

Óbudai Egyetem

Doktori (Ph.D.) értekezés
tézisfüzete



**Multidrog-rezisztens baktériumok túlélése textíliákon:
a környezeti körülmények és az antibakteriális
hatóanyagok hatása**

Hanczvikkel Adrienn

Témavezető: Dr. Tóth Ákos

Konzulens: Prof. Dr. habil. Bayoumi H. Hosam

Anyagtudományok és Technológiák Doktori Iskola

Budapest

2018

I. A kutatás előzményei

A multidrog-rezisztens baktériumok (MDRB) által okozott egészségügyi ellátással kapcsolatos fertőzések súlyos problémát jelentenek világszerte. Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ adatai alapján évente körülbelül 4 millió beteg fertőződik meg az egészségügyi ellátás során Európában. Ezen fertőzések évi 16 millióval növelik az ápolási napok számát, 7 milliárd euróval az egészségügyi ellátás költségeit és közvetlenül évi 37 ezer, közvetve újabb 110 ezer haláleset okoznak (ECDC, 2015; ECDC, 2017; WHO, 2016).

Az egészségügyi ellátással kapcsolatos fertőzések jelentős részéért egy kisszámú MDRB-csoport a felelős, melyekre az angol „ESKAPE” mozaikszóval hivatkozhatunk. A rövidítés hat, a fertőzésekben kulcsszerepet betöltő MDRB-csoportot jelöl: Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa és Enterobacter fajok (Rice, 2008). Az említett kórokozók sokféle betegséget okozhatnak az enyhébb bőr- és sebfertőzésektől kezdve az életet veszélyeztető véráramfertőzésekig, tüdő- és agyhártyagyulladásig (ECDC, 2015).

A MDRB terjedésének csökkentéséhez fontos megértenünk a kórokozók, a betegek és az élettelen felületek közötti kapcsolatot. A kórházi textíliák (pl. ágynemű, hálóruga, törölköző, függöny, dolgozók munkaruhája, betegek és látogatók ruházata) a használatuk során kórokozókkal, akár multidrog-rezisztens baktériumokkal is szennyeződhetnek (Manian, 2011; Mitchell, 2015). A szennyezett felületek érintése révén a kórokozók megtapadhatnak az egészségügyi dolgozók, illetve látogatók kezén, kesztyűjén vagy ruháján, ami elősegítheti a patogének további terjedését (Morgan, 2012; Stiefel, 2011; Wiener-Well, 2011). A szennyezett felületek fertőzések, járványok forrásai lehetnek (Falk, 2000; Hardy, 2006; van't Veen, 2005; Zanetti, 2007).

Egyes MDRB-törzsek akár hónapokig, évekig is megőrizhetik életképességüket a textíliákon (Kramer, 2006; Otter, 2013). A környezeti paraméterek (pl. tápanyagok jelenléte, a textília típusa, a hőmérséklet és a relatív páratartalom értéke) bizonyítottan befolyásolhatják a baktériumok túlélésének hosszát (Kramer, 2006; Neely, 2008). Ugyanakkor még megválaszolatlan kérdés, hogy a környezeti paraméterek hogyan befolyásolják a túlélő baktériumok számát az egészségügyben releváns időtartamokban (néhány óra, néhány nap). A

kvantitatív vizsgálatok a szennyezett felületek okozta fertőzések kockázatának becslése során is fontosak lehetnek.

A kórokozók túlélését és ezáltal terjedését csökkentheti a textíliák antimikrobiális kikészítése (Bhaskara, 2015; Borkow, 2008). Az ezüstvegyületek és kvaterner ammóniumsók a leggyakrabban alkalmazott antibakteriális szerek közé tartoznak (Alexander, 2009; Russell, 2004), hatékonyságukat mégis kevés tanulmány vizsgálja kvantitatívan, nagyszámú, kórházi eredetű, ismert genetikai háttérű, multidrog-rezisztens baktériumtörzsszel szemben.

Az egészségügyi alkalmazással párhuzamosan egyre elterjedtebbé válik az antimikrobiális szerek – különösen az ezüstvegyületek – mindennapos, otthoni használata (pl. dezodorok, sport- és alsóruházat, ágynemű, kozmetikumok, háztartási víztisztító patronok) (Silver, 2003). A túlzott és sokszor indokolatlan alkalmazás aggodalomra adhat okot, mivel széleskörű bakteriális rezisztencia kialakulásához vezethet, mely csökkentheti a hatóanyagok egészségügyi alkalmazhatóságát. Egyes toxikus hatású nehézfém-ionok emberi beavatkozás nélkül is megtalálhatóak a természetben, ezért a baktériumok kifinomult és pontosan szabályozott nehézfém-homeosztázis rendszerrel rendelkeznek. A Gram-

negatív baktériumok körében gyakori mechanizmus az intra- és extracelluláris megkötés, az enzimátikus detoxifikáció és az aktív efflux (Bondarczuk, 2013). A kromoszómáisan kódolt réz-érzékelő és réz-effluxrendszer (Copper sensing copper efflux system – Cus-rendszer) és a plazmidon terjedő réz-homeosztázis- és ezüstrezisztencia-sziget (Copper Homeostasis and Silver Resistance Island – CHASRI) elsődleges szerepe az esszenciális, de potenciálisan mérgező mikrotápanyag, a réz homeosztázisának fenntartása (Stahlin, 2016). Ugyanakkor ezen rendszerek az ezüstionok toxikus hatásától is képesek megóvni a baktériumot köszönhetően a réz- és ezüstionok hasonló kémiai tulajdonságainak. Ráadásul a Cus-rendszer, illetve a CHASRI egyetlen mutációja elegendő lehet a magas szintű réz- és ezüstrezisztencia kialakulásához (Randall, 2015; Stahlin, 2016). Az ezüstrezisztencia mechanizmusát elsősorban *Escherichia coli* izolátumokon kutatták, de véleményünk szerint fontos a jelenség megértése a multidrog-rezisztens *K. pneumoniae* törzsek esetében is, hiszen az általuk okozott fertőzések kezelésére egyre kevesebb terápiás lehetőség áll rendelkezésre.

II. Célkitűzések

Az egészségügyi ellátással kapcsolatos fertőzések megelőzését célzó intézkedések fejlesztéséhez hozzájárulhat a MDRB felületi túlélőképességének, az antibakteriális textíliák hatékonyságának és a nem-antibiotikum típusú antimikrobiális hatóanyagok elleni rezisztencia megjelenésének, mechanizmusának alaposabb megismerése. Úgy gondoljuk, hogy az ilyen típusú kutatásokhoz nem elegendő egy-egy törzsközponti sztenderd, vagy az adott baktériumcsoport egy-egy extrém magas túlélőképességgel rendelkező izolátumának tesztelése. A kórházi környezetre jellemző, reprezentatív törzsgyűjtemény szisztematikus, kvantitatív vizsgálatára van szükség az egészségügyi ellátás szempontjából releváns időtartamokban.

- 1. Kezeletlen textíliák:** Célunk volt kvantitatív módszerekkel megvizsgálni a környezeti paraméterek (tápanyagok jelenléte, a textíliák anyaga vagy szövése, a környezet hőmérséklete és relatív páratartalma) hatását a MDRB felületi túlélőképességére.
- 2. Antibakteriális hatóanyagok:** Célunk volt megállapítani, hogy a széles körben alkalmazott, ezüst, illetve kvaterner

ammóniumsó tartalmú antibakteriális hatóanyagok képesek-e csökkenteni a MDRB-kal szennyezett textíliák okozta fertőzésveszélyt. Célunk volt összehasonlítani a hatóanyagok antibakteriális hatékonyságát a MDRB-csoportokkal, illetve a hatékonyságvizsgálatok során gyakran alkalmazott sztenderd törzsekkel szemben.

- 3. Ezüstrezisztencia:** Célunk volt megállapítani, hogy a hazánkra jellemző, különböző szekvencia-típusú és antibiotikum-rezisztenciájú *K. pneumoniae* törzsek milyen ezüst-érzékenységgel rendelkeznek, illetve szoktatás hatására képesek-e ellenállóvá válni az ezüstionokkal szemben. Kutattuk az ezüstrezisztencia hátterében álló mechanizmusokat, horizontális átvihetőségüket és az ezüstrezisztencia kialakulásának hatását a baktériumok szaporodási képességére.

III. Vizsgálati módszerek

Baktériumtörzsek

Négy, az egészségügyi ellátással kapcsolatos fertőzésekben jelentős szerepet játszó, aerob, multidrog-rezisztens baktériumcsoport hatvan törzsét vizsgáltuk. A törzseket 1998. és 2014. között izolálták magyarországi kórházakban. A törzsek

szekvencia-típusa és antibiotikum-rezisztencia mintázata a hazai és nemzetközi molekuláris epidemiológiai viszonyokat reprezentálja. Összehasonlítás céljából kiválasztottunk négy, antibiotikumokkal szemben érzékeny, törzsközponti kontroll törzset (American Type Culture Collection - ATCC), melyeket gyakran vizsgálnak túlélési kísérletekben és hatékonyságvizsgálatok során.

- **Gram-negatív baktériumok:** 15 multidrog-rezisztens *Klebsiella pneumoniae* (MRKP), 15 multidrog-rezisztens *Acinetobacter baumannii* (MACI), ATCC 25922 és ATCC 11105 *Escherichia coli*.
- **Gram-pozitív baktériumok:** 15 methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), 15 vancomycin-rezisztens *Enterococcus faecium* (VRE), ATCC 25923 és ATCC 6538 *Staphylococcus aureus*.

Antibakteriális hatóanyagok

- Sanitized T99-19 (Sanitized AG, Burghof, Svájc): 50 m/m% dimetil-tetradecil(3-(trimetoxiszilil)propil) ammónium-klorid – **T99-19-QAC** néven hivatkozom rá.
- Sanitized T27-22 Silver: 2 m/m% AgCl és 8 m/m% TiO₂ – **T27-22-Silver** néven hivatkozom rá.
- 0,1 M AgNO₃ oldat (Szkarabeusz Kft, Pécs, Magyarország).

Kezeletlen textíliák

A kísérleteink során használt textíliák az INNOVATEXT Textilipari Műszaki Fejlesztő és Vizsgáló Intézet Zrt.-től (Budapest, Magyarország) származnak:

- 100% pamut lepedő, vászonkötés,
négyzetmétertömeg: 104 g/m²
- 100% pamut törölköző, frottír kötés,
négyzetmétertömeg: 539 g/m²
- 100% poliészter lepedő, vászonkötés,
négyzetmétertömeg: 106 g/m²

Textília antibakteriális kikészítése

A 100% pamut lepedőt a Budapesti Műszaki Egyetemen, a Szerves Kémia és Technológia Tanszéken készítettük ki a gyártó (Sanitized AG, Burghof, Svájc) ajánlása alapján.

Antibakteriális hatóanyagok vizsgálata

A baktériumtörzsek minimális gátló koncentrációját és minimális baktericid koncentrációját mikro-leveshígításos módszerrel határoztuk meg (EUCAST, 2003).

Túlélőképesség vizsgálata textíliákon

A baktériumok túlélőképességének kvantitatív vizsgálatát az ISO 20743-2013 szabvány alapján végeztük (ISO20743:2013(E), 2013). Az eredményeket IBM SPSS program, párosított t-teszt, egy-tényezős variancia-analízis (One-way ANOVA), illetve az Antibakteriális Aktivitás Érték (ISO20743:2013(E), 2013) alkalmazásával elemeztük.

Környezeti körülmények

Vizsgáltuk a textília anyagösszetételének (100% pamut, 100% poliészter), szövésének (vászonkötés, frottír kötés), a tápanyagok jelenlétének (fiziológiás sóoldat, nutrient leves; Országos Közegészségügyi Intézet – OKI, Budapest, Magyarország) hatását a baktériumok túlélőképességére. A környezeti paraméterek hatásának vizsgálatához modelleztük egy átlagos kórtermi környezetben lévő ($T=25^{\circ}\text{C}$, $R_h=52\%$), illetve egy a beteg testéhez közeli textília állapotát ($T=35^{\circ}\text{C}$, $R_h=83\%$). Előkísérleteink alapján baktériumcsoportonként határoztuk meg az optimális inkubációs időket: MRKP: 1 nap, MRSA: 3 nap, MACI és VRE: 7 nap.

Antibakteriális textíliák hatékonysága

A T99-19-QAC és T27-22-Silver lepedők rövid és hosszú távú hatékonyságának vizsgálatához egy órás, illetve egy napos

inkubációs időt választottunk valamennyi baktériumcsoport esetén. Kontrollként kezeletlen, 100% pamut lepedőt használtunk.

Ezüstreisztencia

Az ezüstreisztencia kialakulását a MRKP és MACI törzsek esetében folyamatosan növekvő AgNO_3 koncentráció mellett, mikrotiter lemezen vizsgáltuk (Tóth, 2014). Az ezüstreisztencia háttérben álló molekuláris mechanizmusokat új generációs DNS szekvenálás módszerével kutattuk. MiSeq (Illumina Inc., San Diego, USA) készüléken végzett pair-end szekvenálással elemeztük öt szülő – ezüst-rezisztens törzspár, illetve kettő nem szoktatható törzs genetikai állományát. A szoktatás során bekövetkező genetikai változásokból következtettünk a rezisztencia kialakulásának mechanizmusára. Az eredeti és ezüst-rezisztens törzsek növekedési képességét turbidimetriás módszerrel hasonlítottuk össze monokultúrában, három különböző AgNO_3 koncentráció mellett ($0 \mu\text{M}$, $5 \mu\text{M}$ és $315 \mu\text{M Ag}^+$). Az ezüst-rezisztenciát okozó gének horizontális átvihetőségét konjugációs kísérletekkel vizsgáltuk (Werner, 2010).

IV. Új tudományos eredmények

A. Multidrog-rezisztens baktériumok túlélőképessége kezeletlen textíliákon

Legjobb tudomásunk szerint először kutattuk kvantitatívan nagyszámú, genetikailag jól jellemzett, a hazai és nemzetközi epidemiológiai viszonyokat reprezentáló MDRB törzs túlélését alapvető kórházi körülményeket modellezve [1-3].

Eredményeink alapján a MDRB törzsek bármely megvizsgált textíliára kerülve fertőzésveszélyt jelenthetnek. A MACI és VRE törzsek mutatták a legmagasabb, a MRKP törzsek a legalacsonyabb túlélőképességet (csíraszám/textildarab).

Megállapítottuk, hogy a környezeti körülmények (tápanyagok jelenléte, textíliák anyagösszetétele és szövése, a környezet hőmérséklete és páratartalma) szignifikánsan befolyásolhatják a kórokozók kezeletlen textilfelületeken való túlélését. Minden MDRB szignifikánsan magasabb túlélőképességet mutatott frottír, 100% pamut törölközőn, mint a kontrollként használt vászonkötésű 100% pamut lepedőn. Elméletünk szerint a törölköző felületén a baktériumsejtek lassabban száradnak ki, ami csökkenti a vízelvonás okozta membrán, fehérje és

nukleinsav károsodás mértékét, így növelve a baktériumok túlélőképességét.

A tápanyagok jelenléte szignifikánsan növelte a MRKP és MRSA törzsek túlélőképességét a tápanyagszegény inokuláló közeggel összehasonlítva. Elméletünk szerint a táplevesben lévő szerves anyagok a biofilmképző baktériumok által termelt exopoliszacharidokhoz hasonlóan megkötik a vízmolekulákat, így lassítják a baktériumsejtek kiszáradását, amivel növelik a túlélőképességüket. Az elméletet igazolja, hogy a tápanyagok jelenléte csak a szárítással szemben érzékenyebb MRKP és MRSA törzsek túlélőképességét növelte, a szárítással szemben ellenálló MACI és VRE törzsekét nem.

A textília kémiai összetétele eltérő módon befolyásolta a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumcsoportok túlélőképességét. A Gram-pozitív MRSA és VRE törzsek szignifikánsan magasabb, a Gram-negatív MACI törzsek szignifikánsan alacsonyabb túlélőképességet mutattak 100% poliészter lepedőn, mint a kontroll, 100% pamut lepedőn.

A testhez közeli textíliát modellező kísérletben, magasabb hőmérséklet és páratartalom mellett minden MDRB alacsonyabb túlélőképességet mutatott, mint kontroll körülmények között. Ennek oka lehetett, hogy alacsonyabb

hőmérsékleten, alacsonyabb aktivitást mutatnak a baktériumok, így könnyebben elérhetnek egy nyugvó állapotot, ami növeli a túlélőképességüket.

B. Antibakteriális textíliák hatékonysága

Legjobb tudomásunk szerint először vizsgáltuk meg két antimikrobiális kikészítőszer hatékonyságát nagyszámú, genetikailag jól jellemzett, a hazai és nemzetközi epidemiológiai viszonyokat reprezentáló MDRB törzssel szemben [4-6].

Az ezüst-klorid tartalmú T27-22-Silver hatóanyag szignifikáns antibakteriális hatékonyságot mutatott a Gram-pozitív MRSA és VRE baktériumok ellen. Egyik antibakteriális hatóanyag sem mutatott szignifikáns hatékonyságot a multidrog-rezisztens Gram-negatív MRKP és MACI törzsekkel szemben.

Az ATCC 25923 és ATCC 6538 *S. aureus* és az MRSA törzsek hasonló túlélőképességet mutattak mind a kezeletlen, mind az antibakteriális textíliákon, ezért ezen sztenderdek használata ajánlható a hatékonyságvizsgálatok során. Ugyanakkor fontos megjegyeznünk, hogy vannak a száraz felületen magasabb túlélőképességet mutató baktériumcsoportok is, pl. az általunk is vizsgált VRE törzsek, ezért ezek használata szintén javasolt.

Az ATCC 25922 és ATCC 11105 *E. coli* törzsek valamennyi textília felületén alacsonyabb túlélőképességet mutattak, mint a multidrog-rezisztens Gram-negatív baktériumok, így alkalmazásuk nem javasolt a túlélési kísérletek és hatékonyságvizsgálatok során. Ezen sztenderdek használatával alulbecsülhető a Gram-negatív baktériumok által szennyezett felületek okozta fertőzésveszély, illetve túlbecsülhető az antibakteriális hatóanyagok hatékonysága.

Az antibakteriális hatékonyság méréséhez körültekintően kiválasztott, bizonyítottan jól túlélő MDRB törzsek használatát, az eredmények elemzéséhez az Antibakteriális Aktivitás Értéket javasoljuk.

C. Ezüstrezisztencia (multidrog-rezisztens *K. pneumoniae*)

Legjobb tudomásunk szerint először vizsgáltuk globálisan elterjedt, magas kockázatú (ST15, ST11, ST258), illetve minor klónokhoz (ST274, ST25) tartozó MRKP törzsek ezüstrezisztenciájának indukálhatóságát, mechanizmusát és horizontális átvihetőségét [7, 8].

Az ezüstrezisztencia indukálhatónak bizonyult mind a magas kockázatú (ST15 (n=6), ST11 (n=3), ST258 (n=2)) klónok, mind egy ST274 minor klónhoz tartozó törzs esetében. Az ezüst-

rezisztens fenotípus ezüstvegyületek hiányában is stabilan fennmaradt.

MRKP törzsekben (ST274) először írtuk le az ezüstrezisztencia kialakulásának hátterében a kromoszómális *cusS* és *ompK36* gének mutációit. Legjobb tudomásunk szerint mi írtuk le először az ezüstrezisztencia gének sikeres átvitelét MRKP (ST15, ST11) és *E. coli* törzsek között. A p5442 plazmid sikeres konjugációjával bizonyítottuk Sütterlin és mtsai. elméletét, miszerint az ezüstrezisztencia kialakulásához elegendő a CHASRI-rendszer *silS* génjének egy pontos nukleotid polimorfizmusa.

Megállapítottuk, hogy sem a CHASRI-rendszer, sem a kromoszómális *Cus*-rendszer mutációi révén kialakult ezüstrezisztencia nem jelent érdemleges növekedési hátrányt ezüstmentes környezetben. Ezüstvegyületek jelenlétében a CHASRI rendszer hordozása fontos szelekciós előnyt jelenthet a baktériumok számára, egyrészt a nagyobb növekedési képesség, másrészt az ezüst-rezisztens fenotípus megjelenésének megnövekedett esélye miatt.

Az ezüstrezisztencia indukálhatósága és horizontális terjeszthetősége révén a magas kockázatú MRKP klónok

CHASRI hordozása veszélyeztetheti az ezüstvegyületek egészségügyi alkalmazásának hatékonyságát.

V. Az eredmények hasznosítási lehetősége

Alapvető kórtermi körülményeket modellező, a MDRB felületi túlélőképességét kvantitatívan vizsgáló kísérleteink eredményei segíthetik a MDRB egészségügyi intézményekben történő terjedésének jobb megértését, hasznosnak bizonyulhatnak fertőzések, járványok forrásának felkutatása során, illetve hozzájárulhatnak az infekciókontroll protokollok fejlesztéséhez.

Az antimikrobiális hatóanyagok hatékonyságának elemzése során levont következtetéseink iránymutatóak lehetnek a jövőbeni kutatások módszertanának kidolgozásában.

A magas kockázatú, illetve minor klónokhoz tartozó multidrog-rezisztens *K. pneumoniae* törzsek vizsgálata során kapott eredményeink bővítik az ezüstrezisztencia kialakulásával, molekuláris mechanizmusával, horizontális átvihetőségével kapcsolatos ismereteket, és felhívják a figyelmet az antibakteriális hatóanyagok körültekintő alkalmazásának fontosságára.

VI. Irodalmi hivatkozások listája

- (Alexander, 2009) – Alexander, J.W., *History of the medical use of silver*. *Surgical Infections*, 2009. **10**(3): p. 289-292.
- (Bhaskara, 2015) – Bhaskara, U.R., *Antibacterial textiles*; PHD dissertation, 2015. University of Twente, The Netherlands.
- (Bondarczuk, 2013) – Bondarczuk, K. and Piotrowska-Seget, Z., *Molecular basis of active copper resistance mechanisms in Gram-negative bacteria*. *Cell Biology and Toxicology*, 2013. **29**(6): p. 397-405.
- (Borkow, 2008) – Borkow, G. and Gabbay, J., *Biocidal textiles can help fight nosocomial infections*. *Medical Hypotheses*, 2008. **70**(5): p. 990-994.
- (ECDC, 2015) – European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Annual epidemiological report - Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm: 2015.
- (ECDC, 2017) – European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015 - Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: 2017.
- (EUCAST, 2003) – EUCAST and ESCMID, *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2003. **9**(8): p. 9-15.
- (Falk, 2000) – Falk, P.S., et al., *Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2000. **21**(9): p. 575-582.

- (Hardy, 2006) – Hardy, K.J., et al., *A study of the relationship between environmental contamination with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and patients' acquisition of MRSA*. Infection Control & Hospital Epidemiology, 2006. **27**(2): p. 127-132.
- (ISO20743:2013(E), 2013) – *ISO 20743:2013(E). Textiles - Determination of antibacterial activity of textile products*. 2013.
- (Kramer, 2006) – Kramer, A., Schwebke, I., and Kampf, G., *How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review*. BMC Infectious Diseases, 2006. **6**(130): p. 1-8.
- (Manian, 2011) – Manian, F.A., et al., *Isolation of Acinetobacter baumannii complex and methicillin-resistant Staphylococcus aureus from hospital rooms following terminal cleaning and disinfection: can we do better?* Infection Control & Hospital Epidemiology, 2011. **32**(7): p. 667-672.
- (Mitchell, 2015) – Mitchell, A., Spencer, M., and Edmiston, C., *Role of healthcare apparel and other healthcare textiles in the transmission of pathogens: a review of the literature*. Journal of Hospital Infection, 2015. **90**(4): p. 285-292.
- (Morgan, 2012) – Morgan, D.J., et al., *Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination*. Critical Care Medicine, 2012. **40**(4): p. 1045-1051.
- (Neely, 2008) – Neely, A.N., *Persistence of micro-organisms on common hospital surfaces: strategies to control their dissemination*. Infection Control Resource, 2008. **4**(4): p. 1, 4-7.
- (Otter, 2013) – Otter, J.A., et al., *Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings*. American Journal of Infection Control, 2013. **41**(5): p. S6-S11.

- (Randall, 2015) – Randall, C.P., et al., *Silver resistance in Gram-negative bacteria: a dissection of endogenous and exogenous mechanisms*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2015. **70**(4): p. 1037-1046.
- (Rice, 2008) – Rice, L.B., *Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE*. Journal of Infectious Diseases, 2008. **197**(8): p. 1079-1081.
- (Russell, 2004) – Russell, A., *Bacterial adaptation and resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives is not a new phenomenon*. Journal of Hospital Infection, 2004. **57**(2): p. 97-104.
- (Silver, 2003) – Silver, S., *Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds*. FEMS Microbiology Reviews, 2003. **27**(2-3): p. 341-353.
- (Staehlin, 2016) – Staehlin, B.M., et al., *Evolution of a heavy metal homeostasis/resistance island reflects increasing copper stress in enterobacteria*. Genome Biology and Evolution, 2016. **8**(3): p. 811-826.
- (Stiefel, 2011) – Stiefel, U., et al., *Contamination of hands with methicillin-resistant Staphylococcus aureus after contact with environmental surfaces and after contact with the skin of colonized patients*. Infection Control & Hospital Epidemiology, 2011. **32**(2): p. 185-187.
- (Tóth, 2014) – Tóth, Á., et al., *Fitness cost associated with resistance to fluoroquinolones is diverse across clones of Klebsiella pneumoniae and may select for CTX-M-15 type extended-spectrum β -lactamase*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2014. **33**(5): p. 837-843.
- (van't Veen, 2005) – van't Veen, A., et al., *Outbreak of infection with a multiresistant Klebsiella pneumoniae strain associated with contaminated roll boards in operating rooms*. Journal of Clinical Microbiology, 2005. **43**(10): p. 4961-4967.

- (Werner, 2010) – Werner, G., et al., *Host range of enterococcal vanA plasmids among Gram-positive intestinal bacteria*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2010. **66**(2): p. 273-282.
- (WHO, 2016) – World Health Organization (WHO): Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute healthcare facility level. Geneva, Switzerland: 2016.
- (Wiener-Well, 2011) – Wiener-Well, Y., et al., *Nursing and physician attire as possible source of nosocomial infections*. American Journal of Infection Control, 2011. **39**(7): p. 555-559.
- (Zanetti, 2007) – Zanetti, G., et al., *Importation of Acinetobacter baumannii into a burn unit: a recurrent outbreak of infection associated with widespread environmental contamination*. Infection Control & Hospital Epidemiology, 2007. **28**(6): p. 723-725.

VII. A jelölt tézispontokhoz kapcsolódó tudományos közleményei

A. Multidrog-rezisztens baktériumok túlélőképessége kezeletlen textíliákon

- 1. Hanczvikkal, A.; Berta, B.; Tirczka, T.; Bayoumi, H. Hosam and Tóth, Á.: *Survival of high risk, multiresistant bacterial strains in abiotic environment*, in 5th ICEEE-2014 International Conference: Global Environmental Change and Population Health: Progress and Challenges, 19-21 November 2014. Óbuda University, Budapest, Hungary. ISBN 978-615-5460; pp. 60-70.**

2. **Hanczvikkell, A.** and Tóth, Á.: *The role of fabric composition, nutrients, temperature and humidity in the survival capability of multidrug-resistant bacterial pathogens*, in 9th Central European Conference (Fibre – Grade Polymers, Chemical Fibres and Special Textiles). 11-13 September 2017. Technical University of Liberec, Czech Republic. ISBN 978-80-7494-356-0; pp. 120-121.
3. **Hanczvikkell, A.** and Tóth, Á.: *Quantitative study about the role of environmental conditions in the survival capability of multidrug-resistant bacteria*, Journal of Infection and Public Health, pp. 1-6, Published online: 18 May 2018, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.05.001> IF: 2,1

B. Antibakteriális textíliák hatékonysága

4. **Hanczvikkell, A.;** Víg, A.; Bayoumi, H. Hosam and Tóth, Á.: *Multirezisztens, nozokomiális baktériumtörzsek túlélése antibakteriális hatóanyagokkal kezelt pamutszöveten*. Magyar Textiltechnika, TMTE. 2016. **LXVIII**. HU ISSN 2060-453X; pp. 2-10.
5. **Hanczvikkell, A.;** Víg, A. and Tóth, Á.: *Survivability of high risk, multiresistant bacteria on cotton treated with commercially available antimicrobial agents*; in IFATCC

XXIV International Congress, 13-16 June 2016, University of Pardubice, Czech Republic. ISBN: 978-80-906086-8-9; pp. 282-285.

6. **Hanczvikkel, A.**; Víg, A. and Tóth, Á.: *Survival capability of healthcare-associated, multidrug-resistant bacteria on untreated and on antimicrobial textiles*. Journal of Industrial Textiles, pp. 1-23, Published online: 24 January 2018 <https://doi.org/10.1177/1528083718754901> **IF: 1,3**

C. Ezüstrezisztencia (multidrog-rezisztens *K. pneumoniae*)

7. **Hanczvikkel, A.**; Tóth, Á.: *Silver-susceptibility of multidrug resistant nosocomial Gram-positive and Gram-negative pathogens*. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica, 2015. **62** (Suppl), DOI: 10.1556/030.62.2015.Suppl.2. p. 156.
8. **Hanczvikkel, A.**; Füzi, M.; Ungvári, E.; and Tóth, Á.: *Transmissible silver resistance readily evolves in high-risk clone isolates of *Klebsiella pneumoniae**; Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica, pp. 1-17, Published online: 25 July 2018, <https://doi.org/10.1556/030.65.2018.031> **IF: 1,1**

VIII. A jelölt további tudományos közleményei

Hanczvikkell, A.; Tirczka, T.; Berta, B.; Bayoumi H. Hosam and Tóth, Á.: *Serotyping Streptococcus pneumoniae strains isolated from invasive pneumococcal disease and investigating their antimicrobial resistance*; in 4th ICEEE–2013 International Conference: To Protect our Global Environment for Future Generations, 20-22 November 2013, Óbuda University, Budapest, Hungary. ISBN: 978-615-5018-93-0; pp. 171-180.

Nagy, E.; **Hanczvikkell, A.** and Telegdi, J.: *Biologically active polyesters for biomedical applications*. in ICDLIT International Conference on Design and Light Industry Technologies, 19-20 November 2014, Óbuda University, Budapest, Hungary (poster)

Németh, Á.; Kocsis, V.; Rakhimova, S.; Víg, A.; Gombkötő, J. and **Hanczvikkell, A.**: *New Testing Method for the Evaluation of Biocide Efficacy of Antimicrobial Finished Fabrics*. in IFATCC XXIV International Congress, 13-16 June 2016, University of Pardubice, Czech Republic. ISBN: 978-80-906086-8-9; pp. 396-398.