023 között Magyarországon

Gál János*, Halász Gábor, Marosán Miklós, Zisizs Árisz, Hoitsy Márton, Tóth Tamás, Vincze Zoltán

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők az elmúlt 25 évben diagnosztikai célból boncolt királypitonok (*Python regius* Shaw, 1802) (32 egyed) elhullási okait tekintették át. Az életkor tekintetében 12 darab, egy éves vagy annál fiatalabb kígyó tetemét vizsgálták. Az ivararány a teljes mintában 1 : 1 volt. A vizsgált kígyók 39%-ában az emésztőszervek, 23%-ában a légzőkészülék, 13%-ában a kiválasztóképzőszék és további 3-3-3%-ában az ivarszervek, a köztakaró, ill. a zsírszövet elváltozásai kerültek megállapításra. Az esetek 16%-ban több szervrendszert érintő, ún. generalizált kórkép volt megfigyelhető. Az okok természetét tekintve 62% fertőző és 38% nem fertőző eredetű volt. Az emésztőszerveket érintő megbetegedések 64%-át különböző típusú bélgyulladás, míg 36%-át stomatitis tette ki. A légzőkészülék betegségei között nagyrészt bakteriális tüdőgyulladást állapítottak meg, amelynek hátterében *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas aeruginosa* és egy esetben *Mycoplasma agassizii*-szerű ágens állt. A kiválasztószervek betegségei között nagy arányban a köszvény fordult elő.

SUMMARY

Background: The ball python (*Python regius* Shaw, 1802) is one of the most popular pet snake species. However, there is very limited literature available on causes of mortality. Specific cases are described in cases of viral origin where nidovirus has been identified as the cause of death. Against the background of pneumonia, *Mycoplasma agassizii* has also been described.

Materials and Methods: In our work, we investigated the causes of mortality of ball pythons dissected between 1998 and 2023 by involving 32 carcasses.

Results and Discussion: The sex ratio of the carcasses was 1:1. Most of the 12 snake individuals were less than one year old. The 2-5-year-old age group also included 14 snakes, while the rest (6 specimens) were older than 6 years. In our study the lesions were diagnosed in 39% of the digestive organs, 23% of the respiratory tract, 13% of the excretory organs and another 3-3% of the lesions of the genitals, the skin and adipose tissue were found. In 16% of cases, multi-organ system disorders were observed. In terms of the nature of the causes, 62% were infectious and 38% non-infectious in origin. Amongst bacteria *Aeromonas hydrophila* (37%), *Pseudomonas aeruginosa* (37%) and 13-13% of *Mycobacterium* sp. and *Mycoplasma* sp. were the causative agents. Common lesions were enteritis, stomatitis, pneumonia and uricosis.

A kiráлыпiton (*Python regius Shaw, 1802*) kis termetű kígyófaj, Közép-Afrika nyugati területein, a kontinens középső részéig fordul elő. A felnőtt állatok 1–1,5 m-es testhosszt érhetnek el [1]. Európában, az USA-ban és hazánkban is az egyik leggyakoribb kedvtelésből tartott kígyófaj. Egyes vélemények szerint több millió kiráлыпiton található meg magángyűjteményekben és állatkertekben világszerte [2]. Ma már rengeteg színváltozata ismert, amely a több százat is meghaladja és még most is jelennek meg újabb különleges szín- és/vagy mintaváltozatai [1].

**A kiráлыпiton
az egyik leggya-
koribb kedvtelésből
tartott kígyófaj**

Tartása viszonylag egyszerű, akár kis méretű terráriumban is jól kielégíthetők az igényei, viszont szobahőmérsékletnél magasabb, 26–32 °C-ot igényel [3]. Ezt a könnyen kezelhető pitonfajt tartják terráriumban és a nagy tenyészetek által preferált ún. „rack” rendszerben is. A 100 × 50 × 50 cm méretűtől akár a 150 × 80 × 80 cm méretű terráriumig jól tartható, míg a fiókos rendszerekben a műanyag tartódoboz 70 × 40 × 16 cm volt egy felmérésben. Alomnak ez utóbbiakban papír, faforgács is felhasználható, de egyéb olyan aljzattípusok, mint kerti föld vagy fenyőkéreg-őrlemény is alkalmasak. Itatótál és a kígyó méretének megfelelő búvóhely (fakéreg, kerámiaedény vagy akár oldalán perforált virág-cserép) elegendő berendezés, ami mászási lehetőséget biztosító faágakkal is kiegészíthető [3, 4].

A szaporításhoz megfelelő hőmérsékleti ciklust kell megvalósítani, miszerint november és január között nappal 23–28 °C (helyileg 30 °C), míg éjjel 20 °C hőmérséklet és nappal 55–65%, míg naplemente után 70–80% relatív páratartalom szükséges. Viszont február és október hónapokban kissé melegebb, nappal 26–32 °C (helyileg 35 °C), míg éjjel 23–25 °C hőmérsékletet, és az előzőekben írt páratartalomnál 10%-kal nagyobb értéket kell biztosítani [5]. Etetésükre egereket és növendék patkányokat javasolnak heti vagy kétheti rendszerességgel [1, 3, 5]. Egy tanulmányban azt találták, hogy a 70 cm alatti állatok gyakran az arboreális térben mozogva keresik zsákmányukat, főleg kisebb madarakat fognak, míg az 1 méternél nagyobbak inkább rágcsálókra vadásznak [6].

**A kiráлыпitonok 3 éves
koruk után válnak
ivar- és tenyészéretté**

A kígyók 3 éves koruk után válnak ivar- és tenyészéretté. A tenyésztők gyakran a testtömeg alapján határozzák meg a szaporításba vétel időpontját, így nőstényeknél átlagosan 1500 g, míg hímeknél 600 g a tenyésztésbevitel minimum követelménye [2]. A tüszőéréshez megfelelő táplálékbevitelre, azaz a tenyész nőstények kissé intenzívebb etetésére van szükség [2, 7]. A fészekalj kis számú, 6–9 db, viszont nagy, 7,2–8,7 × 5,2–6,1 cm méretű, fehér színű, pergamenhéjú tojásból áll. A keléshez 39–81 nap szükséges a keltetési hőmérséklettől függően [8].

A CITES által II. függelékbe besorolt kígyót – habár nagy számban exportálják az élőhelyén kialakított, helyi tenyészetekből – Európában és hazánkban is tetemes mennyiségben tenyésztik és kereskedelmi forgalomba az egyik leggyakrabban bekerülő fajról van szó [9].

A kiráлыпitonok elhullási okait áttekintő, átfogó tanulmányt az elérhető szakirodalmak között nem találtunk. Az eredeti élőhelyeken élő hüllők elhullási okait elemző anyag már fellelhető a szakirodalmak között, amelyben az adott terület hüllőpopulációt veszélyeztető tényezőket elemzik. Itt különféle teknősfajokban különböző mechanikai traumák fellépésnek a gyakoriságáról számolnak be [10]. Fogságban tartott hüllők elhullási okainak vizsgálatával főleg állatkerti statisztikákban találkozunk. Mivel ezek jobbára az USA állatkertjeiben készültek, a hüllők között nagy arányt tesznek ki a mérgekígyók. Ezek elhullási okai között a köszvény és egyéb anyagcsere-betegségek szerepelnek a vezető helyen [11]. Egy másik tanulmány a kereskedelmi forgalomba kerülő hüllők elhullási okait elemzi. Ebben leírják, hogy a fogságba és kereskedelmi forgalomba került kígyók, gyíkok és teknősök 3,6%-a már az első évben elpusztul. A veszteség a kaméleonok esetében

Újabban leírt
betegsége a kiráлыпiton-
nidovírus okozta
légzőszervi fertőzés

a legnagyobb (28,2%), míg boák és pitonok esetében a legkisebb (1,9%). Amikor már a vizsgálatot kiterjesztették az első 5 fogságban eltelt évre, akkor a kígyóknál 97%, a gyíkoknál 87% és a teknősöknél 69% volt a veszteség [12].

Kiráлыпitonok megbetegedéseiről található több esetleírás is, ami a vírusok okozta kórképek mellett bakteriális és paraziták által előidézett háttérrel is szól. Kiráлыпitonok heveny légzőszervi tünetei, tüdőgyulladásai mögött újabban nidovírus-fertőzést igazoltak több esetben is [13, 14]. A nidovírus fertőző hatását és betegségokozó szerepét a fajban kísérletes fertőzéssel is igazolták [15]. A vírust „ball python nidovirus” azaz kiráлыпiton-nidovírus néven említik és fontos kóroki tényező szerepet tulajdonítanak neki a fajban [13–15].

A fogságban tartott kiráлыпitonokban egy tanulmány leírja a normális szájgaratüregi baktériumflórát. Így *Pseudomonas* spp., *Morganella morganii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus* spp., és *Clostridium* spp. fajok kerültek kimutatásra a közlemény szerint [16]. Nyugat-afrikai farmokon tartott, egészséges kiráлыпitonok szájgaratüregi és kloákatampon-mintáiból is számos baktériumfaj került izolálásra, így *Acinetobacter* spp., *Bacteroides* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Lysobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Tsukamurella* spp. [17].

Óriáskígyókban, így a vörösfarkú boa (*Boa constrictor* (LINNAEUS, 1758)) esetében légzőszervi tüneteket mutató állatokból *Mycoplasma* spp. kórokozót tudtak kimutatni molekuláris biológiai módszereken (PCR) alapuló vizsgálattal [18]. Magyarországon egy légzőszervi tünetek mellett elhullott kiráлыпitonból mutattak ki *Mycoplasma agassizii*-szerű baktériumokat. A kígyótetem boncolásakor váladékfelhalmozódással kísért, heveny tracheitist, a tüdőben a gázcserét biztosító hám proliferációjával és gyulladásos-sejtes beszűrődéssel járó tüdőgyulladást figyeltek meg [19].

A kígyókban, így kiráлыпitonokban is, az elhalásos, diphteroid jellegű bélgyulladás hátterében állhat *Entamoeba* sp. fertőzés is [20, 21]. A szakirodalom általában az *E. invadens* okozta bélgyulladás mellett [21] beszámol *E. ranarum* előidézte elhalásos colitistről is a fajban [20]. Egyéb parazitózisok is leírásra kerültek a kiráлыпitonokból, mint a nyelvférgesség (*Pentastomida*) okozta légzőszervi tünetek [22].

Ahogy a hüllőkben, így kiráлыпitonokban is számos anyagcserezavar okozta megbetegedés (köszvény, zsíros májelfajulás, másodlagos kalcifikáció a szervekben stb.) jelentkezhet [23]. Egy színváltozathoz, az ún. „spider” formához kötődően, örökletesen az ún. „wobble syndrome” került publikálásra. Az érintett egyedekben finom, a koordinált mozgás zavarát okozó remegéssel, részben gyengeséggel járó tüneteket figyeltek meg [24].

ANYAG ÉS MÓDSZER

A jelen munkánk során 1998 és 2023 közötti időszakban az Állatorvostudományi Egyetem Egzotikusállat- és Vadegészségügyi Tanszékre, ill. annak jogelődintézményeibe beérkezett kiráлыпitonok kórbonctani, kórszövettani, bakteriológiai és szükség esetén parazitológiai, molekuláris biológiai (PCR) diagnosztikai vizsgálata során kapott eredményeket dolgoztuk fel és elemeztük. Az állatok életkorát, ivarát, az egyes szervek érintettségét, a kórképek fertőző, nem fertőző eredetű kóroktani hátterét és ezek összefüggéseit elemeztük

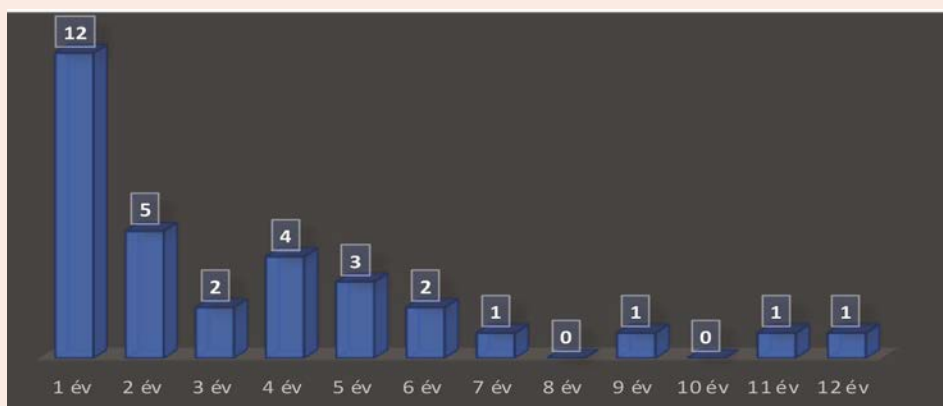
EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

A kutatási időszak alatt (1998–2023) összesen 32 egyedet vizsgáltunk meg, amelyek ivararánya 1 : 1 volt. A boncolt kígyótetemek életkori megoszlását az 1. ábra szemlélteti. A mintában kimagaslóan, közel az összes kígyó felét kitevően, az 1 éves vagy annál fiatalabb egyedek szerepeltek.

Leírtak *Entamoeba* sp.
okozta bélgyulladást
is ebben a fajban

1 ÁBRA. A vizsgált
időszakban kórboncolt
kiráлыпitonok életkori
megoszlása

FIGURE 1. Age distribution
of ball pythons dissected
during the period under
review



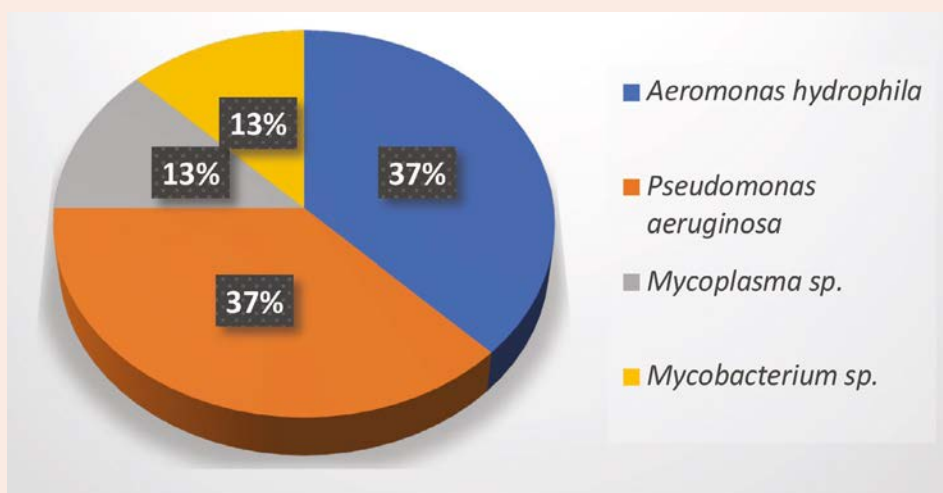
**A kiráлыпitonok
nagyobb eséllyel
hullanak el életük
első évében**

Azt figyeltük meg, hogy a kiráлыпitonok életük első évében nagyobb eséllyel hullanak el feltehetően a fokozottabb érzékenységüknek köszönhetően.

A megbetegedések nagy része fertőző eredetű (62%), míg a nem fertőző kóroktanú kórképek 38%-ban voltak jelen a mintában. Habár a szakirodalom ír vírusok okozta megbetegedésekről is [13–15], mi csak baktériumokat (57%) és parazitákat (43%) tudtunk igazolni a fertőző oktanú elhullások hátterében. Az előbbi esetben a 2. ábra szemlélteti az egyes baktériumok megoszlását.

2. ÁBRA. Az egyes
baktériumfajok megoszlása
a vizsgált, bakteriális
fertőzés miatt elhullott
kiráлыпitonokban

FIGURE 2. Distribution
of bacterial species in the
examined ball pythons
that died due to bacterial
infection



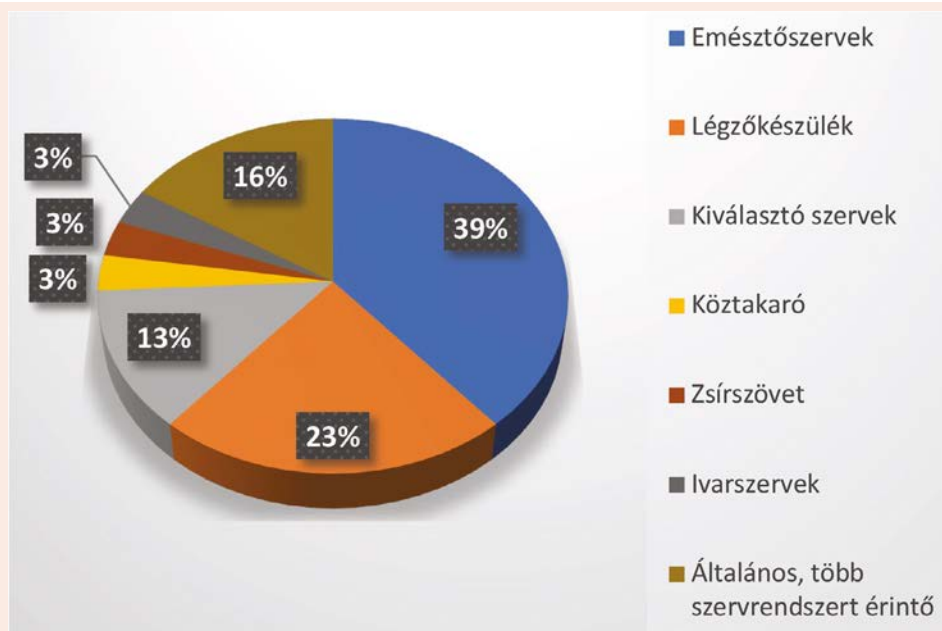
**A fertőző
betegségek
az összes elhullás
62%-áért voltak
felelősek**

A vizsgálatainkban áttekintettük az elhullást okozó kórtani elváltozás szervi lokalizációjának az alakulását is, amit a 3. ábra mutat be.

A leggyakoribb elhulláshoz vezető megbetegedés a gastrointestinalis rendszere (39%) lokalizálódott. A szájgaratüreget érintő kórkép, a stomatitis az emésztőszerveket érintő elváltozások 36%-át tette ki. Hüllőkben jól ismert, hogy a szájgaratüregi gyulladások hátterében a nyálkahártya integritását okozó behatások állnak [23], ami a jelen tanulmányban vizsgált állatoknál sem volt másképp. Sokszor egy-egy fog elvesztése vagy más mechanikai behatás nyit kaput a szájgaratüregi baktériumok számára. Ezt követően a kórokozók a nyálkahártya heveny, körülírt, fibrines jellegű gyulladását okozzák, ami rövidesen a mélyebb rétegekre is áttérjed és generalizálódik [23, 25]. A nyálkahártyát kezdetben könnyen, majd később már nehezebben leválasztható fibrinlemezek fedik (4. ábra). Az ilyen elváltozások tapasztalataink szerint a kiváltó okok megszüntetése után jól kezelhetők antibiotikumok (5–13 mg/ttkg enrofloxacin vagy 2–10 mg/ttkg marbofloxacin szisztémás adásával 5–10 napon keresztül), amit vitamininjekciókkal (10–20 mg/ttkg C-vitamin és 0,3 ml/ttkg B-vitamin komplex) lehet kiegészíteni. Javasoljuk a lehetőség szerinti bakteriológiai mintavételt és antibiotikumérzékenységi vizsgálat lefolytatását.

3. ÁBRA. Az egyes elhullási okok szervi lokalizációja

FIGURE 3. Organ localisation of each cause of death



A bélgyulladások között a leggyakrabban a csillós-ostoros véglények által kiváltott elhalásos bélgyulladás szerepelt

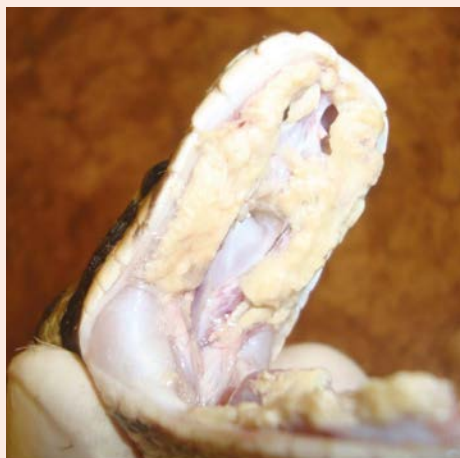
Az előzőnél gyakoribb, az emésztőszervi kórképek 64%-át kitevő bélgyulladások között a leggyakrabban a csillós-ostoros véglények által kiváltott elhalásos bélgyulladás szerepelt. Ez az enteritisek 86%-át tette ki a mintákban. Ezek a véglények a legtöbb szakirodalom szerint fakultatív patogének és csak hajlamosító hatásokra szaporodnak el jelentősen a bél üregében, ami után a nyálkahártyát is károsíthatják. Ilyen hajlamosító hatás lehet az optimálistól eltérő tartási hőmérséklet az emésztés alatt [23], ahogy azt korábban más fajban, így vörösfarkú boában (*Boa constrictor*) is leírták már [25]. A megfigyeléseink alapján a bél üregében az érintett kígyók esetében bűzös, törmelékes, néha vörhenyes tartalom (5. ábra) látható.

4. ÁBRA. A szájgaratüreg nyálkahártyán fibrines gyulladás

FIGURE 4. Fibrinous inflammation of the mucous membrane of the oro-pharyngeal cavity

5. ÁBRA. Törmelékes béltartalom elhalásos bélgyulladásban

FIGURE 5. Rubble like intestinal content in necrotic enteritis



A bélfal nyálkahártyarétege egyenetlen felületű, törmelékes, barnásszürke színű (6. ábra). A friss hullákban az elváltozott területről vett kaparék natív mikroszkópos vizsgálatával élénken mozgó véglényeket lehet megfigyelni. A klinikai tünetek jellegtelene (apátia, étvágycsökkenés, táplálék visszautasítás, a test hátsó körméretének a megváltozása, híg ürülék ürítése), de a kloákából vett tamponminta mikroszkópos vizsgálata sokat segíthet a betegség megállapításában. Ha látóterenként 5–7-nél több véglény figyelhető meg az előbbi klinikai tünetek mellett,

6. ÁBRA. A nyálkahártya
diffúz, elhalásos gyulladása

FIGURE 6. Diffuse,
necrotic inflammation of the
mucous membrane

7. ÁBRA. Fekélyes
bélgyulladás

FIGURE 7. Ulcerative
enteritis



akkor igen erős a gyanú a kórképre. Az irodalmi adatok és tapasztalataink szerint is az időben megkezdett metronidazol-hatóanyagú készítmény *per os* adásával 20–50 mg/ttkg-os dózisban, ill. a terrárium hőmérsékletének az optimális szintre való emelésével megmenthető a betegek egy része [5, 23, 25]. Ha a bélfal elhalása kiterjedt és a mélyebb rétegek is érintettek, akkor a jelentős toxinfelszívódás miatt (általános endotoxinhatás) a parenchymás szervek (máj, vese, szív) elfajulása miatt a kórjóslat kedvezőtlen.

Jóval ritkábban találoztunk (az enteritis-es esetek 14%-ban) fekélyes bélgyulladással (7. ábra) a boncolt kiráлыпitonetekben, amelynek hátterében *Kalichephalus* sp. parazita által okozott fertőzöttséget tudtunk igazolni. Ahogy a szakirodalom írja [23], így mi is ún. farmokon tenyésztett afrikai importból származó állatokban tudtuk megállapítani a kórképet. A tapasztalataink szerint a féregfertőzés sokszor táplálék visszautasítással, senyvességgel és vérfogyottsággal jár élő állatokban, amelyek bélsárvizsgálatával könnyen diagnosztizálható a kórkép. A gyógykezelésre a szakirodalom és mi is levamisolt (10 mg/ttkg), ill. fenbendazolt (50–100 mg/ttkg) javasolunk szájon át adva, amit természetesen a terrárium alapos takarítása és fertőtlenítése is kell, hogy kövessen. A szakirodalom a fonálférgességek kezelésére 0,2 mg/ttkg ivermectint is javasol [23, 27].

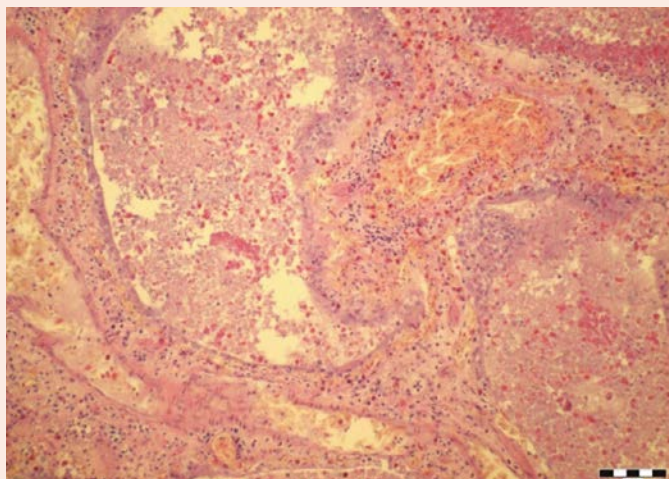
A szervrendszerek érintettségét tekintve a sorban a második (23%) helyen a légzőszervi kórképek álltak. Itt a heveny és idült tüdőgyulladások domináltak, amelyek hátterében közel fele-fele arányban az *Aeromonas hydrophila* és a *Pseudomonas aeruginosa* volt igazolható. A tüdőgyulladások klinikai tünetei széles súlyossági skálán mozgó, neheztett, zörejekkel kísért légzésben nyilvánulhatnak meg, amelyek, ha a kígyót fejfelé lógatjuk, jelentősen fel is erősödhetnek. Heveny szakaszban elhullott egyedek boncolásakor a tüdőzsák haragosvörös színe mellett, híg, krémszerű, sárgás váladék jelenléte volt megfigyelhető (8. ábra). Az ilyen kígyók tüdejének kórszövettani vizsgálatakor az intenzív gyulladásossejtes (heterophil granulocytás) beszűrődés mellett a légzőhámsejtek degenerációja, leválása, a légjáratokban pedig eozinnal egyneműen festődő tartalom látható (9. ábra). Idült esetekben mind a tüdőzsák, mind a légjáratok üregében törmelékeny, morzsalékos, olykor sajtszerű, fibrines tartalom halmozódik fel (10. ábra). Az esetek jelentős részében ekkor már a gyulladásossejtes infiltráció mérséklődik, a légjáratokban jelen levő fibrines anyag sejtszegényebb, a gázcserét biztosító hámsejtek sok helyen hiányoznak, és az interstitiumot lymphoid sejtek szűrik be (11. ábra). A vizsgálati periódusban egy esetben (hazánkban elsőként) *Mycoplasma agassizii*-szerű kórokozó által előidézett, jelentős mennyiségű, nyúlós váladék képződésével járó, félheveny tracheitist és pneumóniát (12. ábra) állapítottunk

**A tüdőgyulladások
hátterében
leggyakrabban
Aeromonas hydrophila,
ill. *Pseudomonas
aeruginosa* volt
kimutatható**



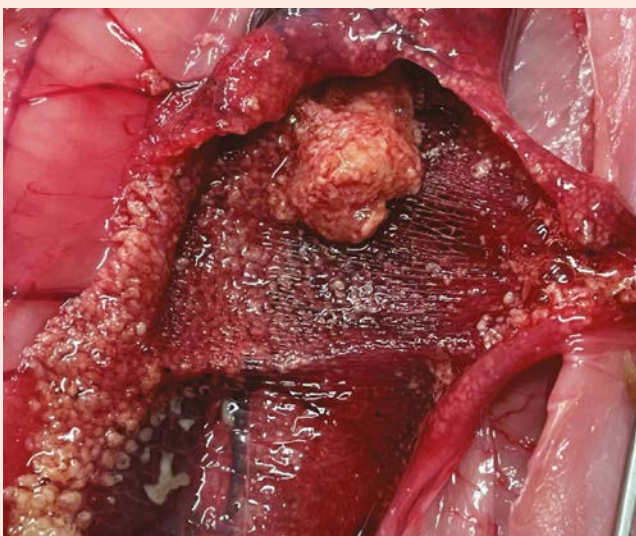
8. ÁBRA. Heveny, hurutos jellegű tüdőgyulladás

FIGURE 8. Acute catarrhal pneumonia



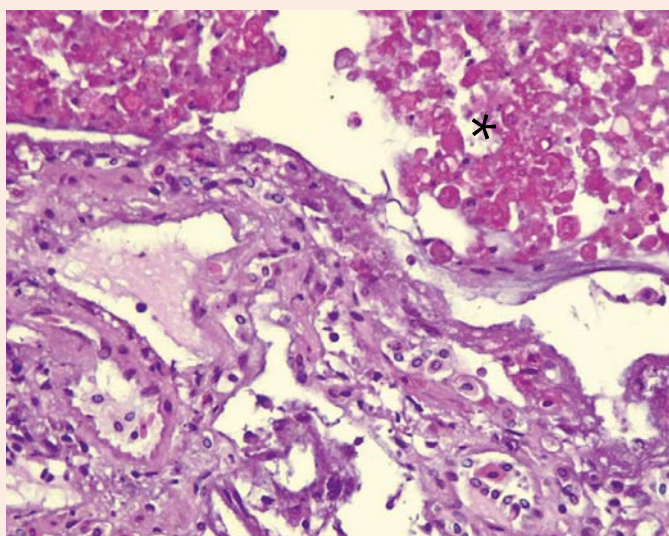
9. ÁBRA. A 8. ábrán látható heveny, hurutos tüdőgyulladás nagy számú hámsejtleválással (H.-E., 100x)

FIGURE 9. Histology of acute catarrhal pneumonia shown in Figure 8. with epithel cells desquamation (H.-E.,100x)



10. ÁBRA. Fibrines törmelék felhalmozódásával kísért Idült pneumonia

FIGURE 10. Chronic pneumonia with fibrinous debris accumulation

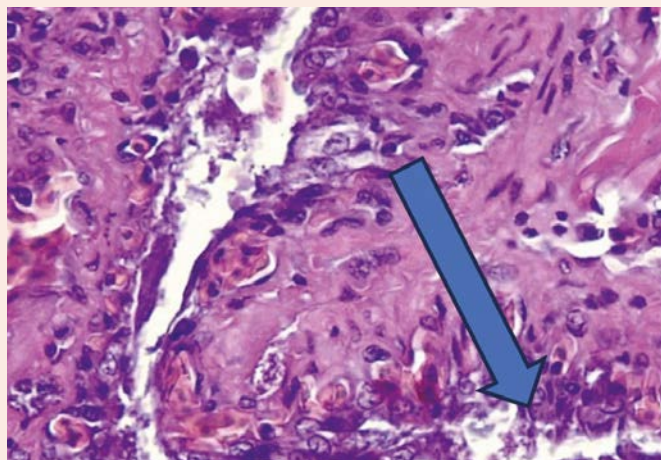
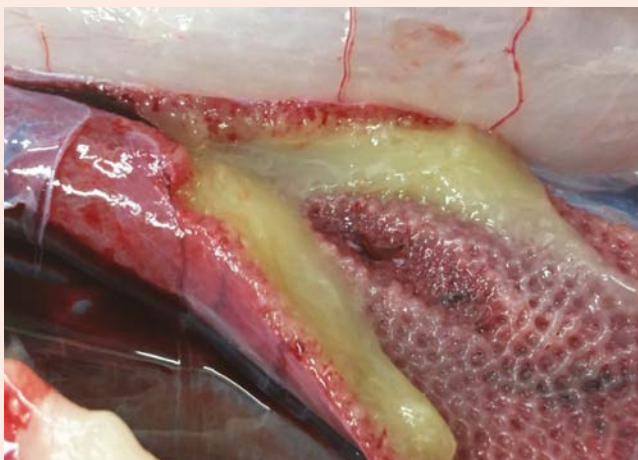


11. ÁBRA. A 10. ábrán bemutatott idült, fibrines penumonia szövettana fibrinnes törmelékkel a légjáratokban (csillag) (H.-E., 200x)

FIGURE 11. Histology of chronic fibrinous pneumonia shown in Figure 10. with fibrinous debris in the air passages (asterisk) (H.-E., 200x)

meg királypítonban [19]. Ebben a kórképben jellegzetesnek találtuk a gázcserét biztosító hámsejtek proliferációját a kórszövettani vizsgálat során (13. ábra).

A kígyók, így a királypítonok tüdőgyulladásainak a kezelésében és a kórjóslatban nagy szerepe van annak, hogy a folyamatot még az elején, az ún. heveny szakaszban sikerül-e megállapítani, vagy már a későbbi fázisban, az idült formában kerül diagnosztizálásra. Akut esetekben a kórjóslat jóval kedvezőbb és sokszor



12. ÁBRA. Félheveny, jelentős váladékképződéssel járó pneumonia *Mycoplasma agassizii*-szerű fertőzés esetén

FIGURE 12. Subacute pneumonia with significant secretion with *Mycoplasma agassizii*-like infection

13. ÁBRA. A 12. ábrán bemutatott, a gázcserét folytató hám proliferációjával (nyíl) járó pneumonia (H.–E., 200×)

FIGURE 13. Pneumonia with proliferation of gas-exchanging epithelium (arrow) shown in Figure 12. (H.–E., 200×)

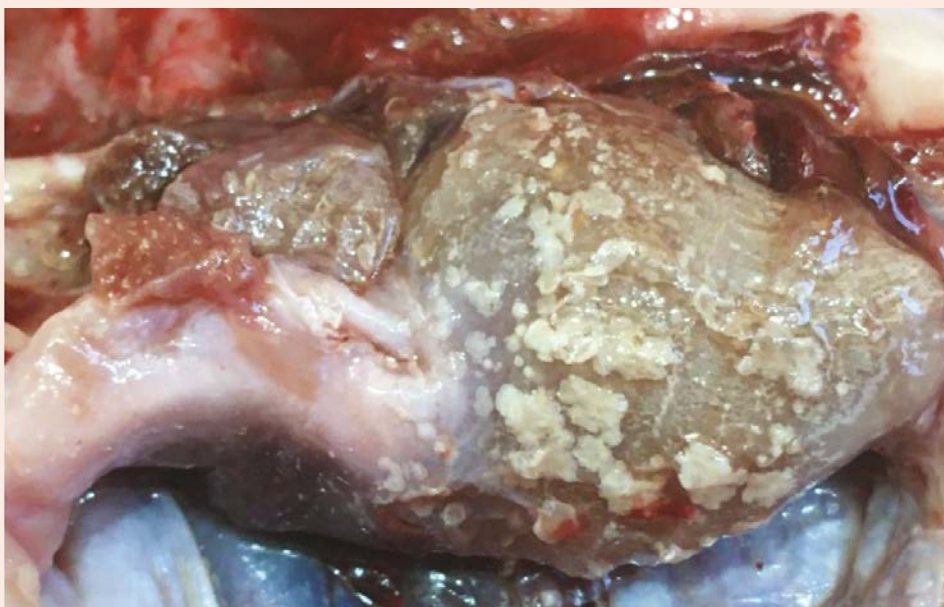
eredményt hoz a gyógyszerérzékenységi vizsgálatokra alapozott antibiotikumos kezelés is. Megfigyeléseink szerint jól használható az enrofloxacin (5–13 mg/ttkg), a marbofloxacin (2–10 mg/ttkg) vagy a ceftazidime (20–40 mg/ttkg) a már korábban, a stomatitisek kezelésénél leírt vitaminok adásával együtt. Hasznosan egészíti ki a terápiát a tartási hely hőmérsékletének optimalizálása a szakirodalomban javasoltak szerinti értékeken [3, 5].

**Az esetek 13%-ában
köszvényt találtak**

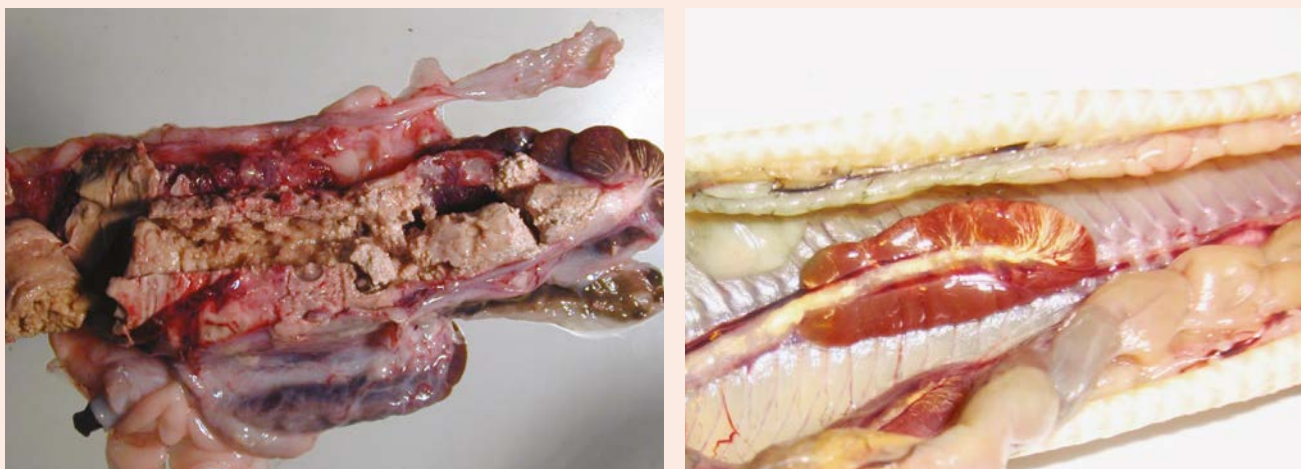
A kiválasztószervek megbetegedései a harmadik leggyakrabban detektálható elváltozások (13%), amelyek a nőstények és a hímek között is megfigyelhető voltak. A boncolt kígyótetemekben a vese tubulusaiban a húgysavas sók lerakódása mellett az egyéb szervekben (a szívburokban (14. ábra), a májban és annak burkában, a tüdőben, egy egyedben még a szájgaratüreg nyálkahártyájában) is megfigyelhető

14. ÁBRA. Húgysavas sók
lerakódása a szívburokban

FIGURE 14. Deposition
of uric acid salts in the
pericardium



volt a húgysavas sók lerakódása. Egy nőstény kígyóban a kloákában kialakult elzáródás okozott zavart a húgyvezetőkön keresztüli húgysav ürítésben. Ez felhalmozódott az ureterekben, és áttételesen húgysavpangást okozott a vese tubulusaiban (15–16. ábra), végül pedig generalizált köszvény alakult ki. Szakirodalmi adatok szerint zöld fapitonban (*Morelia viridis* SCHLEGEL, 1872) is gyakori lehet a köszvény, bár ott a speciális vízfelvételi szokások (a környezet tárgyait lecsapódó vízcseppek ivása) miatt léphet fel többször a vese elégtelen perfúziója, ha túl száraz a tartási



15. ÁBRA. Uretherelzáródás következtében kialakult, húgysavelvezetési zavarra visszavezethető köszvény

FIGURE 15. Gout due to uric acid drainage disorder due to urether obstruction

16. ÁBRA. Húgysavas sók lerakódása a vesetubulusokban

FIGURE 16. Uric acid salt accumulation in the tubules of kidney

**Köztakarót,
ivarszerveket és
zsírszövetet érintő
elváltozásokat az
esetek 3–3–3%-
ában figyeltek meg**

hely és nem tud eleget inni a kígyó [26]. Megfigyeléseink és a szakirodalom alapján is a generalizált köszvény kórjósolata igen rossz, a gyógykezelési próbálkozásokkal 25mg/ttkg allopurinol per os naponta adagolva már csak lassítható a folyamat, de gyógyulásra nem lehet számítani [23].

3–3–3%-os gyakorisággal lehetett köztakarót, ivarszerveket és zsírszövetet érintő elváltozásokat diagnosztizálni. A köztakaró tekintetében a vizsgált kígyókban eltérő fokú, a haspajzsok elhalásával járó gyulladást lehetett megfigyelni (17. ábra). Ilyen elváltozás gyakran a nem megfelelő, nedves, szervesanyagokban gazdag, pl. virágföldaljazaton tartott állatokban léphet fel főleg, ha a terrárium szellőzése sem megfelelő. Ilyenkor a felázó keratinoid rétegen keresztül baktériumok szaporodhatnak a mélyebb szövetekbe, amelyek végül az érintett területen kiterjedt elhalásokat okoznak. Az ilyen jellegű bőrelváltozások kezelése összetett és nehéz feladat. Fontos a terráriumi higiénia javítása, aljzatcsere, ahol a nem tömörödő, jól szellőző fenyőkéreg-őrlemény vagy könnyedén tisztán tartható, jó nedvszívó képességű papír részesítendő előnyben. Irodalmi adatok és megfigyeléseink szerint szisztémás és lokális antibiotikumok adása is szükséges lehet gyógyszer-érzékenységi vizsgálatokra alapozottan. Szisztémás kezelést hosszabb időn keresztül javasolt folytatni, mint más esetekben általában szokásos [23, 27].

A liponecrosis ritkán megállapított elváltozás hullőkben [23], mi is csupán egy esetben figyeltük meg egy 3 éves nőstényben, ahol a zsírtestekben multiplex, gócos elhalást lehetett észlelni (18. ábra). Az elváltozás hátterében relatív vagy abszolút vitamin (elsősorban E-vitamin) hiány és/vagy jelentős, esetleg avasodásnak induló



17. ÁBRA. Diffúz pikkelyelhalás a haspajzsokon

FIGURE 17. Diffuse scale necrosis on abdominal scales

18. ÁBRA. Térképszerűen összefolyó liponecrosis a zsírtestekben

FIGURE 18. Map-like confluence liponecrosis in the fatty bodies

zsírterhelés állhat [23]. Erre sokszor, ahogy az esetünkben szereplő kórelőzményben is, a fagyasztóban hosszabb ideig tárolt, majd kiolvasztás utáni egerek, patkányok etetése alkalmával kerülhet sor. Így a megelőzés tekintetében előnyben kell részesíteni az élő vagy frissen, az állatvédelmi szabályok betartásával leölt zsákmány etetését, amelynek a testében a megfelelő vitamintartalom biztosítja a normális anyagcsere folyamatokat. Itt kell megjegyezni, hogy a fagyasztás alatt tárolt zsákmány testében is megindulhatnak a zsírokban az avasodási folyamatok.

Az ivarszerveket érintő kórképek közül a tojásretenciót és ennek nyomán kialakult idült tojócsőgyulladást sikerült megállapítani. A tojásrakás zavarai közül a részleges vagy teljes tojásretenció a hüllők körében gyakori probléma. Ennek számos oka lehet, többek között a tojásrakó hely hiánya, a zavarás a tojásrakás alatt, vagy éppen az optimálistól eltérő, általában alacsonyabb környezeti hőmérséklet. Ezek együttesen vagy külön-külön is zavart okozhatnak a tojások lerakásában. A tojócsőben rekedt tojások környezetében pedig már másodlagosan félheveny, majd idült, fibrines tojócső gyulladás lép fel [5, 7, 23]. A kórkép a kezdeti időszakban jól kezelhető a tojásrakás optimális feltételeinek a kialakítása mellett kalcium (50–100 mg/ttkg kalcium-glükonát) és oxtocin (1–10 IU/ttkg) adásával, de az utóbbi, akár néhány óránként is ismételhető [23].

Végül a diagnosztikai boncolásnak alávetett kígyótetemek 16%-ában több szervrendszert érintő, ún. generalizált elváltozások voltak megfigyelhetőek. Ezek közül 4 esetben senyvességet (a testüregi zsírraktárakból és zsírtestekből a zsír teljes hiánya) és súlyos fokú vérfogyottságot lehetett diagnosztizálni. Mindegyik alkalommal közepes-súlyos atkafertőzés (*Ophionyssus natricis*) állt a háttérben, amit igazolandó a haspajzsok és a test más részein a pikkelyek alatt, vörösbarna, őrlőborsszem méretű atkákat lehetett megfigyelni (19. ábra). Az atkák könnyen el tudnak szaporodni nagyobb tenyészetekben úgy, hogy a kezdeti időben tünetmentesek a gazdaállatok. A fejlődésük gyors, a teljes ciklus rövid, alig 2 hét alatt lezajlik [6, 23]. A gyógykezelésre ma már több lehetőség áll a rendelkezésünkre, amelyek közül a fipronil hatóanyagú spray kígyó bőrére való juttatása és elkenése mellett az ivermectin 0,2 g/ttkg injekció alkalmazása is szóba jöhet [23, 27]. Fontos, hogy a terrárium takarítása is megtörténjen a kezeléssel egyidőben és ezt a folyamatot megfelelő időközönként ismételjük, megszakítva a parazita fejlődési ciklusát.

**A kígyótetemek
16%-ában több
szervrendszert érintő,
ún. generalizált
elváltozások voltak
megfigyelhetőek**

19. ÁBRA. Kígyóatka
(*Ophionyssus natricis*)

FIGURE 19. Snake mite
(*Ophionyssus natricis*)

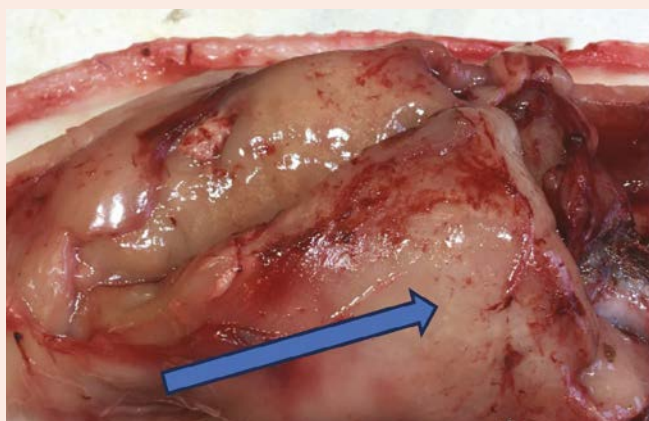
20. ÁBRA. Granulomaképző-
dással járó vesegyulladás

FIGURE 20. Granulomatous
inflammation in the kidney



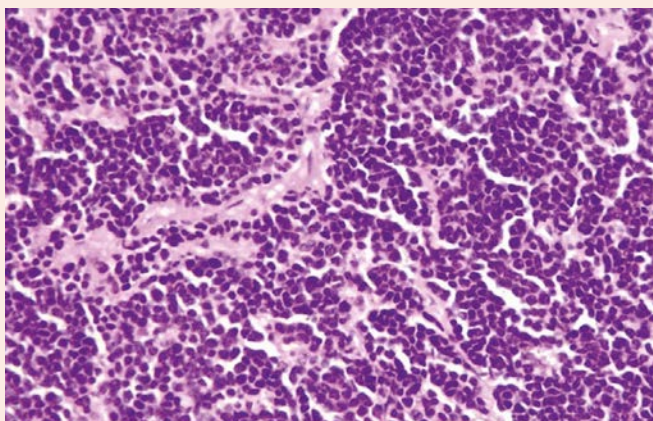
A több szervet érintő megbetegedések közül egy esetben sikerült generalizált, granulomaképződéssel járó gyulladást megállapítani egy vadbefogásból származó, 6 éves, nőtény pitonban, aminek a háttérében szaprofita *Mycobacterium* sp. fertőzés állt. Ennek a részeként a májban, a tüdőben, a vesékben (20. ábra) kölesnyi, szürkésfehér góccokat lehetett megfigyelni. A szakirodalom a királypitonban leírja a *M. haemophilum* és a *M. marinum* okozta pneumonia előfordulását is [28]. A kórkép gyógykezelésére irodalmi adatok szerint is kevés az esély [23].

A multicentrikus daganatok közül egy kifejtett nőtényben a szív előtt terjedelmes, szalonnás metszéslapú szövetszaporulat és a testüregben több helyen, a zsírtestek mellett kisebb, hasonló képletek megjelenésével és anaemiával járó lymphomát sikerült megállapítanunk (21. ábra). A kórszövettani metszetekben nagy számban az érés különböző stádiumaiban és eltérő osztódási fázisokban levő, lymphoidsejt-populációkat lehetett látni (22. ábra). Kígyókban a lymphoid rendszer neoplasztikus



21. ÁBRA. Terjedelmes testüregi szövetszaporulat (nyíl)

FIGURE 21. Extensive tissue mass in the body cavity (arrow)



22. ÁBRA. A 21. ábrán látható szövetszaporulattól készült metszetben diffúz lymphoidsejt-proliferatio látható (H.–E., 200×)

FIGURE 22. Lymphoid cell proliferation in the tissue growth section shown in Figure 21. (H.–E., 200×)

elváltozásai ismertek [23], hazánkban korábban pedig konkrét esetként feketefejű pitonban (*Aspidites melanocephalus* KREFT, 1864) került leírásra myeloid leukaemia [29]. Újabban a szakirodalmi adatok szerint a lymphomák háttérében kígyókban is a vírusos fertőzések (retrovírusok) szerepét bizonyítottak vélik [23]. Ezeknek az eseteknek a kórjóslata igen kedvezőtlen, az oki terápiára szinte nincs esély.

Az általunk végzett, retrospektív tanulmányban, amely keretében az elmúlt 25 év alatt vizsgáltuk a kiráлыпitonok elhullási okait, összefoglalóan áttekintettük a faj nem fertőző és fertőző elhullási okainak az alakulását, amit kiegészítettünk részben lehetséges terápiás javaslatokkal is. Ezek az adatok a klinikai munkát végző kollegák számára adhatnak segítséget az esetlegesen felmerülő betegségek kezelésével kapcsolatosan.

IRODALOM

- Borghammer S (2013) *Python regius*. Atlas of colour morphs. Keeping and breeding. Natur und Tier Verlag GmbH. Münster. Germany
- Cacioppo JA, Prey SM, Rockwell K, Mitchell MA (2021) A survey of husbandry and breeding techniques in the ball python (*Python regius*) pet trade. J Herpetol Med Surg 31:25–35. <https://doi.org/10.5818/JHMS-05-2020>
- Schmidt D (1989) Vermehrung von Terrarienteren. Schlangen. Urania Verlag. Berlin. Germany. pp 115–116
- Hollandt T, Baur M, Wöhr AC (2021) Animal-appropriate housing of ball pythons (*Python regius*) – Behavior-based evaluation of two types of housing systems. Plos One 5:1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247082>
- Kölpin T (2012) Der Königspython. Natur und Tier Verlag GmbH. Münster. Germany
- Luiselli L, Angelici FM (1998) Sexual size dimorphism and natural history traits are correlated with intersexual dietary divergence in royal pythons (*Python regius*) from the rainforests of southeastern Nigeria. Ital J Zool 65:183–185. <https://doi.org/10.1080/11250009809386744>
- Nielsen EL, Hespel AM, Kottwitz JJ, Coel R (2016) Evaluation of the follicular cycle in ball pythons (*Python regius*). J Herp Med Surg 26:108–116. <https://doi.org/10.5818/1529-9651-26.3-4.108>
- Mattison C (1996) Keeping and breeding snakes. Cassell Plc. London. UK. pp 90–91
- Harrington LA, Green J, Muinde P, Macdonald DW, Auliya M, Cruze ND (2000) Snakes and ladders: A review of ball python production in West Africa for the global pet market. Nature Conservation 41:1–24. <https://doi.org/10.3897/natureconservation.41.51270>
- Rivas AE, Allender MC, Mitchell M, Whittington JK (2014) Morbidity and mortality in reptiles presented to a wildlife care facility in central Illinois. Human Wildl Interactions 8:78–87. <https://dx.doi.org/10.26077/34wh-vh39>
- Griner LA (1983) Pathology of Zoo animals. Zoological Society of San Diego. USA. San Diego. pp 3–574
- Robinson JE, StJohn FAV, Griffiths RA, Roberts DL (2015) Captive reptile mortality rates in the home and implications for the wildlife trade. Plos One 10:e0141460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141460>
- Steglein MD, Jacobson ER, Wozniak EJ, Wellehan JFX, Kincaid A, Gordon M, Porter BF, Baumgartner W, Stahl S, Kelley K, Towner JS, DeRisi J (2014) Ball python nidovirus: a candidate etiologic agent for severe respiratory disease in *Python regius*. mBio. 5:1–16. <https://doi.org/10.1128/mbio.01484-14>
- Rampacci E, Masi M, Origgi FC, Stefanetti V, Bottinelli M, Selieri P, Coletti M, Passamonti F (2019) First molecular detection of ball python nidovirus in Italy. Acta Vet Hung 67:127–134. <https://doi.org/10.1556/004.2019.014>
- Hoon-Hanks LL, Layton ML, Ossiboff RJ, Parker JSL, Dubovi EJ, Stenglein MD (2018) Respiratory diseases in ball pythons (*Python regius*) experimentally infected with ball python nidovirus. Virology 517:77–87. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.008>
- Dipineto L, Russo TP, Calabria M, DeRosa L, Capasso M, Menna LF, Borelli L, Fioretti A (2014) Oral flora of *Python regius* kept as pets. Lett Appl Microbiol 58:462–465. <https://doi.org/10.1111/lam.12214>
- Cruze ND, Bates J, Assou D, Ronfot D, Coulthard E, Segniagbeto GH, Auliya M, Megson D, Rowntree J (2020) A preliminary assessment of bacteria in „ranché” ball pythons (*Python regius*), Togo, West Africa. Nature Conservation 39:73–86. <https://doi.org/10.3897/natureconservation.39.48599>
- Magalhaes BSN, Machado LS, Figueira AA, Dias TS, Feijo TA, Barreto ML, Tuffanelli GA, Pereira VLA, Amosny NRP (2021) *Mycoplasma* spp. in captive snakes (*Boa constrictor* and *Bothrops atrox*) from Brazil. Microbiology 51:1–7. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20200583>
- Gál J, Udvari L, Farkas L Sz, Zsizs Á, Marosán M, Mándoki M, Kreizinger Zs, Gyuranecz M (2022) *Mycoplasma agassizii*-szerű kórokozó kimutatása kiráлыпitonból (*Python regius*). Magyar Állatorvosok Lapja 144:177–182.
- Michaely LM, Dörnberg K, Molnár V, Tappe D, Tannich E, Hewicker-Trautwein M, Wohlsein P (2020) *Entamoeba ranarum* infection in a ball python (*Python regius*). J Comp Path 179:74–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2020.07.008>
- Kojimoto A, Uchida K, Horii Y, Okumura S, Yamaguchi R, Tateyama S (2001) Amebiasis in four ball pythons, *Python regius*. J Vet Med Sci 63:1365–1368. <https://doi.org/10.1292/jvms.63.1365>
- Galecki R, Sokół R, Dudek A (2016) Tongue worm (Pentastomida) infection in ball pythons (*Python regius*) – a case report. Ann Parasitol 62:363–365. <https://doi.org/10.17420/ap6204.76>
- Divers SJ, Stahl SJ (2019) Mader's reptile and amphibian medicine and surgery. Elsevier Inc. USA. St. Louis. pp 1308–1309
- Rose MP, Williams DL (2014) Neurological dysfunction in a ball python (*Python regius*) colour morph and implications for welfare. Journal Exotic Pet Medicine 23:234–239. <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2014.06.002>
- Gál J (2004) Vörösfarkú boa (*Boa constrictor*) ostoros véglények okozta elhalásos bélgyulladás. Magyar Állatorvosok Lapja 126:186–188
- Gál J, Mándoki M, Sós E, Marosán M (2004) Zöld fapiton (*Morelia chondropython viridis*) tartási hibákból eredő megbetegedései. Magyar Állatorvosok Lapja 126:561–566
- Carpenter JW, Harms CA (2023) Carpenter's exotic animal formulary. 6th edition. Elsevier. St. Louis. Missouri
- Hernandez-Divers SM, Shearer D (2002) Pulmonary mycobacteriosis caused by *Mycobacterium haemophilum* and *M. marinum* in royal python. JAVMA 220:1661–1663. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.1661>
- Gál J, Albert M, Dobos-Kovács M (2002) Myeloid leukémia feketefejú pitonban (*Aspidites melanocephalus*). Magyar Állatorvosok Lapja 124:491–495

Közlésre érke.: 2024. ápr. 2.

**Antiprotozoal agents used
in veterinary medicine****Literature review**B. Tuska-Szalay^{1*}Á. Jerzsele²S. Hornok^{1,3}

1. Állatorvostudományi Egyetem
Parazitológiai és Állattani Tanszék,
H-1078 Budapest, István u. 2.

2. Állatorvostudományi Egyetem
Gyógyszertani és Méregtani
Tanszék, Budapest

3. HUN-REN-ÁTE Klímaváltozás:
Új Vérszívó Paraziták
és Vector-borne Kórokozók
Kutatócsoport

*tuska-szalay.barbara@univet.hu

Egysejtű élősködők ellen alkalmazható gyógyszerek az állatorvoslásban Irodalmi összefoglaló

Tuska-Szalay Barbara^{1*}, Jerzsele Ákos², Hornok Sándor^{1,3}

ÖSSZEFOGLALÁS

Az egysejtű élősködők állategészségügyi szempontból jelentős kórokozók, de közülük egyesek humán-egészségügyi szempontból is kiemelt figyelmet érdemelnek. Kezelésük sokszor korlátokba ütközhet, legyen szó a készítmények elérhetőségéről, hatóanyaggal szembeni rezisztenciáról, egyedi érzékenységről vagy a mellékhatásokról. Jelen áttekintés magában foglalja a fontosabb protozoonok elleni hatóanyagokat, azok dózisait, valamint az engedélyezett állatgyógyászati készítményeket. A szerzők célja az volt, hogy összegezzék az évtizedek óta kevesebb figyelmet kapó, hazánkban is elérhető protozoon-ellenes készítményeket, valamint, hogy felhívják a figyelmet a megelőzés fontosságára.

SUMMARY

Protozoa are unicellular parasites with high veterinary-medical importance, as they can cause mild to severe diseases with multiorgan involvement in pets, livestock and wild-living animals, some of them having zoonotic potential. They can be acquired through a fecal-oral route directly or with contaminated food or water. In addition, vector-borne protozoa are transmitted by blood-sucking arthropods. In recent decades, with the spread of serodiagnostic and molecular biological methods, the identification of species has become more effective, and this has also induced changes in the field of veterinary parasitology. Since then, the number of protozoa newly diagnosed in both farm and companion animals has increased in Hungary, including *Neospora caninum*, *Besnoitia besnoiti*, several *Sarcocystis*, *Babesia* and *Theileria* species, *Leishmania infantum*, *Hepatozoon felis*, *Hepatozoon canis*, *Cytauxzoon europeaus* and different trichomonads. Currently, no practical summary is available in Hungary on medicines that can be used to treat or to prevent infections caused by unicellular parasites. Thus, this review tries to fill this gap and includes the most important antiprotozoal drugs, their doses and the available products. Even though unicellular parasites can cause serious disease and their treatment is challenging, there are still a limited number of drugs available for clinical use. In addition, drug resistance is increasing in the case of antiprotozoal drugs, and effective vaccines have limited availability for veterinary use. Therefore, more emphasis should be placed on prevention, e.g., to decrease the chances of infection by vector-borne protozoa by using repellents or by reducing the number of blood-sucking arthropod vectors in the environment of pet and livestock animals.

Az egysejtű paraziták világszerte súlyos megbetegedéseket okozhatnak házi és vadon élő állatokban, sőt egyes zoonotikus fajaik köz-, és állategészségügyi szempontból egyaránt nagy jelentőségűek [1]. A nemzetközi szakirodalomban az állatok protozoon-fertőzöttségének megelőzésére vagy kezelésére alkalmazható kémiai szerek összefoglalása rendszerint az általános parazitológiai könyvekben szerepel, azonban az elmúlt évtizedekben magyar nyelven nem adtak ki ilyet. Hazánkban utoljára 1990-ben jelent meg egy átfogó kiadvány, amely összegezte az akkor forgalomban lévő parazitaellenes készítményeket, beleértve a protozoon-ellenes szereket is [2].

Az egysejtű paraziták világszerte súlyos megbetegedéseket okozhatnak házi és vadon élő állatokban

Ezt követően, 1993-ban publikáltak egy tanulmányt az egyes parazitózisok magyarországi elterjedtségéről, beleértve az egysejtűek okozta bántalmakat is [3]. Ugyanazon különlenyomatban egy, a paraziták gyógykezelésével kapcsolatos tanulmány is megjelent, azonban ebben már nem szerepeltek a protozoonok [4].

Mintegy három évtizede az egysejtű paraziták okozta bántalmak közül pl. a trichomonosis gyakori fertőzésnek számított galambban, míg szarvasmarhában és házityúkban ritkán fordult elő. A kórtanilag is jelentős histomonosis, régi nevén *blackhead*, pulykákban elterjedt volt, míg házityúkban kevésbé. Ami a coccidiosist illeti, leginkább nyúlban és házityúkban állapították meg, de gyakran fordult elő kérődzőkben és lúdban is, míg a legkevésbé érintett gazdák közé a kacsa, pulyka, galamb és kutya tartozott. Érdekes módon, háziállatokban ritkán diagnosztizálták a toxoplasmosist, de feltételezhetően az ismertnél nagyobb jelentősége volt hazánkban. Hasonlót feltételeztek a *Sarcocystis*-fajok elterjedtségéről, mert csupán elvétve jelentették juhban, szarvasmarhában, sertésben, őzben és vaddisznóban. A babesiosist szarvasmarhában, lóban és őzben állapították meg. A zoonotikus potenciállal rendelkező *Encephalitozoon cuniculi*-t ritka esetekben diagnosztizálták nyúlban, és egy esetben kutyában [3].

Az azóta eltelt 30 évben a szerodiagnosztikai és molekuláris biológiai módszerek elterjedésével a fajok pontos azonosítása vált lehetővé, és ez a parazitológia területén is nagy változásokat hozott. Több gazdasági haszonállatot is érintő protozoon fertőzöttségre derült fény, úgymint a *Neospora caninum* jelenlétére szarvasmarhákban [5]. Továbbá, a *Besnoitia besnoiti*-t és a Dalmeny-kórt okozó *Sarcocystis cruzi*-t is igazolták szarvasmarhában [6, 7], valamint a kacsákban rizsmellbetegséget okozó *Sarcocystis riley*-t [8]. Ezen felül, kimutatták szarvasmarhákban a *Babesia divergens* [9], *Babesia major* és *Theileria buffeli* [10], ill. lovakban a *Theileria equi* jelenlétét [11].

A társállatok számával arányosan az egysejtű parazitákat célzó kutatások száma is növekedett. Kezdve a sort a kutyákban, kezelés hiányában végzetes kimenetelű megbetegedést okozó *Babesia canis* fajjal, melyet már 2005-ben igazoltak Magyarországon [12]. Azt követően 2021-ben a kis babesiákhoz tartozó *Babesia gibsoni* és *Babesia vulpes* jelenlétét mutattuk ki nagy prevalenciával harcikutyaiban, amely kutyák közül egy atovakvon-rezisztens *B. gibsoni*-val volt fertőzött [13]. A *Leishmania infantum* autochton megjelenését követően pár évvel tüdő-leishmaniasist írtak le egy Romániából származó kutyában [14, 15]. További vector-borne protozoonok jelenlétére is fény derült hazánkban, pl. a főként pásztorkutyákban kimutatott *Hepatozoon canis* [16], továbbá a vadmacskákban igazolt *Cytauxzoon europaeus* és *Hepatozoon felis* előfordulására, amely utóbbit egy Aggteleki Nemzeti Park területén élő házi macskában is kimutattuk [17, 18]. Egy feltételezeten nyers szarvashúst fogyasztó kutya bélsarából a *Sarcocystis morae* jelenlétét igazoltuk [19]. Mindemellett, galambokban a *Trichomonas gallinae*, kutyákban és házi macskákban a vastagbéleredetű hasmenést okozó *Tritrichomonas foetus* jelenlétét is igazoltuk hazánkban, valamint a zoonotikus *Pentatrichomonas hominis*-t macskában [20].

Annak érdekében, hogy a hazánkban évtizedek óta hiánypótlásra váró témát, az egysejtű paraziták ellen alkalmazható készítményeket és trendeket összegezzük, célul tűztük ki, hogy a jelenleg alkalmazható protozoon-ellenes hatóanyagokat, valamint azok hazánkban forgalomban lévő készítményeit, és dózisait összegyűjtsük. Reményeink szerint ezen áttekintés a gyakorló állatorvosok mindennapi munkájához is segítségül szolgál majd.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Adataink összegyűjtéséhez internetes keresés mellett (www.google.com), a <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, valamint a <https://atiportal.nebih.gov.hu/moengallatgy-kesz.html> weboldalakon található információt használtuk fel. Az adatok összegzését Táblázatos formában végeztük, amelyben elsősorban az engedélyezett állatgyógyászati készítmények (*ad usum veterinarium*, A.U.V.) készítmények szerepelnek kék betűszínnel. Bizonyos helyeken azonban a humángyógyászati készítményeket is megjelenítettük fekete betűszínnel, míg a Magyarországon engedélyezett készítményeket külön jelöltük (félkövérrrel és *-gal). A csillaggal és félkövérrrel jelölt hatóanyagok tehát hazánkban is elérhetők vagy állatgyógyászati vagy humángyógyászati készítményként. A hatóanyagok adott állatfajnak javasolt dózisait többnyire milligramm/testtömegkilogrammban (mg/ttkg) adtuk meg. Egyéb megjegyzésként az élelmezés-egészségügyi várakozási időt (ÉEVI), referenciát, fontosabb mellékhatásokat, valamint az alkalmazással kapcsolatos lényegesebb tudnivalókat gyűjtöttük össze. Egyes protozoon ellenes szerek, forgalomból történő kivonásuk végett, úgymint *Histomonas meleagridis* elleni készítmények nem kerültek be a tanulmányba.

EREDMÉNYEK

MEGVITATÁS

A hatóanyagokat az egyes gazdafajok fontosabb protozoon-fertőzőettségei szerint a Táblázatban ismertetjük.

TÁBLÁZAT. Hatóanyagok az egyes gazdafajok fontosabb protozoon-fertőzőettségei szerint

TABLE. Active ingredients according to the important protozoan infections of each host species

TRYPANOSOMOSIS				
Készítmény piaci neve (A.U.V.)	Hatóanyag	Állatfaj	Dózis	Egyéb
ANTRYCIDE QUINAGAL TRIQUIN	kvinapiramin	szmarha sertés kutya ló	3–5 mg/ttkg SC. ló akár 8 mg/ttkg SC.	KTR, KPR. Adagolás két részletben 6 óra különbséggel. Szarvasmarhának nem ajánlott keresztrezisztencia miatt [21, 22].
SAMORIN VERIDIUM	izometamidium-klorid	kérődző ló	0,5–1 mg/ttkg IM.	KTR, KPR nagyobb dózis. ÉEVI: 3 hónap [21, 22].
BERENIL VERIBEN	diminazen-aceturát	szmarha	3,5–7 mg/ttkg SC./IM.	ÉEVI: hús 30 nap, tej 21 nap [21, 22].
NAGANOL	suramin	ló	10 mg/ttkg IV. 2–3x hetente	[21]
BENZNIDAZOLE ABARAX	benznidazol	kutya	5–7 mg/ttkg/24h PO. 2 hónapig	[23]
IMMITICIDE*	melarzomin-dihidroklorid	ló	0,25–0,5 mg/ttkg IM. havonta 2x	Mély IM. alkalmazás. Az injekció helyén ödémával kísért fájdalom jelentkezhet [21–23]. ** Trypanosoma dózis jelentősen eltér a Dirofilaria dózisoktól!
		szmarha	0,5 mg/ttkg IM. havonta 2x	
		kutya**	1–2 mg/ttkg IM. havonta 2x	

LEISHMANIOSIS

Készítmény piaci neve (A.U.V.)	Hatóanyag	Állatfaj	Dózis	Egyéb
GLUCANTIME	meglumine-antimonát	kutya	75–100 mg/ttkg/24h vagy 40–75 mg/ttkg/12h SC. 4 hétig	Potenciálisan vesekárosodást, tályogot/cellulitist okozhat. Allopurinollal kombinációban javasolt [24].
MILTEFORAN	miltefozin	kutya	2 mg/ttkg/24h PO. 28 napig	Hányás, hasmenés előfordulhat. Allopurinollal kombinációban javasolt [23, 24].
MILURIT* ALLOPURINOL SANDOZ*	allopurinol	kutya	10 mg/ttkg/12h PO. minimum 6–12 hónapig	Visszaesés előfordulhat, akár két év tünetmentes időszak után is [23, 24].
DABORAL UNIBROL	paromomicin (aminozidin)-szulfát	kutya	5 mg/ttkg/12h SC. 3–4 hétig	20 mg/ttkg dózis felett súlyos mellékhatások jelentkezhetnek [24, 25].
MARBOTAB* EFEX* QUIFLOX*	marbofloxacin	kutya	2 mg/ttkg/24h PO. 10–40 napig	Leishmania amastigóták száma csökkenthető, de eradikáció nincs. Többi hatóanyaghoz képest jelentősen csökkent hatékonyság! Visszaesés gyakran előfordul [25].

GIARDIOSIS, ENTAMOEBSIS

Készítmény piaci neve (A.U.V.)	Hatóanyag	Állatfaj	Dózis	Egyéb
FERDOCAT* PANACUR*	fenbendazol**	kutya macska	50 mg/ttkg/24h PO. 3–10 napig	**Elsőként választandó szer [26]. Vemhes és szoptató állatnak is biztonságos [27–30].
		szmarha	15 mg/ttkg PO. 3 napig	
METROBACTIN* ERADIA* METROCARE* METRONIDAVET* METROVIS* STOMORGYL* KLION*	metronidazol**	kutya	25 mg/ttkg/12h PO. 5–10 napig	KLÓRHEXIDIN-es fürdetés fontossága a gyógyszeres kezelés mellett. **Elsőként választandó szer fenbendazollal kombinációban 5–10 napig [26–28, 31].
		macska	10–25 mg/ttkg/12h PO. 5–10 napig	
DRONTAL PLUS*, DRONTAL CAT* DEHINEL PLUS*	febantel + pirantel + prazikvantel**	kutya macska	Szimpla/dupla adag naponta 1-szer PO. 3 napig	**Elsőként választandó szer [26, 27, 32].
RONIDAZOLE 50 por galamboknak*	ronidazol	kutya	30–50 mg/ttkg/12h PO. 7 napig	Neurotoxicitás veszélye fennáll. Macskára, kutyára nincs törzskönyvezve. Zselatin kapszulába helyezése javasolt a rossz íz miatt [33, 34].
		macska	30 mg/ttkg/24h PO. 14 napig	
SOLOSEC	szeknidazol	kutya macska	30 mg/ttkg PO. egyszeri	Rezisztencia esetén javasolt. Macskánál nyálzás, letargia előfordulhat. [26, 28, 29, 35].
		szmarha	10 mg/ttkg PO. egyszeri	
NITAZOXANIDE	nitazoxanid	kutya	50 mg/ttkg vagy 75–150 mg/ttkg PO. egyszeri. 14 nap múlva ismétlés.	Cryptosporidium ellen is hatékony. MH: Émelygés, hányás, letargia [26, 27, 36].
TINIDAZOL	tinidazol	kutya macska	44 mg/ttkg/24h PO. 1–6 nap	[26, 30]

TRICHOMONOSIS				
Készítmény piaci neve (A.U.V.)	Hatóanyag	Állatfaj	Dózis	Egyéb
RONIDAZOLE 50 por galamboknak*	ronidazol**	galamb	4 g/2 liter ivóvízbe/ 40 galamb PO. 7 napig	**Elsőként választandó szer. Élelmiszertermelő galambnak nem adható!
		macska	30 mg/ttkg/24h PO. 14 napig	MH: neurotoxicitás. Macskára, kutyára nincs törzskönyvezve.
		kutya	30–50 mg/ttkg/12h PO. 7 napig	Zselatin kapszulába helyezése javasolt a rossz íz miatt [33, 37, 38].
METROBACTIN* ERADIA* METROCARE* METRONIDAVET* METROVIS* STOMORGYL* KLION*	metronidazol	galamb	500 mg/l ivóvíz PO. 3 napig	Alternatívaként, kezelés hatására eradikáció ritkán következik be [38]. Élelmiszertermelő galambnak nem adható!
		macska	10–25 mg/ttkg/12h PO. 5–10 napig	
		kutya	25 mg/ttkg/12h PO. 5–10 napig	
		szmarha	60 mg/ttkg/24h IV.	Élelmiszertermelő állatnak nem adható [39].
TINIDAZOL	tinidazol	macska	30 mg/ttkg/24h PO. 14 napig	[40]

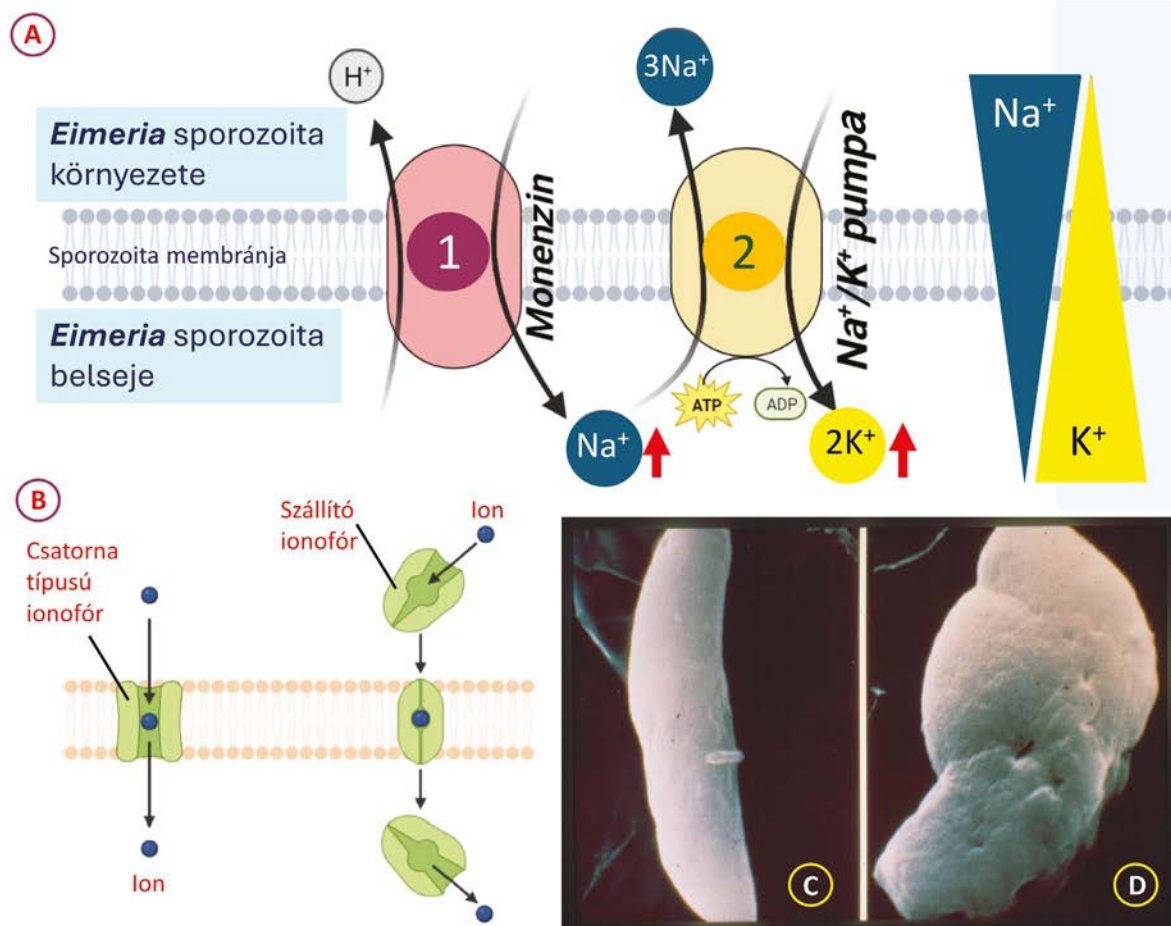
TOXOPLASMOSIS				
Készítmény piaci neve (A.U.V.)	Hatóanyag	Állatfaj	Dózis	Egyéb
CLINACIN* ANTIROBE* ZODON*	klindamicin	macska	12,5–25 mg/ttkg/12h PO. 2–4 hétig	Oociszták ürítését gátolja, azonban a szöveti cisztában „megbúvó” bradyzoitákat nem tudja elpusztítani (2. ábra (B)) [23, 45, 46].
		kutya	10–20 mg/ttkg/12h PO. 2–4 hétig	
NORODINE* DIATRIM*	szulfadiazin + trimetoprim	kutya macska	1 ml/8kg SC. 1–3 napig	Eradikáció ritka esetben (lásd klindamicin). Intolerancia előfordulhat [23].
DECCOX	dekokvinát	juh	1–2 mg/ttkg takarmányba PO. vemhesség 80. napjától	KPR. Anyajuhnak toxoplasmosis okozta vetélés megelőzésére. Kizárólag keveréktakarmányba történő bekeverést követően etethető [47–49].

NEOSPOROSIS				
Készítmény piaci neve (A.U.V.)	Hatóanyag	Állatfaj	Dózis	Egyéb
DARAPRIM + SUMETROLIM*	pirimetamin + szulfonamidok (szulfametoxazol + trimetoprim)	kutya	1 mg/ttkg/24h PO. + 15 mg/ttkg/12h PO. 4 hétig.	[23]
CLINACIN* ANTIROBE* ZODON* + SUMETROLIM*	klindamicin + szulfonamidok (szulfametoxazol + trimetoprim)	kutya	12,5 mg/ttkg/12h PO. 4–8 hétig + 15 mg/ttkg/12h PO. 4–8 hétig	[23]

COCCIDIOSIS

Az ionofór antibiotikumok (1. ábra) narancs betűvel kiemelve

Készítmény piaci neve (A.U.V.)	Hatóanyag	Dózis	Egyéb
A HÁZITYÚK COCCIDIOSISA [23]			
ELANCOBAN* COXIDIN*	monenzin	100–125 mg/takarmány kg PO. pulyka: 90–100 mg/ttkg PO.	KPR, ÉEVI: 1 nap Gyöngytyúknak nem adható! Pulyka ÉEVI: 1 nap
AVATEC*	lazalocid	75–125 mg/takarmány kg PO. (pulyka is)	KPR, ÉEVI: 5 nap (pulyka is) Lovakra veszélyes!
SACOX*	szalinomicin	50–70 mg/takarmány kg PO.	KPR, ÉEVI: 0 nap Pulykának nem adható!
MONTEBAN*	narazin	70–100 mg/takarmány kg PO.	KPR, ÉEVI: 5 nap Kizárólag brojlersirke.
CYGRO*	maduramicin	5–6 mg/takarmány kg PO. pulyka: 5 mg/ttkg PO.	KPR, ÉEVI: 3nap, pulyka 5 nap Lovakra veszélyes!
AVIAX	szemduramicin	20–25 mg/takarmány kg PO.	KPR, ÉEVI: 5nap
STENOROL*	halofuginon	2–3 mg/takarmány kg PO. (pulyka is)	KPR, ÉEVI: 5 nap (pulyka is) Tojó, kacs, liba nem adható!
AMPROL* COCCIBAL* COXAM*	amprólium	20–70 mg/ttkg ivóvízbe keverve PO. 5–7 napig pulyka: 14–60 mg/ttkg	KPR
BAYCOX* DOZURIL*	toltrazuril	7 mg/ttkg ivóvízbe PO. (pulyka is) 2 napig	KPR/KTR ÉEVI: 16 nap Tojónak nem adható!
CLINACOX* COXIRIL*	diklazuril	0,8–1,2 mg/takarmány kg PO. (pulyka, gyöngytyúk is)	KPR, ÉEVI: 0 nap
CYCOSTAT 66 G*	robenidin	30–36 mg/takarmány kg PO. (pulyka is)	ÉEVI: 5 nap Tojónak nem adható!
DECCOX	dekokvinát	20–40 mg/ttkg komplett takarmány PO.	KPR, ÉEVI: 3 nap Tojónak nem adható!
SPECTRA SULQUIN-25	szulfakvinoxalin	1 ml (250 mg) /4 liter ivóvíz PO. 3 napig, majd 2 nap szünet és újabb 2 nap kezelés	ÉEVI: 5 nap Tojónak nem adható! Haemorrágiás szindrómát okozhat madarakban.
NICARB (MAXIBAN/ AVIAX PLUS)	nikarbazin (narazinnal/ szemduramicinnel kombinációban)	125 mg/takarmány kg PO.	ÉEVI: 5 nap Tojónak nem adható!
MONIMAX*	monenzin + nikarbazin	40–50 mg/takarmány kg (pulyka is)	ÉEVI: 0 nap
A GALAMB COCCIDIOSISA			
APPERCOX APPERTX	klazuril	2,5 mg/madár/24h PO. 5–7 napig	KPR
A LOVAK COCCIDIOSISA			
TOLTRAZURIL	toltrazuril	5–10 mg/ttkg PO.	
MARQUIS	ponazuril	5 mg/ttkg PO. 7 napig	
A KÉRŐDZŐK (BORJÚ, BÁRÁNY) COCCIDIOSISA			
BAYCOX* CEVAZURIL* CHANOX MULTI* TOLZEYSA*	toltrazuril	15 mg/ttkg PO.	Ehető szövetek ÉEVI: juh: 42 nap, szarvasmarha: 63 nap Tejtermelő állatnak nem engedélyezett [23].
VECOXAN*	diklazuril	1 mg/ttkg PO.	KPR, ÉEVI: 0 nap [23].
DECCOX	dekokvinát	0,5–0,8 mg/ttkg takarmányba PO. 3–4 hétig	KPR és KTR. Kizárólag keveréktakarmányba történő bekeverést követően etethető!
SPECTRA SULQUIN-25	szulfakvinoxalin	0,5 ml/10 kg PO. 3–5 napig	ÉEVI: 5 nap
A NYÚL COCCIDIOSISA			
SACOX*	szalinomicin	25–30 mg/ttkg takarmányba PO. 3 hétig	KPR, ÉEVI: 5 nap
CLINACOX* COXIRIL*	diklazuril	1 mg/ttkg takarmányba PO.	ÉEVI: 2 nap
BAYCOX*	toltrazuril	2,5–5 mg/ttkg PO. 25 mg/liter ivóvíz PO. 3–5 napig	Palliatív kezelés javasolt mellette [23, 41].
TRISULMIX* SULFANIN*	szulfadimetoxin	40 mg/ttkg/24h ivóvízbe keverve PO. 5–7 napig	[23]
SPECTRA SULQUIN-25	szulfakvinoxalin	1 ml (250 mg) / 4 liter ivóvíz PO. 3 napig, majd 2 nap szünet és újabb 2 nap kezelés	ÉEVI: 5 nap
CYCOSTAT 66 G*	robenidin	50–66 mg/takarmány kg PO.	ÉEVI: 5 nap
A SERTÉS COCCIDIOSISA			
BAYCOX* CEVAZURIL* CHANOX MULTI* TOLZEYSA*	toltrazuril	20 mg/ttkg PO. 3–5 napos malacoknak egyszer	ÉEVI: 77 nap [23].
A KUTYA ÉS MACSKA COCCIDIOSISA			
PROCOX*	toltrazuril	Kutyának 10–20 mg/ttkg (min 0,5 ml/kg) PO. egyszeri dózis vagy 1–5 napig. Macskának 18 mg/ttkg PO., vagyis 1 ml/kg javasolt	Nem alkalmazható 2 hetesnél fiatalabb vagy 0,4 kg-nál könnyebb kutyákon. Metaflaktikus kezelés esetén egyszeri dózis 3, 5 és 7 hetes korban. [23, 42, 43].
SUMETROLIM*	szulfametoxazol + trimetoprim	20–25 mg/ttkg/12h PO. 7 napig	[44]



1. ÁBRA. Az ionofór antibiotikumok hatásmechanizmusa a monenszin példáján keresztül

(A) A monenszin révén felborul az ionegyensúly az *Eimeria* sporozita sejtmembránjának két oldala között: (1) előbb nagy mennyiségű nátrium jut be, így megnő a nátriumkoncentráció (piros nyíl); a sok nátriumot (2) az ionpumpa csak káliumbejuttatás ellenében tudja eliminálni, így viszont nagy mértékben megnő a káliumkoncentráció a sporozita belsejében (piros nyíl). (B) Ezt a hatást az ionofórok az ioncsatornák megnyitásával vagy az ionok szállításával érik el. (C) Az ép sporozita elektronmikroszkópos (SEM) képe a kezelés előtt. (D) A sporozitában ionofór hatásra megnőtt ionkoncentráció magával vonzza a vizet, és az eredményezett ozmotikus sokk következtében a sporozita degenerálódik, majd szétesik. Az ábrát készítette HORNOK SÁNDOR [73, 74]

FIGURE 1. The mechanism of action of ionophore antibiotics through the example of monensin

(A) Monensin disturbs the ion balance between the two sides of the *Eimeria* sporozoite cell membrane: (1) first, a large amount of sodium enters, increasing its intracellular concentration (red arrow); the elimination of excess sodium (2) can only be solved by potassium uptake through the ion pump, thus, the concentration of potassium in the sporozoite is remarkably increased (red arrow). (B) Ionophores achieve this effect by opening ion channels or transporting ions. (C) Scanning electron microscopy (SEM) image of the intact sporozoite before treatment. (D) Due to ionophore action, increased ion concentration in the sporozoite draws water into the cell, and as a result of osmotic shock, the sporozoite degenerates and then disintegrates. The figure was assembled and modified by SÁNDOR HORNOK [73, 74]

CRYPTOSPORIDIOSIS [23, 50]

Készítmény piaci neve (A.U.V.)	Hatóanyag	Állatfaj	Dózis	Egyéb
HALAGON* HALOCUR* KRIPTAZEN*	halofuginon	szmarha	0,1 mg/ttkg/24h PO. születést követő 1. vagy 2. naptól 7 napig	KPR is. Csak kolosztrum, tej vagy tejpótló itatása után alkalmazható. ÉEVI: 13 nap
SUMAMED*	azitromicin	kutya macska	10 mg/ttkg/24h PO. klinikai tünetek megszűnéséig	
NITAZOXANIDE	nitazoxanid	kutya macska	25 mg/ttkg/12h PO. minimum 7 napig	
GABBROVET* PAROFOR*	paromomicin (aminozidin)- szulfát	kutya macska	125–165 mg/ttkg/24h PO. minimum 5 napig	Hasmenés esetén ellenjavalt, mert vesekárosodást okozhat.
TYLAN* PHARMASIN* TYLOGRAN*	tilozin	kutya macska	10–15 mg/ttkg/12 h PO. 21 napig	

HEPATOZONOSIS

Készítmény piaci neve (A.U.V.)	Hatóanyag	Állatfaj	Dózis	Egyéb
IMIZOL*	imidokarb- dipropionát	kutya	5–6 mg/ttkg SC./IM. két hetente	Önmagában is vagy doxiciklinnel kombinálva [51].
		macska	6 mg/ttkg SC./ IM. 14 nap múlva ismétlés	Imidokarb doxiciklinnel kombinálva [51, 52].
DOXYCYCLINE* DOXYBACTIN* DOXYCARE*	doxiciklin	macska	5 mg/ttkg/12h PO. 4 hétig	
		kutya	10 mg/ttkg/24h PO. 21 napig	Imidokarbbal kombinálva [51].
SUMETROLIM*	szulfametoxazol + trimetoprin**	kutya	15 mg/ttkg/12h PO.	** <i>Hepatozoon americanum</i> fertőzés esetén a három hatóanyag kombinációban 14 napig [51]. Trimetoprin/szulfadiazin állatok részére Magyarországon csak injekció formában kapható (NORODINE* DIATRIM*).
DARAPRIM	pirimetamin**		0,25 mg/ttkg/24h PO.	
CLINACIN* ANTIROBE* ZODON*	klindamicin**		10 mg/ttkg/8h PO.	
MARQUIS	ponazuril**	kutya	10 mg/ttkg/12h PO. 14 napig	** <i>H. americanum</i> fertőzés esetén [51].
DECCOX	dekokvinát**	kutya	10–20 mg/ttkg/12h PO. táplálékba keverve	** <i>H. americanum</i> fertőzés esetén, a klinikai tünetek enyhülése után ezzel folytatni lehet a kezelést a visszaesés elkerülése végett [51].

BABESIOSIS, THEILERIOSIS, CYTAUXZONOSIS				
Készítmény piaci neve (A.U.V.)	Hatóanyag	Állatfaj	Dózis	Egyéb
IMIZOL*	imidokarb-dipropionát	kutya	6,6 mg/ttkg SC./ IM. 15 nap múlva ismétlés	Babesia canis és Erlichia canis fertőzöttség esetén. Dózisfüggő, vesekárosodást okozhat.
			6 mg/ttkg SC./ IM.	KPR [23].
		szmarha	1–3 mg/ttkg SC./IM.	Babesia divergens fertőzöttség esetén.
			3–6 mg/ttkg SC./IM.	KPR
		ló	2,4 mg/ ttkg SC./IM. kétszer 72 óra különbséggel	Theileria equi fertőzöttség esetén [23]. Babesia caballi fertőzöttség esetén 24 óra különbséggel.
			3–6 mg/ttkg SC./IM.	KPR
BERENIL	diminazen-aceturát	ló szmarha kutya	3,5 mg/ttkg IM.	[53]
MALARONE*	atovakvon	kutya	13,5 mg/ ttkg/8h PO.	Babesia gibsoni fertőzöttség esetén atovakvon és azitromicin együttes alkalmazás 10 napig [54]. Cytauxzoon felis fertőzöttség esetén atovakvon és azitromicin együttes alkalmazása 10 napig [23].
		macska	15 mg/ttkg/8h PO.	
SUMAMED*	azitromicin	kutya macska	10 mg/ttkg/24h PO.	
ANTIROBE* CLINACIN* ZODON*	klindamicin	kutya	25–30 mg/ ttkg/12h PO. 2 hétig	Kombinációban alkalmazható B. gibsoni alternatív kezeléseként: + diminazen-aceturát (3,5 mg/ttkg IM. egyszeri dózis) + imidokarb-dipropionát (6 mg/ttkg SC. egyszeri dózis a diminazen-aceturátot követően) [54].
TETRAVET LA*	oxitetraciklin	szmarha, juh	20 mg/ttkg IM. 3–4 naponta 3 hétig	Babesia KPR [55, 56]. Theileria ellenes hatás is szarvasmarha, juh.
DOXYCYCLINE* DOXYBACTIN* DOXYCARE*	doxiciklin	kutya	10 mg/ttkg/12h PO. 11 napon át	Csak KPR [57]!

ENCEPHALITOOZONOSIS				
Készítmény piaci neve (A.U.V.)	Hatóanyag	Állatfaj	Dózis	Egyéb
FERDOCAT* PANACUR*	fenbendazol	nyúl	20 mg/ttkg/24h PO. 4 hétig	[23, 58]
		kutya	50 mg/ttkg/24h PO. 10–30 napig	[59]
ENROXIL* FLOXABACTIN* ENROBACTIN* ENROCAT* ENROMAX* CENFLOX* LEVOFLOX* NEOFLOX*	enrofloxacin	nyúl	10 mg/ttkg/24h PO. 10 napig	Neurológiai tünetek meglétekor a fenbendazol kúrán felül kombinációban adható enrofloxacin/ oxitetraciklin + prednizolon (2–5 mg/ttkg/12h SC. 3 napig) /dexametazon (0,2 mg/ ttkg/24h SC. 3 napig) [58].
OXYGAN*	oxitetraciklin	nyúl	20 mg/ttkg/24h PO. 10 napig	

*Magyarországon is forgalomban/engedélyezett
Rövidítések: A.U.V.: ad usum veterinarium; szmarha: szarvasmarha; mg: milligramm; kg: kilogramm; ml: milliliter; h: óra; PO.: szájon át; IM.: intramuszkuláris; IV.: intravénás; ÉEVI: élelmezés-egészségügyi várakozási idő; KPR: kemoprofilaxis (megelőzés); KTR: kemoterápia (kezelés); MH: mellékhatás

Egyes protozoonok
bizonyos
hatóanyagokkal
szemben
rezisztenciát
tudnak kialakítani

A vektorgyérítésnek
is fontos szerepe
van a rezisztencia
kialakulásának
megelőzésében

Annak ellenére, hogy az egysejtű paraziták súlyos tünetekkel járó megbetegedést okozhatnak, és a gyógykezelésük olykor kihívást jelent mind humán-, mind állategészségügyi területen, klinikai alkalmazásra a mai napig korlátozott számú, és többnyire hosszú ideje forgalomban lévő gyógyszerek állnak rendelkezésre. Mindemellett, ahogy az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia rohamosan növekszik, úgy ez a protozoon ellenes szerek esetében is elmondható [60, 61]. Vannak protozoonok, amelyek bizonyos hatóanyagokkal szemben rezisztenciát tudnak kialakítani, sőt e folyamat egyes gyógyszerek esetében az átlagosnál gyorsabban megy végbe. Sok esetben egyetlen mutáció vagy géndeláció elegendő az érzékenység elvesztéséhez, amit néha másodlagos mutációk követnek, hogy magasabb szintű rezisztenciát eredményezzenek [61]. Állatorvosi szempontból is kiemelendő példa a *Giardia duodenalis* fenbendazollal és metronidazollal szembeni csökkent érzékenysége [62, 63]. Bár a kezelés sikertelenségének leggyakoribb oka a környezetből történő újra-, ill. visszafertőződés, rezisztencia esetén a Magyarországon még forgalomban nem lévő szeknidazol (Solosec®) használata javasolt [28, 64]. Emellett, akadályokba ütközhetünk a hazánkban jelen lévő *Babesia gibsoni* elleni terápia során is, amennyiben a leggyakrabban választott atovakvon és azitromicin kombinációt alkalmazzuk, hiszen a *cythocrom b* génben lévő mutáció atovakvon rezisztenciát eredményezhet [13]. Érdekes mód, annak ellenére, hogy az imidokarb-dipropionát (Imizol®) egy széleskörben használt gyógyszer, csökkent hatékonyságot ez idáig csak a *Babesia microti*-hoz hasonló piroplazmákkal szemben mutatott [65].

A megfelelően kiválasztott hatóanyagon és a dózisok pontos betartásán kívül egyéb megelőző tevékenységekkel is csökkenteni tudjuk a rezisztencia megjelenését mind *vector-borne*, mind nem *vector-borne* protozoonok esetében. Előbbi tekintetében nagy jelentősége lehet a vektorgyérítésnek, úgymint rendszeres fűnyírás a kertekben, réteken; rovarírtó és riasztó szerek, ill. az akár repellens hatással is rendelkező, piretroidokat tartalmazó, külső élősködők elleni készítmények alkalmazása. Ez azt is elősegítheti, hogy elkerüljük a gyógyszerek túlzott használatát, ami szelekciós nyomásként hatna az egysejtű élősködők gyógyszer-rezisztens populációinak kialakulására és meghonosodására. Ehhez hasonlóan, a megfelelő vízhygiénia csökkentheti a víz útján terjedő paraziták számát, pl. *Giardia* és a *Cryptosporidium* fajok esetében [61].

Ugyanakkor vannak olyan protozoon-okozta megbetegedések, amelyek esetében nem áll rendelkezésre terápiás készítmény. Ilyen pl. a besnoitiosis és a sarcocystiosis. Számos egysejtű élősködő rendelkezik olyan fejlődési stádiummal, amely az immunválasz során alakul ki és védetté válik a gazdaszervezet védekezőmechanizmusaival szemben, így akár hosszabb ideig (évekig) perzisztálhat. Ezzel párhuzamosan az ilyen nyugalmi állapotba került, kevésbé elérhető helyen, ill. a cisztafal védelmében túlélő fejlődési stádiumok a protozoon-ellenes szerek számára is kevésbé vagy egyáltalán nem hozzáférhetők (2. ábra).

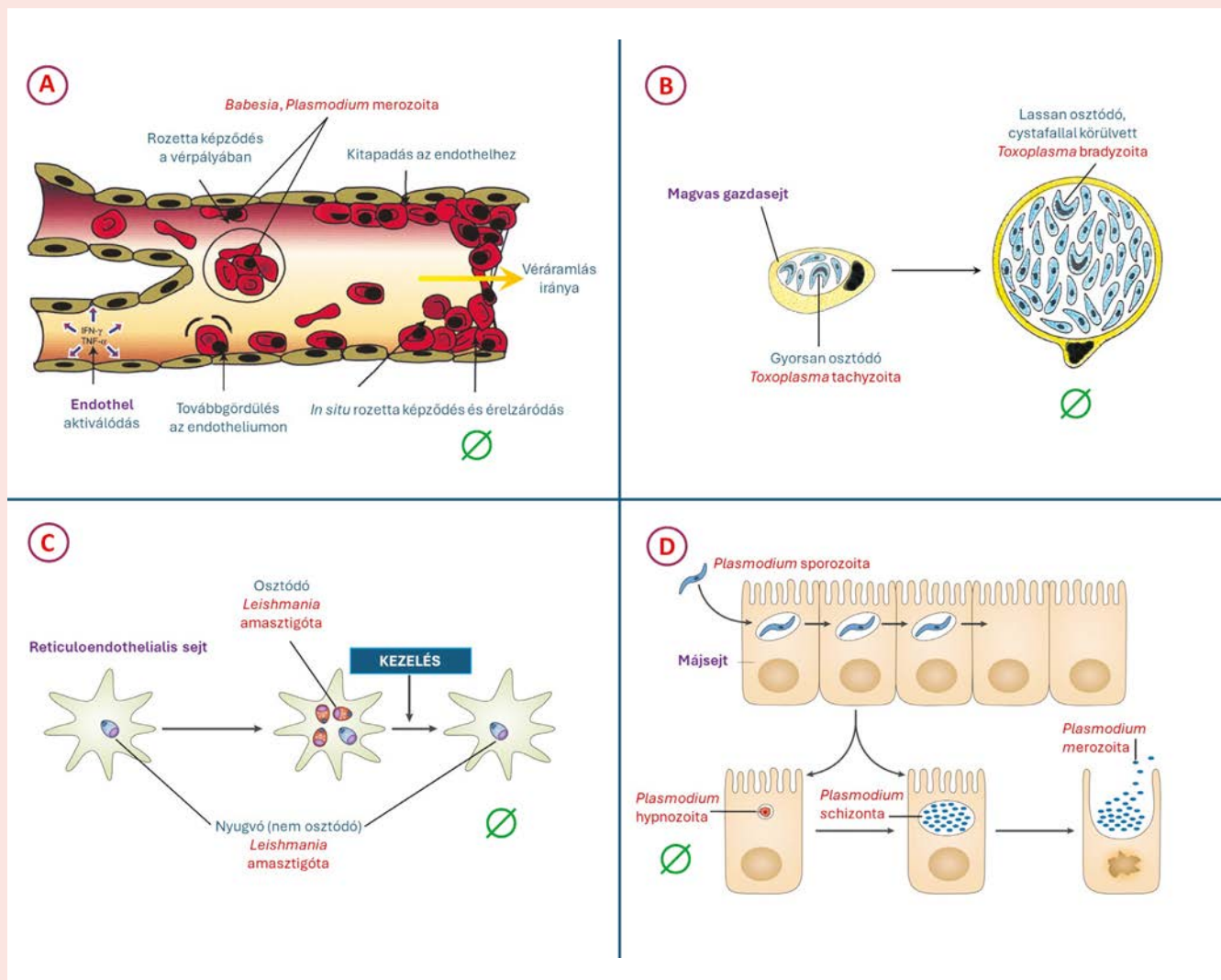
Olyan is előfordulhat, hogy annak ellenére, hogy kiaknázzuk a kezelési lehetőségeinket, mégis elkerülhetetlenné válik az eutanázia, pl. kutya neosporosisa során [66]. A sarcocystiosis és neosporosis esetében a kutya mint végleges gazda elsősorban nyers hús és zsigerek elfogyasztása útján fertőződhet, amelynek esélye a manapság új trendnek számító BARF-etetés által megnövekedett. A sarcocystiosis gyakran tünetmentes fertőzésként van jelen a ragadozóknál és emberben, azonban a sporocysták ürítése komoly járványtani jelentőségű [19, 67].

Habár a kórokozók elleni védekezés részét képezik a vakcinák, a protozoonok ellen kifejlesztett vakcinák többnyire nem elég hatékonyak, aminek egyik fő oka, hogy egyes paraziták, és a bennük található antigének gyenge vagy részleges sejt által közvetített immunitás kiváltására képesek [68]. Ilyen vakcinakészítmény

Európában a leishmaniosis megelőzésére alkalmazható CaniLeish® (Virbac, Franciaország) és a Letifend® (Laboratorios LETI, Spanyolország), amelyek a *Leishmania infantum* antigén hatású fehérjéit tartalmazzák, és a mai napig kétségek övezik hatékonyságukat [69]. A *Toxoplasma gondii* elleni vakcinák vonatkozásában is évek óta zajlanak kutatások, azonban ez idáig a Toxovax® (MSD Animal Health, Új-Zéland) az egyetlen vakcina, amely juhok toxoplasmosisa kapcsán hatékonynak bizonyult. Egyik fontos szempont a Toxovax®-szal történő vakcinázáskor, hogy 18 hónappal a kezdeti adag után alakul ki a protektív immunitás, ami megakadályozhatja a vetélést. Ezért a juhokat a pároztatás előtt immunizálni kell, két évvel később pedig emlékeztető oltásra van szükség. A Toxovax® egy élő, attenuált vakcina, amellyel viszonylag könnyen stimulálható a megfelelő sejtes immunitás, mivel az antigének a természetes fertőzéshez hasonló módon kerülnek a gazdaszervezetbe. Azt mindenképp érdemes megemlíteni, hogy ez a vakcina képes a szöveti ciszták számát csökkenteni, de a kialakulásukat nem akadályozza meg teljes mértékben [70]. Továbbá, az attenuált vakcinák egyes esetekben kontraproduktívak lehetnek azért, hogy a gyengített törzsek visszanyerik virulenciájukat, és azt a betegséget okozzák, aminek a megelőzésére hivatottak [71]. Hasonló okból kifolyólag a mai napig folynak kutatások annak érdekében, hogy kifejlesszenek egy olyan *Babesia*-fajok elleni vakcinát, amely nemcsak az állatok tüneteit csökkenti, hanem megakadályozza a betegség tovább terjedését is [72]. Azonban egyes vakcinák, amelyek egyszerre több élő, attenuált törzset tartalmaznak, nagyobb hatékonysággal működnek, úgymint a különböző *Eimeria*-fajok oocisztáját tartalmazó orális készítmények (Paracox®, Evalon®) házityúk coccidiózisának megelőzésére.

Összességében elmondható, hogy az egysejtű parazitózisok ellen hatékony, forgalomban lévő állatgyógyászati készítmények korlátozott számban érhetőek el Magyarországon. Érdemesnek tartjuk – az egyre növekvő gyógyszerrezisztenciát is figyelembe véve – nagyobb hangsúlyt fektetni a prevencióra, legyen szó akár vektorgyérítésről, ektoparaziták elleni védekezésről, kemoprofilaxisról vagy vakcinázásról.

**Egysejtű parazitózisok
ellen hatékony,
forgalomban lévő
állatgyógyászati
készítmények korlátozott
számban érhetőek el
Magyarországon**



2. ÁBRA. Az egysejtű élősködők életciklusának olyan jellegzetességei, amelyek csökkenthetik vagy megszüntethetik a szervezetből való eliminációjukat célzó kezelés hatékonyságát

A kezelésnek ellenálló és reaktiválódni képes fejlődési stádiumot áthúzott nulla jelöli. (A) Keringésből kitapadt merozoita, amely perzisztál a mikrokeringésben. (B) Az immunrendszertől demarkálódott bradyzoita, amely perzisztál és lassan osztódik a ciszta védelmében. (C) A RES (reticuloendothelialis rendszer) sejtjében osztódását felfüggesztett amasztigóta. (D) A májsejtben nyugvó stádium (hypnozoita) lelassult anyagcserével.

Az ábrát készítette HORNOK SÁNDOR [46, 75, 76]

FIGURE 2. Features of protozoan life cycles that may reduce or prevent the efficacy of treatment for the elimination of these parasites

Developmental stages which are resistant to treatment and capable of reactivation are indicated by a slashed zero. (A) Merozoites attached to the vascular endothelium persist in the microcirculation. (B) Bradyzoites demarcated from the immune system persist and divide slowly in the protected environment of the cyst. (C) Amastigote with suspended division in a RES (reticuloendothelial) cell. (D) Dormant stage (hypnozoite) in hepatocyte with reduced metabolism. The figure was assembled and modified by SÁNDOR HORNOK [46, 75, 76]

IRODALOM

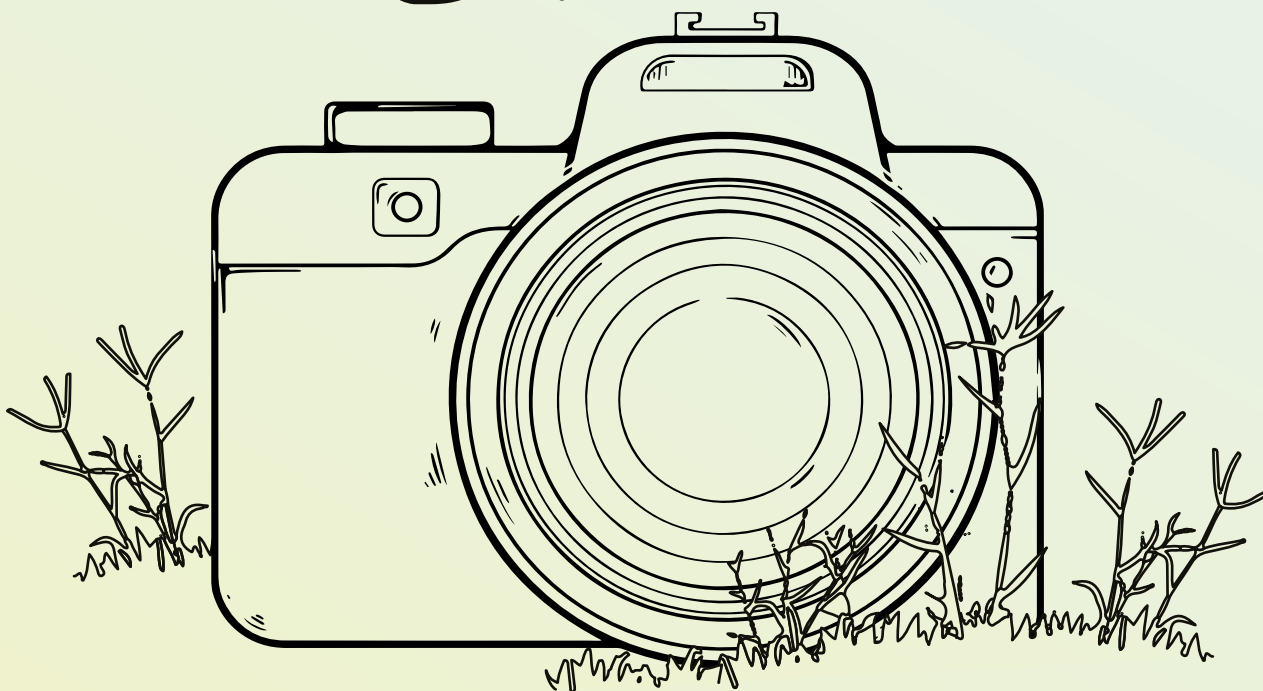
1. Fletcher SM, Stark D, Harkness J, Ellis J (2012) Enteric Protozoa in the Developed World: a Public Health Perspective. Clin Microbiol Rev 25:420–449. <https://doi.org/10.1128/CMR.05038-11>
2. Merényi L (1990) Az állatgyógyászatban hazánkban felhasználható parazitaellenes készítmények és gyógyszerkeverékek. Magyar Parazitológusok Társasága és a Magyar Állatorvosok Lapja közös kiadványa
3. Kassai T, Békési L (1993) Felmérés az állati parazitózisok magyarországi elterjedtségéről. Magy Állatorvosok Lapja Különlenyomat, 12:721–730 https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarAllatorvosokLapja_1993/?pg=718&layout=s. Accessed 7 Mar 2024
4. Kassai T (1993) Gyógyszeres védekezés a haszonállatok féregfertőzöttségére ellen. Magy Állatorvosok Lapja Különlenyomat, 12:731–744 https://adt.arcanum.com/hu/view/MagyarAllatorvosokLapja_1993/?pg=718&layout=s. Accessed 7 Mar 2024
5. Hornok S, Näslund K, Hajtós I, Tanyi J, Tekes L, Varga I, Uggla A, Björkman C (1998) Detection of antibodies to *Neospora caninum* in bovine postabortion blood samples from Hungary. Acta Vet Hung 46:431–436
6. Hornok S, Fedák A, Baska F, Hofmann-Lehmann R, Basso W (2014) Bovine besnoitiosis emerging in Central-Eastern Europe, Hungary. Parasit Vectors 7:20. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-20>
7. Hornok S, Mester A, Takács N, Baska F, Majoros G, Fok É, Biksi I, Német Z, Hornyák Á, Jánosi S, Farkas R (2015) *Sarcocystis*-infection of cattle in Hungary. Parasit Vectors 8:69. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0685-9>
8. Szekeres S, Juhász A, Kondor M, Takács N, Sugár L, Hornok S (2019) *Sarcocystis rileyi* emerging in Hungary: is rice breast disease underreported in the region? Acta Vet Hung 67:401–406. <https://doi.org/10.1556/004.2019.040>
9. Hornok S, Edelhofer R, Szotáczy I, Hajtós I (2006) *Babesia divergens* becoming extinct in cattle of Northeast Hungary: new data on the past and present situation. Acta Vet Hung 54:493–501. <https://doi.org/10.1556/avet.54.2006.4.7>
10. Hornok S, Mester A, Takács N, Fernández de Mera IG, de la Fuente J, Farkas R (2014) Re-emergence of bovine piroplasmiasis in Hungary: has the etiological role of *Babesia divergens* been taken over by *B. major* and *Theileria buffeli*? Parasit Vectors 7:434. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-434>
11. Farkas R, Tanczos B, Gyurkovszky M, Földvári G, Solymosi N, Edelhofer R, Hornok S (2013) Serological and molecular detection of *Theileria equi* infection in horses in Hungary. Veterinary Parasitology 192:143–148. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.09.035>
12. Földvári G, Hell É, Farkas R (2005) *Babesia canis canis* in dogs from Hungary: detection by PCR and sequencing. Vet Parasitol 127:221–226. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.10.016>
13. Tuska-Szalay B, Vizi Zs, Hofmann-Lehmann R, Vajdovich P, Takács N, Meli ML, Farkas R, Stummer-Knyihár V, Jerzele Á, Kotschán J, Szekeres S, Hornok S (2021) *Babesia gibsoni* emerging with high prevalence and co-infections in “fighting dogs” in Hungary. Curr Res Parasitol Vector-Borne Dis 1:100048. <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2021.100048>
14. Menyhart Zs, Vizi Zs, Szilasi A (2020) Tüdő-leishmaniasis kutyában. Esetismertetés és irodalmi áttekintés. Magy Állatorvosok Lapja 0025-004X 142:163–176. <https://m2.mtmt.hu/api/publication/31373066>. Accessed 7 Mar 2024
15. Tanczos B, Balogh N, Király L, Biksi I, Szeredi L, Gyurkovsky M, Scalone A, Fiorentino E, Gramiccia M, Farkas R (2012) First Record of Autochthonous Canine Leishmaniasis in Hungary. Vector Borne Zoonotic Dis 12:588–594. <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0906>
16. Hornok S, Tanczos B, Fernández de Mera IG, de la Fuente J, Hofmann-Lehmann R, Farkas R (2013) High prevalence of *Hepatozoon*-infection among shepherd dogs in a region considered to be free of *Rhipicephalus sanguineus*. Vet Parasitol 196:189–193. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.02.009>
17. Hornok S, Boldogh SA, Takács N, Kotschán J, Szekeres S, Sós E, Sándor AD, Wang Y, Tuska-Szalay B (2022) Molecular epidemiological study on ticks and tick-borne protozoan parasites (Apicomplexa: *Cytauxzoon* and *Hepatozoon* spp.) from wild cats (*Felis silvestris*), Mustelidae and red squirrels (*Sciurus vulgaris*) in central Europe, Hungary. Parasit Vectors 15:174. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05271-1>
18. Tuska-Szalay B, Boldogh SA, Farkas R, Rompos L, Takács N, Beresnyák V, Izsó Á, Kotschán J, Lanszki J, Hornok S (2023) Screening of Domestic Cats from North-Eastern Hungary for *Hepatozoon felis* and *Cytauxzoon europaeus* That Cause Infections in Local Wildcat Populations. Pathogens 12:656. <https://doi.org/10.3390/pathogens12050656>
19. Tuska-Szalay B, Takács N, Kotschán J, Vizi Z, Hornok S (2021) Dogs are final hosts of *Sarcocystis morae* (Apicomplexa: Sarcocystidae): First report of this species in Hungary and its region – Short communication. Acta Vet Hung 69:157–160. <https://doi.org/10.1556/004.2021.00017>
20. Tuska-Szalay B, Gilbert J, Takács N, Boldogh SA, Fáy J, Sterczér Á, Psáder R, Kotschán J, Izsó Á, Hornok S (2024) Molecular-phylogenetic investigation of trichomonads in dogs and cats reveals a novel *Trichomonas* species. [under publishing process]
21. Giordani F, Morrison LJ, Rowan TG, Koning HPD, Barrett MP (2016) The animal trypanosomiasis and their chemotherapy: a review. Parasitology 143:1862. <https://doi.org/10.1017/S0031182016001268>
22. Desquesnes M, Dargantes A, Lai D-H, Lun Z-R, Holzmüller P, Jittapalpong S (2013) *Trypanosoma evansi* and surra: a review and perspectives on transmission, epidemiology and control, impact, and zoonotic aspects. Biomed Res Int 2013:321237. <https://doi.org/10.1155/2013/321237>
23. Deplazes (2016) Parasitology in veterinary medicine – Entomopraxis. <https://entomopraxis.com/tienda/ca/otras-tematicas-entomologicas-ecologia-evolucion-aplicada/2543-desplazes-2016-parasitology-in-veterinary-medicine.html>. Accessed 26 Feb 2024
24. Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G, Baneth G, The LeishVet Group null (2011) LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. Parasit Vectors 4:86. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-86>
25. Noli C, Saridomichelakis MN (2014) An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*). Vet J 202:425–435. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.09.002>
26. Smith RC, Starkey L (2023) Update on Giardiasis: Diagnostics, Treatment, and Management. Today's Vet Practice. <https://todaysveterinarypractice.com/parasitology/update-on-giardiasis-diagnostics-treatment-and-management>. Accessed: 28 May 2024
27. Moron-Soto M, Gutierrez L, Sumano H, Tapia G, Alcalá-Canto Y (2017) Efficacy of nitazoxanide to treat natural *Giardia* infections in dogs. Parasit Vectors 10:52. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-1998-7>
28. Cheung W, Russo C, Maher S, Malik R, Šlapeta J (2019) Successful use of secnidazole to manage a giardiasis outbreak in a shelter. Vet Parasitol 274:108911. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.08.005>
29. Ruiz J-D, Ramírez GP, Múnera AM, Arroyave C, Castaño L, López P (2019) Comparison of Secnidazole and Fenbendazole for the Treatment of Asymptomatic *Giardia* Infection in Dogs. Vet Sci Res 1:24–28. <https://doi.org/10.30564/vsr.v1i1.1067>
30. Tangtrongsup S, Scorza V (2010) Update on the Diagnosis and Management of *Giardia* spp Infections in Dogs and Cats. Top Companion Anim Med 25:155–162. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2010.07.003>
31. Scorza AV, Lappin MR (2004) Metronidazole for the treatment of feline giardiasis. J Feline Med Surg 6:157–160. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.11.007>
32. Scorza AV, Radecki SV, Lappin MR (2006) Efficacy of a combination of febantel, pyrantel, and praziquantel for the treatment of kittens experimentally infected with *Giardia* species. J Feline Med Surg 8:7–13. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.04.004>
33. Fiechter R, Deplazes P, Schnyder M (2012) Control of *Giardia* infections with ronidazole and intensive hygiene management in a dog kennel. Vet Parasitol 187:93–98. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.12.023>
34. Zanzani SA, Gazzonis AL, Scarpa P, Olivieri E, Balzer H-J, Manfredi MT (2016) Coinfection with *Trichomonas foetus* and *Giardia duodenalis* in Two Cats with Chronic Diarrhea. Case Rep Vet Med 2016:5705168. <https://doi.org/10.1155/2016/5705168>
35. Volpato A, Fortuoso BF, Campigotto G, Glombowsky P, Bottari NB, Lopes LS, Da Silva AS (2018) Secnidazole for control of giardiasis in dairy calves. Exp Parasitol 189:16–18. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.04.008>
36. Romano F, Lallo MA (2023) Efficacy of a single dose of nitazoxanide in dogs naturally infected with *Giardia duodenalis*. Res Vet Sci 159:252–256. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2023.04.022>

37. Gookin JL, Hanrahan K, Levy MG (2017) The conundrum of feline Trichomonosis. J Feline Med Surg 19:261–274. <https://doi.org/10.1177/1098612X17693499>
38. Gookin JL, Copple CN, Papich MG, Poore MF, Stauffer SH, Birkenheuer AJ, Twedt DC, Levy MG (2006) Efficacy of ronidazole for treatment of feline *Tritrichomonas foetus* infection. J Vet Intern Med 20:536–543. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[536:eorfto\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[536:eorfto]2.0.co;2)
39. Love D, Fajt VR, Hairgrove T, Jones M, Thompson JA (2017) Metronidazole for the treatment of *Tritrichomonas foetus* in bulls. BMC Vet Res 13:107. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0999-2>
40. Gookin JL, Stauffer SH, Coccato MR, Poore MF, Levy MG, Papich MG (2007) Efficacy of tinidazole for treatment of cats experimentally infected with *Tritrichomonas foetus*. Am J Vet Res 68:1085–1088. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.10.1085>
41. Redrobe Obe S, Gakos G, Elliot S, Saunders R, Martin S, Morgan E (2010) Comparison of toltrazuril and sulphadimethoxine in the treatment of intestinal coccidiosis in pet rabbits. Vet rec 167:287–290. <https://doi.org/10.1136/vr.c3453>
42. Dausgschies A, Mundt HC, Letkova V (2000) Toltrazuril treatment of cystoisporosis in dogs under experimental and field conditions. Parasitol Res 86:797–799. <https://doi.org/10.1007/s004360000217>
43. Petry G, Kruehdewagen E, Kampkoetter A, Krieger K (2011) Efficacy of Emodeside/Toltrazuril Suspension (Procox® Oral Suspension for Dogs) against Mixed Experimental *Isospora felis/Isospora rivolta* Infection in Cats. Parasitol Res 109:29–36. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2400-x>
44. Dubey JP, Lindsay DS (2019) Coccidiosis in dogs–100 years of progress. Vet Parasitol 266:34–55. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.12.004>
45. Malmasi A, Mosallanejad B, Mohebal M, Sharifian Fard M, Taheri M (2009) Prevention of shedding and re-shedding of *Toxoplasma gondii* oocysts in experimentally infected cats treated with oral Clindamycin: a preliminary study. Zoonoses Public Health 56:102–104. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01174.x>
46. Mehlhorn H (2014) *Toxoplasma gondii*. In: Mehlhorn H (ed) Encyclopedia of Parasitology. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 1–9
47. Weissmann J (2003) Presumptive *Toxoplasma gondii* abortion in a sheep. Can Vet J 44:322–324
48. Sánchez-Sánchez R, Vázquez P, Ferre I, Ortega-Mora LM (2018) Treatment of Toxoplasmosis and Neosporosis in Farm Ruminants: State of Knowledge and Future Trends. Curr Top Med Chem 18:1304. <https://doi.org/10.2174/1568026618666181002113617>
49. Buxton D, Brebner J, Wright S, Maley SW, Thomson KM, Millard K (1996) Decoquinat and the control of experimental ovine toxoplasmosis. Vet Rec 138:434–436. <https://doi.org/10.1136/vr.138.18.434>
50. Scorza V, Tangtrongsup S (2010) Update on the Diagnosis and Management of *Cryptosporidium* spp Infections in Dogs and Cats. Top Companion Anim Med 25:163–169. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2010.07.007>
51. Baneth G, Allen K (2022) Hepatozoonosis of Dogs and Cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract 52:1341–1358. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.06.011>
52. Basso W, Görner D, Globokar M, Keidel A, Pantchev N (2019) First autochthonous case of clinical *Hepatozoon felis* infection in a domestic cat in Central Europe. Parasitol Int 72:101945. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2019.101945>
53. Plumb DC (2015) Plumb's Veterinary Drug Handbook (8th edition), Wiley-Blackwell, Ames, pp 1296
54. Lin EC-Y, Chueh L-L, Lin C-N, Hsieh L-E, Su B-L (2012) The therapeutic efficacy of two antibabesial strategies against *Babesia gibsoni*. Vet Parasitol 186:159–164. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.073>
55. Pipano E, Markovics A, Kriegl Y, Frank M, Fish L (1987) Use of long-acting oxytetracycline in the immunisation of cattle against *Babesia bovis* and *B. bigemina*. Res Vet Sci 43:64–66
56. Taylor SM, Elliott CT, Kenny J (1986) Inhibition of *Babesia divergens* in cattle by oxytetracycline. Vet Rec 118:98–102. <https://doi.org/10.1136/vr.118.4.98>
57. Vercammen F, De Deken R, Maes L (1996) Prophylactic treatment of experimental canine babesiosis (*Babesia canis*) with doxycycline. Vet Parasitol 66:251–255. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(96\)01016-3](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(96)01016-3)
58. Künzel F, Gruber A, Tichy A, Edelhofer R, Nell B, Hassan J, Lesch-nik M, Thalhammer JG, Joachim A (2008) Clinical symptoms and diagnosis of encephalitozoonosis in pet rabbits. Vet Parasitol 151:115–124. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.11.005>
59. Boer TS de, Diaz Espineira MM, Mandigers PJJ (2021) Is *Encephalitozoon cuniculi* of Significance in Young Dogs With Neurological Signs? Front Vet Sci 8:678968. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.678968>
60. Müller J, Hemphill A (2016) Drug target identification in protozoan parasites. Expert Opin Drug Discov 11:815–824. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1195945>
61. de Koning HP (2017) Drug resistance in protozoan parasites. Emerg Top Life Sci 1:627–632. <https://doi.org/10.1042/ETLS20170113>
62. Ciuca L, Pepe P, Bosco A, Caccio SM, Maurelli MP, Sannella AR, Vis-marra A, Cringoli G, Kramer L, Rinaldi L, Genchi M (2021) Effectiveness of Fenbendazole and Metronidazole Against *Giardia* Infection in Dogs Monitored for 50-Days in Home-Conditions. Front Vet Sci 8:626424. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.626424>
63. Kaufmann H, Zenner L, Benabed S, Poirel M-T, Bourgoin G Lack of efficacy of fenbendazole against *Giardia duodenalis* in a naturally infected population of dogs in France. Parasite 29:49. <https://doi.org/10.1051/parasite/2022048>
64. Da Silva AS, Castro VSP, Tonin AA, Brendler S, Costa MM, Jaques JA, Ber-toletti B, Zanette RA, Raiser AG, Mazzanti CM, Lopes STA, Monteiro SG (2011) Secnidazole for the treatment of giardiasis in naturally infected cats. Parasitol Int 60:429–432. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2011.06.024>
65. Checa R, Montoya A, Ortega N, González-Fraga JL, Bartolomé A, Gálvez R, Marino V, Miró G (2017) Efficacy, safety and tolerance of imidocarb dipropionate versus atovaquone or buparvaquone plus azithromycin used to treat sick dogs naturally infected with the *Babesia microti*-like piroplasm. Parasit Vectors 10:145. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2049-0>
66. Silva RC, Machado GP (2016) Canine neosporosis: perspectives on pathogenesis and management. Vet Med (Auckl) 7:59–70. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S76969>
67. Tuska-Szalay B, Papdeák V, Vízi Zs, Takács N, Hornok S (2024) Parasitological and molecular investigation of consequences of raw meat feeding (BARF) in dogs and cats: implications for other pets living nearby. Parasitol Res 123:114. <https://doi.org/10.1007/s00436-024-08124-1>
68. Singh R, Anand A, Mahapatra B, Saini S, Singh A, Singh S, Kumar V, Das P, Singh R (2023) Adjuvantation of whole-killed *Leishmania* vaccine with anti-CD200 and anti-CD300a antibodies potentiates its efficacy and provides strong protection against virulent parasites. Mol Immunol 163:136–146. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2023.09.014>
69. Velez R, Gállego M (2020) Commercially approved vaccines for canine leishmaniasis: a review of available data on their safety and efficacy. Trop Med Int Health 25:540–557. <https://doi.org/10.1111/tmi.13382>
70. Nishikawa Y, Hasan T (2022) Advances in vaccine development and the immune response against toxoplasmosis in sheep and goats. Front Vet Sci 9:951584. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.951584>
71. Zhang Y, Li D, Lu S, Zheng B (2022) Toxoplasmosis vaccines: what we have and where to go? npj Vaccines 7:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00563-0>
72. Jerzak M, Gandurski A, Tokaj M, Stachera W, Szuba M, Dybiczyk M (2023) Advances in *Babesia* Vaccine Development: An Overview. Pathogens 12:300. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020300>
73. Li G, De Oliveira DMP, Walker MJ (2022) The antimicrobial and immunomodulatory effects of ionophores for the treatment of human infection. J Inorg Biochem 227:111661. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111661>
74. Frederiksen RF, Slettebakk JS, Granstad S, Lagesen K, Pikkemaat MG, Urdahl AM, Simm R (2024) Polyether ionophore resistance in a one health perspective. Front Microbiol 15:1347490. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1347490>
75. Chen Q, Schlichtherle M, Wahlgren M (2000) Molecular aspects of severe malaria. Clin Microbiol Rev 13:439–450. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.3.439>
76. Barrett MP, Kyle DE, Sibley LD, Radke JB, Tarleton RL (2019) Protozoan persister-like cells and drug treatment failure. Nat Rev Microbiol 17:607–620. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0238-x>

Közlésre ér.: 2024. ápr. 26.



A GYEPEK TITKAI 5. FOTÓPÁLYÁZAT



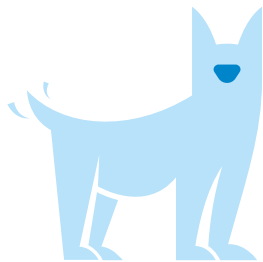
BEKÜLDHETŐ: **2025.06.30.**

további információ:
www.grasslandlifeip.hu/a-gyepek-titkai



Mometamax Ultra™

Különleges, elsővonalbeli kezelés fülgyulladásra



- ✓ **Egyszeri, rendelőben alkalmazott kezelés**, mely biztosítja az előírás szerinti felhasználást már az első naptól kezdve
- ✓ **3 bizonyított aktív hatóanyag** egyedülálló kombinációja: gentamicin, pozakonazol, mometazon-furoát
- ✓ **Megbízható enyhülés** legalább 4-6 héten keresztül
- ✓ **Biztonságos, hatékony, praktikus**

Egyeztess MSD Animal Health területi képviselőddel arról, milyen előnyöket nyújthat az egy adagból álló, klinikán alkalmazott MOMETAMAX ULTRA a betegeid, a gazdik és praxisod számára.

A csomagolás tájékoztató jellegű, nem azonos az egyes piacokon bejegyzett tényleges csomagolással.



Egy adag. Egészséges fülek. Boldog kutya.

A hirdetés és a termékleírás nem teljes körű. Kérjük, hogy alkalmazás előtt olvasd el a készítményhez mellékelt használati utasítást! Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.



**Ne maradj le,
rendelj most!**

msd-animal-health.hu/shop/



**Még nincs fiókod?
Regisztrálj!**

msd-animal-health.hu/utmutato/

Viroológia

Az MTA Állatorvos-tudományi Bizottság és az ÁTE Állatorvostudományi Doktori Iskola akadémiai beszámolót 50. alkalommal rendezték meg 2024. január 29–31-én az Állatorvostudományi Egyetem Tolnay Sándor előadójában. A Viroológia szekció előadásait január 30-án hallgathatták meg az érdeklődők. A szekcióban a tudományos vitát DÉNES BÉLA és HARRACH BALÁZS vezették, a bizottsági tagok BENKŐ MÁRIA, DÁN ÁDÁM, PÉNZES ZOLTÁN, SOÓS TIBOR, ill. ZÁDORI ZOLTÁN voltak, a titkár pedig KAJÁN GYŐZŐ.

Az első előadást BERTA PÉTER tartotta, társszerzői HARRACH BALÁZS és PAPP TIBOR voltak. Az előadás címe „Teknősök herpesz- és adenovírusainak kimutatása és genetikai összehasonlító vizsgálata” volt. A teknősök vírusainak vizsgálata még mindig marginális területnek számít. A védett fajokat is gyakran tizedelő herpeszvírusok e rend fajainak legfontosabb kórokozói, s mellettük adenovírusok is számos kórképben felbukkantak. Kutatásuk célja az volt, hogy kereskedésekben elhullott, 17 fajt képviselő, 33 teknősegyedből herpesz- és adenovírusokat mutassanak ki, s ezek további genetikai jellemzését elvégezzék, utóbbiak esetében törekedve a teljes-genom meghatározás előkészítésére. A PCR-es szűrés mindkét víruscsalád esetén a DNS-polimeráz gén egy-egy szakaszára irányult; a megfelelő méretű PCR termékek szekvenciáját meghatározták. Herpeszvírusra pozitívnak bizonyult egy kínai háromélű teknős (*Mauremys reevesii*), egy kirgiz teknős (*Testudo horsfieldii*), egy görög teknős (*Testudo hermanni*), egy csíkos iszapteknős (*Kinosternon baurii*), egy barna sisakteknős (*Pelusios castaneus*) és egy mór teknős (*Testudo graeca*). A mór teknősben talált vírus a testudinid alphaherpeszvírus 3 szekvenciával mutat 97%-os nukleotidegyezést, míg a többi egyedből származó szekvenciák a testudinid alphaherpeszvírus 1-gyel voltak 99,5%-ban azonosak. Adenovírus-pozitívnak bizonyult két indiai csillagteknős (*Geochelone elegans*), egy leopárdteknős (*Stigmochelys pardalis*) és két kínai háromélű teknős. A *Testadenovirus* nemzetségbe sorolható, két eddig ismeretlen vírustörzset találtak a fentiekből négy esetben. Egy kínai háromélű teknősben a *Siadenovirus* nemzetségbe sorolt, sulawesi teknősökben korábban leírt vírus volt kimutatható. A testadenovírusok hexon génjét célzó PCR és ezek termékeinek szekvenálása is sikeres volt. Továbbá sikerült összehasonlító filogenetikai vizsgálattal (tanglegram) megerősíteniük a kutatócsoport hipotézisét, hogy a *Testadenovirus* nemzetség ismert tagjai (jelenlegi számuk 19) és gazdafajaik (15) párhuzamos evolúciós (koevolúciós) utat jártak be. A kutatás anyagi forrása az OTKA NN140356 sz. pályázata volt.

A tudományos vita során SZEREDI LEVENTE arról érdeklődött, hogy a kutatóknak van-e esetleg ismerete arról, hogy a vizsgált teknősök elhullását pontosan mi okozta, de BERTA PÉTER negatív választ adott. HOMONNAY ZALÁN a világméretű élőállat-kereskedelem esetleges kockázatait vetette fel, és az előadó csak alátámasztani tudta ezt, és jelezte, hogy illegális kereskedelemből kobzott sulawesi teknősek esetében írtak már le konkrét járványkitörést is. ERDÉLYI KÁROLY az említett vírusok vadon élő állatokban való előfordulásáról érdeklődött, és az előadó jelezte, hogy a teknős-herpeszvírusok előfordulását vizsgálták már ilyen állatokból.

A következő előadó CSÁSZÁR DOROTTYA volt, társszerzője BALKA GYULA. Az előadás címe: „*Magyarországon előforduló kutyacircovírus-törzsek genetikai jellemzése*” volt. A circovírusok kis méretű, burok nélküli, a környezeti feltételeknek rendkívül ellenálló, szimpla szálú cirkuláris DNS-t tartalmazó vírusok, amelyek a *Circoviridae* családba tartoznak. A kutyacircovírust először 2012-ben azonosították az Egyesült Államokban. Ezt követően világszerte leírták, mind egészséges, mind klinikai tüneteket mutató egyedekből. Amennyiben a fertőző-dés klinikai tüneteket okoz, úgy a leggyakrabban gyomor-bélrendszeri tünetek jelentkeznek. Ennek ellenére kórtani szerepe a mai napig nem tisztázott teljesen, és gyakran egyéb gyomor-bélrendszeri fertőzést okozó vírussal, főleg kutya-protoparvovírral együttesen kerül kimutatásra. Ez utóbbi befolyásolhatja a parvovírus által okozott megbetegedés kórlefolását, súlyosságát. A kutyacircovírust kedvtelésből tartott kutyák mellett vadon élő állatokból is kimutatták, leginkább vörös rókából, szürke farkasból, Norvégiához tartozó Svalbard szigetén élő sarki rókákból, valamint európai borzból. A kutatók fő célkitűzése az volt, hogy felmérjék a vírus hazai jelenlétét, prevalenciáját az Állatorvostudományi Egyetem Műszeres Diagnosztikai Osztályáról beérkező gyomor-bélbiopsziás minták, a Patológia Tanszékre érkező elhullott egyedekből származó szervminták, budapesti és vidéki rendelőkben hasmenéses kutyákból gyűjtött bélsár- és tamponminták, valamint a Parazitológiai és Állattani Tanszékről származó róka, aranyakál és borz szervminták vizsgálatával. A beérkezett bélsár-, és szövetmintákból a vírus jelenlétét és mennyiségét kvantitatív real-time PCR-módszerrel állapították meg. A jövőben tervezett vizsgálataikban a szövetmintákat RNAscope *in situ* hibridizációs módszer alkalmazásával vizsgálják annak érdekében, hogy összefüggést találjanak a kórokozó és a patológiai elváltozások között. Eddigi munkájuk során 17 darab, tan-székükre patológiai-diagnosztikai vizsgálatra beérkező, kutya parvovírusra pozitív egyedből négy esetben (24%) sikeresen kimutatták a vírust. A kapott termékeknek Sanger-módszerrel meghatározták a nukleotidsorrend-

jét és azokat a BLAST-elemzés minden esetben egyértelműen kutyacircovírusként azonosította. Tudomásuk szerint hazánkban elsőként szolgáltathattak adatokat a kutyacircovírus jelenlétéről, prevalenciájáról, a különböző törzsek filogenetikai kapcsolatáról, valamint a kutyacircovírus esetleges kórtani szerepéről. Az elvégzett munka anyagi forrását a Nemzeti Laboratórium Projekt szolgáltatta.

Első hozzászóló KAJÁN GYŐZŐ volt, aki egyéb, nem kutyacircovírusok bevonását javasolta a törzsfa-rekonstrukciós elemzésbe. SZEREDI LEVENTE a vizsgálatba való bevonás feltételeit feszegette, és válaszként megtudhattuk, hogy azért csak parvovírusra pozitív mintákat szűrtek circovírusra, mert a kutyacircovírust a szakirodalomban gyakran a parvovírus társfertőzéseként írták le, továbbá azt is, hogy a szűrt kutyák a parvovirózis következtében elhullott állatok voltak. HOMONNAY ZALÁN kérdésére válaszként megtudhattuk, hogy az összehasonlító törzsfa-rekonstrukcióban a vírus teljes *Rep* génjét vizsgálták. DÉNES BÉLA a kutyacircovírus zoonotikus potenciáljáról érdeklődött, de az előadó nem tudott humán fertőzésről.

A harmadik előadást DOBRA PÉTER FERENC tartotta, társszerzői MÁNDOKI MÍRA és GÁL JÁNOS voltak. Előadásuknak a következő címet adták: „*Az átoltható (vírusos) mirigyegysígyomor-gyulladás vizsgálata hazai mintákon*”. Az átoltható (vírusos) mirigyegysígyomor-gyulladás (transmissible viral proventriculitis, TVP) elsősorban a fiatal brojlercsirkék betegsége, amit a mirigyegysígyomor gyulladása és megnagyobbodása jellemez. A betegséget az 1978-as első, Hollandiában történt leírása óta világszerte egyre több országban azonosítják, vagyis ún. „emerging disease”. A betegség első leírása óta számos vírus kóroki szerepe felmerült. Többek között fertőző bursitis vírust (IBDV), fertőző bronchitis vírust (IBV), reovírust (ARV) és adenovírust (FAdV) gyanítottak a hátterében. Majd 2011-ben, TVP-s esetekkel összefüggésben felfedeztek egy új birnavírust, amit chicken proventricular necrosis vírusnak (CPNV) neveztek el. Több kutató úgy véli, hogy ez a vírus okozza a TVP-t, de még nincs konszenzus a betegség etiológiáját illetően. A betegség hazai előfordulása is ismert, azonban erről tudományos publikáció még nem született, és ezt a birnavírust sem írták még le itthon. A jellemző klinikai tünetek sorába tartozik a romló takarmányértékesítés, a csökkent napi testsúlygyarapodás, a visszamaradt növekedés (állományszinten szétnövés), valamint az emésztetlen vagy rosszul emésztett takarmány jelenléte a bélsárban. A termelési mutatók romlása mellett a törékennyé váló mirigyegysígyomor repedése miatti kobzás is jelentős gazdasági kárt okozhat. A kutatás célja a mirigyegysígyomor-gyulladást okozó baromfivírusok hazai elterjedtségének feltérképezése, továbbá filogenetikai elemzések segítségével az

itthoni és külföldi törzsek összehasonlítása, valamint a kórkép és a vírusfertőzések közötti korreláció feltárása volt. Eredményeik birtokában a kutatók teljesebb képet kaphattak a vírusok okozta mirigyesgyomor-gyulladásról, ill. vizsgálhatták a CPNV szerepét a kórkép kialakulásában. Vizsgálataikat magyarországi baromfitelepekről származó mirigyesgyomor-mintákon végezték. Kórszöveti vizsgálattal a minták egy részében TVP-re utaló elváltozásokat azonosítottak. Emellett (RT-)PCR-vizsgálatokkal számos mintából – Magyarországon elsőként – kimutatták a CPNV-t, továbbá egyes mintákból IBV-t, IBDV-t vagy ARV-t mutattak ki. A CPNV-t házi tyúk mellett – tudomásuk szerint a világon elsőként – fácánból is kimutatták. Az eddigi vizsgálatok folytatása mellett tervezik a kimutatott vírusok szövetbeli lokalizációjának vizsgálatát immunhisztokémiai és/vagy RNS *in situ* hibridizációs módszerrel, ill. az azonosított vírusváltozatok filogenetikai vizsgálatát és részleges genomszekvenciájuk meghatározását, ami segíthet eredetük, terjedésük és genomevolúciójuk megismerésében. Az előadó köszönetét fejezte ki minden kollégának, akik mintagyűjtéssel segítették a vizsgálatokat.

Első kérdezőként DÉNES BÉLA a szerológiai vizsgálatok szükségességéről, lehetőségéről érdeklődött. Az előadó egyetértett abban, hogy ezen vizsgálatok szükségessé lennének, azonban a szérumminták gyűjtésének, szállításának nehézségeit hangsúlyozta. KAJÁN GYÖZŐ rámutatott, hogy a legtöbb szerológiai vizsgálathoz izolált vírustörzsre is szükség lenne, és ennek elérhetőségéről érdeklődött. Az előadó azonban nem rendelkezik izolátummal, és tudomása szerint csak speciális körülmények között lehetséges a vírus izolálása. DÉNES BÉLA arról kérdezett továbbá, hogy mennyire bizonyos a vírus és a kórkép kapcsolata. DOBRA PÉTER egy bosznia-hercegovinai kutatásról számolt be, ahol csak szövetanyagból pozitív mintákat szűrtek, és PCR vizsgálattal 100%-os pozitivitást mértek CPNV-re, ezzel megerősítve a vírus szerepét a kórképben. Végül SZEREDI LEVENTE a metagenomikai szekvenálás módszerét javasolta a minták vizsgálatára, de az előadó egy publikációt idézett, amely cyclo- és gyrovírusokat mutatott ki így, ám ezeket később az említett bosznia-hercegovinai kollégák PCR-módszerrel nem találták meg.

Ezután ERDÉLYI KÁROLY, SOLT SZABOLCS, SOLTÉSZ ZOLTÁN, HORVÁTH ENIKŐ, HORVÁTH ÉVA, MAROSI ANDRÁS és FORGÁCH PETRA előadása következett, „Flavivírusok aktivitásának vizsgálata telepesen költő ragadozó madár kolóniákban Kelet-Magyarországon” címmel. A nyugat-nílusi vírus (West Nile virus, WNV) két évtizeddel ezelőtti magyarországi megjelenése és elterjedése jelentette az első lépést az addig egzotikusnak számító zoonotikus flavivírus közép-európai megtelepedésében és endemikussá válásában. A WNV 2-es genetikai vonala a Kárpát-me-

dencei elterjedés után 2009-től a földközi-tengeri régióban okozott járványokat, majd a 2018-as kimagasló járványcsúcs már az észak-nyugati expanzió (Németország, Hollandia) része volt. A madár-szúnyog ciklusban fenntartott WNV járványcsúcsainak kialakulásához vezető környezeti tényezők és ökológiai feltételek csak vázlatosan ismertek, ezért ezek azonosítása és jellemzése fontos feladat a járványvédelem és előrejelzés hatékonyságának növelése érdekében. A víruscirkulációt fenntartó és az időszakos WNV amplifikációhoz hozzájáruló társulások vizsgálata nagy jelentőséggel bír a flavivírusok teljes elterjedési területén. A munka célja a flavivírusok szezonális aktivitásának jellemzése volt a Vásárhelyi-pusztai kékvércse telepeinek madár-társulásaiban, valamint a helyi szúnyog faunában. A kutatók a 2022 évi költési szezonban a telepesen, ill. területileg költő vörös vércsék (*Falco tinnunculus*), kékvércsék (*Falco vespertinus*) és csókák (*Coloeus monedula*) fiókáiból vérmintát vettek a gyűrzést és a morfometriai adatfelvételt követően. A mintavételi helyszíneken júniustól szeptemberig heti rendszerességgel csapdázta csípőszúnyogokat BG Sentinel szén-dioxidos csapdákkal. A vérminták sejtes frakciójából és a fajhatározást követően fajoként maximum 20 egyedet tartalmazó poolokba rendezett szúnyogokból teljes nukleinsavkivonást végeztek. A nukleinsav mintákat WNV és Usutu vírus kimutatás céljából valós idejű multiplex TaqMan RT-PCR módszerrel vizsgálták, a savóminták szerológiai vizsgálata pedig INgezim West Nile Compac ELISA-kittel történt. Júniustól augusztus közepéig a költési szezonban összesen 287 madártól gyűjtöttek mintát, amiből 45 csóka, 181 vörös vércse és 61 kékvércse volt. Az ELISA-vizsgálatok pozitív (ill. kétes) eredményt adtak a kékvércsék 32,8, a vörös vércsék 44,2 és a csókák 4,4 százalékában. A qPCR-vizsgálat során egy csókában Usutu vírus-, egy vörös vércsében pedig lineage 2 WNV-fertőzést mutattak ki. A szúnyog csapdázás eredményeként összesen 2728 csípőszúnyog egyedet gyűjtöttek, amelyek 90,65%-a *Culex pipiens* volt. A megvizsgált 386 szúnyogpool közül egyben lineage 2 WNV-, kettőben pedig Usutu-vírusfertőzöttséget mutattak ki. Valamennyi fertőzött szúnyog *Culex pipiens* volt. A vizsgált élőhelyen kimutatták a szezonális flavivírus aktivitást és a helyi madárpopuláció érintettségét. A vizsgált madárfajok 3–4 hetes fiókáinak szeropozitivitása a szikimmunitásnak tulajdonítható, jellemezve a szülőállomány áthangolódását és kitettségét is. Az ELISA-eredmények immunfluoreszcenciás módszerrel való megerősítése és a keresztreakciók kiszűrése folyamatban van. A július végén, ill. augusztus közepén szúnyogokban detektált víruscirkuláció megfelelt a jellegzetes szezonális flavivírus aktivitásnak, de ehhez képest a vizsgált fiókákban már június, ill. július közepén kimutatták a WNV, ill. Usutu-vírus jelenlétét.

A vizsgálatokat az SA-99/2021, TKP-2021-EGA-01, RRF-2.3.1-21-2022-00006 és OTKA K120118 pályázatokból finanszírozták.

VIDOVSKY MÁRTON a csípőszűnyogok poolozásáról érdeklődött, hogy pozitív PCR-eredmény esetén vizsgálta-e a pool tagjait elkülönítve is, de az előadó nemleges választ adott, és statisztikai, bioinformatikai módszereket jelölt meg a fertőzött szűnyogok számának pontos meghatározására.

A szekció ötödik előadását GÖTL ESZTER tartotta OLASZ FERENC, MÉSZÁROS ISTVÁN, TAMÁS VIVIEN, MAGYAR TIBOR és ZÁDORI ZOLTÁN társszerzőségével. Előadásuk címe „*Ismeretlen funkciójú ASPV-fehérjék szerológiai és funkcionális jellemzése*” volt. A jelenleg elfogadott paradigma szerint a génmódosított attenuált vakcinák jelenthetik a megoldást az afrikai sertéspestis vírus (ASPV) okozta gazdasági károk megelőzésére. Az ilyen génkiütéses mutáns vírusok, a virulenciagének deléciójával hatékony vakcinatörzsek lehetnek. Mivel a virulenciafaktorokkal kapcsolatos ismereteink még hiányosak az ASPV esetében, ezért ezeknek az azonosítása kiemelt fontosságú a vakcinafejlesztés szempontjából is. Az ASPV eddig azonosított transzmembrán (TM) fehérjei létfontosságú szerepet töltenek be az ASPV életciklusában, így az ismeretlen funkciójú, *in silico* predikciók alapján transzmembrán doménnel rendelkező fehérjék szerológiai és funkcionális vizsgálata jó kiindulási pont lehet a virulenciafaktorok azonosításához. A vizsgálatok célja az volt, hogy az ASPV három, potenciális membrán fehérjét immortalizált sertés sejt vonalakban kifejeztessék és immunogentiásukat, valamint sejten belüli lokalizációjukat vizsgálják. Első lépésként megtervezték a primereket az ASPV virális fehérjéket (H233R, B169L, CP123L) kódoló génekhez, majd PCR-rel felszorzozták a fragmenteket. Az inzerteket SH1 plazmidba klonozták FLAG szekvenciával fuzionáltatva. *Escherichia coli* DH10B törzs kompetens sejtbe transzformálták, majd kitisztították. Az immunogenitási vizsgálathoz PT sejtekbe transzfektálták a plazmidokat és hét különböző ASPV-pozitív savó segítségével vizsgálták, hogy kimutatható-e ellenanyag a vizsgált fehérjék ellen. A fehérjék lokalizációját kotranszfekcióval vizsgálták, speciális sejtorganellum-markerekkel. A hét ASPV-pozitív savó egyike sem tartalmazott kimutatható mennyiségű ellenanyagot a vizsgált ASPV fehérjék ellen. A B169L a használt sejtorganellum markerek közül (endoplazmatikus retikulum (ER), Golgi-készülék, peroxiszóma, mitokondrium, endoszóma) az ER markerrel mutatott kolokalizációt, valamint részleges kolokalizációt mutatott a peroxiszóma markerrel is. A CP123L lokalizációja az ER markerrel mutatott átfedést. A H233R egyik vizsgált sejtorganellum markerrel sem mutatott kolokalizációt. A fehérjék közül egyik sem, vagy csak kis mértékben lehet

immunogén, mert a hét, ASPV-fertőzött sertésből nyert vérsavó egyikéből sem tudtak detektálható mennyiségben ellenanyagot kimutatni a vizsgált fehérjék ellen a legkisebb hígításban sem. Ezt a lokalizáció vizsgálata is alátámasztja, mert egyik fehérje sem a sejtmembránban található, ahol könnyen hozzáférhető lenne az immunrendszer számára. A H233R fehérje egyik használt sejtorganellum-markerrel sem mutatott kolokalizációt. Az *in silico* predikció ennél a fehérjénél mutatta a legkisebb valószínűséggel a TM domén jelenlétét. Lehetséges, hogy ennek a fehérjének nincs TM doménje, vagy nem a kutatók által vizsgált organellumokban expresszálódik. A CP123L egyértelműen az ER membránban lokalizálódik. A B169L hasonlóan az ER-ben, de a peroxiszóma-markerrel is részleges lokalizációt mutatott. Az ER-ből képződő peroxiszómák lehet, hogy passzívan viszik magukkal a fehérjét, de szerepet játszhat a képződésükben is. A CP123L és a B169L fehérjék élettani hatása az ER-hez köthető, szerepük lehet a fehérjeérési folyamatokban, az ER stresszválasz kialakításában vagy késleltetésében, vagy a virion ER eredetű belső membránjának kialakításában. A kutatást a H2020 VACDIVA 862874 pályázat keretein belül végezték.

A tudományos vita során DÉNES BÉLA az alkalmazott hét pozitív savóval kapcsolatban kérdezte, hogy ezek hiperimmun savók voltak-e vagy esetleg a NÉBIH laboratóriumaiból származtak-e. Az előadó külföldi eredetet jelölt meg a savókkal kapcsolatban.

A következő előadást OLASZ FERENC tartotta TREMBÁCZ NIKOLETTA, MÉSZÁROS ISTVÁN, TAMÁS VIVIEN, GÖTL ESZTER, MAGYAR TIBOR és ZÁDORI ZOLTÁN társszerzőségével. Előadásuk címe „*Az afrikai sertéspestis vírus A224L gén korai promóterének strukturális vizsgálata*” volt. Az afrikai sertéspestis (ASP) megjelenése világszerte komoly veszélyt jelent a sertés tenyésztők számára. A betegség súlyos vérzéses és lázas tüneteket okoz mind a házi, mind a vaddisznóknál, és akár az összes fertőzött állat elpusztulásához is vezethet. Az ASPV, vagyis az afrikai sertéspestis vírusa egy nagy, kb. 200 nm átmérőjű, ikozaéder szerkezetű burkos vírus, amely duplaszálú DNS-t tartalmaz. A vírus génexpressziója szigorúan szabályozott, azonban a promóterek felépítése, a transzkripcióban résztvevő faktorok és az mRNS átírásának pontos szabályozása még nem teljesen ismert. Bár sok kutatás a p72 fehérjét kódoló B646L késői gén promóterére összpontosít, kevés megbízható információ áll rendelkezésre a korai fertőzési fázisban részt vevő gének promótereinek működésére vonatkozóan. A munka célja az afrikai sertéspestis vírusának korai génexpressziót szabályozó promótereinek funkcionális vizsgálata volt. A kutatók az ASPV transzkripció térképe alapján kiválasztottak három, a legnagyobb transzkripció aktivitásúak közé tartozó ORF-et (MGF 110-7L, I73, A224). Ezután az ere-

deti CMV promótert az említett gének feltételezett promóterrégióira cserélték a peGFP-N1 plazmidban. A promóterek pontos hossza és funkcionális elemei ismeretlenek, így minden promóter esetében több változatot is készítettek. Az A224L gén promoterének pontos feltérképezése érdekében újabb változatokat is készítettek, a 3' véget 15, 23 és 41 nukleotiddal rövidítették. Az eGFP szignálintenzitást az Axio Observer D1 típusú inverz fluoreszcens mikroszkóp saját képelemző programjának segítségével mérték.

A háromból csak egy funkcionálisan működő promóterrégiót (A224L) sikerült azonosítani, a másik kettő (MGF110-7L, I73R) esetében nem tudtak promóteraktivitást igazolni. Az A224L gén promóterrégiójának további vizsgálata során azt tapasztalták, hogy a rövidített promóterszakaszok egyre intenzívebb fluoreszcens jelet indukálnak; a 41 nukleotiddal rövidített 55 nukleotid hosszúságú promóter adta a legerősebb szignált. Az MGF110-7L, és az I73R promóterrégiójának azonosítása azért lehetett sikertelen, mert elképzelhető, hogy ezek a gének komplexebb szabályozás alatt állnak: pl. a klónozott szakaszokban hiányozhatnak a transzkripció iniciációjához szükséges kofaktorok kötőhelyei, vagy átíródásukat nagymértékben befolyásolja a környező gének orientációja és a szabályozó régiók átfedése. Mindazonáltal sikeresen azonosítottak egy rövid, nagy génexpressziót támogató korai promótert, amely alkalmas lehet különféle ASPV génmódosításokra. Az A224L rövidebb promóterváltozatainak intenzitásnövekedése azzal is magyarázható, hogy az iniciációs komplexnek és a TATA-boxnak megváltozott a starthelytől való távolsága, és a deletált részek potenciális szabályzó elemeket tartalmaznak. A vizsgálatok anyagi forrását a VACDIVA H2020 862874 pályázat biztosította.

SZEREDI LEVENTE az új promóterrégió hasznosságáról érdeklődött. OLASZ doktor válaszában azt hangsúlyozta, hogy jelenleg csak a p72 kései promóter érhető el, pedig egy korai promóter is hasznos lenne. Továbbá két eltérő promóter használata támogatná a jövőben kifejlesztett többszörösen deletált törzsek létrehozását is.

A hetedik előadást TAMÁS VIVIEN tartotta, és előadásának társszerzői MÉSZÁROS ISTVÁN, OLASZ FERENC, GÖTLÉ ESZTER, MAGYAR TIBOR és ZÁDORI ZOLTÁN voltak. Előadásuknak a „Az afrikai sertéspestis vírus stabilitásának vizsgálata Cos7 sejteken” címet adták. Fogékony gazdaeredetű sejt vonal hiányában az afrikai sertéspestis vírusának (ASPV) vizsgálatát leggyakrabban fajidegen, immortalizált sejt vonalakon végzik. A vírus sejt vonalakon való szaporítása a vírusgenomban bekövetkező változások nagy száma és kiszámíthatatlansága miatt komoly problémákat okoz a kutatók számára. A vírus biológiájáról szóló ismereteink másik része az elsődleges célsejtnek számító sertés alveolaris macrophagokkal (PAM) végzett

kísérletekből származik. Bár az ASPV genetikailag stabilabbnak mutatkozik PAM sejteken, az ezen sejtekkel való munka rendkívül körülményes, és előállításuk költséges. A munka célja az ASPV stabilitásának vizsgálata volt Cos7 sejt vonalon, majd a PAM sejteken történő sorozatpasszázs során bekövetkező változások meghatározása. Az ASPV stabilitásának vizsgálatához 80% konfluenciával rendelkező Cos7 sejteket fertőztek 3 MOI ASPV Lv17/WB/Rie1 (Lv17) törzsszel. Hét nap elteltével 200 µl felülúszót frissen passzázt Cos7 sejtekre vittek át. A nyolcadik passzázs után újabb három passzázst végeztek PAM sejteken. Az 5. és 8. Cos7, továbbá a 3. PAM passzázsok felülúszóiból alikvotokat vettek, majd az így kapott Lv17_cos5, Lv17_cos8 és Lv17_cos8_pam3 mintákat Illumina módszerrel szekvenálták. A 3. PAM sejtben való passzázs után még további 3 passzázst végeztek ezen a sejt vonalon alacsony hígítású fertőzéssel. Ezután ezt a mintát (Lv17/d24) használták ex vivo vizsgálatokhoz. Az egyes populációk növekedési kinetikájában és titerében a szülői Lv17 vírushoz képest bekövetkező változásokat immunfluoreszcens festéssel, ill. qPCR-rel vizsgálták PAM sejteken. A szekvenálási eredmények alapján megállapították, hogy a vizsgált minták különböző hosszúságú deléciós mutánsok keverékét tartalmazzák. A három állomány szekvenciaelemzése kimutatta, hogy az Lv17 genomja jelentős átrendeződéseket szenvedett el a bal oldali változó régióban (LVR) nagy inzerciók és deléciók formájában. Az Lv17_cos5 és Lv17_cos8 állományokban a kvázi-species fő vírusösszetevője egy olyan vírusgenom volt, ami egy több mint 40 kb-os, 52 gént kódoló régiót veszített az LVR-ből. A hiányzó régió helyén egy, a genom jobb terminális régiójából származó, közel hasonló méretű (38780 bp, 51 gént kódoló) genomfragmentum található. Az Lv17_cos5 és Lv17_cos8 állományokban viszonylag kis számú genomszakaszt (read) azonosítottak a genom fordítottan ismétlődő régiójának proximális végpontja és a deléciós töréspont között, ami más genotípus-változatok jelenlétére utal. Az Lv17_cos8_pam3 törzsben az Lv17 egy, az előző passzázsokban nem detektált változata lett a fő variáns. Ebből „mindössze” 42 gén delécióját lehetett kimutatni és olyan genom régiókat is tartalmazott, amelyeket a korábbi passzázsokból vett mintáknál nem tudtak detektálni. Az ex vivo vizsgálatok eredményei szerint az Lv17/d24 vírus lassabban replikálódik, mint a szülői Lv17 vírus, és a végtitere is jelentősen kisebb. Az Lv17 genetikailag instabil Cos7 sejtekben, az állományok nem homogének, a vírusok többsége mindössze öt passzázs során körülbelül 40 kb-t veszít a genomjából. A ritkább, szekvenálással nem detektálható genetikai változatok azonban az adaptáció során fennmaradhatnak az alacsony hígítású passzázsokban, különböző tenyésztési körülmények között (jelen esetben PAM-sejtekben) szelektálódhatnak, és néhány passzázs után uralkodó genotípusná válhatnak.

A kutatást a H2020-VACDIVA-862874, a KDP-2020 és az ÚNKP-20-3 pályázat támogatta.

PAPP TIBOR a Cos7 sejtvonal eredetéről kérdezett, és a válaszból kiderült, hogy ez egy zöldmajomvese-eredetű sejtvonal. DÉNES BÉLA arról érdeklődött, hogy miért nem a gyakran alkalmazott CV-1 sejtvonalat alkalmazták a vizsgálatokhoz, és TAMÁS VIVIEN arra hivatkozott, hogy a Cos7 sejtekkel már rengeteg előzetes eredmény érhető el.

A következő előadást ismét TAMÁS VIVIEN tartotta, és előadásának társszerzői ismét MÉSZÁROS ISTVÁN, OLASZ FERENC, GÖRTL ESZTER, MAGYAR TIBOR és ZÁDORI ZOLTÁN voltak. VIVEN második előadása „Az afrikai sertéspestis vírus homológ rekombinációs képességének vizsgálata” címet viselte. Az afrikai sertéspestis vírus (ASPV) evolúciós mechanizmusainak pontosabb megértéséhez és az előállított élővírusos vakcinák biztonságosságának megítéléséhez elengedhetetlen a vírus homológ rekombinációs folyamatainak megismerése. Az előadó legjobb tudomása szerint azonban az ASPV-genomok közötti homológ rekombinációra vonatkozó kísérleti bizonyítékot még nem publikáltak. Bár a Cas9 által kiváltott kettősszáltörések viszonylag nagy gyakorisággal indukálnak rekombinációt az ASPV és a transzfer plazmidok között, csak néhány közvetett bizonyíték utal arra, hogy a homológ rekombináció is hozzájárul az ASPV *in vivo* evolúciójához. A munka célja az volt, hogy az ASPV vírusok koinfekciója során fellépő homológ rekombinációs eseményeket vizsgálják két, markergént tartalmazó ASPV-törzs keresztezésével. A koinfekciót mCherry markergént tartalmazó, 9GL fehérjekódoló régió deletált Lv17/WB/Rie1/dGL és eGFP markergént hordozó, 8-CR és CD2V fehérjekódoló régió deletált Lv17/WB/Rie1/dCD homogén mutáns vírusokkal végezték el. Sertés alveoláris macrophagokat (PAM) szélesztettek, majd szélesztés után 24 órával a sejteket 3–3 MOI-val fertőzték az Lv17/WB/Rie1/dGL és Lv17/WB/Rie1/dCD vírusizolátumokkal. Egy órás inkubáció után a felülszót friss PAM-fenntartó tápfolyadékra cserélték. A felülszót 3 nap elteltével összegyűjtötték. A rekombináns vírusokat manuálisan tisztították fluoreszcens mikroszkóp alatt. Az izolálás és a fertőzés folyamatának ötszöri megismétlésével olyan homogén izolátumot kaptak, amelyben minden fertőzött sejt piros és zöld fluoreszcenciát mutatott. Miután az állományt homogénnek tekintették, további két véghígítási lépést végeztek. Ezután az így kapott homogén Lv17/WB/Rie1/dCD-dGL izolátumot felszaporították és szekvenálták, majd PAM sejteken *in vitro* immunfluoreszcens festéssel (IF) és qPCR-rel vizsgálták a növekedési kinetikában és specifikus infektivitásban bekövetkező változásokat. A szekvenálás megerősítette az IF-festés eredményét, amely szerint a vírusállomány homogén, nem találtak olyan readet, amely szülői szekvencia jelenlétére utalt volna. A két szülői törzshöz

képest hat új mutáció fordult elő a bal oldali variábilis régióban. Az Lv17/WB/Rie1/dGL egyedi szekvenciamarkereinek eltűnése és az Lv17/WB/Rie1/dCD egyedi markerének megjelenése a rekombináns Lv17/WB/Rie1/dCD-dGL genomjában arra utal, hogy a kialakulás során legalább két átkereszteződés történt; az egyik a két fluoreszcens marker végpontjai között, a másik a genom jobb végén. Az *in vitro* vizsgálat során a rekombináns vírus a 108 órás PAM sejten történő visszatitrláskor szignifikánsan alacsonyabb titereket mutatott, mint a szülői Lv17/WB/Rie1 vírus. A kópiaszámból és a titerből számított specifikus infektivitás értéke is azt mutatta, hogy a rekombináns vírus replikációs képessége alulmaradt a szülői vírushoz képest. Az eredmények azt mutatják, hogy a különböző ASPV-törzsek között *ex vivo* rekombináció történhet, és történik is viszonylag nagy frekvenciával, és rekombináns törzsek viszonylag könnyen előállíthatók keresztezéssel. A kutatást a H2020-VACDIVA-862874, a KDP-2020 és az ÚNKP-20-3 pályázatok támogatták.

DÉNES BÉLA arról kérdezett, hogy az *in vitro* kísérletek mennyire adaptálhatók a vakcinatermelés szempontjából. Az előadó válaszában hangsúlyozta, hogy a macrophag sejtek nagy volumenű vakcinatermelésre biztosan alkalmatlanok.

MÉSZÁROS ISTVÁN előadásának címe „Afrikai sertéspestis vírus *in vitro* rekombinációs rátájának tanulmányozása sertés alveoláris macrophagokban” volt, társszerzői pedig OLASZ FERENC, TAMÁS VIVIEN, GÖRTL ESZTER, MAGYAR TIBOR és ZÁDORI ZOLTÁN voltak. A vakcinafejlesztési kísérletek során felhalmozott ismeretek alapján a genomszerkesztéssel előállított, attenuált törzsek a legígéretebb jelöltek az afrikai sertéspestis vírus (ASPV) elleni biztonságos és hatékony vakcina kifejlesztéséhez. Egy élővírusos védőoltás biztonságosságának megítéléséhez azonban feltétlenül szükséges ismerni a vakcinaként használt törzs és más törzsek közötti rekombináció valószínűségét. Annak ellenére azonban, hogy a homológ rekombinációt kihasználó CRISPR/CAS9 módszer segítségével évről-évre egyre több génkiütéses, mutáns törzset állítanak elő, a vírus természetes rekombinációs folyamatairól csak viszonylag kevés és közvetett ismerettel rendelkezünk. A munka célja az volt, hogy meghatározzák az ASPV *in vitro* rekombinációs rátáját és megvizsgálják a rekombinációt befolyásoló tényezőket sertés alveoláris macrophagokban (PAM). Ehhez PAM sejteket fertőztek fluoreszcens markert hordozó ASPV-törzsekkel (MOI: 3), majd 3 nappal később a felülszót begyűjtötték és visszatitrlták. ASPV-specifikus ellenanyagokkal végzett immunfluoreszcens festés (IF) után meghatározták a rekombináns frekvenciákat (RF). A kísérleteket elvégezték azonos törzsbe (Lv17/WB/Rie1) tartozó, azonos genotípusba, de eltérő törzsbe tartozó (Lv17/WB/Rie1 és HU/2018), valamint különböző

genotípusba tartozó (Lv17/WB/Rie1 és NH/P68) törzsekkel. Vizsgálták továbbá a különböző időpontokban (2, 4 és 6 h) történő koinfekció hatását a rekombinánsok arányára. A koinfekciót követő 24. órában csak a sejtek 1,38%-a volt mindkét szülői törzsszel fertőzhető, míg a 48. órában ez már elérte a 12,16%-ot. Vizsgálataik során még a két legközelebbi genetikai marker (20000 nt) között is mutattak ki rekombináns utódokat (3,82%). 72 órával a fertőzés kezdete után a koinfektált sejtek felülülőszójában a markergének távolságától függően 3,82% (20500 nt) és 20,66% (109914 nt) között változott a rekombináns vírusok aránya (RF). Különböző törzsbe, de azonos genotípusba tartozó, valamint különböző genotípusba tartozó vírusok között kisebb RF értéket tapasztaltak, mint az azonos törzsekkel történt koinfekció esetén. A rekombinánsok arányára jelentős hatást gyakorolt, ha a két szülőitörzsszel való fertőzés nem azonos időpontban történt: a fertőzések közötti mindössze két óra különbség a tizedére csökkentette a rekombináns utódok arányát (pl. 6,67%-ról 0,7%-ra). A Haldane-függvény segítségével egy rekombinációs térképegységet (1 centiMorgan) 2074±680 bp-nak határoztak meg az ASPV-genomban. Ezt és a teljes genom hosszát (~190 kbp) figyelembe véve az ASPV-genom rekombinációs szempontból kb. 91,5 cM hosszúságúnak becsülhető. A különböző törzsek és genotípusok közötti kisebb RF-értékek a szülői törzsek genomjai közötti kisebb hasonlósággal, a homológ régiók számának és méretének csökkenésével, valamint a rekombinánsok életképességének csökkenésével magyarázhatók. A legerősebb negatív hatást a rekombináns utódok arányára viszont a szülői törzsekkel történő fertőzések időbeli eltolódása esetén tapasztalták, amelynek pontos okáról jelenleg csak spekulatív elképzeléseik vannak. A kutatás a VACDIVA H2020 862874, a KDP-2020 és az ÚNKP-20-3 pályázat keretein belül valósult meg.

A tudományos vita során KAJÁN Győző kérdésére válaszként megtudhattuk, hogy a rekombinációs ráta százalékos értéke egy szaporodási ciklusra értendő. ZÁDORI ZOLTÁN hozzászólásában kiemelte, hogy ASPV esetén 100 000 nukleotidos genomtávolságon vizsgálva, az utódvírusok 20%-a rekombináns.

Rövid szünet után a következő előadást IGRICZI BARBARA tartotta, társszerzői DÉNES LILLA, valamint BALKÁ GYULA voltak. Előadásuknak az „Újonnan leírt sertésparvovírusok (PPV2–PPV7) elterjedtségének felmérése és genetikai jellemzése Magyarországon” címet adták. A sertésparvovírusok (PPV-k) kisméretű DNS-vírusok, amelyek közül a PPV1 a sertések szaporodásbiológiai rendellenességeinek egyik leggyakoribb kiváltó oka. Az elmúlt két évtizedben 6 új PPV-t írtak le, amelyeket PPV2–PPV7-ként neveztek el. Genomjuk két fő nyitott olvasási keretet (ORF-et) tartalmaz, amelyek közül az

ORF1 a nem szerkezeti fehérjét (NS), míg az ORF2 a vírus kapszidfehérjét (VP) kódolja. A PPV-k a *Parvoviridae* családon belül a *Parvovirinae* (PPV1–PPV6) és a *Hamaparvovirinae* (PPV7) alcsaládba sorolandók. Ezeknek az újonnan azonosított vírusoknak az előfordulását már világszerte több országban igazolták, de klinikai, ill. gazdasági jelentőségük nagyrészt ismeretlen. Magyarországi állományok vizsgálata során eddig a PPV2, PPV3 és PPV4 jelenlétét írták le. A kutatás célja az volt, hogy felmérjék a PPV2–PPV7 elterjedtségét és genetikai változatosságát a magyar sertésállományokban. További céljuk volt a PPV2–PPV7 fertőzés állományon belüli dinamikájának és az egyes korcsoportok fertőzőképességétől való függését a magyar sertésállományokban. További céljuk volt a PPV2–PPV7 fertőzés állományon belüli dinamikájának és az egyes korcsoportok fertőzőképességétől való függését a magyar sertésállományokban. Összesen 26 sertéstartó telepről érkező, 2505, korcsoportonként vett savóminta, 218 rágóköteleminta és 111 herélésakor felfogott szöveti váladékminta qPCR-vizsgálatát végezték el. Az erősen pozitív minták esetében az NS1 vagy a VP gén szekvenciájának a meghatározását és filogenetikai elemzését is elvégezték. A 26 vizsgált telep közül 24-nél (92%) sikerült kimutatni legalább egy PPV jelenlétét legalább egy mintatípusban. A vírusok összehasonlításakor a PPV2-t 23, a PPV3-at 19, a PPV4-et 13, a PPV5-öt 18, a PPV6-ot 21 és a PPV7-et 22 telepen detektálták, de az állományon belüli előfordulási arányok jelentősen eltértek. A legnagyobb előfordulási arányokat a rágókötelemintákban figyelték meg, ahol a pozitív minták aránya 13% (PPV4) és 53% (PPV7) között változott. A legtöbb PPV-t szintén sikerült kimutatni minden korcsoport savómintáiban, de a 10, 14 és 18 hetes sertések voltak azok a korcsoportok, ahol a leggyakrabban észlelték a vírusokat. Összességében elmondható, hogy a vizsgált telepeken a PPV2, PPV3 és PPV6 a legelterjedtebb vírusok (23%, 17% és 14%-os pozitivitás), amelyeket különösen kis Ct-értékekkel detektáltak a savómintákban. Eredményeik azt mutatják, hogy minden újonnan leírt PPV jelen van, és néhányuk széles körben elterjedt Magyarországon. A vizsgált telepeken a vírus alapvetően tünetmentes állatokban, szubklinikai fertőzés formájában fordul elő. Jelen kutatás az RRF-2.3.1-21-2022-00001 számú projekt keretében a Helyreállítási és Ellenállóképességi Eszköz és Nemzeti Helyreállítási Alapból nyújtott támogatással, az RRF-2.3.1-21 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

A tizenegyedik előadó SURJÁN ANDRÁS volt, társszerzői pedig VIDOVSKY MÁRTON és EGYED LÁSZLÓ. Előadásuknak a „Magyarországi patkánypopulációk szűrése poliómavírusok jelenlétére” címet adták. A poliómavírusok (PyV-ok) a *Polyomaviridae* családba tartozó, burok nélküli, kisméretű (40–50 nm átmérő, ikozaéder szimmetriájú kapszid), cirkuláris, duplaszálú DNS genommal rendelkező (~5000 bp) vírusok. Elsősorban emlősökben és madarakban fordulnak elő, de metagenomikai elemzések során írtak le

poliómavírus-szekvenciákat hal és ízeltlábú fajok mintáiból is. A PyV-ok általában perzisztens fertőzést okoznak az urogenitális szervrendszerben. Legtöbbjük apatogén, de a gazdaszervezet immunrendszerének legyengülése esetén okozhatnak kóros, akár tumoros elváltozást is. Világszerte egyre több fajból írnak le új PyV-okat, rendszertanuk emiatt is fejlődő, gyakran változó. SURJÁN ANDRÁS PhD-munkájának célja új emlős PyV-ok kimutatása és azok molekuláris és filogenetikai elemzése a vírus-gazda koevolúció feltárása céljából. A munka részeként vizsgálta PyV-ok jelenlétét különböző magyarországi populációkból származó, vándor- (*Rattus norvegicus*) és házi patkány (*Rattus rattus*) szervmintákban. A PyV-ok kimutatására egy a szakirodalomban bevált széles spektrumú kétkörös (nested) PCR-t alkalmaztak. A módszer a VP1, elsődleges szerkezeti fehérjét kódoló gén egy erősen megőrzött, ~230 bp hosszúságú szakaszát erősíti fel. Az előadó szerint ezzel a módszerrel minden eddig ismert emlős- és madár-PyV kimutatható. A vizsgált szövetminták májból, lépéből, veséből, nyálmirigyből, szívizomból, tüdőből és agyvelőből származtak. Országszerte gyűjtött 232 db, 11 településről származó, elsősorban vándorpatkány-mintát vizsgáltak. Összesen 26 minta bizonyult pozitívnak, amelyek mindegyike vándorpatkányból származott. Egy kivétellel mindegyikből ugyanaz az *Alphapolyomavirus ranorvegicus* fajba tartozó PyV volt kimutatható. A 11 település közül 6-ról származott pozitív minta, az ország különböző tájegységeiről. A szekvenált VP1 szakasz alapján 23 esetben pontosan ugyanaz a szekvencia volt kimutatható. Két esetben, 1-1 nukleotideltérést okozó pontmutációt detektáltak, amelyek egyike aminosav eltérést is okozott, egy leucin–valin cserét eredményezve. Egy esetben az *Alphapolyomavirus aflavicollis* fajba tartozó, sárganyakú erdeiegeéből (*Apodemus flavicollis*) már korábban kimutatott poliómavírus jelenlétét igazolták vándorpatkányban. Korábbi kutatásaik során pirók erdeiegeéből (*Apodemus agrarius*) is sikerült kimutatniuk ezt a PyV-t. Eredményeik alapján feltételezik, hogy a magyarországi patkány állományokban előfordul egy ugyanazon PyV által okozott perzisztens fertőzöttség az ország több területén is. Korábbi és jelenlegi filogenetikai vizsgálataik alapján az *Alphapolyomavirus aflavicollis* fajba tartozó PyV vándorpatkány eredetű, amely képes lehet sárganyakú- és pirók erdeiegeket megfertőzni. A vándorpatkány PyV-2-t (*Betapolyomavirus securanorvegicus*) nem mutatták ki egy mintából sem. Feltételezhetően sokkal ritkábban okoz fertőzést. Vizsgálatuk az eddigi legátfogóbb patkányokat célzó PyV szűrővizsgálat. Az előadó megköszönte a támogatást az OTKA K137798 és az ÁTE NKB 2023 pályázatoknak.

DÉNES BÉLA kérdésében a kültakaróról történő kontamináció esélyét vetette fel, miszerint a PyV-ok az állatok kültakaróján található meg általában, és gyakori, hogy

csak boncoláskor történik meg a belső szervek kontaminációja. Az előadó hangsúlyozta, hogy boncoláskor körültekintően jártak el, és nagyfokú pozitivitás esetén megismételték a vizsgálatokat. Hozzátette, hogy németországi eredmények is alátámasztják már a belső szervekből történő kimutatást.

A tizenkettedik előadó OLÁH BARBARA volt, GÖTL ESZTER, BALÁZS LILIÁNA, GELLÉRT ÁKOS, ZÁDORI ZOLTÁN és MÉSZÁROS ISTVÁN társszerzőkkel. Előadásuknak a „*Influenza A vírus-törzsek in vitro adaptálása madár- és emlőssejtvonalhoz*” címet adták. Az influenza A vírus Európában endémiásan előforduló, elsősorban madárfajok gyakran tünetmentes, máskor magas lázzal, nagyfokú elesettséggel, légúti, esetenként idegrendszeri tünetekkel, vérzésekkel és hasmenéssel járó betegsége, amely minden évben jelentős gazdasági kárt okoz. Nagy mutációs rátája és széles gazdaspecificitása miatt madár- és emlősfajok széles körét képes megfertőzni és hozzájuk adaptálódni; e folyamatok jobb megértése segíthet a hatékonyabb védekezésben. A vizsgálatok célja az influenza A H3N8 és H5N9 szerotípusú törzsek DuO madár- és Vero emlőssejtvonalhoz történő adaptációja volt releváns biológiai tulajdonságok vizsgálatán és szekvenciaelemzésen keresztül. A kutatók két különböző szerotípusú, vízszerűanyagokból izolált madárinfluenza törzsszel (H3N8, H5N9) sorozatpasszálist végeztek madár eredetű DuO és emlős eredetű Vero sejtvonalon. Meghatározták az 1. és a 3. passzázs után a törzsek szekvenciáját, valamint DuO sejteken a 16. (H5N9) és 7. (H3N8) passzázsig nyomon követték a törzsek releváns biológiai tulajdonságaiban (citopatogén hatás, fertőző titer (FFU/ml), növekedési görbe, kópiaszám) bekövetkezett változásokat. Az adaptálódás során a H5N9 végtitere a 3. passzázsig csökkent (10^7 – 10^5 FFU/ml) majd a 9. passzázsingadozott. Végül a 15. passzázs után elérte a 10^8 FFU/ml-es titert. A H3N8 szerotípus esetében is jelentősebb csökkenést tapasztaltak a 3. passzázs (10⁷–10⁵ FFU/ml), amit titeringadozás követett. A végtiterrek változásával együtt a vírus növekedési görbéjének lefutásában gyorsulást, míg a fertőzés hatására megjelenő apoptotikus sejtmagok arányában csökkenést figyeltek meg. A Vero sejtvonalon a törzsek a 3. passzázsig voltak fenntarthatók, azon túl a fertőzés nem volt átvihető. A DuO és Vero sejtvonalon passzált vírusok 1. és 3. passzázsából nyert szekvenciaadataik (Illumina) alapján, az azonos sejtvonalon történő passzálist követően nem tapasztaltak változást a master-szekvenciában, azonban a DuO és Vero sejten passzált vírusok szekvenciáit összehasonlítva már az első passzázsban mutációkat azonosítottak, amelyek a hemagglutinin (HA) fehérje szialinsav-kötőhelyét és „nyaki” régióját kódoló génszakaszokat érintették. A fertőző titer és a citopatogén-hatás változásai feltehetően az adaptációs folyamattal függenek össze,

amelyeket a késői passzázsok szekvenálása igazolhat. A vírus abortívvá válása Vero sejteken vagy a virionok inaktíválódásának vagy egy kevésbé fertőzőképes változat kiszelektálódásának a következménye lehet. A különböző sejtvonalon passzált izolátumok esetében gyors, már az első passzáls során megjelenő, széttartó adaptációt észleltek a HA szíalsavköti helyében, valamint a „nyaki” régióban, amely a neutralizáló ellenanyagok kötésében is szerepet játszik. A kutatás az OTKA PD138916 számú pályázat támogatásával valósult meg.

A vita során HARRACH BALÁZS annak esetleges zoonotikus veszélyéről érdeklődött, hogy madárinfluenza-törzseket főemlőssejtekhez próbálnak adaptálni. Válaszában az előadó ezt azzal próbálta hárítani, hogy a H3N8 és H5N9 szerotípusokat emberből még nem mutatták ki. HARRACH doktor következő kérdése az volt, hogy az ellenanyagköti-hely mutációja vajon minek köszönhető. OLÁH BARBARA erre azt válaszolta, hogy a nyaki régióban különbséget írtak már le a madár- és humán influenza törzsek között, ezért az itt bekövetkező változások felvetik a gazdaváltás lehetőségét.

A következő előadást ismét MÉSZÁROS ISTVÁN tartotta, előadásának társszerzői OLÁH BARBARA, GÖLTL ESZTER, BALÁZS LILIÁNA és ZÁDORI ZOLTÁN voltak. Előadásuknak a következő címet adták: „*Emlős és madársejteken izolált influenza A vírustörzsek quasispeciesének változásai és a NEG8 fehérje vizsgálata*”. Az influenza A vírus széles gazdaspecifitásának egyik oka a vírus nagy mutációs rátája, amely különböző genotípusú, eltérő mutációkat hordozó változatok kialakulását és szelektálódását eredményezi a gazdaszervezetben. Gazdaváltáskor a megváltozott szelekciós nyomás hatására a meglévő változatok közötti arányok is eltolódhatnak. A széles gazdaspecifitás másik oka az új gazdához való alkalmazkodást elősegítő virális gének jelenléte. A madárinfluenza A vírus 8. genomszegmentjén található a negatív szálon egy ORF (NEG8), amely rövidebb, mint a humán influenza vírusoké, de feltehetően fehérjét kódol. A vizsgálatok célja influenza A vírusok quasispeciesében történő genetikai változások követése volt madár és emlős sejtvonalon, valamint a feltételezett NEG8 fehérje sejten belüli lokalizációjának meghatározása. Víziszárnyasokból származó madárinfluenza A vírus törzseket (H3N8 és H5N9) izoláltak madár eredetű sejteken, majd háromszor passzálták ezeket kacsaaeredetű DuO és emlíőseeredetű Vero sejtvonalon. Az első és a harmadik passzázsok vírusainak szekvenciáit és a minták belső heterogenitását újgenerációs szekvenálással határozták meg. Meghatározták a H5N9-es szerotípusú madárinfluenza törzs NEG8 ORF-jének szekvenciáját, és eGFP-N1 eukarióta expressziós vektorba klónozták. A plazmiddal DuO sejteket transzfektáltak, majd immunfluoreszcens (IF) festést végeztek sejtszervecske markerek használá-

latával. A szekvenciaadatok az SNP-k (single nucleotid polymorphism) csökkent frekvenciáját mutatták az 1. és a 3. passzázsok között mindkét szerotípus esetén, és az 1. Vero passzázs esetében nagyobb heterogenitást tapasztaltak, mint a DuO sejtvonalon. *In silico* elemzések kimutatták, hogy a madárinfluenza NEG8 fehérje 93 aminosav hosszúságú, és tartalmaz egy transzmembrán domént. Transzfektált sejtekben a leíródo fehérje szinte teljes kolokalizációt mutatott az endoplazmatikus retikulumban (ER) megtalálható calretikulinnal, és membránfúzióra utaló morfológiai elváltozásokat okozott a sejtek ER-jében. Az SNP-k számának csökkenése a passzálsok között a quasispecies homogenizálódására utalhat, és a kutatók véleménye szerint a kevésbé adaptálódott változatok kiszelektálódásának következménye. A Vero sejteken tapasztalt kezdeti nagyobb heterogenitás a madár-emlős sejtvonalváltás következménye lehet, amit az is alátámaszt, hogy több esetben is azonosítottak SNP-eket olyan aminosavak tripletjeiben, amelyekről ismert, hogy befolyásolhatják a virulenciát, patogenitást és a gazdaspecifitást (pl. hemagglutinin fehérje 126., 138. és 159. aminosavai). A NEG8 fehérjét korábban csak humán influenza törzsekben vizsgálták, de semmilyen funkciót nem tudtak hozzákötni. A vizsgálatok azt mutatják, ill. arra utalnak, hogy a madárinfluenza feltételezett NEG8 fehérje a gazdasejtek ER-jében lokalizálódik, és az általa okozott morfológiai változások alapján ER-stresszt idéz elő a transzfektált sejtekben. A kutatást az OTKA PD138916 számú pályázat támogatta.

A tudományos vita során az előadó azzal támasztotta még alá a NEG8 fehérje létezését, hogy humán influenzatörzseknél szelekciós nyomás jeleit fedezték fel kódoló génjén. SURJÁN ANDRÁS az új sejtvonalhoz való adaptálódás citopatogenitásra gyakorolt hatásáról érdeklődött, és MÉSZÁROS ISTVÁN arról számolt be, hogy a citopatogenitás először emelkedik, majd csökken, a vírustiter pedig emelkedik az adaptálódás folyamán.

A záróelőadást OLASZ FERENC tartotta, társszerzői PINTÉR KRISZTINA, POLLÁK BOGLÁRKA, MÉSZÁROS ISTVÁN, TAMÁS VIVIEN, GÖLTL ESZTER, BÁLINT ÁDÁM, SZMOLKA ANNAMÁRIA, ERDÉLYI KÁROLY, MAGYAR TIBOR és ZÁDORI ZOLTÁN voltak. Ezen előadás az „*Influenza hemagglutinin antigéneket kifejező Escherichia coli vakcinajelöltek in vivo vizsgálata*” címet viselte. Az utóbbi években megnőtt a magas patogenitású madárinfluenza járványok száma. A haszonmadarak vakcinázása megakadályozza a szisztémás fertőzést, de az oltások nem akadályozzák meg a nyálkahártyán szaporodó vírusok ürítését. A természetes mikrobiomban élő, nem patogén rezidens baktériumok vektorként szolgálhatnak a nyálkahártya-immunitás kiváltására. Számos laktobaktérium alapú vektort teszteltek már erre a célra, azonban gyakorlati körülmények között végzett

vizsgálatok a laboratóriumi kísérletek eredményeit nem igazolták vissza. Az *Enterobacteriaceae* családba tartozó *Escherichia coli* (*E. coli*) a laktobaktériumoktól eltérő immunválaszt vált ki, erős IgA- és IgY-válasz figyelhető meg. Okkal feltételezhető, hogy általuk expresszált más kórokozóból származó idegen fehérjék ellen is hasonló hatékonysággal képesek immunválaszt indukálni. A munka célja három *E. coli* alapú influenza A vírus elleni vakcinajelölt baktérium tesztelése volt naposcsibéken. A kísérlethez olyan *E. coli* törzset választottak, amely természetes körülmények között is előfordul a csirkék emésztőszervrendszerében. Az izolált törzset három hemagglutinin expresszáló vektorkonstrukcióval transzformálták (H5stalk-AIDA, HA1AIDA, PgsA-HA). A negyven frissen kikelt csibét négy csoportba osztották. Mindegyik csoportot eltérő vektorral transzformált, nem patogén *E. coli*-val fertőzték meg. Három csoport kapta a vakcinajelölttel transzformált baktériumokat, a negyedik kontrollcsoportként szolgált. Ez utóbbi állatokat egy tdTomato fluoreszcens fehérjét expresszáló *E. coli* törzsszel fertőzték. Az első héten antibiotikumot adagoltak a csirkék ivóvizéhez, abból a célból, hogy a vektorral transzformált baktériumok előnyt élvezzenek a környezeti baktériumokkal szemben. Négy hét elteltével egy alacsony patogenitású homológ H5N9 madárinfluenza A (IAV) vírustörzsszel fertőzték az állatokat, majd rendszeres időközönként vér- és kloákatampon-mintát vettek. PCR-rel követték az influenza kópiaszámának változását, és immunfluoreszcenciával ellenőrizték a vérben található influenza specifikus antitestek jelenlétét. A negyedik héten az állatok harmadából továbbra is kimutatható volt a vektorral transzformált *E. coli* törzs jelenléte, azon-

ban a vérvizsgálatok egyik vakcinázott állat vérében sem találtak influenzaspecifikus antitesteket. A vírusfertőzés a kontrollcsoportban hét nap alatt lezajlott, amit a vérminták és a kloákatamponok is igazoltak. Ezzel szemben a hemagglutinin antigént expresszáló baktériummal vakcinázott állatok véréből a vírus még 7. napon is nagy koncentrációban kimutatható maradt, ráadásul jelentős mennyiségben ürítették az IAV-t. A kontrollokhoz képest a vírus kópiaszáma lassabban emelkedett, azonban a vakcinázás nem szüntette meg, hanem időben kitolta és növelte a vírusürítést. Az állatokban nem tudták kimutatni a B-sejtes immunválaszt, ám valamilyen immunológiai áthangolódásnak történnie kellett. *E. coli* alapú nyálkahártya-vakcinával a jelenlegi formában nem tudtak protektív immunitást kiváltani influenza ellen, sőt ezeknek a vektoroknak alkalmazása a vírusürítés elnyúlásához vezetett. A vizsgálatokat az SA-98/2021 és a TKP-2021-EGA-01 pályázatból finanszírozták.

DÉNES BÉLA azt javasolta, hogy egy ilyen mukozális vakcina alkalmazása esetén az IgA termelődését bélsárból kéne vizsgálni. Az előadó ezt jövőbeni tervnek jelölte meg. SZEREDI LEVENTE ugyanakkor megjegyezte, hogy a vakcina sikertelenségén az esetlegesen kimutatott IgA se változtat. HARRACH BALÁZS még azt vetette fel, hogy általános élelmiszer-biztonsági szempontból megkérdőjelezhető egy élelmiszertermelő állatnál a vakcina működéséhez szükséges antibiotikumadagolás, de OLASZ doktor távlati célként a kérdéses gének baktériumgenomba történő integrációját, és így az antibiotikum elhagyását jelölte meg.

dr. Kaján Győző L.



GRASSLANDHU

Pannon gyepek és kapcsolódó élőhelyek hosszú távú
megőrzése a Priorizált Akció Tervben foglalt
intézkedések megvalósításával



@ grassland@hoi.hu
facebook.com/grasslandlifeip
insatgram.com/grasslandlifeip



A LIFE IP GRASSLAND-HU
(LIFE17 IPE/HU/000018) projekt
az Európai Unió LIFE programjának
támogatásával valósul meg.



- › VIDÉKFEJLESZTÉS
- › AGRÁRSZAKKÉPZÉS
- › TERMÉSZETMEGŐRZÉS