

Környezetbiztonság

Környezetvédelmi mintavétel és
mintavizsgálatok

Dr. Kaszab Edit

A kármentesítés szakaszai

- Tényfeltárás
- Műszaki beavatkozás
- Kármentesítési monitoring

*A szennyezett terület **állapotának**, a **beavatkozás hatásának**,
eredményességének megállapítására, ellenőrzésére*

(219/2004. (VII. 21.) Kormány rendelet: A felszín alatti vizek védelméről)

Jogszabályban előírt módon

Felügyelőségi, vagy más önálló határozat alapján

Mit vizsgálunk?

Milyen gyakran és milyen módszerrel vizsgálunk?

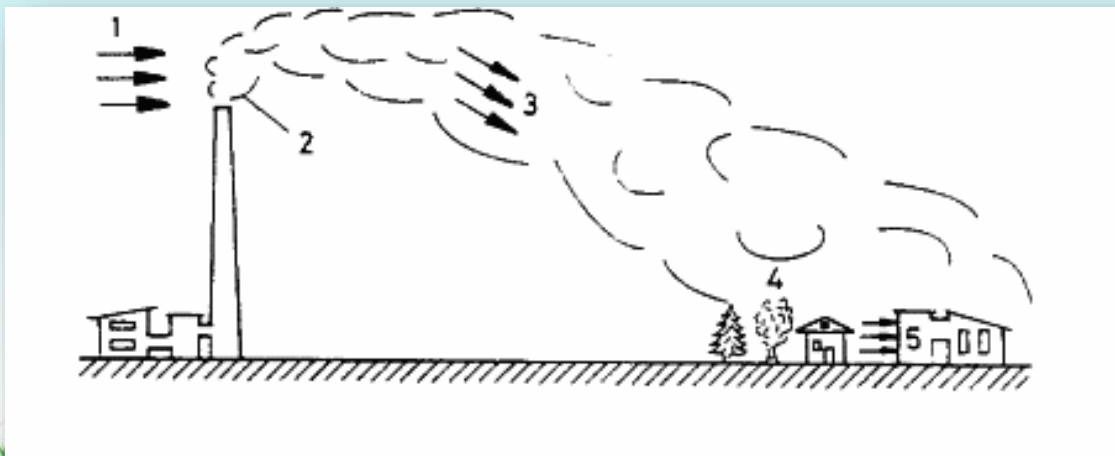
Honnan tudjuk, hol van szennyezettség?

- **Havária:** Olyan természeti csapás vagy emberi tevékenység okozta hirtelen esemény (robbanás, közúti baleset stb.), mely a lakosságot és a környezetet veszélyeztető szükségállapot kialakulását eredményezi (KvVM)
- Lakossági, vagy egyéb **bejelentés** a hatóság felé
- Első fázisú (előzetes) környezetvédelmi audit



Levegőminőség-vizsgálat

- Szennyező források lehetnek
 - Pontforrások (kémény, kürtő)
 - Diffúz források (felületi forrás)
- Emisszió (kibocsátás)
- Transzmisszió (terjedés)
- Immisszió (légszennyezettség)



A légszennyezés kialakulásának folyamata

- 1: szél,
- 2: kibocsátás (emisszió),
- 3: az emisszió szétterjedése és hígulása (transzmisszió),
- 4: levegőminőség (imisszió)

Levegő mintavétel

- Mintavételi hely kiválasztása
- A **környezeti levegő** nem azonos a zárt terek levegőjével és a munkahelyi levegővel, melyekre külön jogi szabályozás érvényes!
 - Emissziós levegőminta: a technológiai berendezés (kémény, kürtő) olyan pontjáról, mely a technológiai folyamat adott részének működését jellemzi és az üzemmenet változását gyorsan követi.
 - Immissziós levegőminta: légszennyezettség megállapítására

- Aktív és passzív (diffúz) mintavételi mód
 - Aktív: kalibrált pumpa (aktívan áramoltatjuk a levegőt) Pl. Tedlar-zsák
 - Passzív: káros anyagok szorbensen való megkötődése (axiális és radiális mintavételi csövek)



Emissziós mintavevő pontforráshoz



Talaj és talajvíz mintavétel

- ***Vizsgálati paraméterek lehetnek:***
- **Geológiai és hidrogeológiai:** pl. kőzettan, porozitás, sekélyföldtani felépítés, fekvő helyzete, évszakos vízszint fluktuáció, felszín alatti víz elhelyezkedése, áramlási viszonyai...
- **Geokémiai:**
 - Oldott oxigén
 - pH
 - Redox potenciál
 - Hőmérséklet
 - Vezetőképesség
- **Kémiai:** A kiindulási szennyezőanyag és bomlástermékeinek koncentrációja
- **Biológiai:**
 - Mikroba szám/biomassza
 - Higiénés paraméterek
- **Ökotoxikológiai**

Szennyezett terület mintázása

A szennyeződés **horizontális** és **vertikális** irányban terjedhet ki

→ minták száma

→ minták helye

Mintavételi tervet készítünk

mélység

→ méterenként

→ min. a talaj főbb genetikai szintjeiből

→ felszíni, kapilláris és vízzel telített zónából

sűrűség

→ szennyeződés jellege, minősége

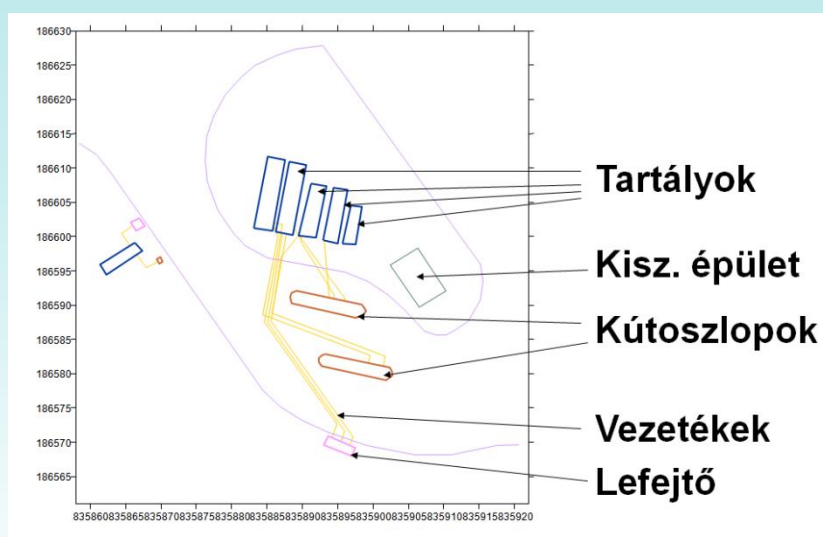
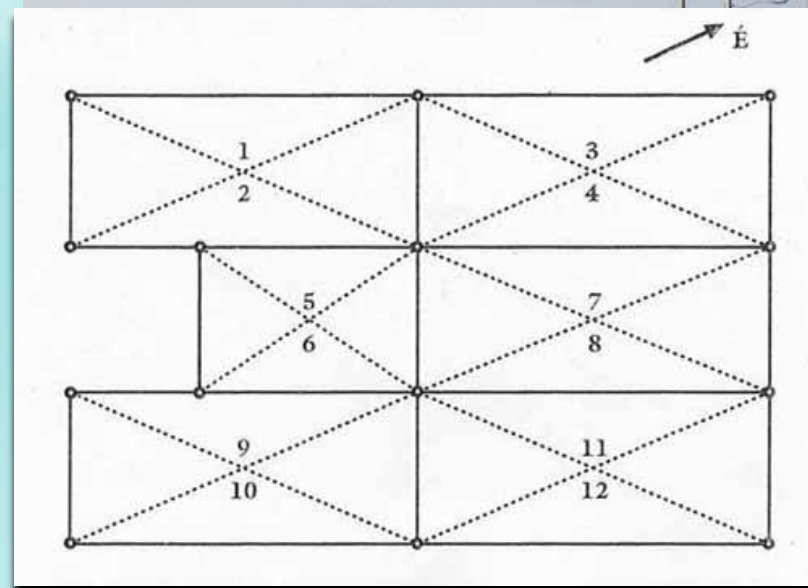
→ kockázatos, veszélyeztetett objektumok

→ környezetérzékenységi inhomogenitások

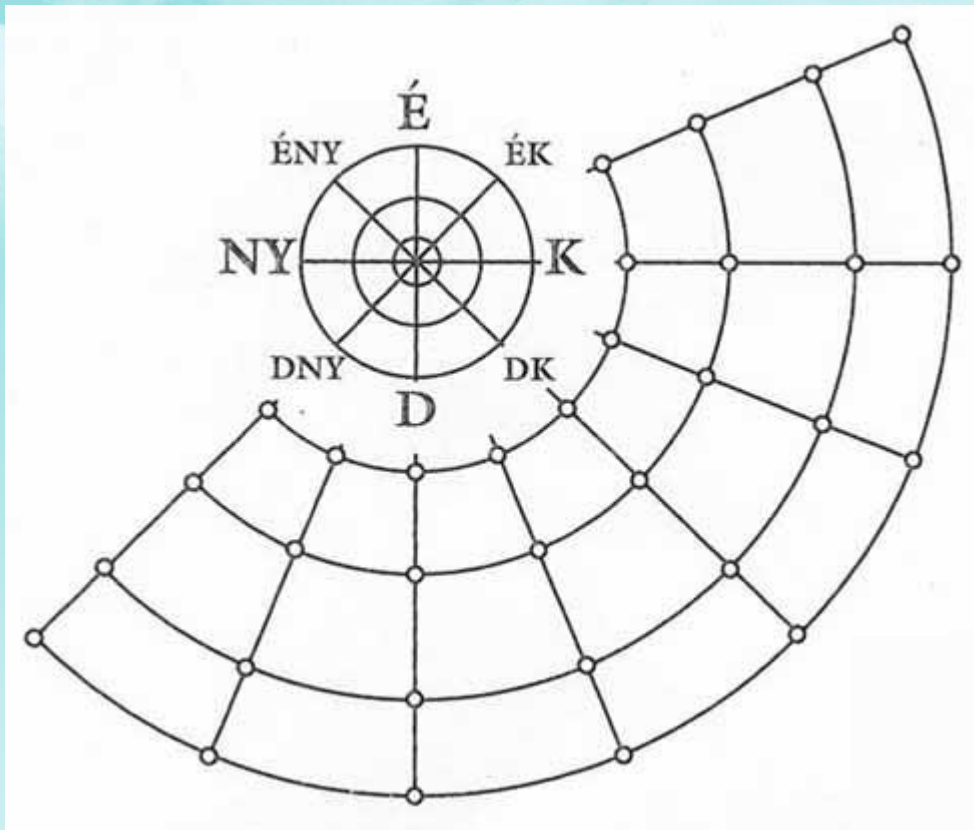
Ha nincs kiindulópont, **hálót tervezünk, átlagmintát** veszünk

Korábbi tevékenységek, technológiák ismeretében **pontszerű mintavétel** a kritikus pontokon

Információ!

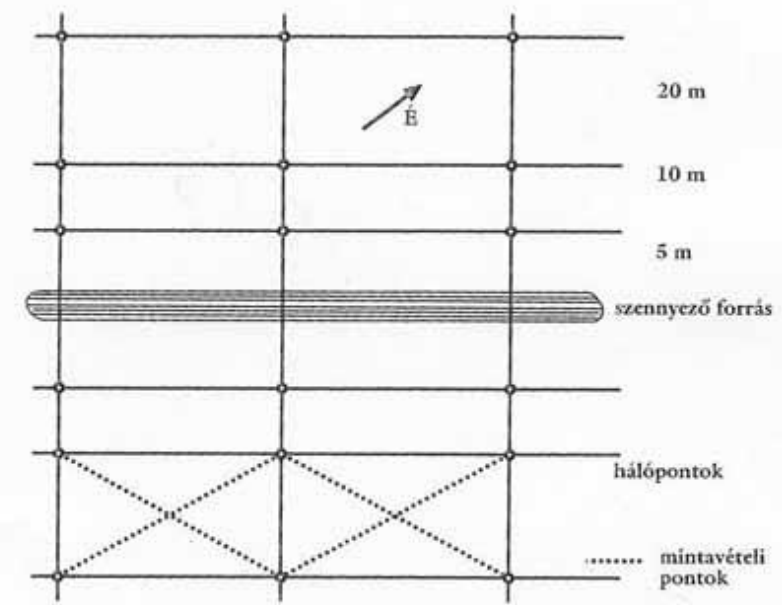


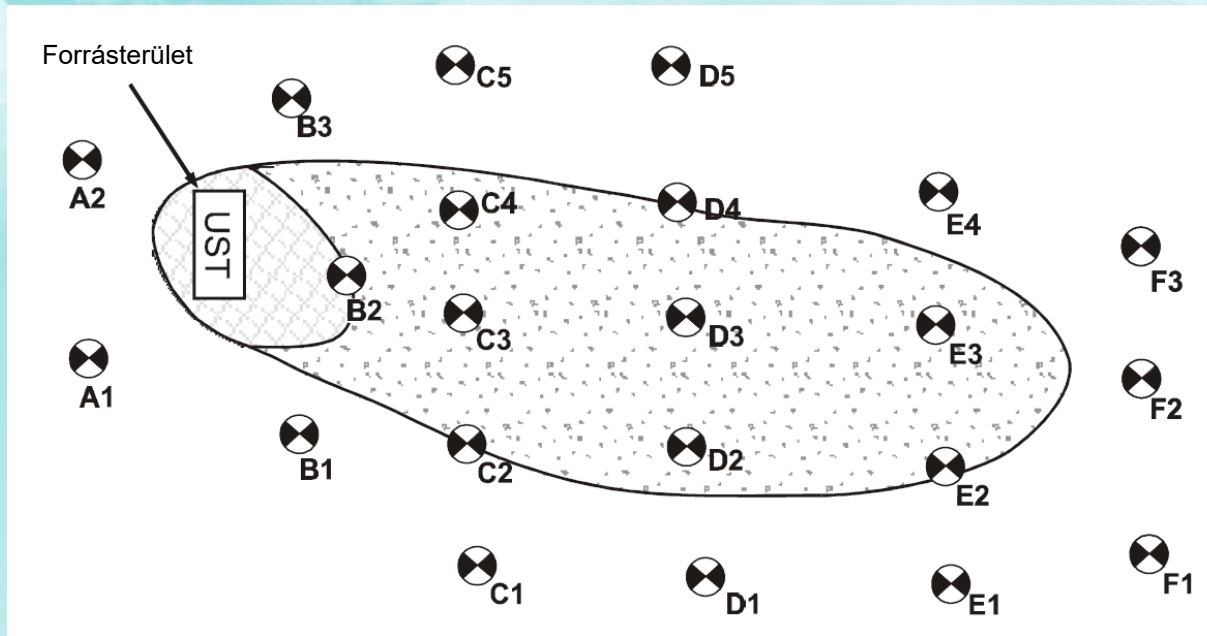
CSAK AKKREDITÁLT SZEMÉLYZET VÉGEZHETI!



Mintavétel pontszerű kibocsátás (pl. gyárkémény) környezetében

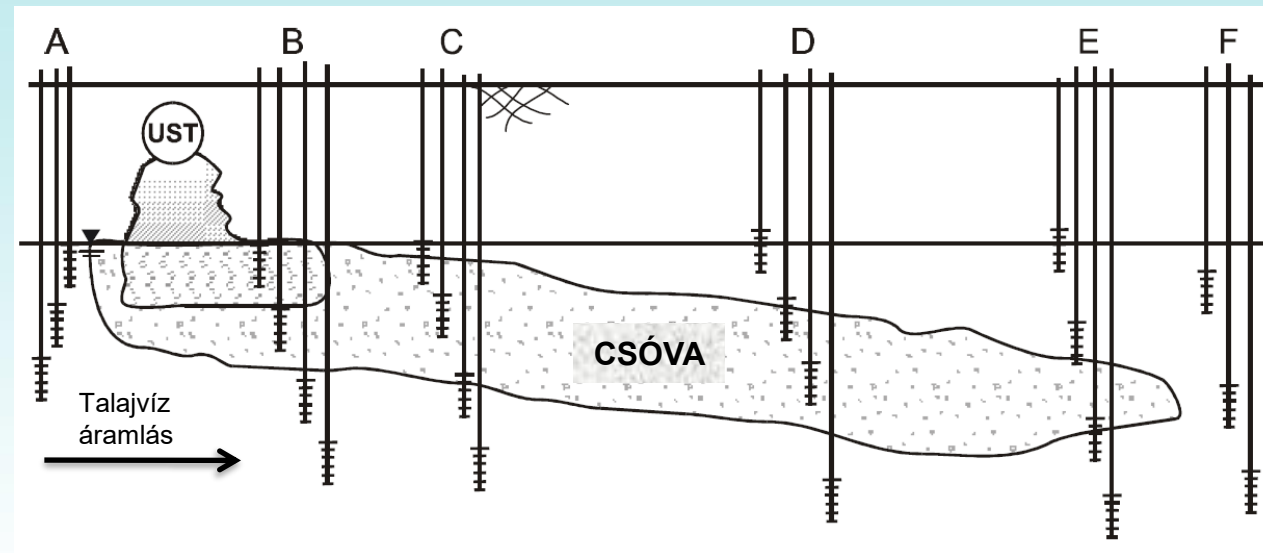
Mintavétel lineáris emissziós forrás (pl. autóút) környezetében





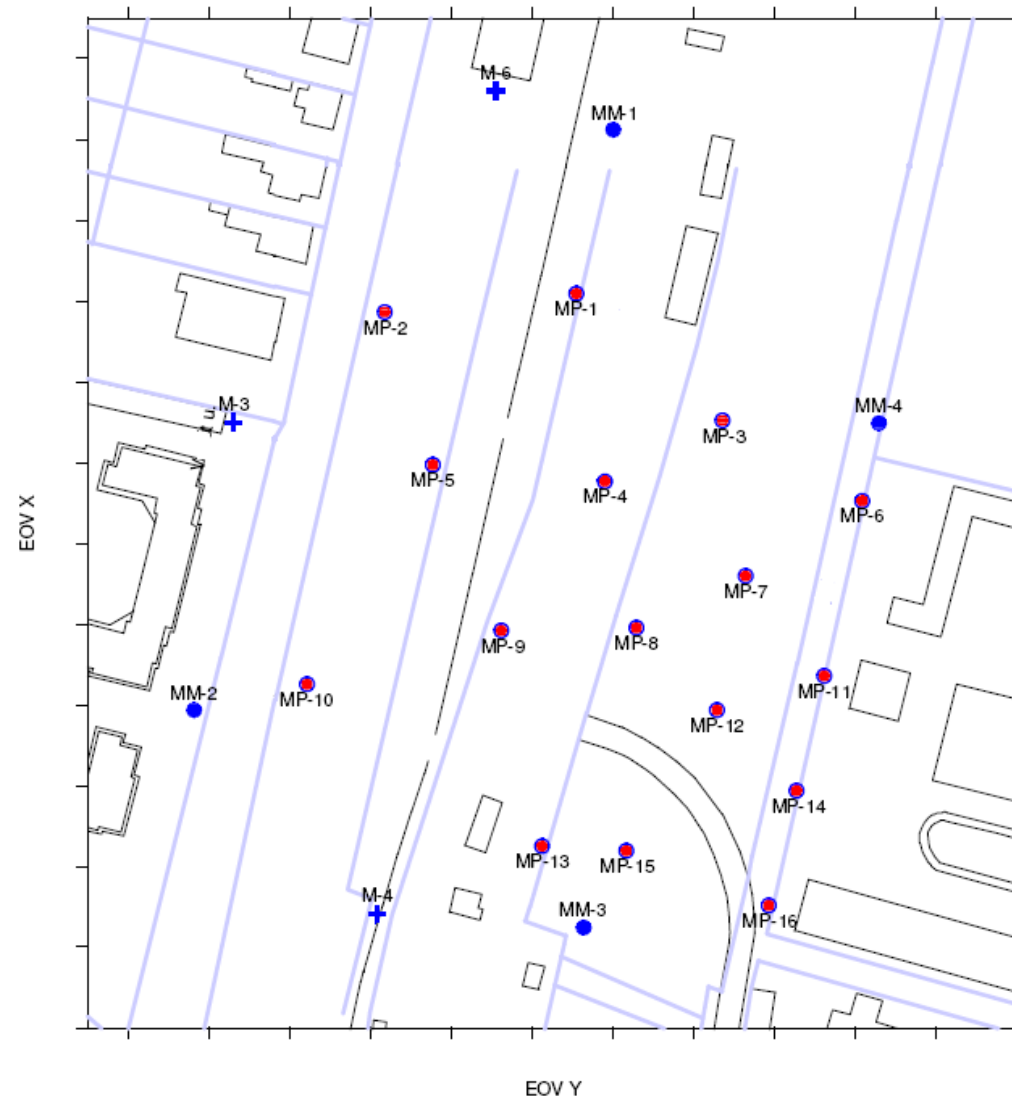
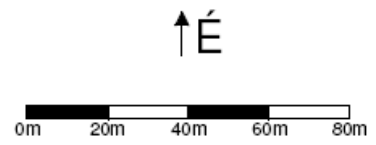
Az optimális talajvíz monitoring rendszer elrendezése (felül és oldalnézetben)

UST:
underground storage tank
(földalatti tároló tartály)



A monitoring rendszer elemeinek elhelyezkedése

- Telekhatár
- Helyrajzi szám
- Figyelőkutak (mély)
- Figyelő kútpárok
- Lehatároló figyelőkutak



Szükséges eszközök

Megfelelő léptékű és minőségű áttekintő térkép

Geodéziai mérő- és jelzőeszközök (GPS, szintezőműszer)

Fúrószerszámok

Mintavételi eszközök

Mintatároló edény

Hűtőtáska, jégakku

Földtani közeg esetében kézi, vagy gépi kialakítású furat

Felszín alatti víz esetében ideiglenes furat, vagy észlelőkút



Mintavételi pontok kialakítása

Kézi furat kialakítása,
Gödöllő



Gépi furat kialakítása, Komádi



Monitoring kút létesítése, tisztító szivattyúzás



Tisztító szivattyúzás:

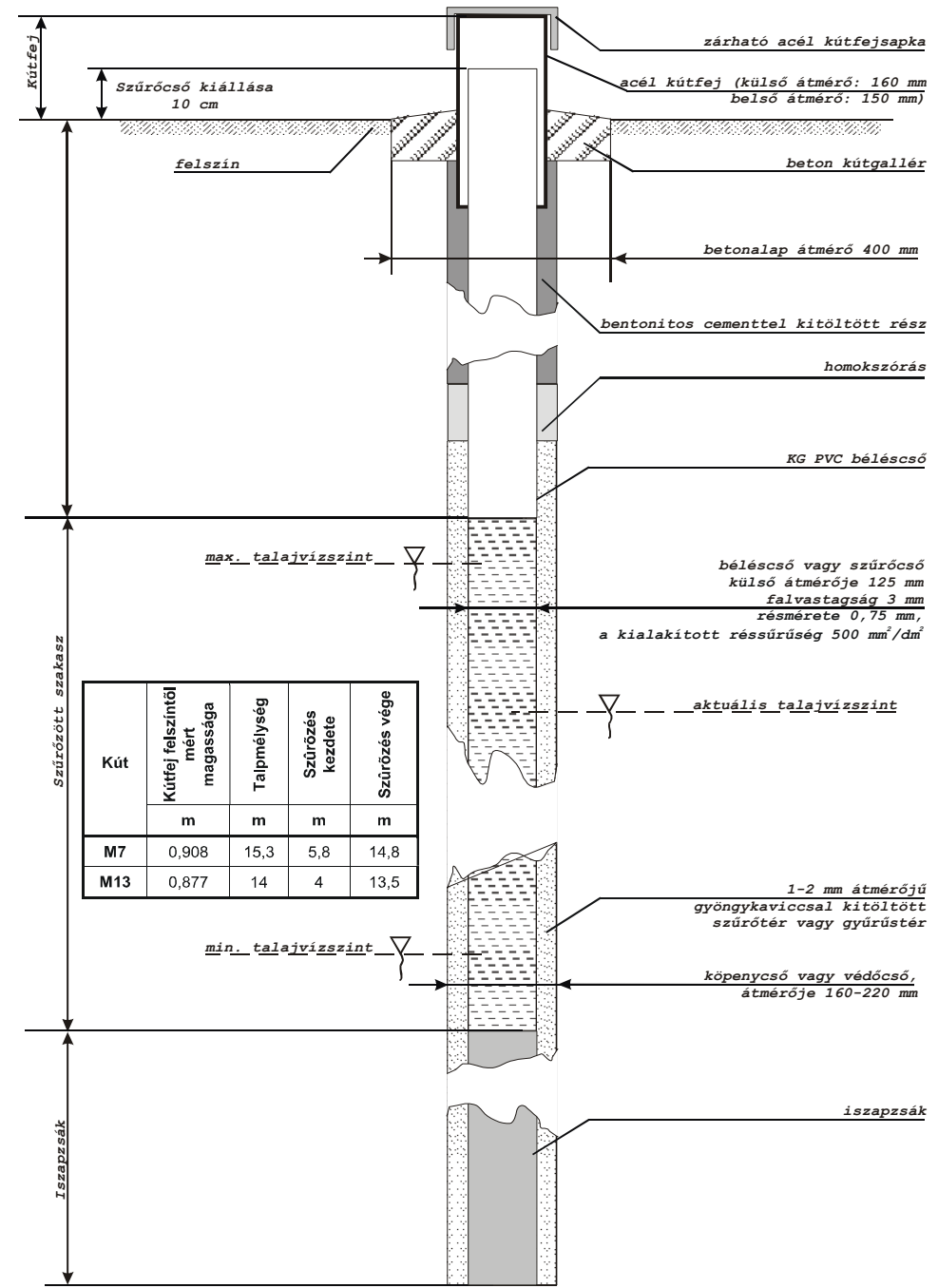
→ min. a kúttérfogat háromszorosának kitermelése

$$V = D^2 \times h \times 0,24$$

(V – kitermelendő vízmennyiség (liter); D – kútátmérő (cm); h – a kútban lévő vízoszlop magassága (méter))

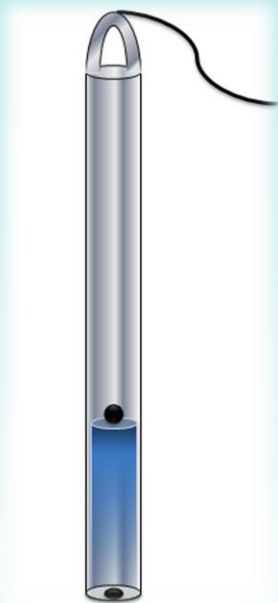
→ pH, vezetőképesség állandósulásáig

Monitoring kút kiálló védőcsővel





Talaj mintavétel



Talajvíz mintavétel



Geológiai és hidrogeológiai tulajdonságok

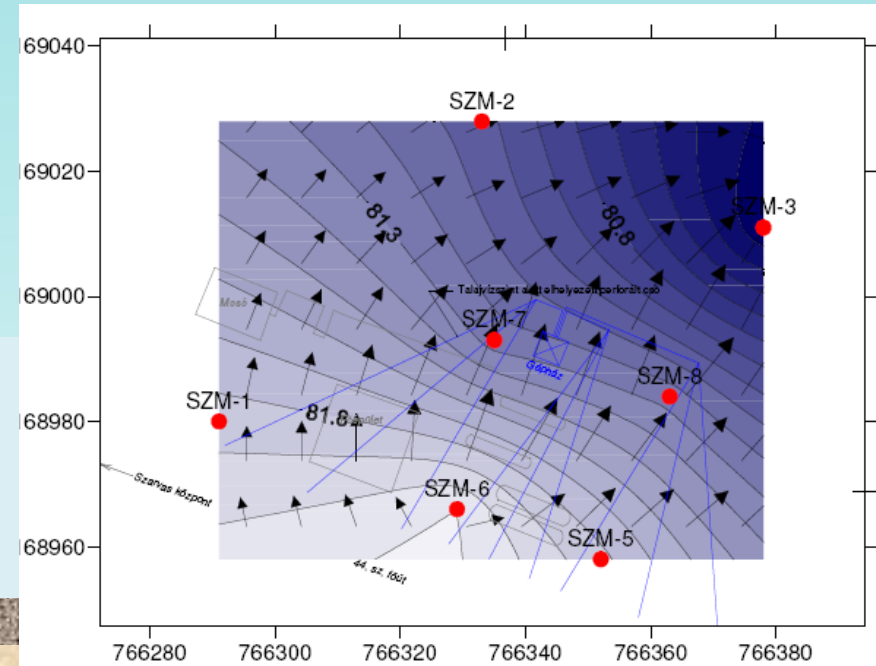
Miért kell ismernünk?

Befolyásolja

a szennyezőanyag tulajdonságait

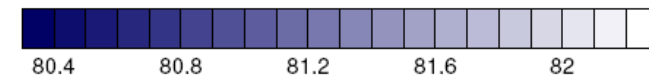
a szennyeződés terjedésének lehetséges sebességét és irányát

a műszaki beavatkozás lehetséges módját



Vízszint (mBf)

Jelmagyarázat:



Geokémiai tulajdonságok

pH: A mikrobiológiai aktivitás korlátozott a pH 6-8.5 terjedő sávon kívül. Sok anaerob baktérium különösen érzékeny a szélsőséges pH-ra. A fémek felszín alatti környezetben való viselkedése erősen pH-függő.

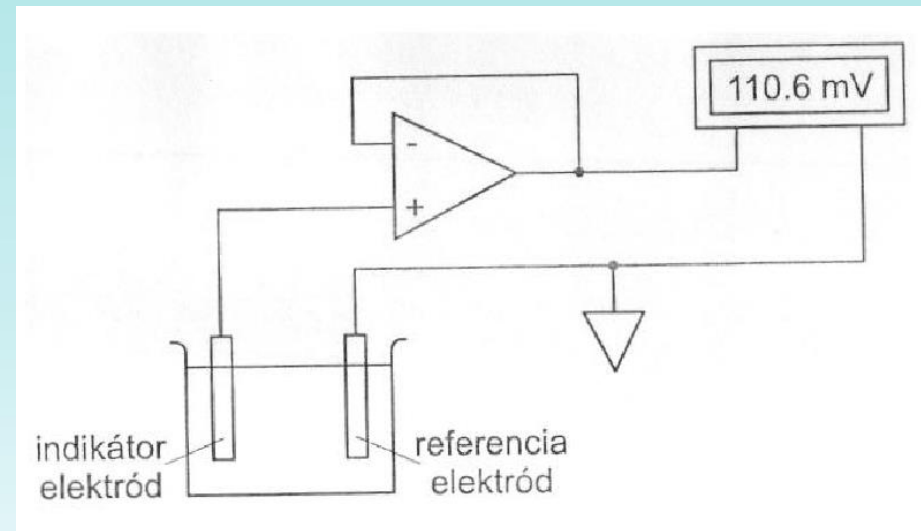
Redox potenciál: A felszín alatti környezet oxidatív/reduktív potenciáljának mérőszáma. Tartománya általában +800mV-tól tart (erősen aerob körülmények) -400mV-ig. (metanogén állapot)



Potenciometria

- Elektrolitoldatba merülő elektród felületén kialakuló potenciál (elektromotoros erő) mérésen alapuló módszer
- Mintaelőkészítés nélkül használható (zavaros, zagyos oldatok esetében is)

indikátor elektród | vizsgálandó oldat || sóhíd || referencia oldat | referencia elektród



Alkalmazási területek:

pH mérés: indikátor elektródként hidrogénion érzékeny üvegelektrod

Redox potenciál: Pt elektród *Mértékegység: mV*

Hőmérséklet: A mikrobák metabolizmusát befolyásolja. Alacsonyabb hőmérsékleten lassabb a biodegradáció. Befolyásolja a szennyezőanyagok oldhatóságát.

Oldott oxigén: Az oldott oxigén a legtöbb energiát adó elektron akceptor. Redukciója energetikailag a legkedvezőbb biodegradációs folyamat. 0.5 mg/l koncentráció alatt anaerob biodegradációra utal.

Vezetőképesség: Általános vízminőség jellemző. A vízminták azonos víztartó rétegbeli származásáról adhat igazolást.



Konduktometria

- Elektromos vezetés oka: ionok vándorlása
- Az oldatba meghatározott távolságra két azonos méretű (platina vagy nikkel) elektródot merítenek
- Az ellenállás (Ω) méréséből következtetünk a vezetőképességre
- Nem specifikus \rightarrow összes ion meghatározás (összes sótartalom)
- Függ:
 - A térfogategységben lévő ionok számától
 - Mozgékonyaságától
- **Alkalmazási területek: pl. szennyvíz sótartalma** *Mértékegység: μS*

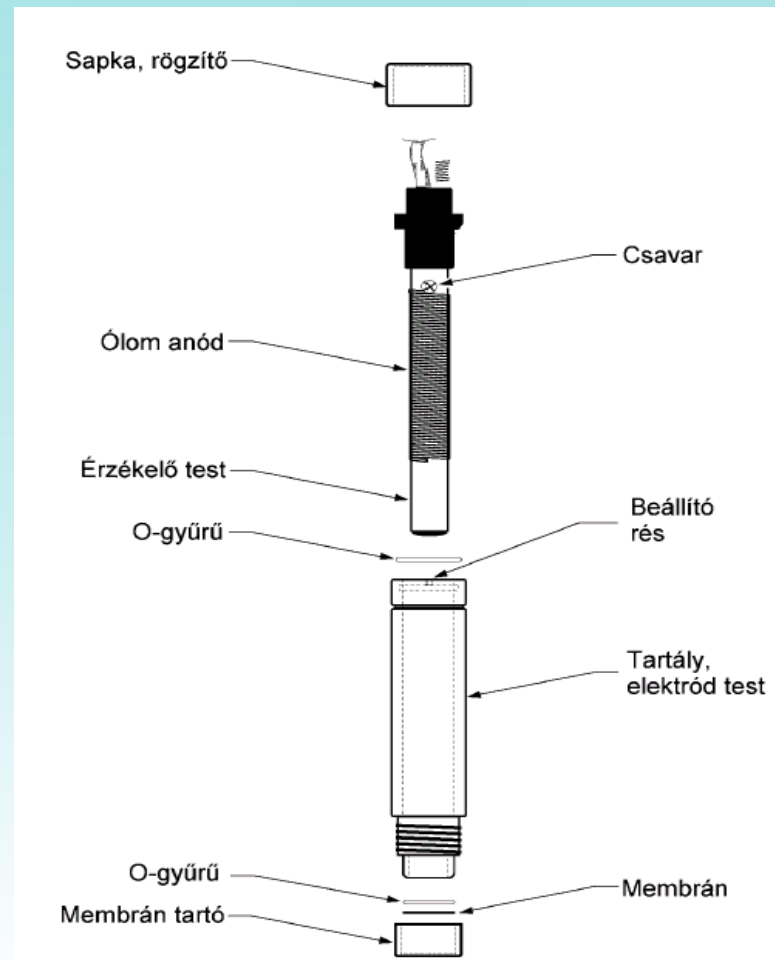
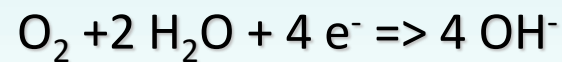
Galván cellás oxigénmérő

- Katód:
 - Kisméretű nemesfém vagy szénelektrod
 - Csak a gázok számára átjárható membránon keresztül érintkezik a mintával.
- Anód:
 - Nagy felületű ólom anód
- Az ólom anódból és a megfelelő katódból álló galván cella áramát az oxigén anyagárama határozza meg.
- Elektrod folyamatok:

Anód



Katód



Talajvíz vizsgálati jegyzőkönyv

Vizsgálat ideje:

Helyszín:

Víz besorolása

(szenny-, ivó-, felszíni álló-, talajvíz, egyéb)

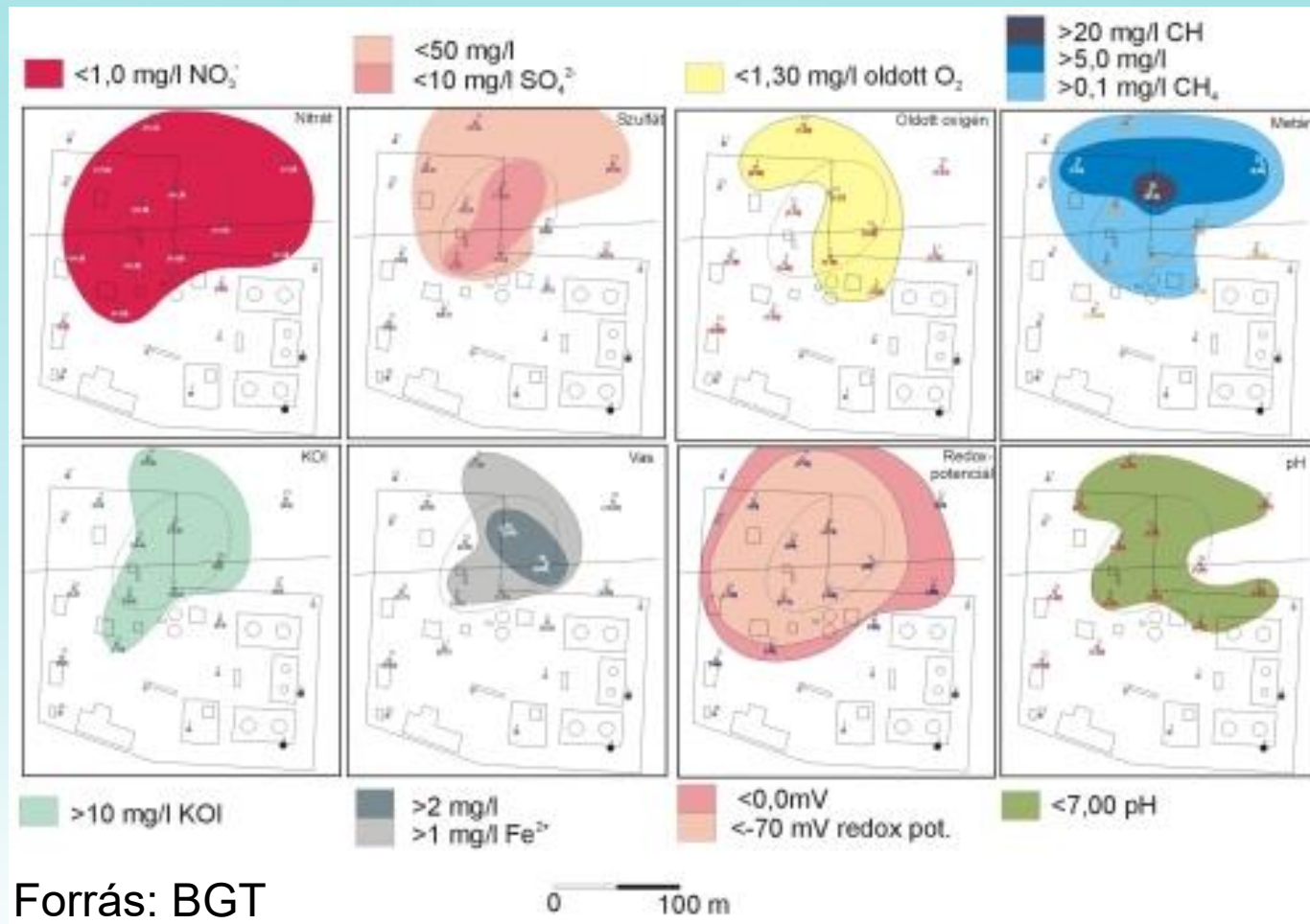
Vizsgálat (mértékegység)										
Vízszint (mAf / mBf)					Hőmérséklet (°C)	pH	Vezetőképesség (µS)	Redox-potenciál (mV)	Oldott oxigén (mg/l)	Megjegyzés
Vizsgálati mód (szabvány száma), eszköz ►										
Kút/fúrás jele, mintavételi pont meghatározása	Minta jele	Csőperem magasság (mAf / mBf)	(Talaj)vízszint csőperemtől (mm)	Korrigált (talaj)vízszint (mAf / mBf)						

Megjegyzés (szabványos eljárástól való bármilyen eltérés, egyéb):
A táblázat vizsgálatra vonatkozó sorának sorszámaival megjelölve!

Vizsgálatot megelőző mintavételt végezte:

Helyszíni vizsgálatot végezte:

Geokémiai paraméterek eloszlása



Hibaforrások

Lépés

- Mintavételi pont kialakítása
- Mintavételi eszköz kiválasztása
- Terepi mérések

- Mintavétel
- Minta kezelés

- Minta jelölés
- Szállítás

Hibaforrás

- Helytelen kiépítés, elhelyezés,
- Helytelen anyagválasztás
- Eszközök meghibásodása, emberi mulasztás, hiányos, hibás jegyzőkönyv
- Elfogultság, emberi mulasztás
- Helytelen tárolás, a minta kitettsége (kilevegőzés, hőmérséklet)
- Címkézési hibák
- Késés, minta elvesztése, tartó edény összetörése stb.

Kémiai analitikai, ökotoxikológiai és közegészségügyi laboratóriumok szerepe a környezetvédelemben



Kémiai analitikai laboratóriumok

- A kémiai analitika...
 - az anyag **összetételével, szerkezetével, mennyiségi viszonyaival** foglalkozó tudomány
- **Minőségi** analízis (kvalitatív): a mintát alkotó komponensek azonosítása
- **Mennyiségi** analízis (kvantitatív): a komponensek relatív mennyiségének meghatározása
- **AKKREDITÁLT LABORATÓRIUM VÉGEZHETI!**

Az analitikai kémia alkalmazási területei

- **Környezetvédelmi vizsgálatok**
 - levegő, víz, talajszennyezések
- **Klinikai diagnózis**
 - vér, vizelet, széklet, liquor-analízis a betegségek felderítésére, megelőzésére
- **Igazságügyi, kriminológiai vizsgálatok**
 - gyújtogatás, mérgezés, DNS „ujjlenyomat”, kábítószeres, véranalízis
- **Gyógyszeripar, farmakológia**
 - gyógyszerek (jelöltek) tulajdonságainak meghatározása, toxicitás, metabolitok meghatározása, minőségellenőrzés, stb.
- **Bioanalitika biológiai minták**
 - összetevőinek (pl. fehérjék, DNS/RNS, szénhidrátok, zsírok, hormonok, metabolitok, stb.) meghatározása

KÉMIAI ANALÍZIS MŰVELETI SORRENDJE

Módszer kiválasztása

Mintavétel

Mintaelőkészítés

Oldás, feltárás


Zavaró anyagok eltávolítása

Mérés

Az eredmény kiszámítása

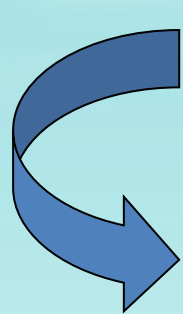
Az eredmény megbízhatóságának ellenőrzése

Az eredmény értékelése

 Körny.véd.szakértő feladata

 Laboratórium feladata

Milyen módszert válasszunk?



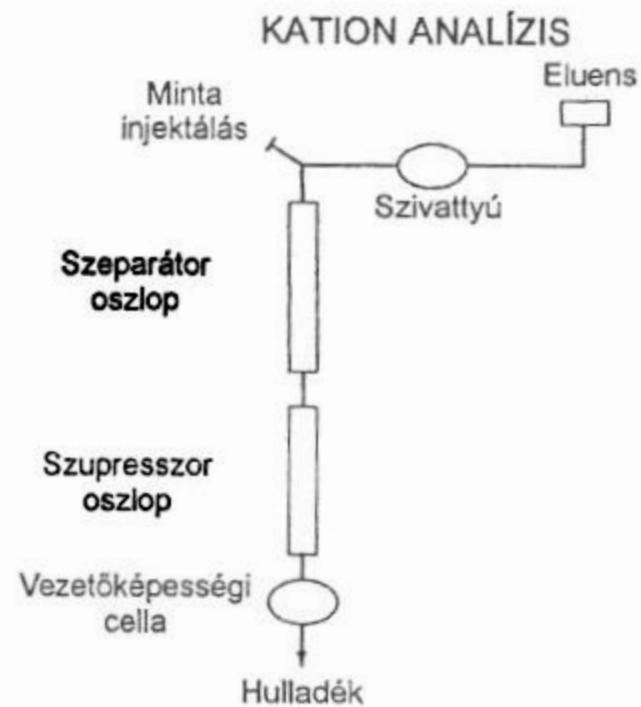
Vizsgálandó szennyezőanyagok
meghatározása
Módszer kiválasztása



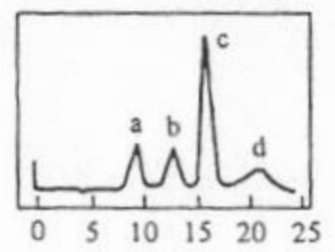
- Szűrő (screen) vizsgálat → a részletesen vizsgálandó komponensek kiválasztásához 14/2005 (VI.28.) KvVM r.
- Jogszabályi/hatósági előírás alapján
- Anyagi lehetőségeknek megfelelően
- További szempontok:
 - pontosság, precizitás, költségek, időigény, minta jellege, stb.

Szervetlen szennyező anyagok vizsgálata Felszín alatti vízben (14/2005. (VI. 28.) KvVM rendelet)

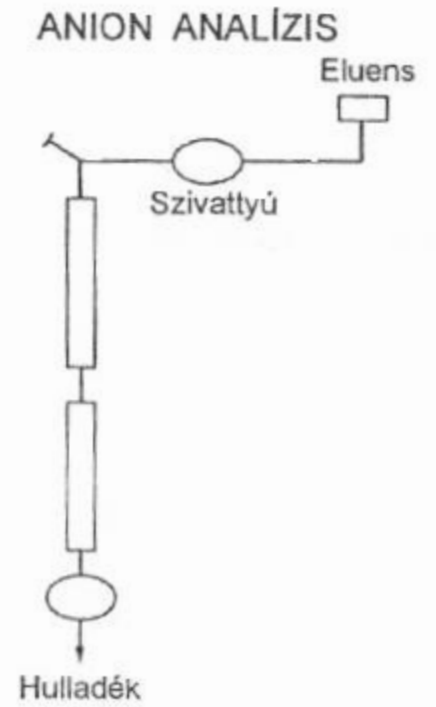
Szennyező anyagok és tulajdonságok	Javasolt vizsgálati módszer elve	Javasolt vizsgálati szabvány, mérési módszer
Fluorid	IONKROMATOGRÁFIA	MSZ EN ISO 10304–1:1998, MSZ EN ISO 13395:1999, MSZ EN ISO 6878:2004, MSZ EN ISO 11732:1999, MSZ ISO 7150–1:1992, MSZ ISO 9297:2003, MSZ EN 26777:1998,
Kloridion		
Nitrit		
Nitrát		
Szulfát		
Foszfát		
Ammónium-ion		
Króm (kivéve: króm VI), Kobalt, Nikkel, Réz, Cink, Molibdén, Szelén, Kadmium, Ón, Bárium, Ólom, Ezüst	INDUKTÍV CSATOLÁSÚ PLAZMA	MSZ 1484–3:1998, MSZ EN ISO 17294–2:2005, MSZ EN ISO 11885:2000, MSZ EN ISO 11969:1998, ISO 17294–1:2004, EPA–6010, EPA–6020,
Arzén		
Higany		



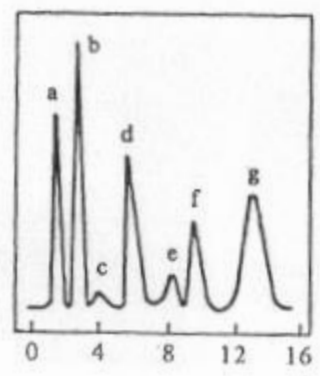
Eluens: 0.01 n HCl
(2.3 cm³/perc)



- a. 6 ppm Na⁺
- b. 21 ppm NH₄⁺
- c. 50 ppm etilamin
- d. 50 ppm trietilamin



Eluens: 0.003 m NaHCO₃/ 0.0024 m Na₂CO₃
(2.3 cm³/perc)



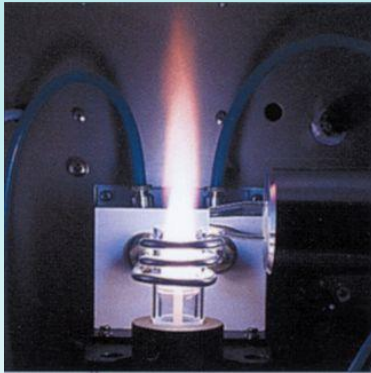
- a. 1.4 ppm F⁻
- b. 2.9 ppm Cl⁻
- c. 2.9 ppm NO₂⁻
- d. 14.3 ppm PO₄³⁻
- e. 2.9 ppm Br⁻
- f. 8.6 ppm NO₃⁻
- g. 14.3 ppm SO₄²⁻

Szerves szennyező anyagok vizsgálata Felszín alatti vízben (14/2005. (VI. 28.) KvVM rendelet)

Szennyező anyagok és tulajdonságok		Javasolt vizsgálati módszer elve	Javasolt vizsgálati szabvány, mérési módszer
Illékony szerves vegyületek	alifás szénhidrogének C5–C9	GÁZKROMATOGRÁFIA	MSZ 1484–4:1998, MSZ 1484–5:1998, MSZ 1484–6:2003, EPA 8260, EPA 8270
	benzol és alkil benzolok		
	aromás halogénezett szénhidrogének (klórbenzol, diklórbenzol, triklórbenzol, brómbenzol, klórnaftalinok)		
	halogénezett alifás szénhidrogének (kivéve: vinil-klorid)		
	egyéb vegyületek körében: izopropil-alkohol, glikolok, piridin, tetrahydro-furán és tetrahydro-tiofén		
Nem illékony szerves vegyületek	alifás szénhidrogének C10–C40		
	fenolok		
	policiklikus aromás szénhidrogének (kivéve: benz-a-pirén)		
	klórozott aromás szénhidrogének (tetra, penta, hexa)		
	klórfenolok		
	GC-vel mérhető növényvédő szerek		

Induktív csatolású plazma (ICP)

- Kvarccsövekből álló plazmaégő, láng közeli tekercs veszi körül
- Argon ionizálása → ionok ütközése → 6-8000 K
- Mintaoldat porlasztása → plazmába juttatás
- A vizsgálandó mintából töltéssel rendelkező részecskék jönnek létre
- A tetszőlegesen kiválasztott elemek színképvonalait mérik
- Kb. 70 elem határozható meg egyetlen mintából



1																		2																		
1	H																	2	He																	
3	Li	4	Be											5	B	6	C	7	N	8	O	9	F	10	Ne											
11	Na	12	Mg											13	Al	14	Si	15	P	16	S	17	Cl	18	Ar											
19	K	20	Ca	21	Sc	22	Ti	23	V	24	Cr	25	Mn	26	Fe	27	Co	28	Ni	29	Cu	30	Zn	31	Ga	32	Ge	33	As	34	Se	35	Br	36	Kr	
37	Rb	38	Sr	39	Y	40	Zr	41	Nb	42	Mo	43	Tc	44	Ru	45	Rh	46	Pd	47	Ag	48	Cd	49	In	50	Sn	51	Sb	52	Te	53	I	54	Xe	
55	Cs	56	Ba	* 57-70	71	Lu	72	Hf	73	Ta	74	W	75	Re	76	Os	77	Ir	78	Pt	79	Au	80	Hg	81	Tl	82	Pb	83	Bi	84	Po	85	At	86	Rn
87	Fr	88	Ra	** 89-102	103	Lr	104	Rf	105	Db	106	Sg	107	Bh	108	Hs	109	Mt	110	Ds	111	Uuu	112	Uub			114	Uuq								

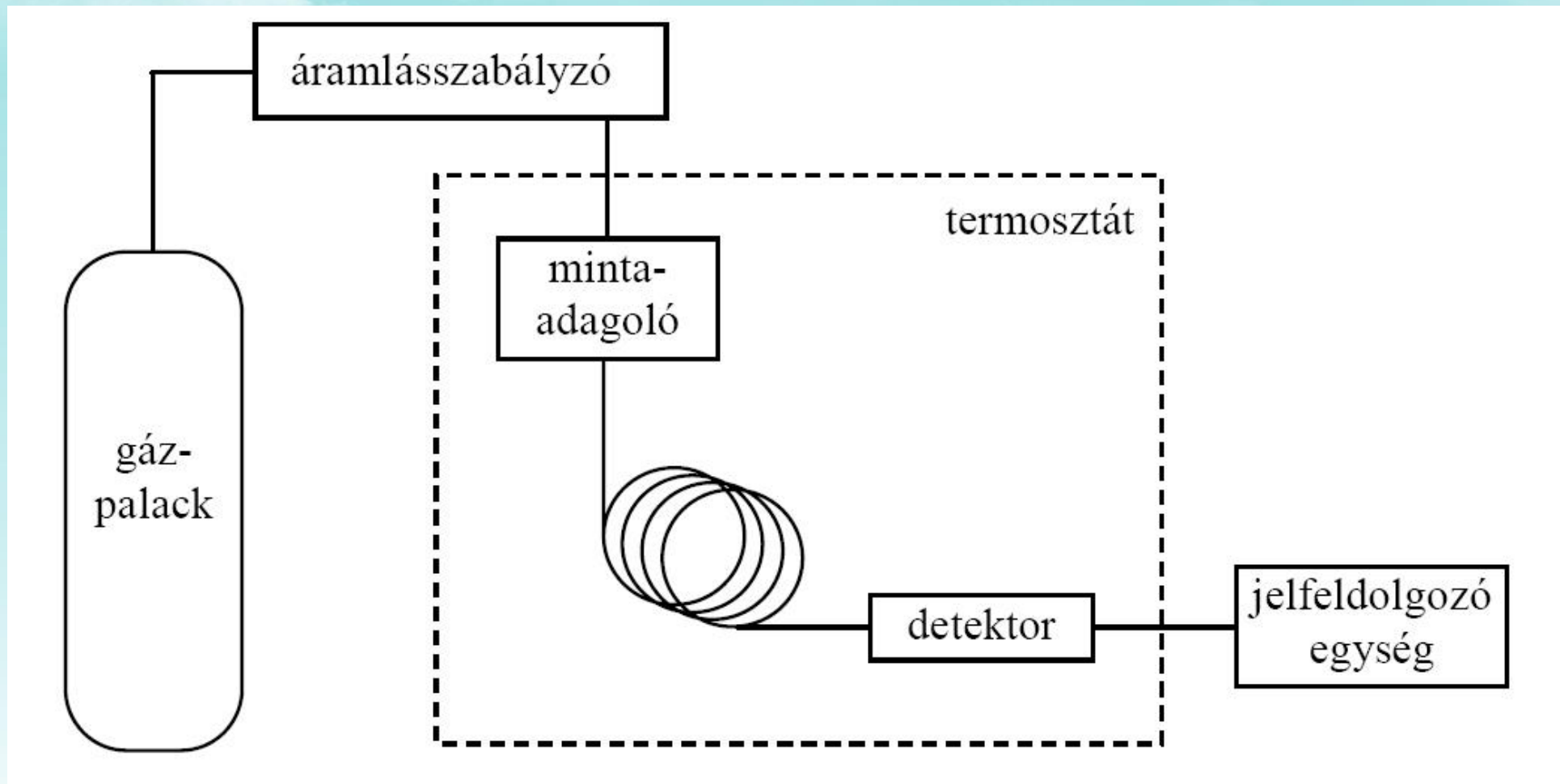
57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb
89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No

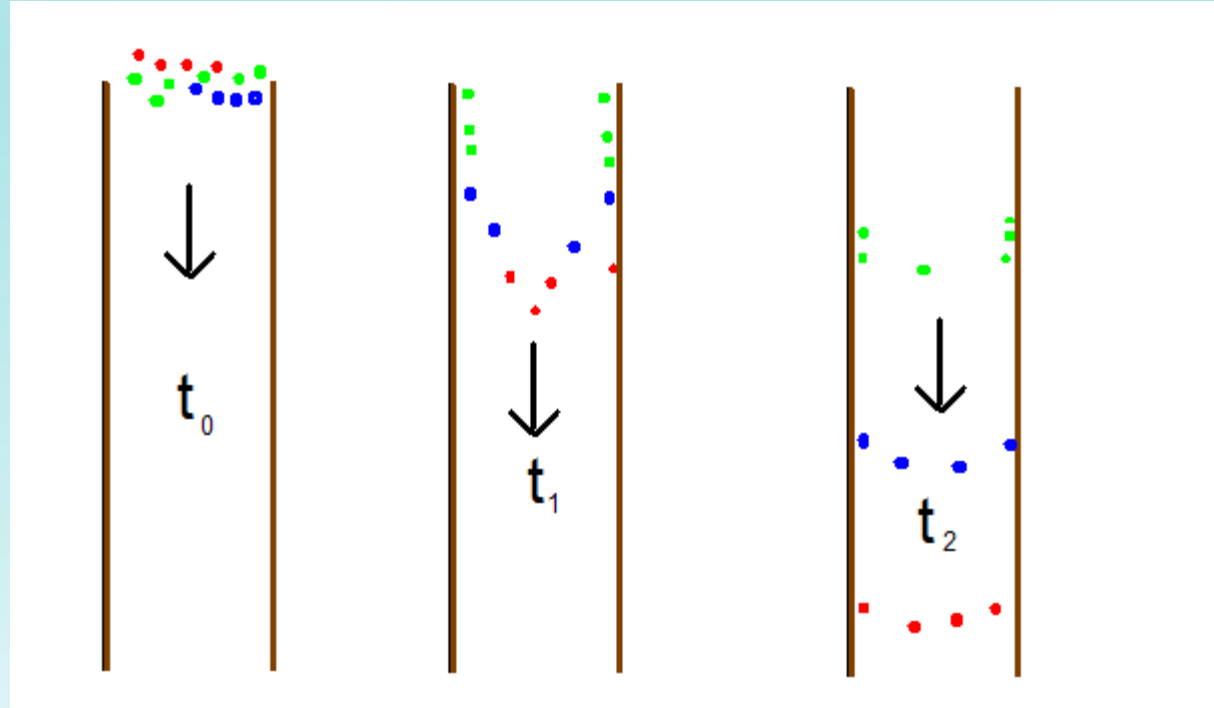
* lantanidák

** aktínidák

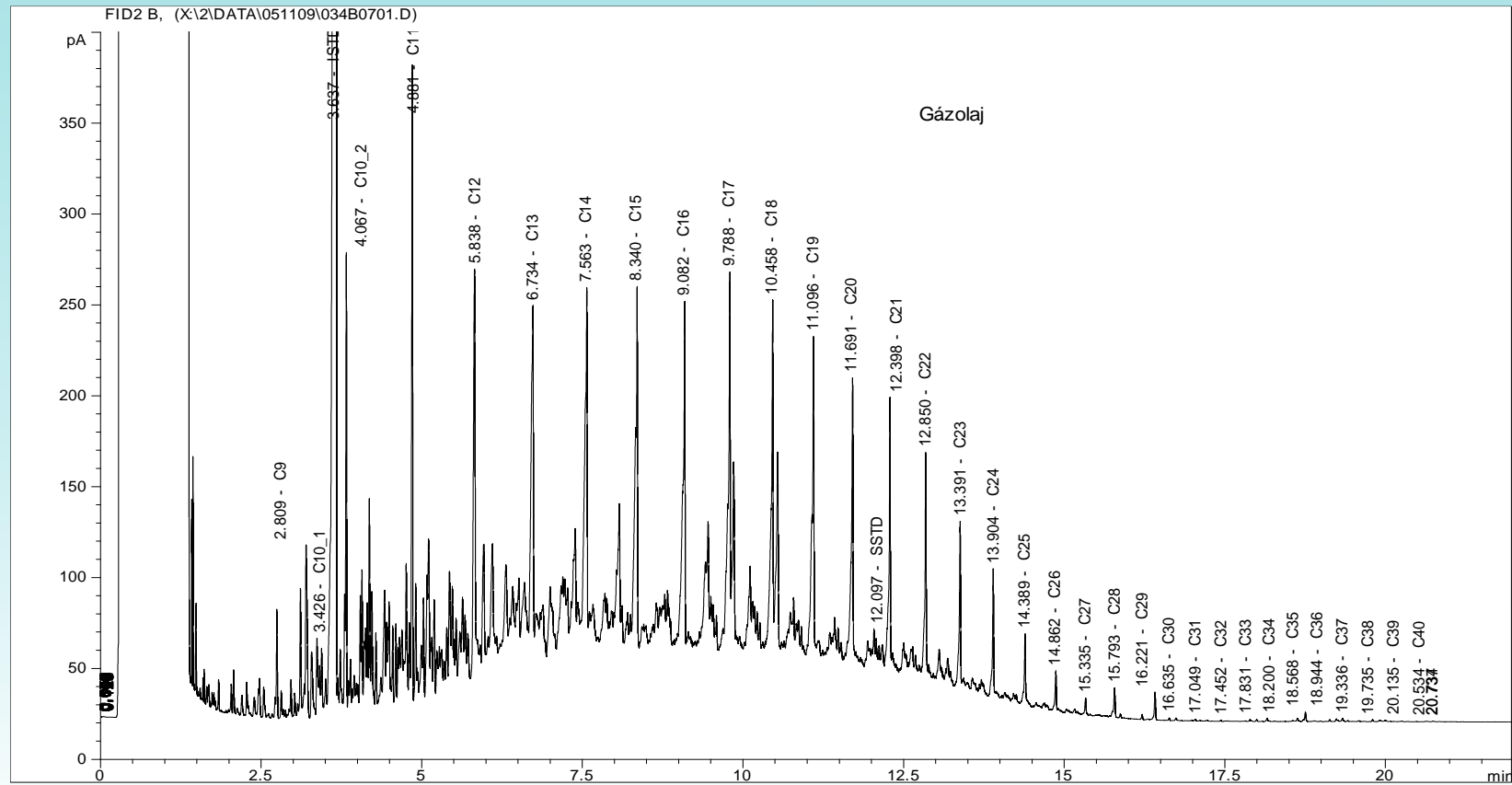
□	nem mérhető
■	< 1 ng ml ⁻¹
■	0.1-1.0 ng ml ⁻¹
■	0.01-0.1 ng ml ⁻¹
■	< 0.01 ng ml ⁻¹

Gázkromatográfia

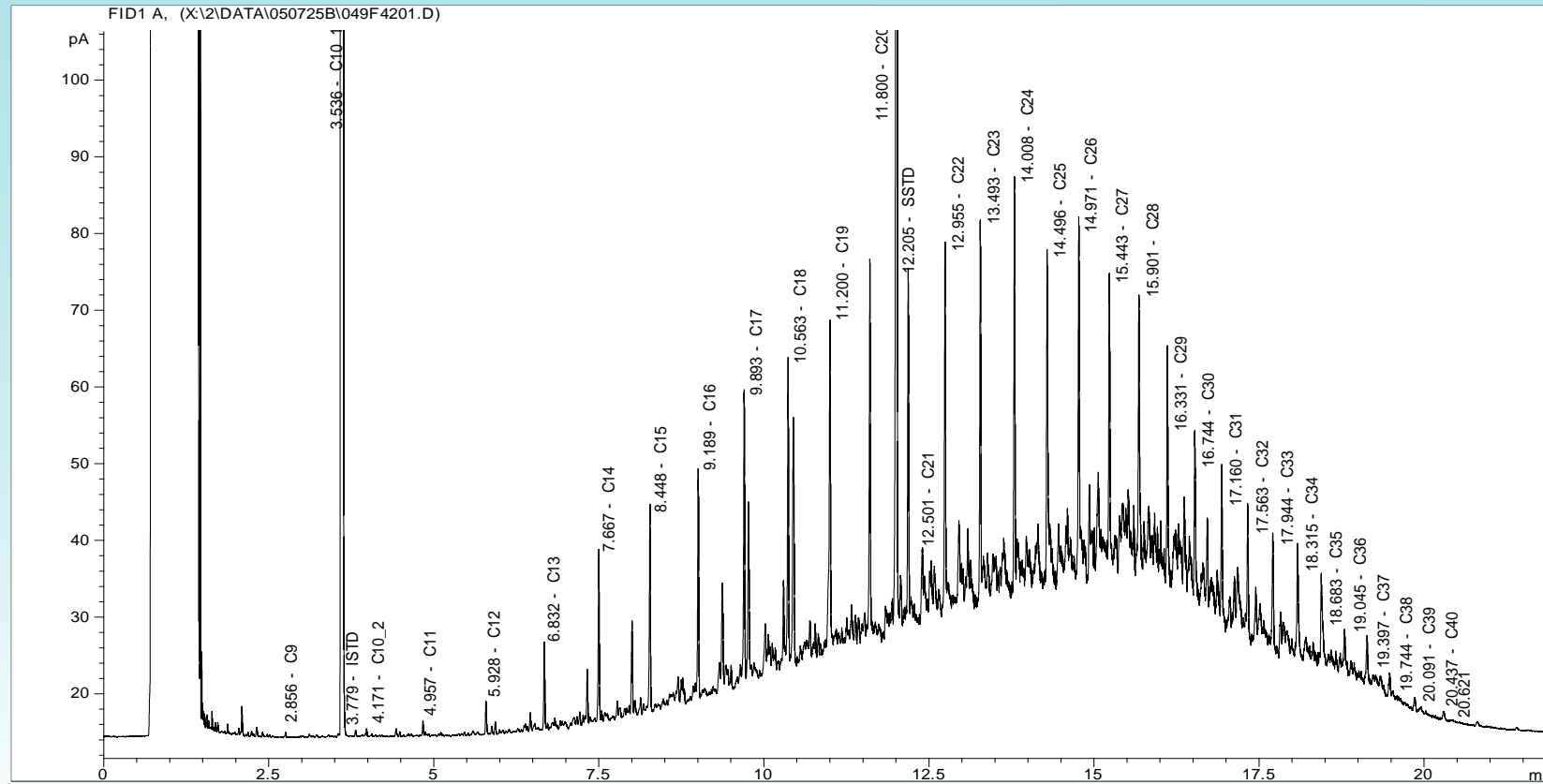




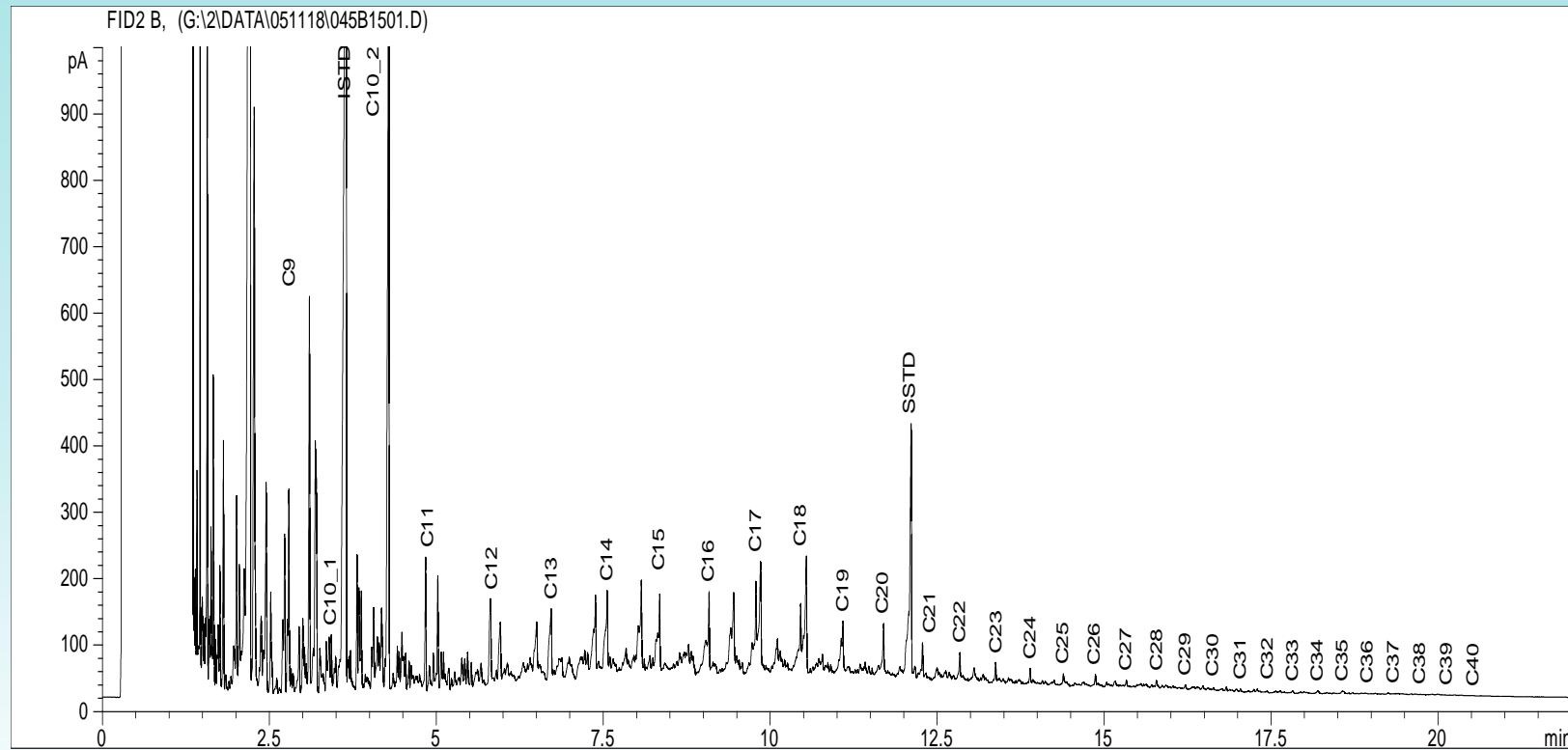
EPH kromatogram, friss gázolaj szennyezés



EPH kromatogram, nehézolaj szennyezés



EPH kromatogram, benzines szennyezés



A kromatogramok értékelése

Mennyiségi elemzés

a kromatográfiás csúcs alatti terület arányos a csúcshoz tartozó komponens koncentrációjával

A detektálás jellegzetes paraméterei

lineáris tartomány

érzékenység (meredekség)

háttér szórása (zaj)

kimutatás alsó határa

mérhető legkisebb anyagmennyiség

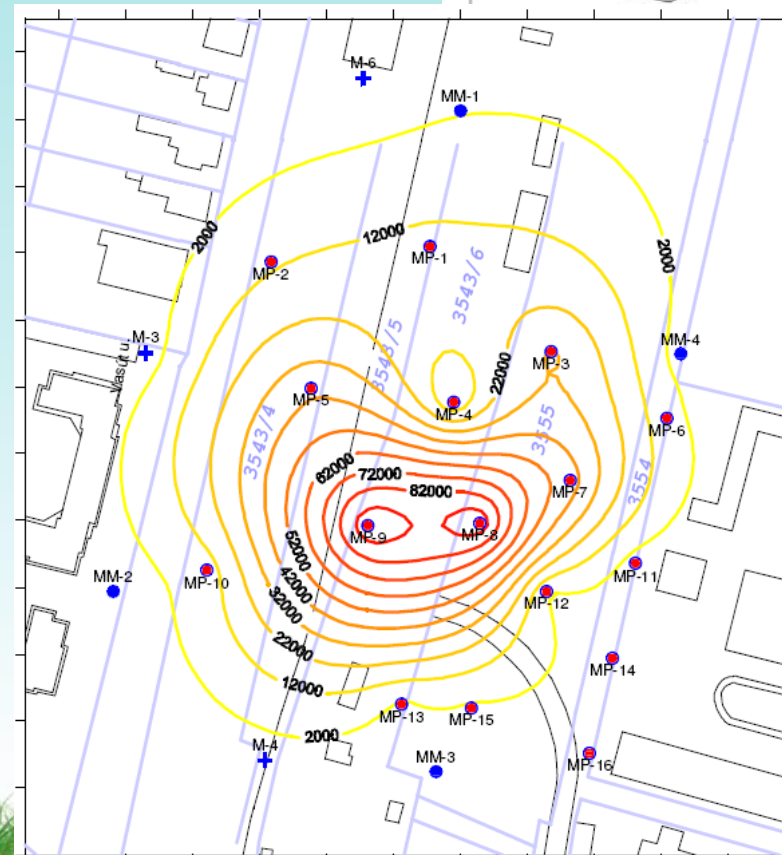
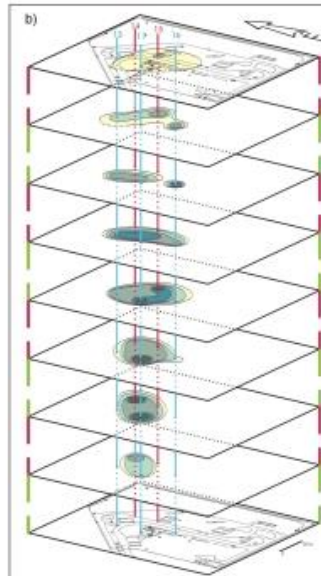
Mit tudhatunk meg kémiai analízissel?

- Egyes szennyezőanyagok mennyiségi és minőségi viszonyait

További adatfeldolgozással

- A szennyezettség horizontális és vertikális kiterjedését
- Továbbterjedésének irányát

Forrás: BGT



Környezetbiztonság

Növekvő jelentőségű mikroszennyezők az agráriumban

Antibiotikumok, antibiotikum rezisztencia

Gyógyszermaradványok

- Felhasználás alapján:

- **Gyulladáscsökkentők, láz és fájdalomcsillapítók**

- Diclofenac;
- Naproxen
- Ibuprofen

- **Citosztatikumok (kemoterápiás gyógyszerek)**

- Cyclophosphamide
- Ifosfamide

- **Antibiotikumok**

- Amoxicillin
- Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Sulfamethoxazole

- **Kontraszt anyagok**

- Diatrizoate
- Iopromide
- Iopamidol

- **Antiepileptikumok/antikonvulzív (görcsgátló) szerek és antidepresszánsok**

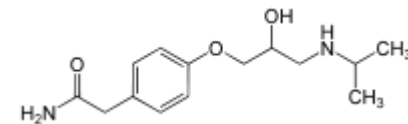
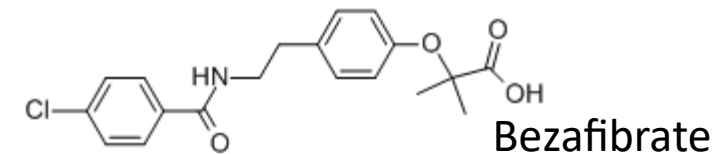
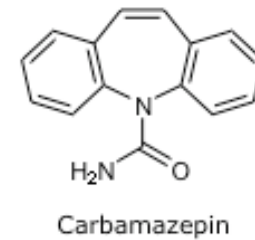
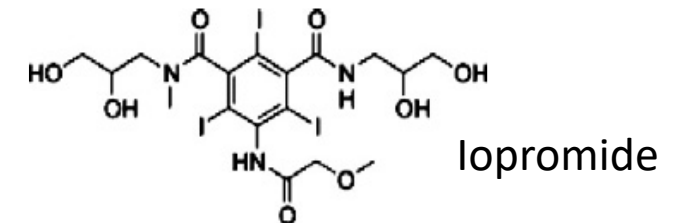
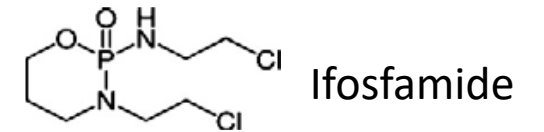
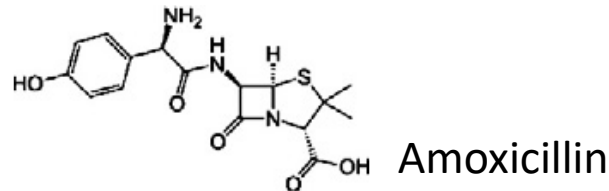
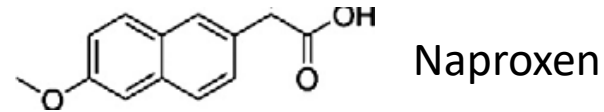
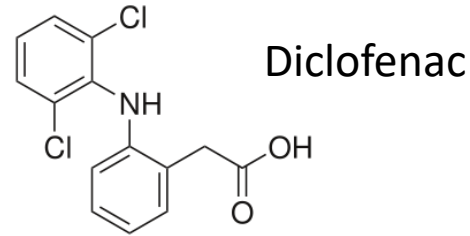
- Carbamazepin

- **Lipid (vérzsírszint) szabályzók**

- Bezafibrate

- **β-blokkolók/ vérnyomáscsökkentők**

- Atenolol



Atenolol



- Az antibiotikumok felfedezése
- Antibiotikumok működése, csoportosítása
- Antibiotikum használat a világon, az EU-ban és az USA-ban
- Antibiotikum rezisztencia

Az antibiotikumok felfedezése

- Az észak-afrikai beduinok legalább ezer éve készítenek gyógykenőcsöt a szamarak hámján keletkező penészből.
- 1894. – Ernest Duchesne doktori értekezésében (melyet a Pasteur Intézet elutasított) megvizsgálta a *Penicillium glaucum* penészgomba kivonatának hatását tífuszos és *E. coli* baktériummal beoltott tengerimalacok esetében és igazolta a gombák által termelt anyag antibakteriális hatását.
- 1895. – Vincenzo Tiberio megfigyelte egy ivóvíz kút esetében, hogy amikor a kút falát letisztították, a vizet fogyasztók között megnőtt az emésztőszervi panaszok száma. A kút kőlapjáról nyert penészgomba kivonatával igazolta is az antibakteriális hatást, de munkáját nem ismerték el, azt véletlennek titulálták.



Definíciók 😊

- **Antibiotikum** eredeti definíciója: olyan antimikrobiális hatóanyag, mely valamilyen biológiai objektum (gomba, baktérium, stb.) termékei ,míg a vegyi úton előállítottakat **kemoterapeutikumnak** hívjuk. → ma már a szintetikus és szemiszintetikus előállítási módok miatt ez a felosztás nem helytálló.
- Az antibiotikumok ismerete egészen Pasteur-ig (és még régebbre...) nyúlik vissza, de a legismertebb mérföldkő a Penicillin felfedezése volt.
 - 1928. Fleming – *Penicillium notatum* penészgomba antibiotikum termelésének észlelése.
 - 1939. Florey és mtsai – a Penicillin labilis, kristályos hatóanyagának előállítása.
 - 1942. Gyógyszerként történő felhasználás a II. világháborútól.

Az antibiotikumok hatásmechanizmusa

- Az antimikrobiális terápia alapelve a szelektív toxicitás: a fertőzést kiváltó mikroorganizmus károsítása a gazdaszervezetre gyakorolt negatív hatás nélkül
 - Az antibiotikumok a mikroszervezet olyan alkotórészére (pl. merev sejtfal) fejtik ki hatásukat, mely az emberi szervezetben nincs
 - Olyan életfolyamatot gátolnak, mely az emlősszervezetben másként megy végbe (pl. nukleinsav-szintézis)

Antimikrobiális kemoterápia

- Az antimikrobiális terápia alapelve a szelektív toxicitás: a fertőzést kiváltó mikroorganizmus károsítása a gazdaszervezetre gyakorolt negatív hatás nélkül
- *Kemoterápiás index* = $\frac{\text{maximális tolerálható dózis}}{\text{minimális terápiás dózis}}$

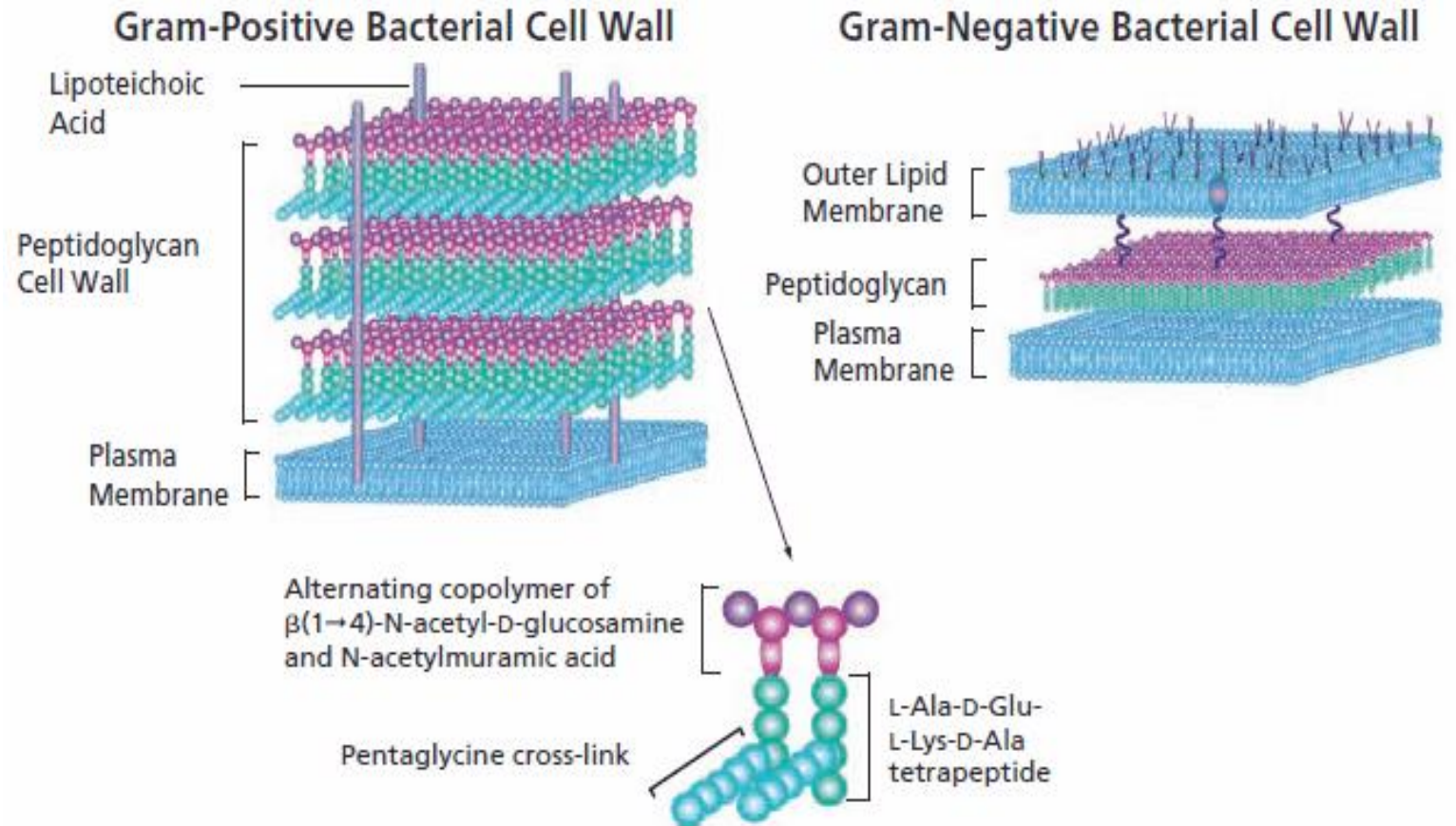


Hatékonyság

Toxicitás

Az antibiotikumok csoportosítása

- Elérendő hatás alapján:
 - Baktericid, fungicid készítmények: a kórokozókat elpusztítják
 - Bakteriosztatikus, viriosztatikus szerek: a kórokozók szaporodását gátolják
- Hatásmechanizmus szerint:
 1. **sejtfalszintézis-gátlók:** megakadályozzák a baktérium sejtfalának felépítését pl. a peptidoglikán-lánc szintézisének gátlásával, vagy a keresztkötések kialakulásának akadályozásával.

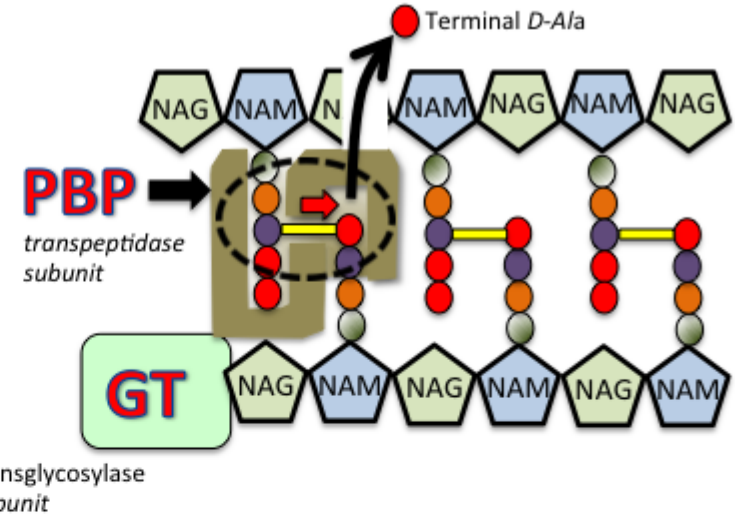


Cell Wall (peptidoglycan synthesis)

- β-lactams { Penicillins Bacitracin
- Cephalosporins Glycopeptides
- Carbapenems
- Monobactams

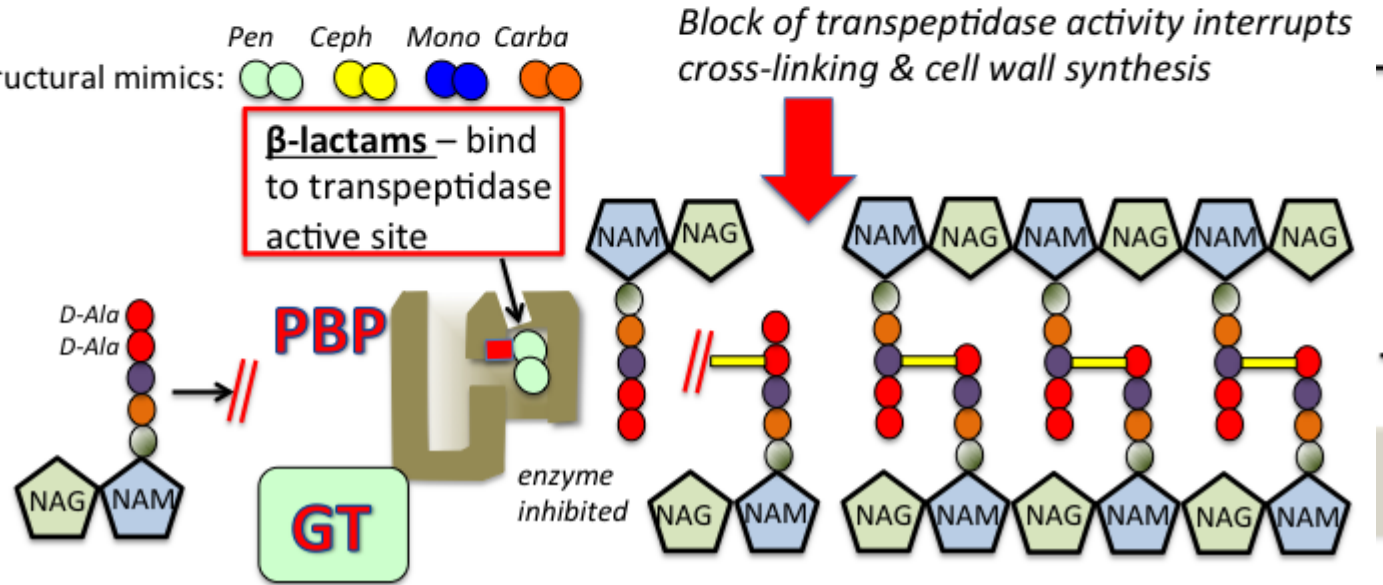
β-lactam mechanism of action

ABX-free
Cell Wall
Synthesis



D-Ala-D-Ala structural mimics: Pen Ceph Mono Carba

β-lactams – bind to transpeptidase active site



Protein synthesis

30S inhibitors 50S inhibitors

Aminoglycosides Chloramphenicol

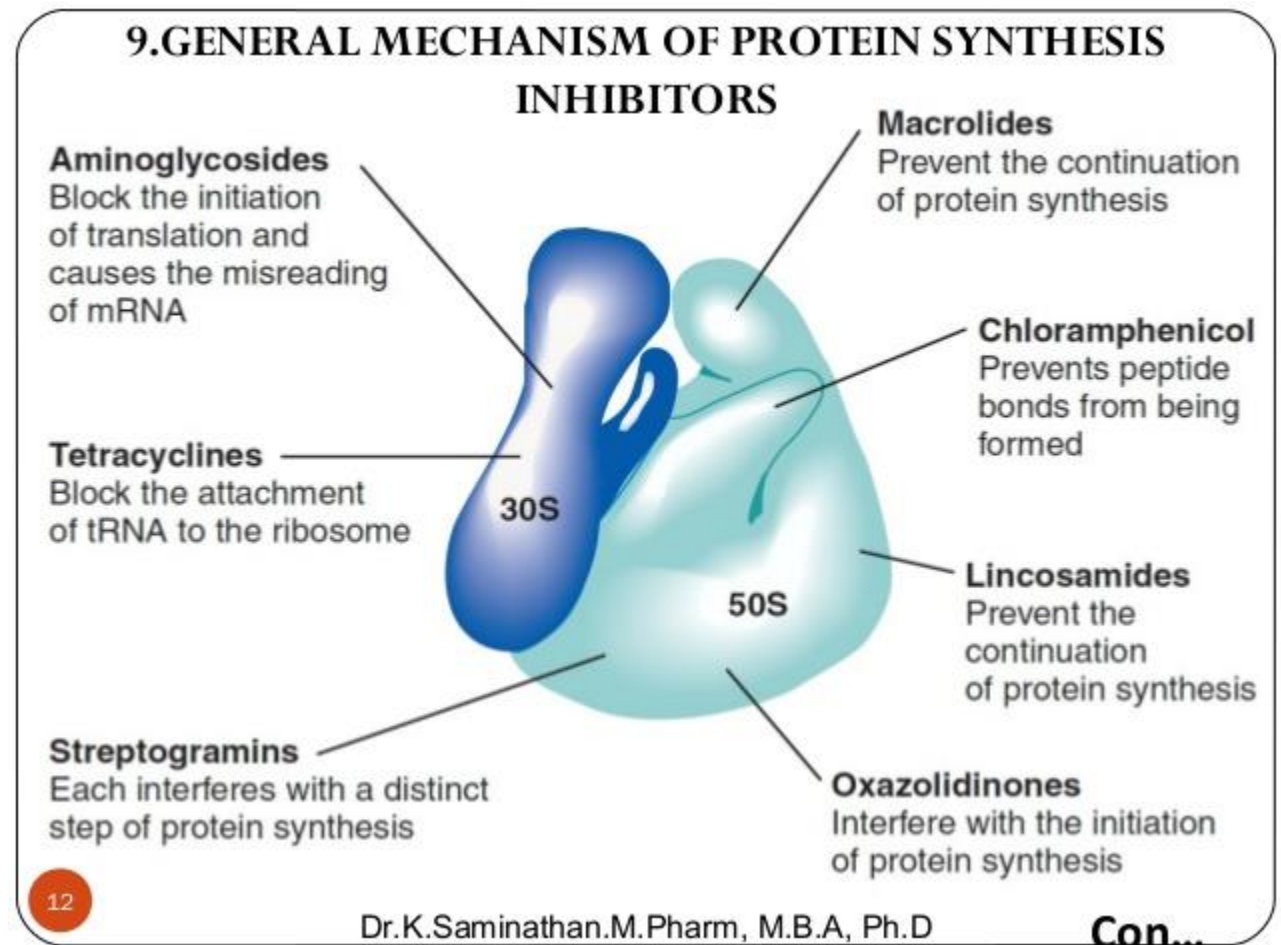
Tetracyclines Clindamycin

Tigecycline Linezolid

Macrolides

Streptogramins

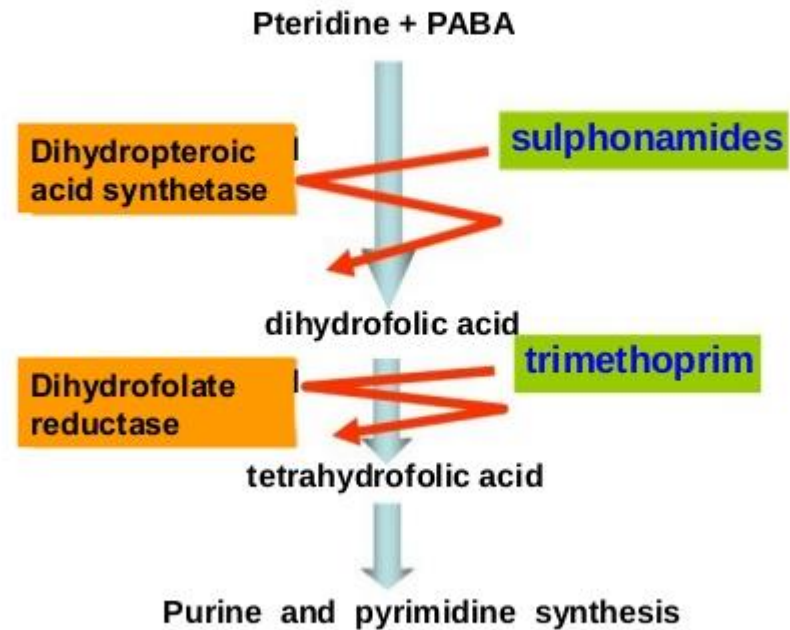
2. Fehérjeszintézis-gátlók:
a riboszómákban a
fehérjeszintézis
kulcsenzimeihez
kötődnek.



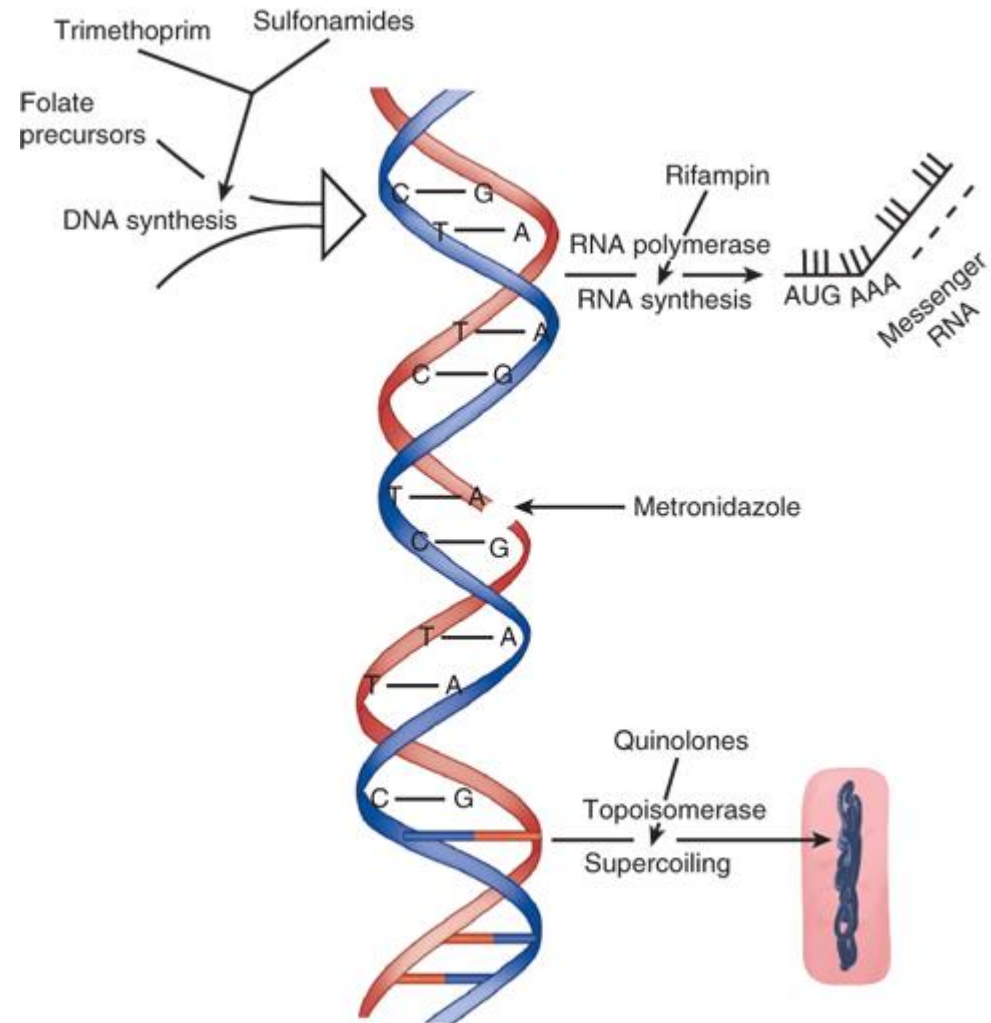
Sulfonamides
Trimethoprim

- **3. Metabolizmus-gátlók:** a baktériumok anyagcseréjét, ezen belül is a folsav-szintézist gátló antibiotikumok

Sulphonamides: inhibitors of folate synthesis



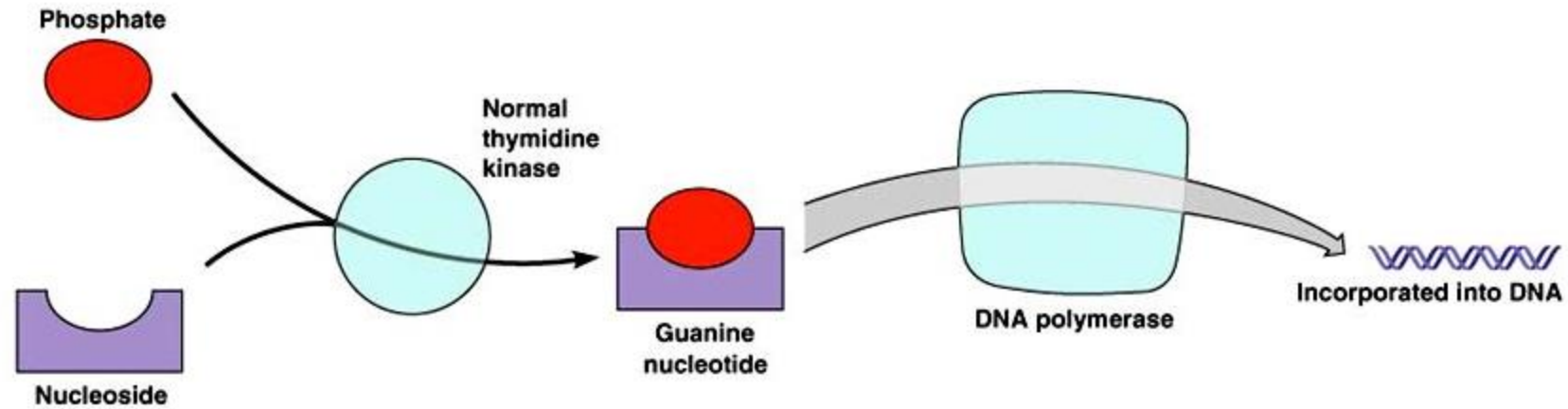
- **4. Nukleinsav-szintézis/aktivitás gátlók:**
- Kinolonok – topoizomeráz enzimekhez kötődve gátolják azok működését (a topoizomeráz enzimek végzik a DNS két láncának elválásához a szuperhélix szerkezet lazítását (az 5'-végen lévő foszfátcsoporttal egy tirozin oldalláncon keresztül kovalens kötést létesítenek), a topoizomeráz II. pedig a DNS replikáció során az utódmolekulák szétválasztását végzi.
- Rifampin: RNS szintézis gátló
- Metronidazol: a DNS-t citotoxikus metabolitokkal károsítja.



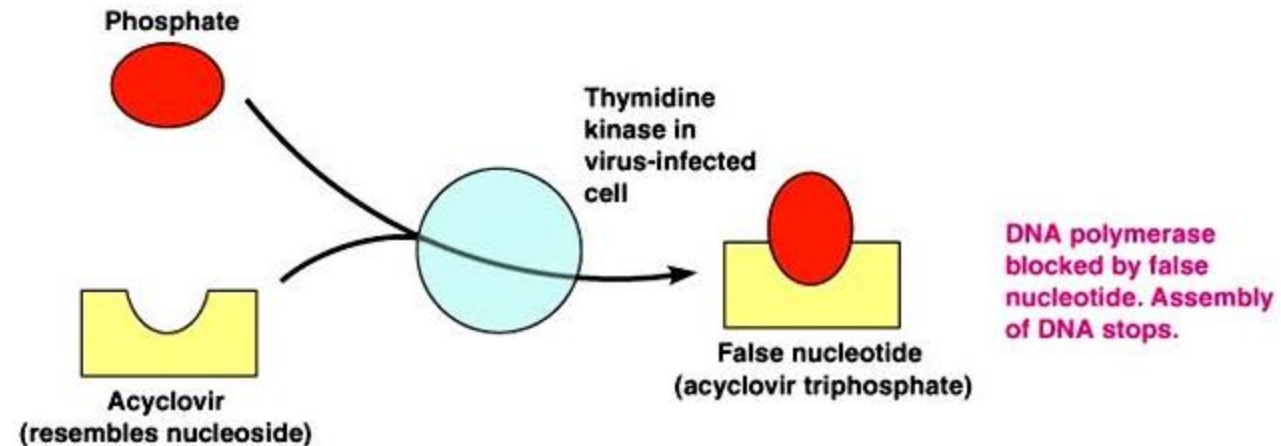
- **5. Nukleozid és nukleinsav-analógok:** vírusellenes szerek, a vírusreplikációt gátolják (Zidovudin, Acíclovir, Gancyclovir).

- A **nukleozidok glikozilaminok**, melyek nukleobázisok ribóz gyűrűkhöz való kapcsolódásukkal jönnek létre. Ide tartozik a citidin, az uridin, az adenozin, a guanozin, a timidin és az inozin.

- A nukleozidokat specifikus kinázok foszforilálhatják a sejtekben, melyek így nukleotidokká alakulnak.



(b) The enzyme thymidine kinase combines phosphates with nucleosides to form nucleotides, which are then incorporated into DNA.



(c) Acyclovir has no effect on a cell not infected by a virus, that is, with normal thymidine kinase. In a virally infected cell, the thymidine kinase is altered and converts the acyclovir (which resembles the nucleoside deoxyguanosine) into a false nucleotide—which blocks DNA synthesis by DNA polymerase.

Cell Wall (peptidoglycan synthesis)

β -lactams { Penicillins Bacitracin
 Cephalosporins Glycopeptides
 Carbapenems
 Monobactams

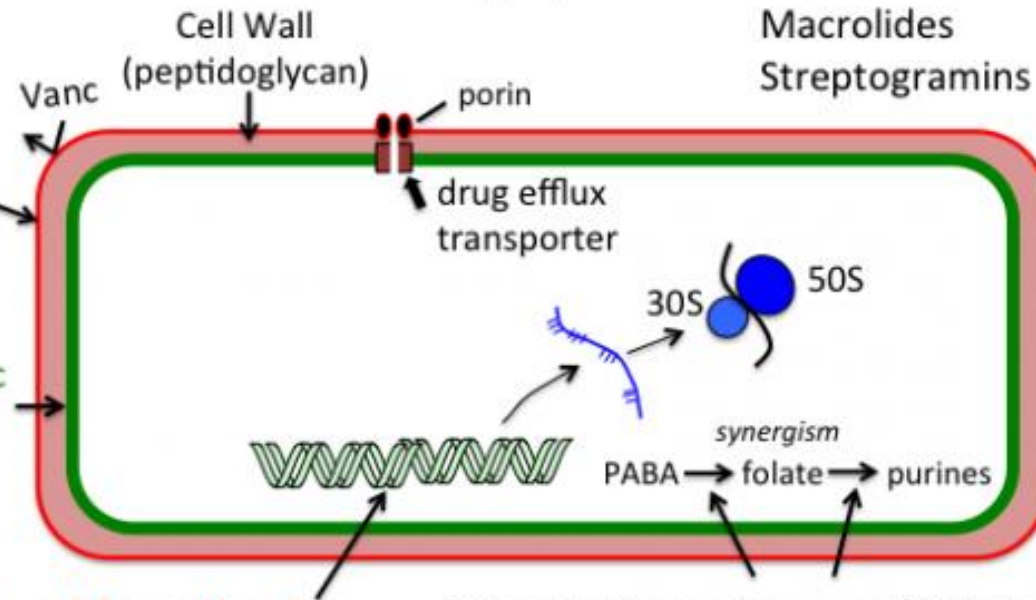
Protein synthesis

<u>30S inhibitors</u>	<u>50S inhibitors</u>
Aminoglycosides	Chloramphenicol
Tetracyclines	Clindamycin
Tigecycline	Linezolid
	Macrolides
	Streptogramins

Membrane integrity

Polymyxin B
Daptomycin

Cytoplasmic
Membrane



Nucleic acid synthesis

Fluoroquinolones
Metronidazole
Rifamycins

Metabolic pathways (folate)

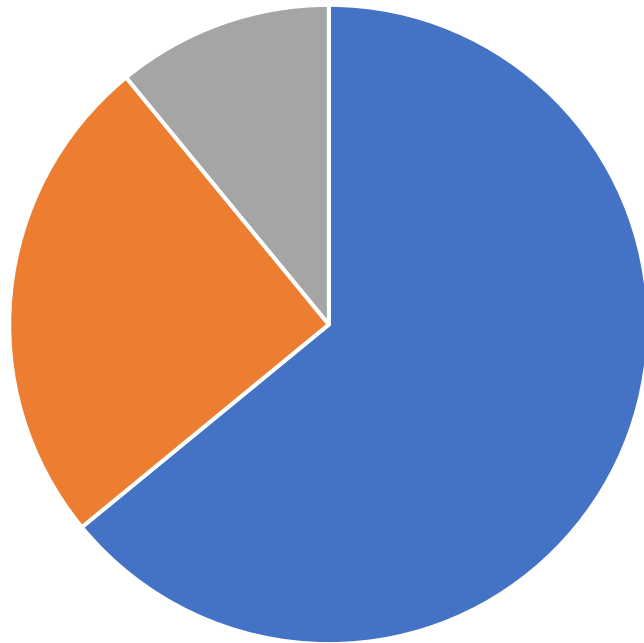
Sulfonamides
Trimethoprim

Antibiotikum felhasználás területei

- Humán gyógyászat
- Állatgyógyászat (haszonállatok és hobbiállatok)
- Állattartásban hozamfokozóként történő használat
- Növénytermesztésben történő használat

Antibiotikum használat az Európai Unióban

Antibiotikum használat az EU-ban (FEDESA, 2001)



■ Humán ■ Állatgyógyászati ■ Hozamfokozás

1831/2003/EC rendelet: 2006. január 1-től tilos az antibiotikumok hozamfokozóként történő alkalmazása.
2006. január 1. után:

gyógykezelés

metafilaxis – állománykezelés

a megbetegedett állatokkal szoros kapcsolatban lévő, klinikailag egészséges állatokat a beteg állatokkal egyidejűleg kezeljük az állatgyógyászati készítménnyel annak érdekében, hogy a klinikai tünetek kialakulásának kockázatát csökkentsük

prevenció – megelőzés (?)

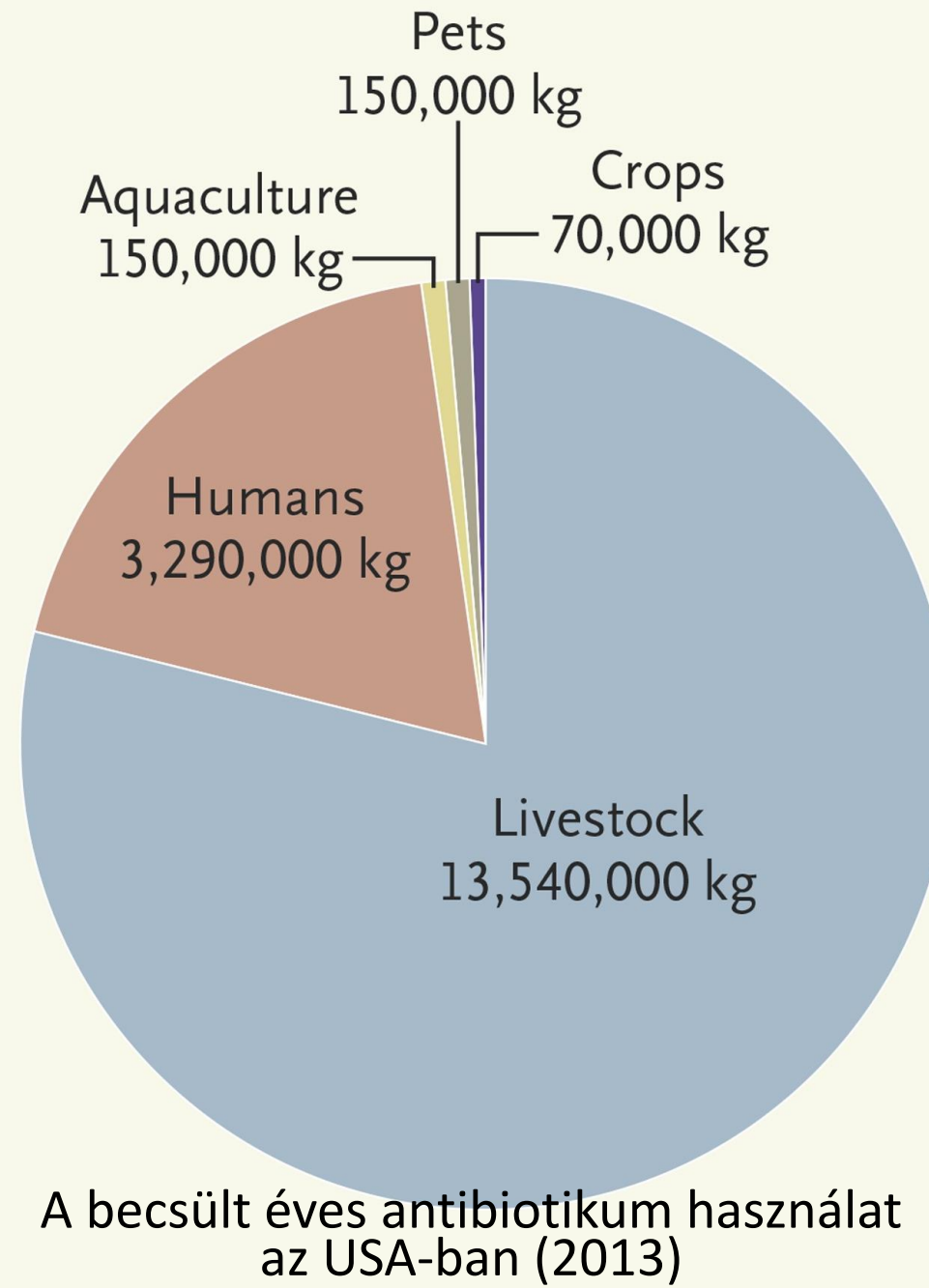
Antibiotikumok csak forgalomba hozatali engedéllyel lehetnek piacon!

Engedélyezési eljárások: nemzeti, kölcsönös elismerési eljárás (Mutual Recognition Procedure, MRP), decentralizált eljárás (Decentralised Procedure, DCP), centralizált eljárás (Centralised Procedure, CP)

A szigorú EU szabályozás nem általános – USA példa

- Az USA-ban 51 tonna antibiotikumot fogyasztanak naponta.
- Az antibiotikumok 80%-a az állattartásban és akvakultúrában kerül felhasználásra
- Tipikus felhasználási területek
 - Sertésállomány növekedésének és az emésztés hatékonyságának javítására
 - Takarmánypellethez adagolva
 - Gyümölcsfákra permetezve
 - Lazactermelő tengeri telepeken
 - A kagylók megtelepedésének gátlására tengerészetben használatos festékekhez adagolva

Hollis and Ahmed, 2013



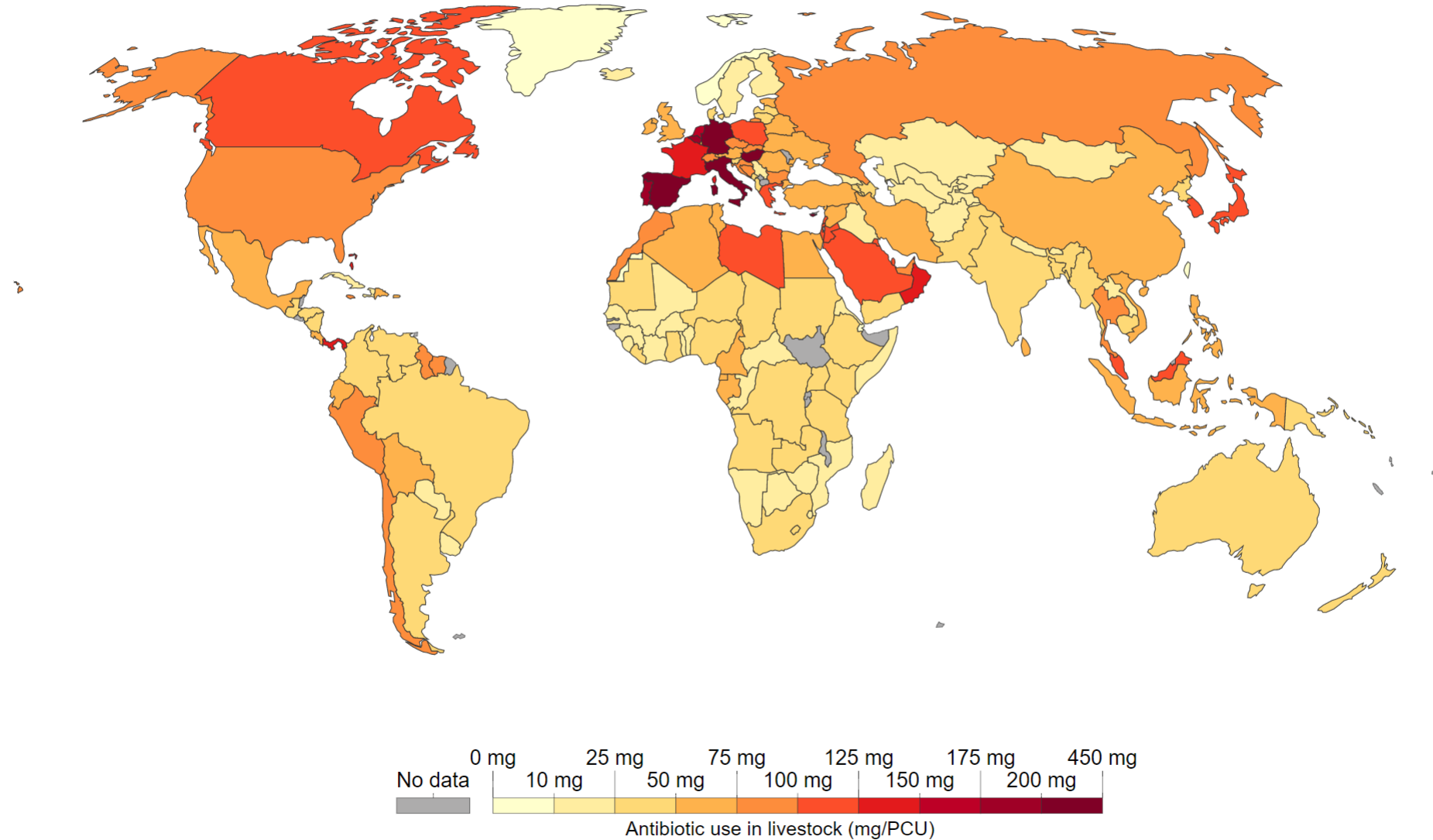


Antibiotikumok az állatgyógyászatban

- Antibiotikumokat preventív jelleggel, adalékanyagként az 1960-as évek óta használnak világszerte.
 - A gyártók és forgalmazók ígérete: nagyobb napi súlygyarapodás, jobb takarmányértékesítés, kisebb elhullás, egyenletesebb állomány → nagyobb nyereség.
 - DE: az antibiotikumok kockázati profilja eltér a többi gyógyszertől
- HASZNÁLAT → REZISZTENCIA**

Antibiotic use in livestock, 2010

Antibiotics are used in livestock for animal health and productivity, but also pose a risk for antibiotic resistance in both humans and livestock. Data is measured as the milligrams of total antibiotic use per kilogram of meat production. This is corrected for differences in livestock numbers and types, normalising to a population-corrected unit (PCU).



Germany: Antibiotic use in veterinary medicine continues to decrease

Use of 3rd and 4th generation fluoroquinolones and cephalosporins are at the lowest level since 2011.

4 September 2020

The quantity of antibiotics dispensed for use in veterinary medicine in Germany has again decreased in 2019. Compared to the previous year, it fell to 670 metric tons (-7.2%) thus reaching the lowest level since the first recording in 2011 with 1,706 metric tons. This corresponds to a decline of 60.7% during this period. This was reported by the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL), which evaluated the data. It is particularly encouraging that the quantities of fluoroquinolones and 3rd and 4th generation cephalosporins, which are particularly important for human treatment, fell to their lowest level since 2011.

Compared with the previous year, the quantity of fluoroquinolones dispensed fell by approx. 1.7 tonnes (t), and that of 3rd and 4th generation cephalosporins by 0.5 t. It can be assumed that the changes in the Veterinary Medicine Ordinance (TÄHAV) are partly responsible for this. Since March 1, 2018, the TÄHAV has stipulated that a sensitivity test for bacteria must be carried out according to standardized procedures when using 3rd and 4th generation fluoroquinolones and cephalosporins. This test allows a conclusion to be made as to whether the intended antibiotic can be effective at all.

Year	volume of IAs [t]	change [%]	volume of HIAs [t]	change [%]	volume of CIAs [t]	change [%]
2011	23.500		830.674		851.485	
2012	27.861	18.56	823.886	-0.82	767.292	-9.89
2013	28.668	2.90	703.794	-14.58	719.157	-6.27
2014	26.875	-6.26	545.143	-22.54	666.322	-7.35
2015	20.130	-25.09	349.329	-35.92	435.822	-34.59
2016	20.826	3.46	316.029	-9.53	405.403	-6.98
2017	27.831	33.62	305.607	-3.30	399.670	-1.41
2018	20.277	-27.14	298.860	-2.21	403.293	0.91
total	-3.223	-13.71	-531.814	-64.02	-448.192	-52.64

Volumes represent the quantities of active ingredient sold in the respective antimicrobial category in tons [t] within the given year. Changes expressed in percent relate to the sales volumes of the previous year.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237459.t003>

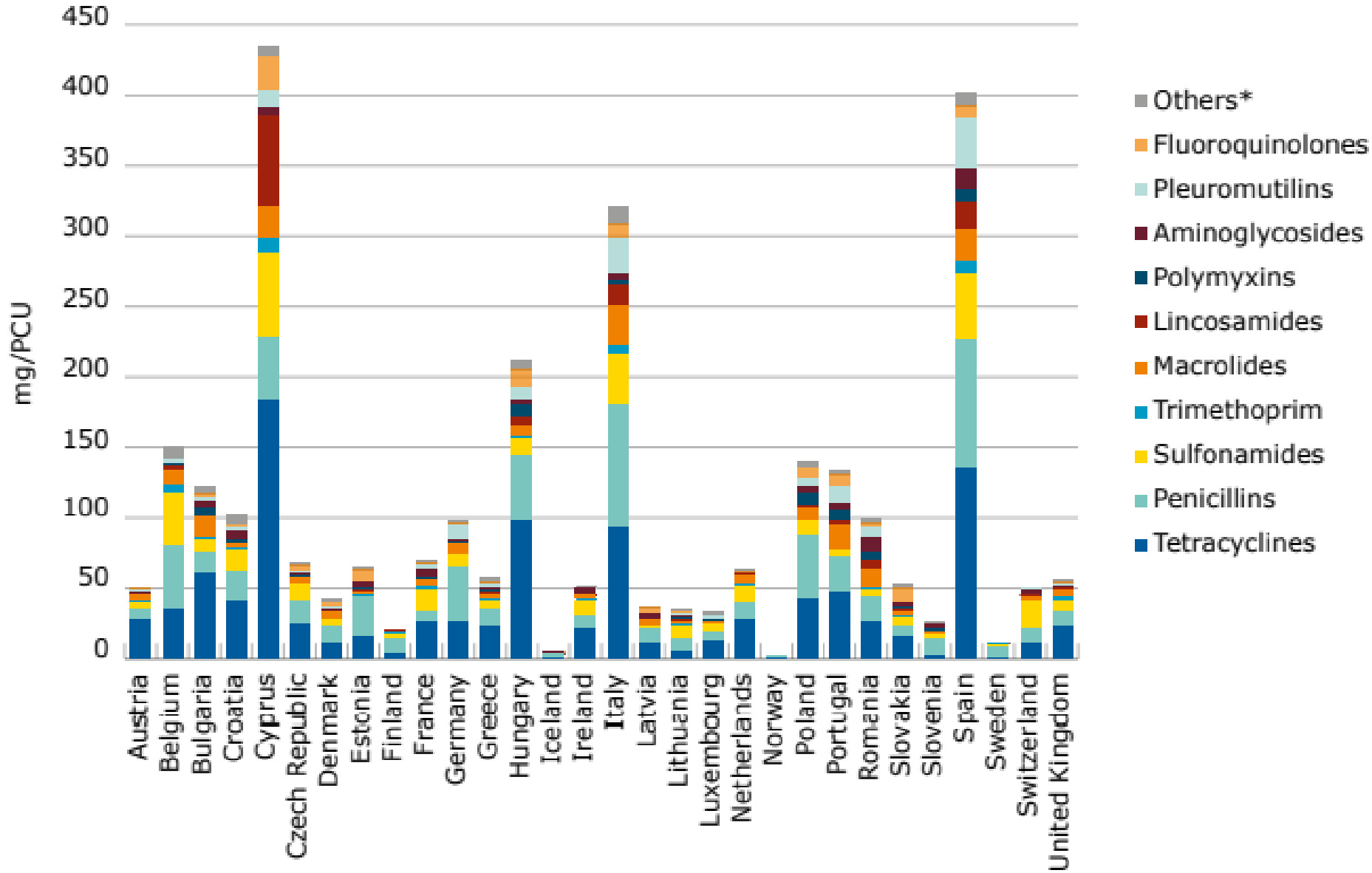
Hazai helyzet az állatgyógyászatban (Terényi M. nyomán)

- Harmonizált jogi szabályozási keret az EU-n belül az állatgyógyászati készítmények engedélyezésére, gyártására, forgalomba hozatalára, kereskedelmére és felhasználására vonatkozóan
 - 2001/82/EK irányelv → 128/2009 FVM rendelet
 - 726/2004/EK rendelet
- Részletes szabályozás az útmutatókban (Guidelines)
- Referralok - ajánlások (minden tagállamban kötelezőek a 2001/82 EK alapján)

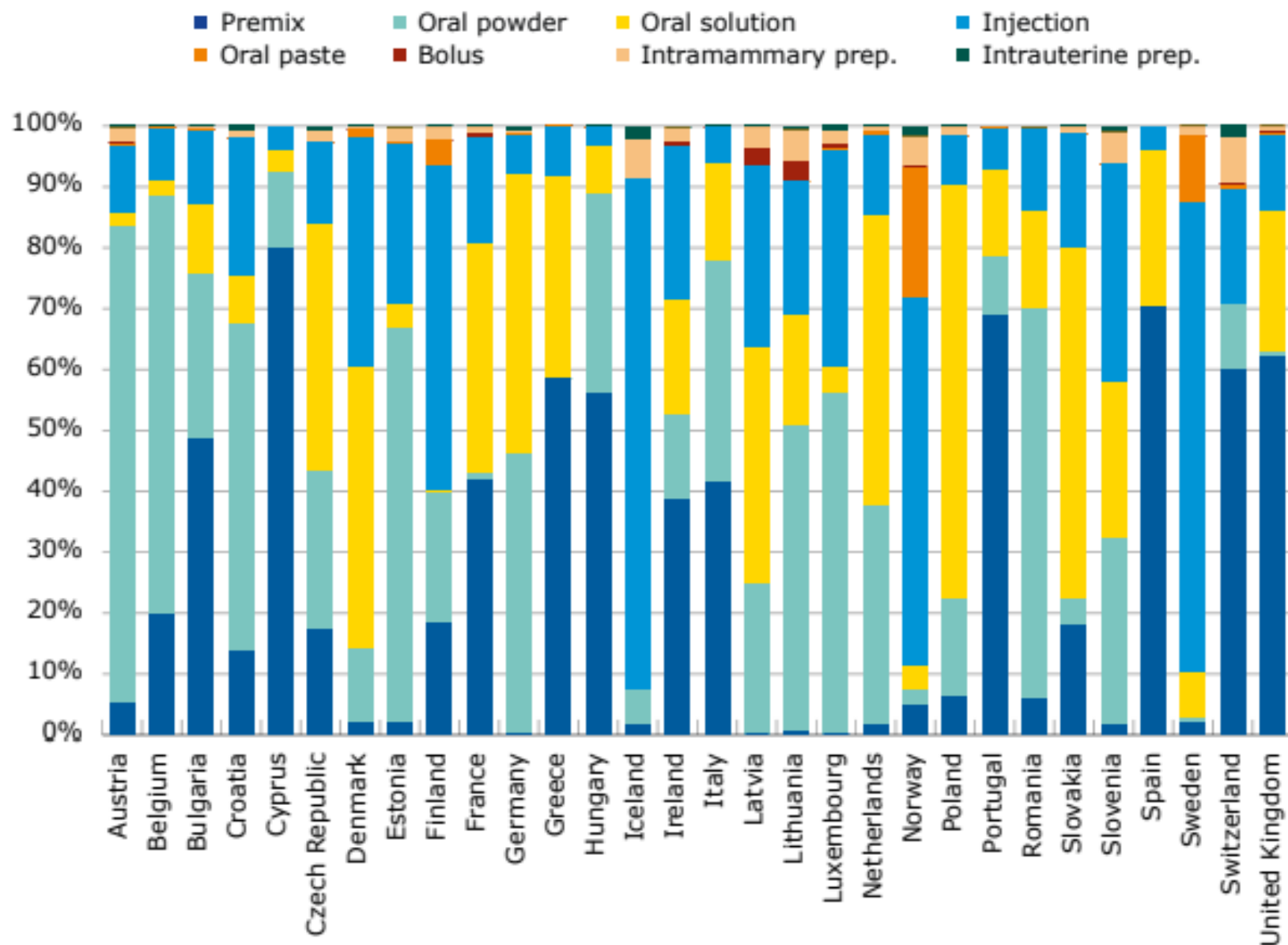
Hazai sajátosságok:

- Nagyon nagy gyógypremix fogyasztás (pedig csak receptre, max. 2 hétig adhatóak)
- Jelentős off label antibiotikum alkalmazás
- Nagy tetraciklin és fluorokinolon fogyasztás
- Kicsi 3. és 4. generációs cefalosporin és makrolid fogyasztás

Sales for food-producing species, in mg/PCU, of the various veterinary antimicrobial classes, for 30 European countries, in 2015¹



Distribution of sales of veterinary antimicrobial agents for food-producing animals, in mg per population correction unit (mg/PCU), by pharmaceutical form in 30 European countries for 2015





Halpatogének kezelésének lehetőségei

- A bakteriális megbetegedések halgazdasági kezelésére az antibiotikum terápia a leggyakoribb, melyet kezelnek
 - Antibiotikumot tartalmazó takarmány etetésével
 - Kivételes esetben az élettérbe (tó) juttatva, vagy
 - Intramuscularis injekcióval (Cabello, 2006).
- A profilaktikus (megelőző) antibiotikum használat gyakorlatát a 90-es évektől sikerült visszaszorítani és szintén tiltás alá került a humán gyógyászatban első választásba eső készítmények (pl. kinolonok) használata az akvakultúrákban.
- Hátrányai ennek a módszernek, hogy kevésbé hatékonyak (a beteg hal jellemzően nem, vagy alig táplálkozik), költségesek és fokozzák a környezeti antibiotikum rezisztencia kialakulásának esélyét.

Állati eredetű élelmiszerekben előforduló maximális maradékanyag határértékek 37/2010/EU rendelet

Florfenikol	A florfenikol és florfenikol-aminként mért metabolitjainak az összege	Szarvasmarha-, juh- és kecskefélék	200 µg/kg 3 000 µg/kg 300 µg/kg	Izom Máj Vese	Nem használható emberi fogyasztásra szánt tejet termelő állatoknál. Nem használható emberi fogyasztásra szánt tojást termelő állatoknál.	Fertőzések elleni hatóanyagok/ Antibiotikumok
		Sertésfélék	300 µg/kg 500 µg/kg 2 000 µg/kg 500 µg/kg	Izom Bőr és zsír Máj Vese		
		Baromfi	100 µg/kg 200 µg/kg 2 500 µg/kg 750 µg/kg	Izom Bőr és zsír Máj Vese		
		Uzonyos halak	1 000 µg/kg	Természetes arányban jelen lévő izom és bőr.		
		Élelmiszer-előállítás céljából tartott valamennyi egyéb faj	100 µg/kg 200 µg/kg 2 000 µg/kg 300 µg/kg	Izom Zsír Máj Vese		

Állati eredetű élelmiszerekben előforduló maximális maradékanyag határértékek 37/2010/EU rendelet

Ampicillin	Ampicillin	Élelmiszer-előállítás céljából tartott valamennyi faj	50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 50 µg/kg 4 µg/kg	Izom Zsír Máj Vese Tej	<p>Uszonyos halaknál az izomra vonatkozó maximális maradékanyag-határérték „természetes arányban jelen levő izomra és bőrre” értendő.</p> <p>A zsírra, májra és vesére vonatkozó maximális maradékanyag-határértékek nem alkalmazandók az uszonyos halakra.</p> <p>Sertésfélék és baromfi esetében a zsírra vonatkozó maximális maradékanyag-határérték „természetes arányban jelen levő bőrre és zsírra” értendő.</p> <p>Nem alkalmazható emberi fogyasztásra szánt tojást/ikrát termelő állatoknál.</p>	Fertőzések elleni hatóanyagok/ Antibiotikumok
------------	------------	---	---	------------------------------------	---	--

Állati eredetű élelmiszerekben előforduló maximális maradékanyag határértékek 37/2010/EU rendelet

Oxitetraciklin	Az anyamolekula és 4-epimerének az összege	Élelmiszer-előállítás céljából tartott valamennyi faj	100 µg/kg 300 µg/kg 600 µg/kg 100 µg/kg 200 µg/kg	Izom Máj Vese Tej Tojás/ikra	Uszonyos halaknál az izomra vonatkozó maximális maradékanyag-határérték „természetes arányban jelen levő izomra és bőrre” értendő. A zsírra, májra és vesére vonatkozó maximális maradékanyag-határértékek nem alkalmazandók az uszonyos halakra.	Fertőzések elleni hatóanyagok/ Antibiotikumok
----------------	--	---	---	--	--	--

Élelmiszer-előállítás céljából tartott valamennyi egyéb faj	100 µg/kg 200 µg/kg 2 000 µg/kg 300 µg/kg	Izom Zsír Máj Vese
---	--	-----------------------------

Antibiotikumok a környezetben

- Az antibiotikumok jelentős része változatlan formában ürül ki az emberi szervezetből (pl. Amoxicillin: 80-90%-ban).
- Számos antibiotikum perzisztens, konjugátumaik a természetben visszaalakulhatnak anyavegyületükké
- A szennyvíztisztítók csak 60-90% hatékonysággal eliminálják ezeket a komponenseket.
- Az évente gyártott 100-200.000 tonna antibiotikum jelentős része megjelenik a természetben
- Különböző antibiotikumokat gyakran találtak szennyvizekben egészen 30 µg/L koncentrációig



Antibiotikumok a környezetben

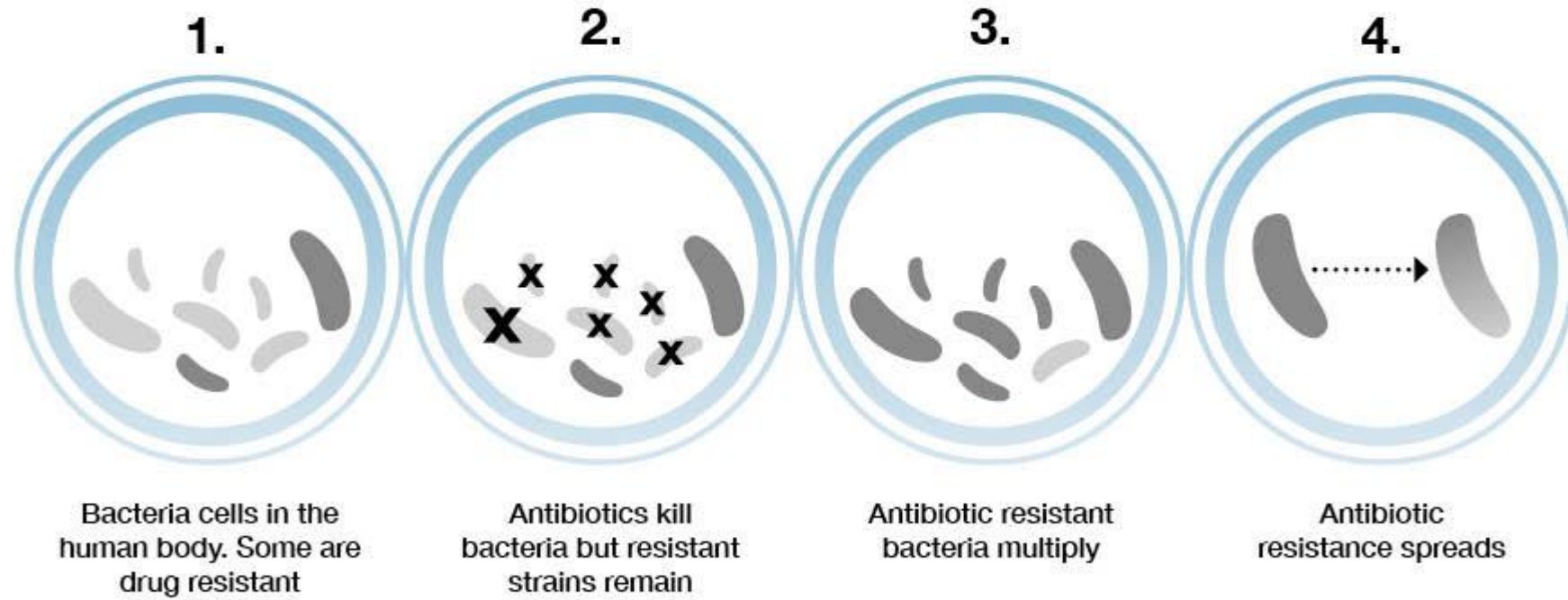
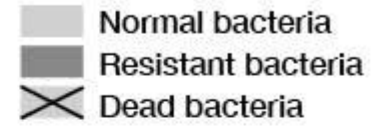
- A környezet antibiotikum-terheléshez az állattartásban felhasznált, nagy mennyiségű antibiotikum is hozzájárul (AL-AHMAD et al., 1999), mely jelentős arányban megjelenhet az állattartásból származó trágyában (TERNES, 1998).
- Tudományos kísérletek alapján a komposztálás alkalmas lehet egyes antibiotikum hatóanyagok akár 90%-os degradációjára, ám ennek hatékonysága nagymértékben függ az adott készítmény kémiai szerkezetétől.
- Több esetben nem tapasztaltak mérhető koncentráció-csökkenést (DOLLIVER ET AL., 2008).

Antibiotikum rezisztencia



- A **bakteriális rezisztencia** valójában nem más, mint a mikroorganizmusok populációiban bekövetkező olyan változás, amit a változó környezeti viszonyokhoz való "alkalmazkodás" kényszere indukál.
- Az antibiotikumok alkalmazása valójában csak szelektál: elpusztítva a gyengét, teret kínál a baktériumpopulációban jelenlevő rezisztens egyedek szaporodásához.
- Az antibiotikum-rezisztencia terjedése, fokozódása így az antimikrobiális szerek egyik mellékhatásának is tekinthető.

How antibiotic resistance occurs



Antibiotikum rezisztencia

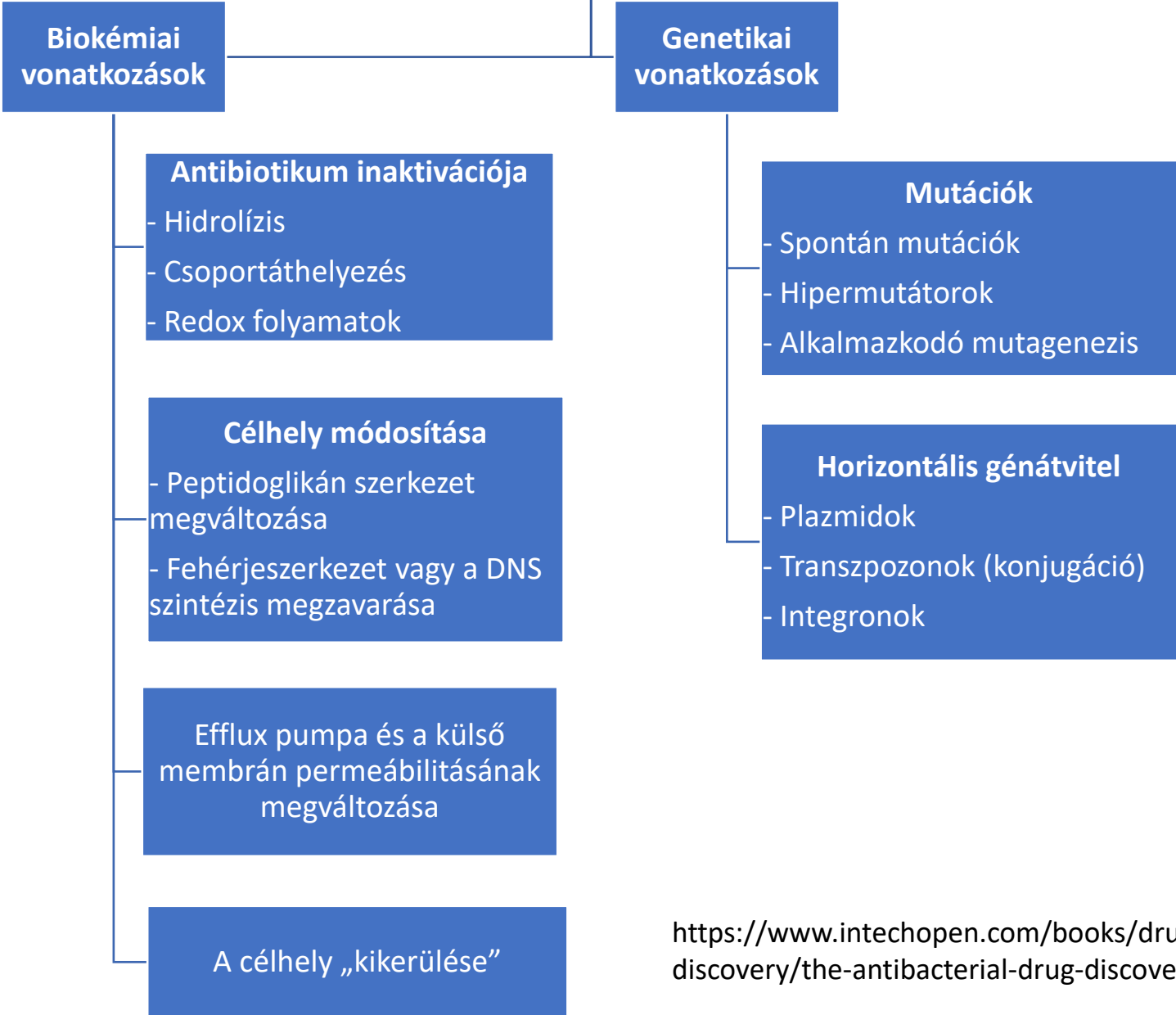


- Az az észlelés, hogy a baktériumok ellenállóképesek tudnak lenni az antibiotikumokkal szemben, gyakorlatilag egyidős az antimikrobiális terápiával.
- Már *Fleming* maga is észlelt penicillinre rezisztens *Staphylococcus aureus* törzseket.
- A versenyfutás a gyógyszerfejlesztés és a baktériumok között azóta is tart és feltehetően még sokáig folytatódik, miközben hol az antibiotikumok, hol a baktériumok jutnak előnyhöz (LUDWIG, 2001).

A baktériumok legismertebb rezisztencia mechanizmusai

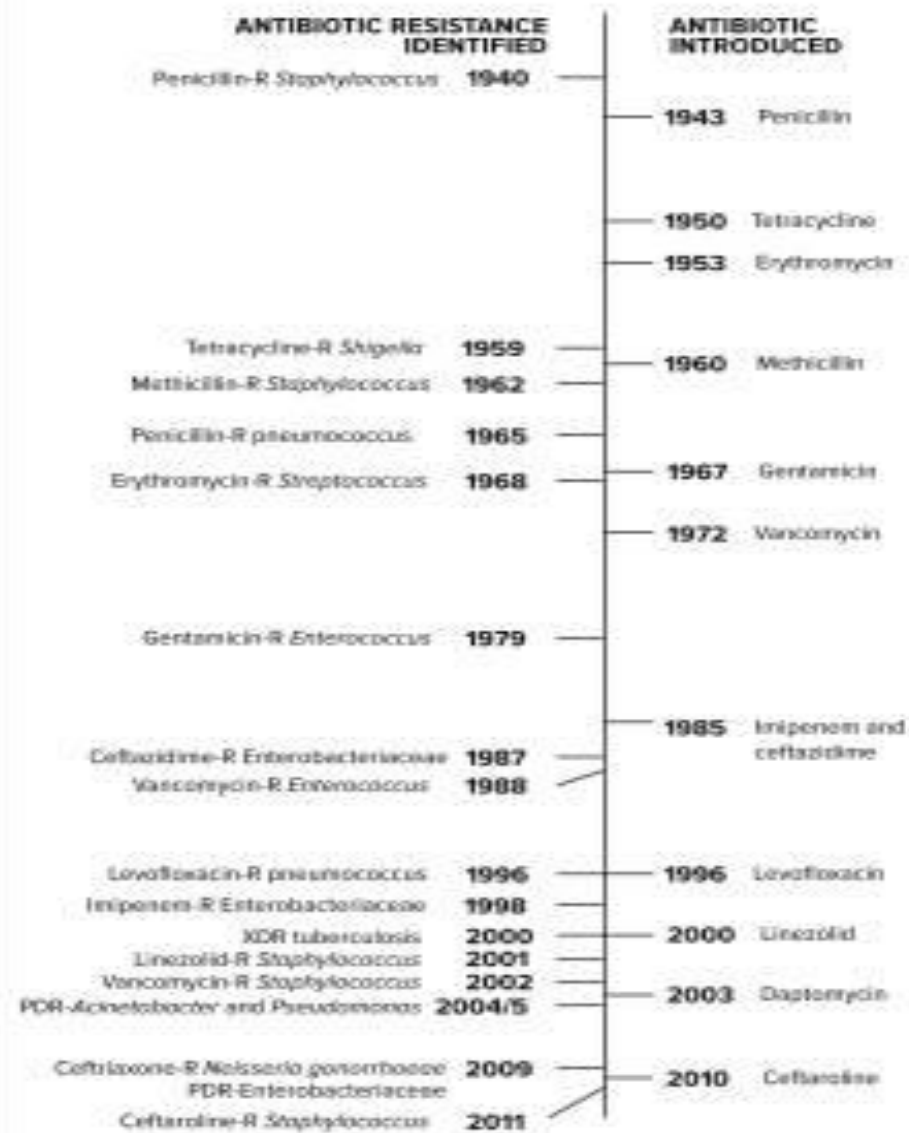
- **Természetes rezisztenciáról** beszélünk akkor, ha egy baktérium genetikailag determinált, maradandó módon nem érzékeny egy antibiotikumra (pl. a Gram-negatív baktériumok a vancomycin-re);
- **Primer rezisztencia**, ha adott speciesen belül egyes törzsek érzékenysége eltérő (pl. *E. coli* törzsek változó érzékenysége a tetracyclin-nel szemben);
- **Másodlagos rezisztencia** esetében az ellenállóképesség létrejöhet a baktériumok riboszómájában, valamint anyagcsere-folyamataikat irányító és végrehajtó fehérjeiben bekövetkező mutáció útján ($1:10^6$ és $1:10^{13}$ gyakorisággal rezisztens mutáns keletkezik);

Az antibiotikum rezisztencia biológiája



<https://www.intechopen.com/books/drug-discovery/the-antibacterial-drug-discovery>

Figure 1 Developing Antibiotic Resistance: A Timeline of Key Events^a



PDR = pan-drug-resistant; R = resistant; XDR = extensively drug-resistant

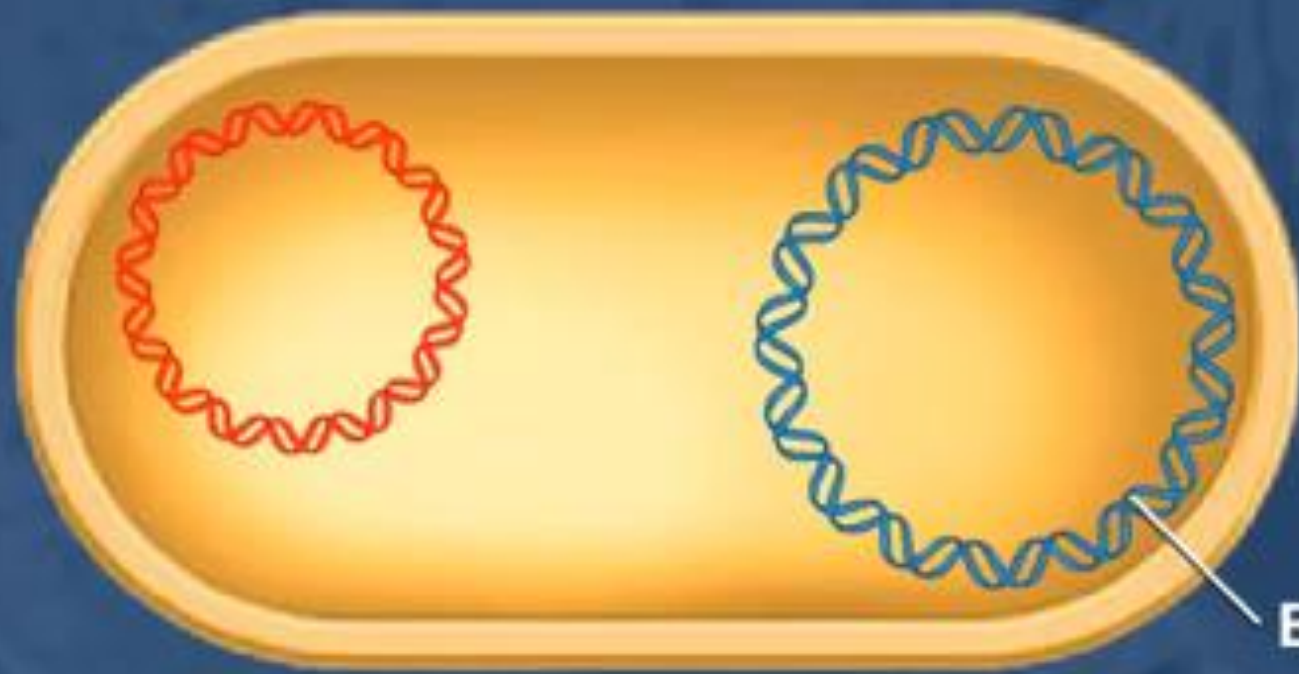
Dates are based upon early reports of resistance in the literature. In the case of pan-drug-resistant *Acinetobacter* and *Pseudomonas*, the date is based upon reports of health care transmission or outbreaks. Note: penicillin was in limited use prior to widespread population usage in 1943.

- **Szerzett rezisztencia** esetén a baktériumtörzsek más egyedben már működő rezisztencia mechanizmust kódoló gén megszerzése következtében (horizontális génátvitel) válnak rezisztenssé az antibiotikumokkal szemben. Szerzett rezisztencia esetén többféle védekezési mechanizmusról beszélhetünk:
 - **Enzimtermelésen alapuló rezisztencia:** Egy baktériumpopuláció képessé válik olyan enzim termelésére, amely egy vagy több antibiotikum szerkezetét megváltoztatja, így hatástalanná teszi, inaktiválja (pl. béta-laktamázok). Lehet konstitutív, azaz permanensen termelődő enzimeknek köszönhető, és indukálható, amikor az enzim valamely szubsztrátja szabadítja fel az inaktiváló enzim termelését a gátlás alól (BARCS, 2001).
 - **Célstruktúra megváltozása:** Az antibiotikumok kötődésére alkalmas hely megváltoztatásával a gyógyszer affinitása, kötődésének erőssége jelentősen csökken, hatása gyengül, vagy akár teljesen el is veszhet. Ilyen szerkezeti változást okozhat akár egyetlen aminosav kicserélődése a célstruktúrában.
 - **Permeabilitás megváltoztatása:** A baktériumok az antibiotikumok támadáspontjában megváltoztatják sejtfa-szerkezetüket úgy, hogy eredeti feladatukat képesek ellátni, de az antibiotikumok nem tudnak kapcsolódni hozzájuk, hatóanyaguk nem képes a sejtbe jutni.
 - **Efflux-mechanizmus:** A baktériumsejt kipumpálja az antibakteriális szert, így a sejten belül nem jön létre a hatáshoz szükséges antibiotikum-koncentráció.

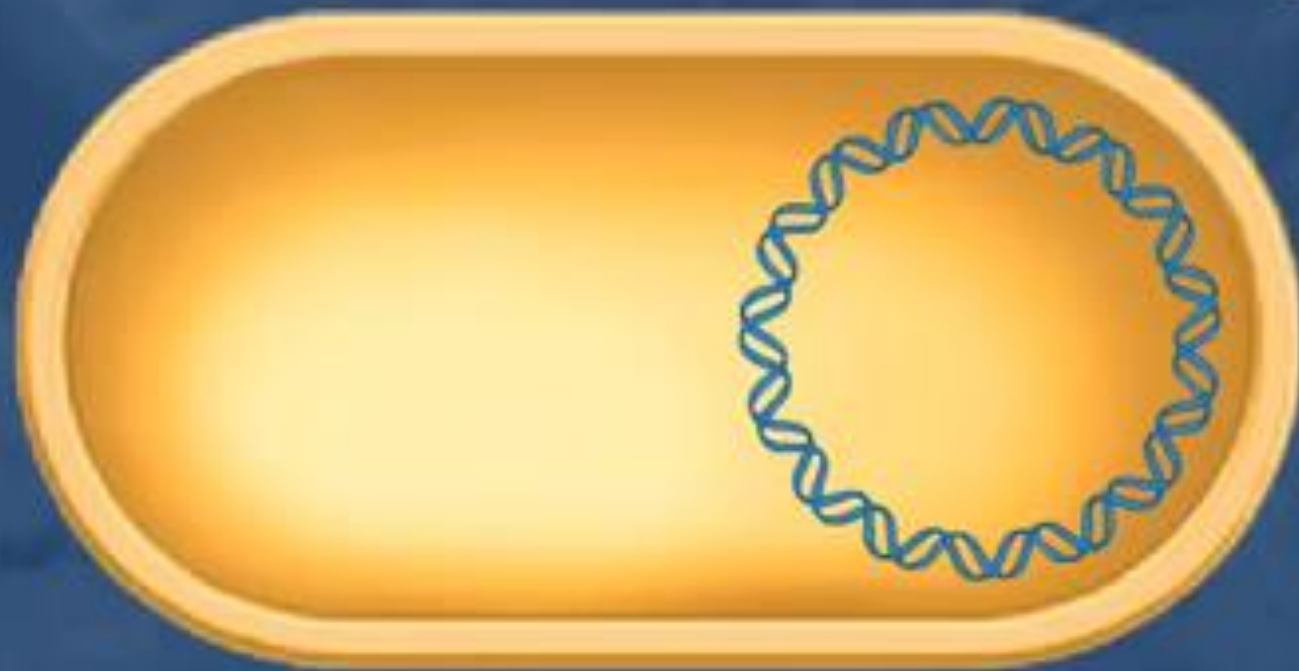
Plazmidok

- Kettős szálú cirkuláris DNS molekulák, nem eszenciálisak
- Önálló replikáció, de a gazdaszervet fehérjéire, enzimeire szüksége van
- 1-200 kb (legkisebb 874 bp - hipertermofil mikroorganizmusból), léteznek megaplazmidok (500- kb)
- Lineáris plazmidok is léteznek, pl. Streptomycesekben
- Alacsony v. magas kópiaszám
- Ismertebb „katabolikus plazmidok” pseudomonasokban:
TOL (pWWO), NAH, SAL, CAM, ...

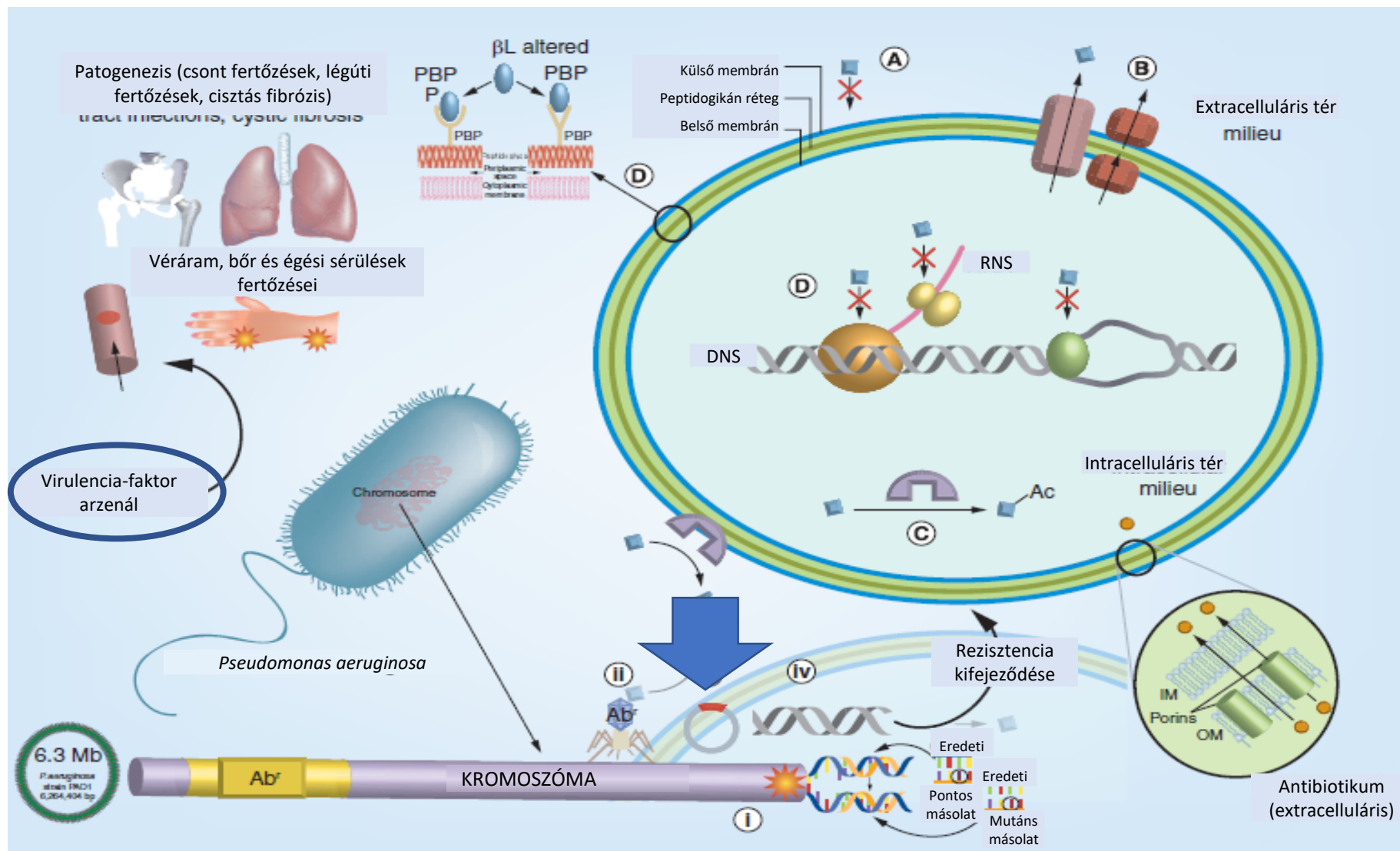




**Bacterial
chromosome**



A *Pseudomonas aeruginosa* virulenciája és antibiotikum-rezisztenciája



Virulencia faktorok: pilus, flagellum, alginát, biofilm, proteázok, I-IV. típusú szekréciós rendszer

Antibiotikum-rezisztencia mechanizmusok: Mutáció (I); Transzdukció (II); Konjugáció (III); Transzformáció (IV)
Külső membrán impermeabilitás (A); Aktív efflux pumpa (B); Hatóanyagot inaktíváló enzimek (C); Célstruktúra megváltoztatása (D)

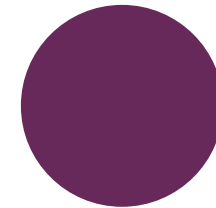
Antibiotikum rezisztencia mechanizmus	Rezisztencia gén		Antibiotikum
	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
Antibiotikumot inaktiváló enzim termelése	AmpC		Cefalosporin
	CTX-M1		Cefalsporin
	blaVIM		Carbapenem
	blaIMP		
	blaOXA-51		Carbapenem
	arr-2		Rifampicin
Sejtfal permeabilitásának megváltozása (pl.: porin fehérje termelés)	OmpA	OprD	Multirezisztencia
Efflux pumpa túlműködés	TetA		Tetraciklin
	AdeA	MexA	Multirezisztencia
Megkerülő metabolikus út kialakulása a sejtfal antibiotikum-kötő helyein	armA		Aminoglikozid
	qnr	qnrS	Fluorokinolon

- **Mutációs rezisztencia:** a *P. aeruginosa* esetében Carbapenem-rezisztenciát eredményez az az impermeabilitást befolyásoló mutáció, melynek hatására a sejtek elveszítik azt a szűk porincsatornát (oprD), amely a Carbapenem számára korábban átjárható volt.

- A rezisztenssé válásnak biológiai ára van: a rezisztens törzsek gyakran kevésbé életképesek (ANDERSON, 1999) néha kevésbé virulensek (ARRUDA ET AL., 1999).



Az antibiotikum rezisztencia
„ára”



Antibiotikum rezisztencia értékelése

- **Antibiotikum-rezisztencia profil:** azon vizsgált szerek felsorolása, melyekre az adott törzs rezisztens
- A rezisztencia számszerű értékelése: a **Minimális Gátló Koncentráció (MIC – Minimal Inhibitory Concentration)** értékek megállapítása.
- MIC: az a standard körülmények között, in vitro meghatározott minimális antibiotikum koncentráció, amivel a vizsgált baktérium törzs meghatározott mennyiségének szaporodását gátolni lehet.
- A hatékony antibiotikum terápia alapfeltétele, hogy a terápia során, az infekció helyén az adott antibiotikum koncentrációja meghaladja a baktérium MIC értékét.
- **Farmakokinetika:** a gyógyszerek szervezetben belüli felszívódásának, eloszlásának, kötődésének, metabolizmusának és kiürülésének teoretikus összefüggéseivel foglalkozó tudomány.

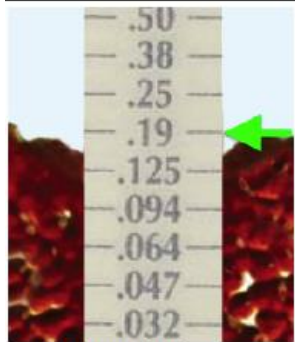


Antibiotikum rezisztencia vizsgálatok MIC (minimal inhibitory concentration) értékek megállapítására

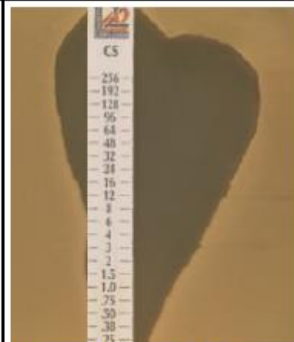
Szabványosított módszerek és értékelő táblázatok (NCCLS, DIN, ICS, ECDC)

Technical and reading guide a vizuális értékeléshez

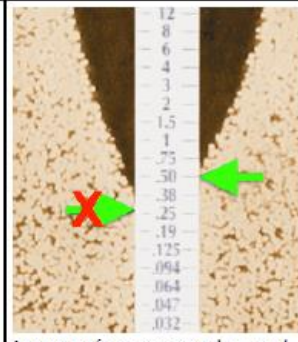
Technical and handling



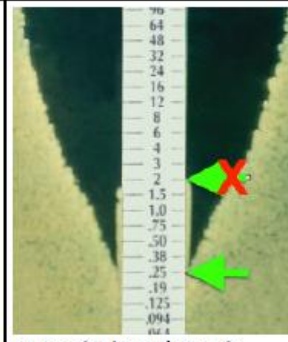
Read upper values between markings.



Wet surface, distorted ellipse, repeat the test.



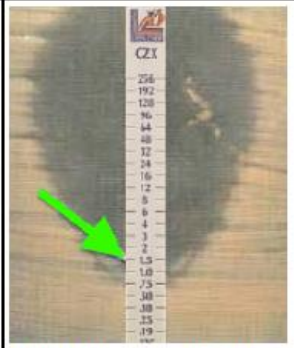
In case of uneven results, read the upper value. Repeat the test if the discrepancy is >1 dilution.



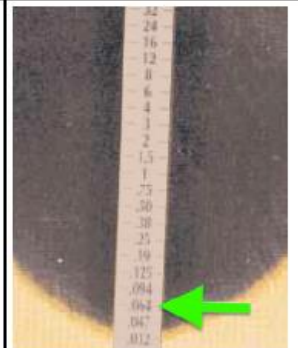
Ignore the line of growth alongside the strip.



Read where isolated resistant colonies are completely inhibited.



Partial regrowth at the edge zone. Read the MIC at complete inhibition.



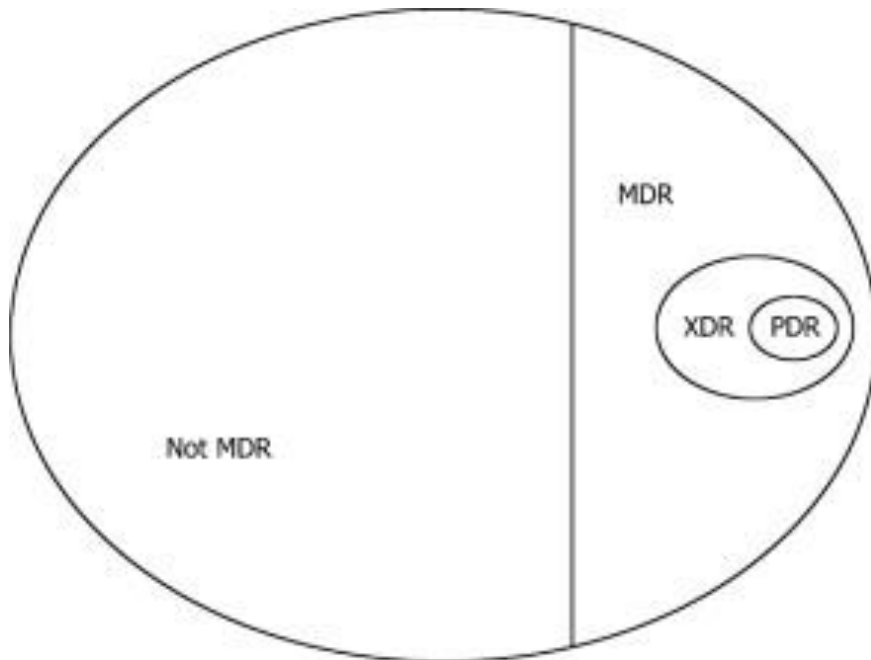
Hazy edge zone. Read at complete inhibition.

Pseudomonas spp.

Cephalosporins	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Cefaclor	-	-		-	-
Cefadroxil	-	-		-	-
Cefalexin	-	-		-	-
Cefazolin	-	-		-	-
Cefepime ¹	8	8	30	19	19
Ceftixime	-	-		-	-
Cefotaxime	-	-		-	-
Cefoxitin	NA	NA		NA	NA
Cefpodoxime	-	-		-	-
Ceftaroline	-	-		-	-
Ceftazidime ²	8	8	10	17	17
Ceftazidime-avibactam, <i>P. aeruginosa</i>	8 ³	8 ³	10-4	17	17
Ceftibuten	-	-		-	-
Ceftolozane	IE	IE		IE	IE
Ceftolozane-tazobactam, <i>P. aeruginosa</i>	4 ⁴	4 ⁴	30-10	IP	IP
Ceftriaxone	-	-		-	-
Cefuroxime IV	-	-		-	-
Cefuroxime oral	-	-		-	-

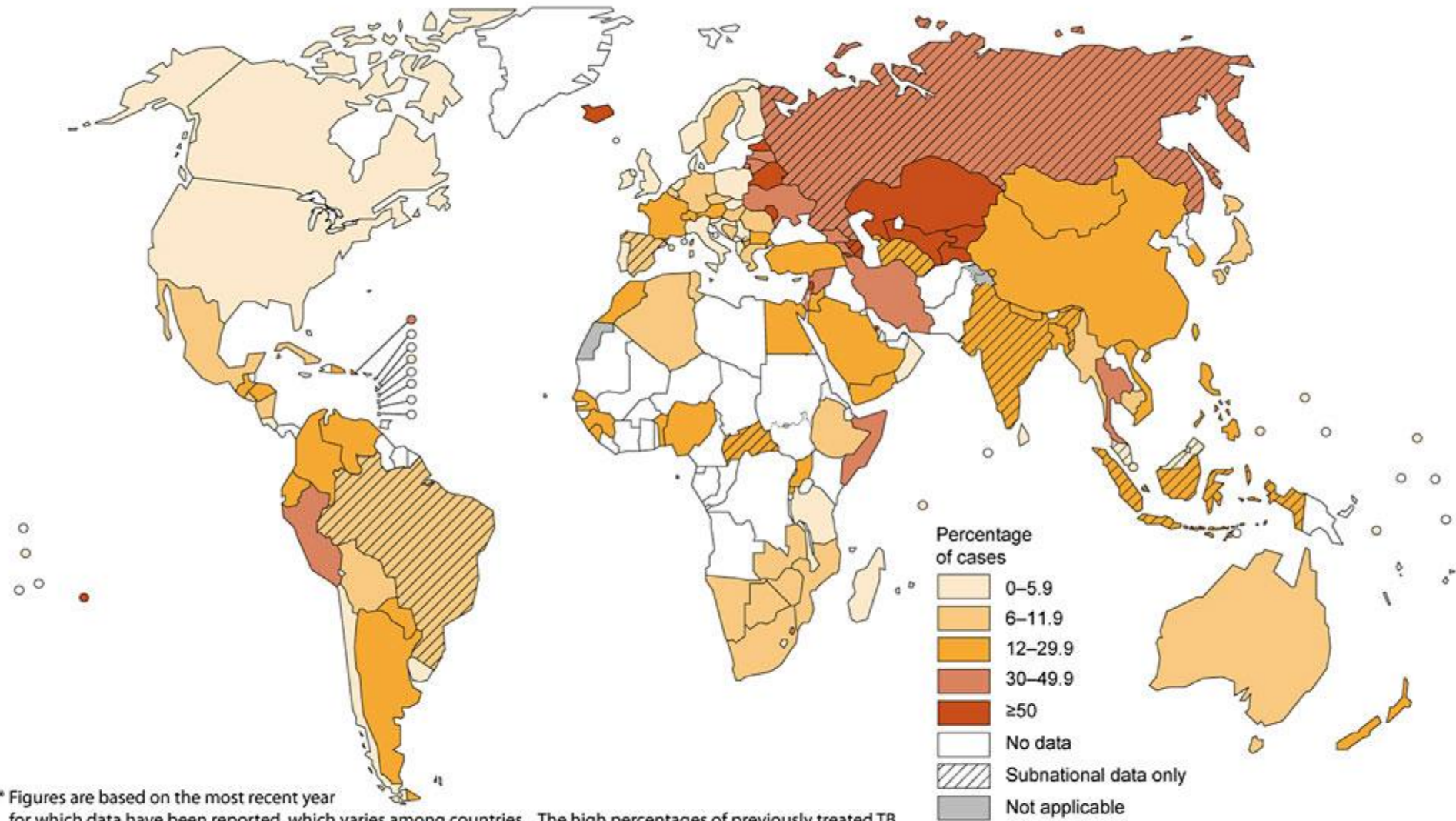
Többszörös antibiotikum rezisztencia

Definíciók multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) and pandrug-resistant (PDR) baktériumokhoz



Baktérium	MDR	XDR	PDR
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	Az izolátum nem érzékeny legalább egy hatóanyagra ≥ 3 antimikrobiális hatóanyagcsoportból	Az izolátum nem érzékeny legalább egy hatóanyagra az vizsgált hatóanyagcsoportok közül (1, vagy két hatóanyagcsoportot kivéve)	Nem érzékeny egyetlen vizsgált hatóanyagra nézve sem.

Percentage of previously treated TB cases with multidrug-resistant tuberculosis*



* Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries. The high percentages of previously treated TB cases with MDR-TB in Bahrain, Bonaire – Saint Eustatius and Saba, Cook Islands, Iceland, Sao Tome and Principe, and Lebanon refer to only a small number of notified cases (< 10).

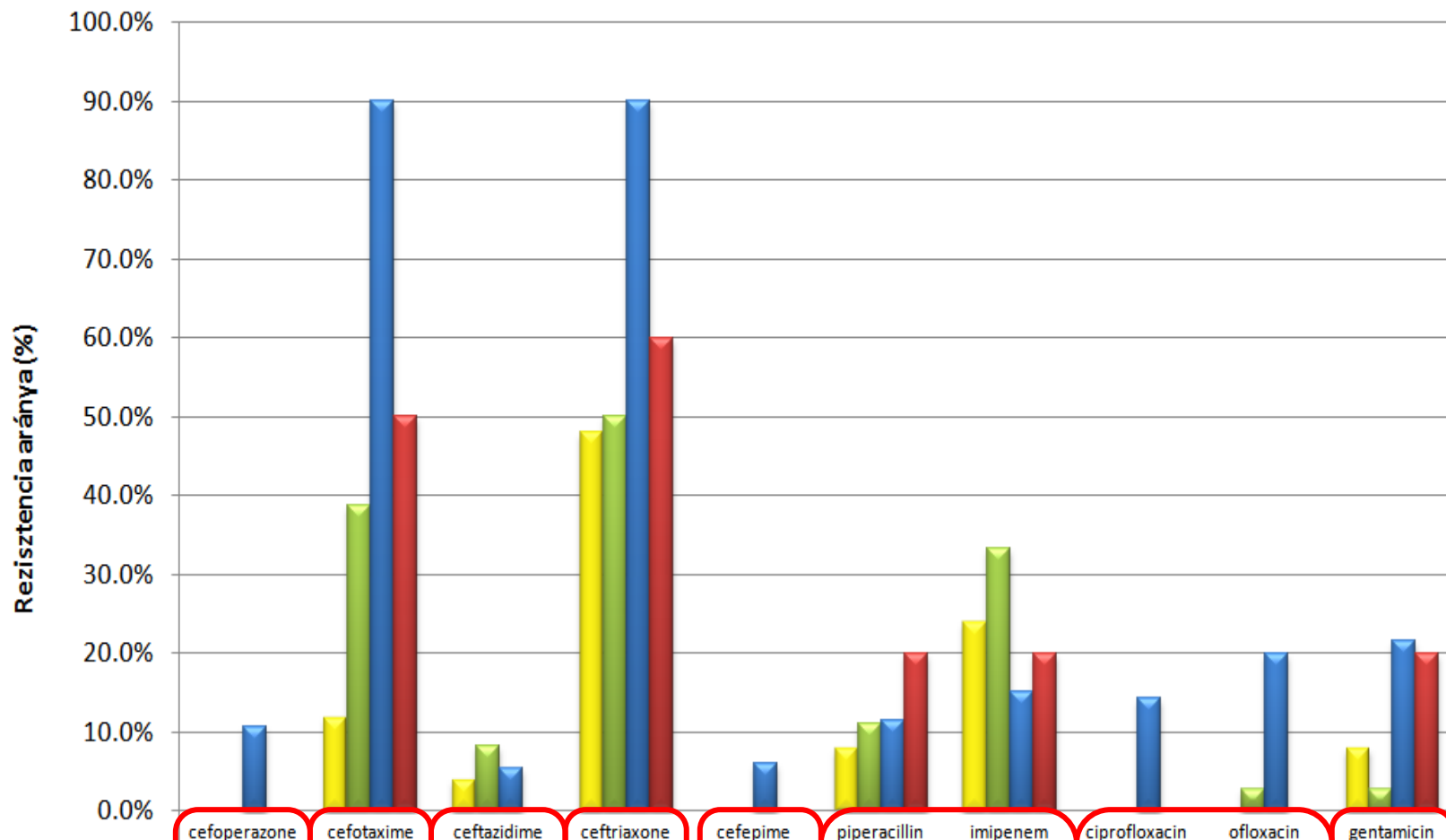
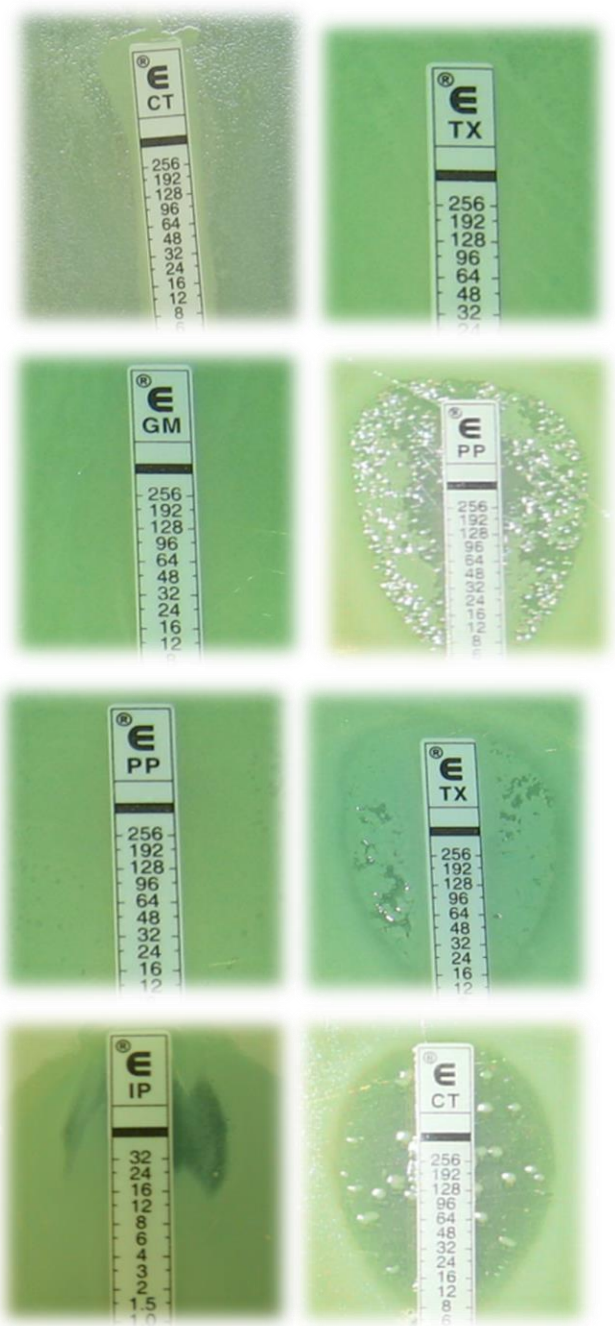
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: *Global Tuberculosis Report 2013*. WHO, 2013.

© WHO 2013. All rights reserved.



A rezisztens *P. aeruginosa* törzsek aránya klinikai (2004; 2005-2007) és környezeti (2002-2007) viszonyok között



Antibiotikum	Komposzt (Kaszab et al., 2010b)	Környezeti 2002-2007 (Kaszab et al., 2010a)	Klinikai 2005-2007 (www.oek.hu)	Klinikai 2004 (Kaszab et al., 2010a)
cefoperazone	0.0%	0.0%	10.6%	0.0%
cefotaxime	12.0%	38.8%	90.0%	50.0%
ceftazidime	4.0%	8.3%	5.4%	0.0%
ceftriaxone	48.00%	50.0%	90.0%	60.0%
cefepime	0.0%	0.0%	6.1%	0.0%
piperacillin	8.0%	11.1%	11.5%	20.0%
imipenem	24.0%	33.3%	15.0%	20.0%
ciprofloxacin	0.0%	0.0%	14.2%	0.0%
ofloxacin	0	2.7%	20.0%	0.0%
gentamicin	8.0%	2.7%	21.5%	20.0%

Antibiotikum rezisztencia mechanizmusának vizsgálata kombinált E-teszttel

- A tesztcsík ellentétes oldalán az adott készítmény széles spektrumú béta-laktamáz, ill. metallo béta-laktamáz inhibítorral kombinálva került impregnálásra, mely ESBL esetében klavulánsav, MBL esetében etiléndiamin-tetraecetsav.
- Béta-laktamáz termelése esetén tehát a tesztcsík két végén tapasztalható MIC értékek tekintetében eltérést kell, hogy tapasztaljunk.



Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) kiterjedése globális és földrajzilag nem izolálható jelenség, mely alapvető és hosszú távú veszélyt jelent a humán egészségre, a fenntartható élelmiszertermelésre és a fenntartható fejlődésre nézve”. (U.N. Secretary-General, 2016)

A probléma-baktériumok monitorozására klinikai és környezeti viszonyok között egyaránt kiemelt figyelmet kell fordítani.



„Egy egészség” megközelítés

- Az antibiotikum rezisztencia problémája csak akkor orvosolható, ha egyidejűleg figyelmet fordítunk a humán-egészségügy, az állategészségügy és a környezetegészségügy területeire.



Non hospital compartment:

community patients, food and wild animals and environment

Antimicrobial
resistance
genes

Resistant
bacteria

Antimicrobial use in the community
patients and in food animals
Antimicrobials in the environment

Hospital compartment

Antimicrobial
resistance
genes

Resistant
bacteria

Antimicrobial use in the hospitals



WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae^{*}, carbapenem-resistant, 3rd generation
cephalosporin-resistant

Antibiotikum rezisztencia a környezetben

- Az Európai Közösség által kiadott beszámoló szerint az antimikrobiális rezisztencia a környezetben is széles körben elterjedt.
- A rezisztens baktériumok izolálhatóak szárazföldi és tengerparti vizekből, valamint a talajból és növényekből.
- Az 1980-90-es évben **a felszíni és felszín alatti vizekben és a talajokban élő, rezisztencia géneket hordozó baktériumtörzsek aránya 10-46%-ra** nőtt; ez az arány szennyvizek esetében 76% volt.

Az antibiotikum-rezisztencia mozgatórugói



Antibiotikumok



Biocidok



Fémek



Antibiotikum-rezisztencia gének (ARG-k)

Mezőgazdaság



Állattartás



Állati-eredetű melléktermékek

Háztartások



Ipar



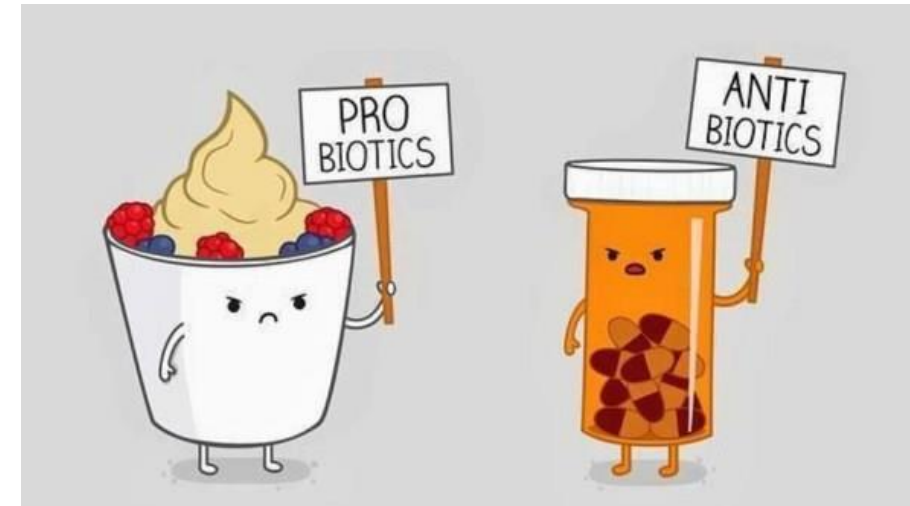
Antibiotikum rezisztencia a környezetben

- Napjaink újkeletű kihívása a genetikailag módosított szervezetek alkalmazása és az ebből eredő környezeti kockázatok.
- Genetikailag módosított szervezetek esetében jellemző az *antibiotikum rezisztencia marker gének* alkalmazása, melyek környezeti és humánegészségügyi vonatkozásai az antibiotikum rezisztencia terjedése tekintetében jelenleg is tudományos viták tárgyát képezik.



„THERE IS A SIMPLISTIC AND IRRATIONAL FEAR OF ANTIBIOTIC
USE IN FOOD ANIMALS BY THE CONSUMER”

Kételyek – gazdasági érdekek?



- A természetes antibiotikumok mindenhol jelen vannak
- A felhasznált antibiotikumok nem (?) perzisztensek a szervezetben, sem a környezetben
- A bakteriális rezisztencia nem (?) állandó
- A rezisztens baktériumok nem lesznek virulensebbek
- Minden antibiotikumra vannak már a kezdetektől rezisztens baktériumok, ez nincs összefüggésben az antibiotikumok helyes/helytelen használatával
- A szabályozásoknak köszönhetően nincsenek humán használatban lévő antibiotikumok az állattartásban, sem maradékanyagok a húsokban
- A korai, profilaktikus használat adott esetben a kezelésnél is hatékonyabb lehet (?) és a rezisztencia esélye is kisebb
- A hozamfokozó antibiotikumok segítik a takarmányok jobb hasznosulását, így csökkentik az ökológiai lábnyomot (sic!)

Alternatív megoldások - antimikrobiális aktivitású anyagok (Chanu et al., 2012)

- Számos fenol, poliszacharid, proteoglikán és flavonid játszik szerepet a patogén mikroorganizmusok kontrolljában.
- A növényi olajokat illetően átfogó vizsgálatot végzett Hammer et al., 1999-ben, 52 olaj bevonásával.
- A citromfű esetében azonosított természetes antimikrobiális összetevője egy terpenoid, a **citrál** (Siroli et al., 2015).
- A **guava** (*Psidium guajava*) igazolt hatással bír *Vibrio* és *Aeromonas hydrophila* ellen, 1.25 és 0,625 mg/mL minimális gátló koncentrációkban, egyes esetekben hatékonysága az oxytetraciklint is felülmúlta (Direkbusarakom, 2004).
- **Bazsalikom** (*Ocimum basilicum*) esetében a hexán kivonat mutatta a legszélesebb spektrumú antibakteriális aktivitást és a legnagyobb hatást. A **nagylevelű emeletfa** (*Terminalia catappa*) tilapia ektoparazitái ellen volt hatásos és az *A. hydrophila* esetében volt kimutatható hatása (0,5 mg/mL koncentrációban).
- Az **oregano** esetében 30 antimikrobiális hatóanyag van jelen egyidejűleg, hatását salátán igazolták: *L. monocytogenes*, *S. typhimurium* és *E. coli* CFU értékeit csökkentette jelentősen, így javítva az élelmisznövény mikrobiológiai biztonságát (Bhargava et al., 2015).
- Egyes természetes poliszacharidokból készített nanorészecskék is jelentős antibakteriális aktivitással bírnak (**alginát, kitozán**), előnyük továbbá, hogy nagy mennyiségben rendelkezésre állnak és olcsóak (Manivasagan and Oh, 2016).
- Antibakteriális hatást mutatott **eukaliptusz** olaj nanoemulzió (Sugumar et al., 2014) és olajjal impregnált kitozán film (Sugumar et al., 2015) *Staphylococcus aureus* ellen, **kakukkfű** (*Thymus daenensis*) esszenciális olaja (Moghimi et al., 2015) *E. coli* ellen. **Szójaolaj** és tributil-foszfát nanoemulziója esetében biofilm-gátló hatást igazoltak *Salmonella spp.*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *L. monocytogenes* fajokkal szemben (Teixeira et al., 2007).
- **Szegfűszeg** olaj hatásos volt *E. coli* és *B. cereus* esetében (Shahavi et al., 2015).

Alternatív megoldások az akvakultúrákban

- Patogén-specifikus bakteriofágok
- **Rövid-láncú zsírsavak és polihidroxialkanoátok** használata a baktériumok növekedésének gátlására
- Virulencia gének expresszióját gátló anyagok használata, vagy a jelátvitel (szignáltranszdukció) akadályozása a patogén mikroszervezetben 16
- Környezeti oldalról megközelítve kiemelt jelentőségű a megfelelő higiénia, (karantén és fertőtlenítés az optimális vízminőség eléréséhez), a gazdaszervezet (hal) szempontjából pedig fontos:
 - a jó minőségű takarmány biztosítása
 - a stressz megelőzése
 - az ívás során a betegségekkel szembeni ellenálló képesség növelése
 - az immunrendszer erősítése **immunostimulánsok**, vagy vakcinák alkalmazásával

Baromfi takarmányozás antibiotikumok nélkül (Mézes M. nyomán)

- Antibiotikum-mentes takarmányozás: termelés csökkenés, kiesések aránya nő
- Lehetőségek a termeléskiesések mértékének csökkentésére:
 - Kiváló minőségű alapanyagok felhasználása
 - Jobb emészthetőség → hatékonyabb felszívódás → **kevesebb szubsztrát a patogén baktériumok számára**
 - Az aktuális táplálóanyag szükséglet maradéktalan kielégítése
 - Immunrendszer működésének táplálóanyag igénye!
 - Antibiotikumok kiváltására alkalmas takarmány adalékanyagok
 - Betain: a béltartalom ozmotikus viszonyainak helyreállításához
 - NSP bontó enzimek: a béltartalom viszkozitásának csökkentésére
 - NSP bontó enzimek, savanyítók: a túlzott mértékű fermentáció csökkentésére a vastagbélben

Alternatív megoldások a baromfitakarmányozásban (Mézes M. nyomán)

- A bélflórát alkotó baktériumok diverzitásának fenntartása, patogén baktériumok visszaszorítása
 - Szerves savak (a kedvező hatású baktériumok számára optimális pH kialakítása)
 - Fitobiotikumok (szelektív bakteriosztatikus és baktericid hatás,
 - A bél mukóza épségének fenntartása, bélcsatorna immunvédelmének erősítése)
 - Probiotikumok (kedvező hatású baktériumok számának növelése)
 - Prebiotikumok (szelektív tápanyag a kedvező hatású baktériumok számára) ⁷

Köszönöm a
figyelmet!

