

Válasz Prof. Dr. Nagy Erzsébet opponensi véleményére

Köszönetemet fejezem ki Nagy Erzsébet Professzor Asszonynak az MTA doktori értekezésem gondos áttanulmányozásáért, munkám eredményeinek kiemelését, elismerő szavait és végül azt, hogy munkámat elegendőnek tartja az MTA doktori cím megszerzéséhez és az értekezésem nyilvános vitára bocsátásához.

Válaszaim a kérdésekre:

1. A 6. táblázatban (56. oldal) ESBL-termelő *K. oxytoca* és *K. pneumoniae* törzsek okozta fertőzések rizikó tényezőit hasonlította össze, a 7 táblázatban (57. oldal) az ESBL-t nem termelő törzsek okozta infekciók rizikótényezőivel. Mivel magyarázza, ismerve ezen törzsek antibiotikum érzékenységét, hogy nem talált szignifikáns különbséget a mortalitásban?

Eredményeink alapján azt találtuk, hogy bár számszerűen a nem ESBL-termelő *Klebsiella* fajokkal történő fertőzés kedvezőbb kimenetelű (letalitás arány: 2/45, 4,4%) volt, mint az ESBL-termelő *Klebsiella* fajokkal történő fertőzés (letalitás arány: 6/39, 15%), azonban valószínűleg a kis esetszám miatt, statisztikailag szignifikáns különbséget nem tudtunk kimutatni. A betegek mindegyike karbapenem kezelésben részesült, ez is magyarázata lehet az ESBL-termelő *Klebsiella* okozta fertőzések viszonylag kedvező kimenetelének.

Van-e különbség a *K. oxytoca* és a *K. pneumoniae* törzsek okozta infekciók mortalitásában?

Az ESBL-termelő és nem termelő csoportokat összevonva a *K. oxytoca* okozta fertőzések esetében 24 eset közül 3 eset végződött halállal és a *K. pneumoniae* okozta fertőzések esetében pedig 5 esetben 60 közül. A két csoportban mérhető halálozás χ^2 -próbával összehasonlítva, nem mutat szignifikáns különbséget: $p=0,5567$.

2. A 8. táblázatban csak az ESBL-termelő *Klebsiella* törzsekre vonatkozóan ad meg érzékenységi adatokat. Összesen egy-egy alcsoportba hány törzs tartozott?

A 8. táblázatban a PFGE mintázat alapján az „A” típusú *K. pneumoniae* csoportba 16 törzs, a „B” típusú *K. pneumoniae* csoportba és a „C” típusú *K. oxytoca* csoportba 7-7 törzs, a „D” típusú *K. oxytoca* és az „E” típusú *K. pneumoniae* csoportba 2-2 és az „F” típusú *K. oxytoca* csoportba 12 törzs tartozott.

3. Milyen terápiás választás történt az ESBL-termelő és nem termelő törzsekkel fertőzött ápoltak esetében?

Minden esetben karbapenem volt a terápiás választás, ha beigazolódott a *Klebsiella* törzsszel való fertőzés, függetlenül az etiológiai ágens ESBL termelésétől.

4. Nem mutat a jelölt a disszertációban ezen törzsek tipizálására vonatkozó PFGE képet. Jó lenne a védeken az egyes PFGE típusba tartozónak talált kolonizáló és kórokozó törzsek összehasonlító vizsgálatát látni.

A Semmelweis Egyetem II. Perinatális Intenzív Osztályán az ötéves periódus alatt izolált *Klebsiella* törzsek PFGE képét az alábbiakban mellékelem:

A *K. pneumoniae* „A” típusú törzse kolonizációt és infekciót egyaránt okozott, míg a „B” és az „E” típusú törzseket csak infekciók során izoláltuk.

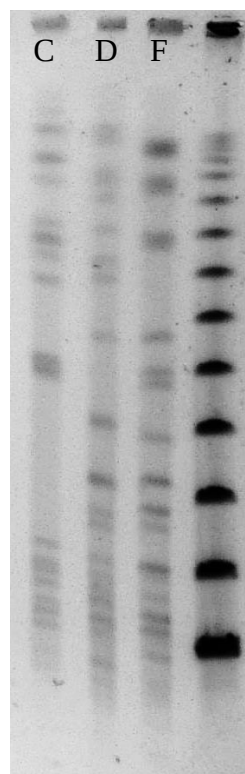
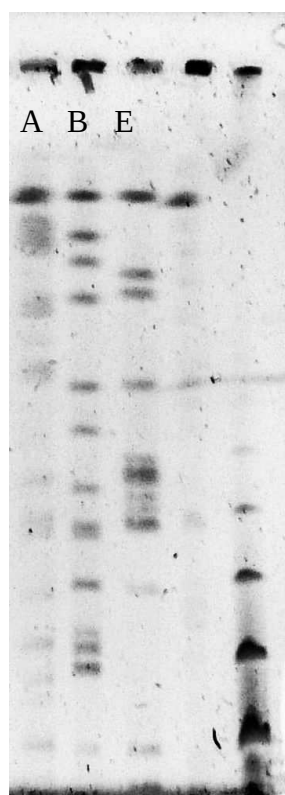
Míg a *K. oxytoca* „C” és „D” típusa szintén csak infekció során került izolálásra, addig az „F” típus kolonizációt és infekciót is okozott.

K. pneumoniae törzsek

PFGE mintázata (A,B,E)

K. oxytoca törzsek

PFGE mintázata (C,D,F)



5. Mely antibiotikumra vonatkoztatott $>2 \mu\text{g/ml}$ MIC értéket tartja a jelölt alkalmasnak az *E. cloacae* törzsek esetén az ESBL termelés detektálására? (több helyen ennek megadása hiányzik (67 oldal 9. ábra, tézis füzet 18. oldal) Szükségesnek tartja-e a rutin klinikai mikrobiológiai diagnosztika vonatkozásában (terápiás javaslat adása szempontjából) ezen törzsek okozta infekciók esetén a termelt béta-laktamázok részletes differenciálását?

Vizsgálataink alapján az *E. cloacae* törzsek esetében a cefepimre vonatkoztatott nagyobb, mint $2 \mu\text{g/ml}$ MIC értéket tartottuk alkalmasnak az ESBL termelés detektálására. Elnézést kérek, ha a cefepim megadása több helyen hiányzott.

Szükségesnek tartom *Enterobacter* speciesek esetében a rutin klinikai mikrobiológiai laboratóriumban az *Enterobacter* törzsek által termelt béta-laktamáz enzimek differenciálását. Viszonylag könnyen kivitelezhető és értékelhető (kereskedelmi forgalomban kapható, validált) tesztek segítségével van lehetőség az AmpC típusú béta-laktamáz és/vagy ESBL típusú enzim termelés kimutatására. Természetesen vannak olyan esetek, amikor a referencia laboratórium segítségét kell igénybe venni.

Vizsgálataink idején a terápiás javaslat szempontjából lényeges volt, hogy a vizsgált törzs ESBL enzimet vagy AmpC típusú béta-laktamáz enzimet termel. AmpC típusú béta-laktamáz enzimet termelő *E. cloacae* törzs okozta fertőzés kezelésében *in vitro* érzékenység esetén a cefepim választható szer volt, míg ESBL-termelés igazolása esetén nem. A jelenleg érvényes ajánlások (CLSI, EUCAST) azonban már nem tartalmazzák ezt a megkülönböztetést. Az *in vitro* érzékenységi eredmények alapján javasolják az interpretálást („report as found”) az egyes béta-laktám antibiotikumokra külön-külön, így a cefepimre is. A termelt béta-laktamáz enzimek differenciálását azonban epidemiológiai, kórház-higiéne és infekció-kontroll szempontjából továbbra is fontosnak tartom.

6. Látott-e ezen vizsgálatok során az új enzimek és a már ismert ESBL variánsok között a terápiás választást is befolyásoló hatékonyságbeli különbséget?

Nem láttunk terápiás hatást is befolyásoló hatékonysági különbséget. Vizsgálataink elsősorban arra irányultak, hogy az aminosavak okozta szerkezetbeli változásokat és azok hatásait vizsgáljuk. Ezek a változások gyakran csak minimális –*in vitro* aktivitásbeli - különbségeket okoztak a hatékonyságban.

7. Mi indokolta a különböző SHV mutánsokat tartalmazó pBCSK plazmiddal rendelkező *E. coli* törzs esetében az antibiotikum rezisztencia (MIC érték) agardilutiós módszerrel és *E* tesztel történő párhuzamos meghatározását?

Több okból vizsgáltuk a különböző SHV mutánsokat tartalmazó, pBCSK plazmával rendelkező *E. coli* törzsek esetében a MIC értéket agardilúciós módszerrel és E teszttel is párhuzamosan.

Ugyan a kutatások során az agardilúciós módszerrel mért MIC értékek az elfogadottak, azonban sajnos nem állt rendelkezésünkre minden béta-laktám hatóanyag, illetve béta-laktamáz gátló por formájában ahhoz, hogy az agardilúciós vizsgálatokat elvégezzük. A béta-laktamáz gátlók közül – klavulánsav, szulbaktám, tazobaktám -, melyeknek vizsgálatainkban kiemelt jelentősége volt, csak a klavulánsav állt önmagában rendelkezésünkre, illetve a piperacillin/tazobaktám kombináció. Mivel a clevelandi kutatólaboratórium – ahol ezek a vizsgálatok történtek - nagyobb mennyiségű E-tesztet kapott a gyártótól a béta-laktamázokkal illetve béta-laktamáz inhibitorok fejlesztésével kapcsolatos kutatásaihoz, így lehetőségünk nyílt az elérhető E-tesztekkel is meghatározni a különböző SHV mutánsok MIC értékeit.

8. A 29. táblázatban miért hiányzik a *K. pneumoniae* M88 eredeti törzs konjugációt követő kinolon rezisztencia adatai?

Azért nem jelöltük a 29. táblázatban konjugációt követő kinolon MIC értékeket *K. pneumoniae* M88 törzs esetében, mert a konjugációt ugyan sikeresnek tekintettük, azonban a konjugátum nem hordozta a *qnr* gént. Feltételeztük, hogy ez esetben a klinikai törzsnek egy másik olyan plazmidja konjugálódhatott, amely nem játszott szerepet a kinolon rezisztenciában. Mivel a konjugátum *qnr* negatívnak bizonyult – nem pozitívnak, mint az tévedésből a táblázatban jelölésre került -, további vizsgálatokat nem végeztünk.

9. Mi a jelölt véleménye arra vonatkozóan, hogy milyen gyakran kell számolnunk az ESBL termelésen alapuló rezisztencia mellett a kapcsoltan jelentkező kinolon rezisztenciával az *Enterobacteriaceae* csoportba tartozó törzsek esetében? Követi-e az erre vonatkozó adatokat a hazai és a nemzetközi irodalomban? Lehet-e különbség az egyes speciesek között ebben a vonatkozásban?

Sajnos egyre gyakrabban figyelhetünk meg béta-laktám rezisztenciát és kinolon rezisztenciát együttesen az *Enterobacteriaceae* család tagjai között. Az „Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010” adatai alapján, a 2007 és 2010 közötti időszakban a vizsgált 28 ország közül tíz országban, többek között Magyarországon is szignifikánsan emelkedett multirezisztens – aminopenicillin, harmadik generációs cephalosporin, fluorokinolon és aminoglikozid rezisztens - *E. coli* törzsek aránya. Négy országban figyeltek meg átlagosan 5% feletti növekedést, hat országban figyeltek meg 1-5% közötti növekedést, és egy

országból jelentettek csökkenést. Magyarországon az *E. coli* törzsek multirezisztenciája 2007 és 2010 között 3%, 7%, 10% és 16% volt.

28 ország adatait összegezve 2009-ben 49.847 izolátum adatait megvizsgálva az *E. coli* törzsek 3.1%-ában figyeltek meg aminopenicillin, harmadik generációs cephalosporin és fluorokinolon rezisztenciát együttesen.

Az egyes speciesek – elsősorban az *E. coli* és a *K. pneumoniae* - rezisztencia adatai különböznek egymástól, melynek hátterében leggyakrabban a törzsek természetes rezisztenciájának és genetikai determinánsokat – plazmid, integron – felvevő képességének különbözősége áll. Hasonlóan az *E. coli*-hoz, a *Klebsiella* törzsek is rezisztensek lehetnek számos antibiotikummal szemben, melyek rezisztencia determinánsai gyakran plazmidon kódoltak. Emellett - szemben az *E. coli*-val - a *K. pneumoniae* törzsek kromoszomálisan kódolt SHV enzimet termelnek, mely természetes aminopenicillin rezisztenciát okoz a törzsekben.

A 2007 és 2010 közötti időszakban a vizsgált 28 ország közül 11 országban, többek között Magyarországon is szignifikánsan emelkedett multirezisztens – harmadik generációs cephalosporin, fluorokinolon és aminoglikozid rezisztens – *K. pneumoniae* törzsek aránya. Három országban figyeltek meg 1% alatti növekedést, nyolc országban 1-5%, három országban 5-10% emelkedést, további három országban 10-25%-os növekedést és hat országban – Magyarországon, Bulgáriában, Csehországban, Olaszországban, Lettországon és Litvániában 25-50%-os növekedést és egy országban, Görögországban 50% feletti emelkedést. Magyarországon a *K. pneumoniae* törzsek multirezisztenciája 2006 és 2009 között 19%, 28%, 30% és 38% volt.

2010-ben az Európa szerte megvizsgált 12.665 *K. pneumoniae* izolátumok 4,4%-a mutatott együttes rezisztenciát harmadik generációs cephalosporinokkal és fluorokinolonokkal szemben.

A ESBL termelés és a kinolon rezisztencia együttes előfordulását nemcsak *E. coli* és *K. pneumoniae* törzsekben, hanem az *Enterobacteriaceae* család más tagjaiban – *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* - is gyakran megfigyelték. Azonban ezen speciesek antibiotikum érzékenységeire vonatkozó összefoglaló adatok nem állnak rendelkezésünkre csak egyedi közlések.

10. Mivel magyarázza a jelölt a fent vázolt változásokat a karbapenem (ertapenem) rezisztenciában? Jelenthetett-e ez terápiás kudarcot a beteg esetében?

A beteg, akiből a vizsgált *E. cloacae* törzsek izolálásra kerültek, három hétig imipenem és amikacin kezelésben részesült, ertapenemet azonban nem kapott. Feltételezzük, hogy mind külső membrán fehérjék csökkent expressziójában, mind az efflux pumpa overexpressziójában a beteg imipenem kezelésének fontos szerepe lehetett. Az efflux pumpák overexpressziója mellett a külső membrán fehérjék csökkent expresszióját más szerzők is megfigyelték, ennek oka valószínűleg a szabályzó rendszerük közötti összefüggés. (Gröbner S, Linke D, Schütz W, Fladerer C, Madlung J, Autenrieth IB, Witte W, Pfeifer Y. Emergence of carbapenem-non-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates at the university hospital of Tübingen, Germany. *J Med Microbiol.* 2009 Jul;58(Pt 7):912-22.; Findlay J, Hamouda A, Dancer SJ, Amyes SG. Rapid acquisition of decreased carbapenem susceptibility in a strain of *Klebsiella pneumoniae* arising during meropenem therapy *Clin Microbiol Infect.* 2012 Feb;18(2):140-6.).

A imipenem és amikacin terápia alatt kialakult ertapenem rezisztencia okozhat terápiás kudarcot, hiszen a kialakult nagyfokú ertapenem rezisztencia mellett, a törzs imipenem és meropenem MIC értékei is megemelkedtek és terápia hatékonysága a kórokozónak az adott antibiotikummal szemben megfigyelt MIC értékétől függ. Éppen ezért ertapenem rezisztencia esetében más karbapenemek – imipenem, meropenem – használata is fokozott elővigyázatosságot igényel, az antibiotikum érzékenység szoros monitorozásával.

11. Hogy látja a vizsgálatait alapján az *Enterobacteriaceae* vagy egyéb Gram-negatív törzsek esetében a karbapenem rezisztencia főleg a terjedő karbapenemáz enzim termelésen alapuló rezisztencia jelentőségét, vagy nagyobb szerepet fog kapni (esetleg kettős szelekció révén) a permeabilitási viszonyok megváltozásán alapuló rezisztencia mechanizmus?

Véleményem szerint, illetve mint azt az irodalmi adatok is alátámasztják az *Enterobacteriaceae* és egyéb Gram-negatív baktériumok esetében elsősorban a különböző mobilis genetikai elemeken – például plazmid, integron, transzpozon - terjedő karbapenemáz enzim termelésen alapuló karbapenem rezisztencia az elsődleges. Ennek oka egyrészt a kódoló genetikai elemek nagyfokú mobilitása, mely a rezisztencia gének gyors terjedését teszi lehetővé nemcsak különböző izolátumok, hanem speciesek között is. Ráadásul így a karbapenemáz gének gyakran más rezisztencia mechanizmusokkal – például aminoglikozid rezisztencia – kapcsoltnak fordulnak elő.

A permeabilitási viszonyok megváltozása azonban mindig csak egy adott törzsben okoz antibiotikum érzékenység változást, és általában alacsonyabb szintű rezisztenciát eredményez,

ugyan többféle mechanizmus kombinálódása már magas szintű rezisztenciát okozhat. Ezekben az esetekben a törzsek klónális terjedésével kell számolnunk.

12. Hogyan látja a jelölt a további lehetőségeket az egyre nagyobb számban megjelenő rezisztens, multirezisztens baktériumok okozta infekciók jövőbeni terápiájában?

Napjainkban a multirezisztens baktériumok által okozott infekciók egyre nagyobb problémát jelentenek. Az új antibiotikumok kutatása nem halad olyan gyors ütemben, mint ahogyan megjelennek és elterjednek a meglévő antibiotikumokkal szemben rezisztens baktériumok az emberi kórokozók között. A multirezisztens kórokozók kezelése elsősorban kombinációs terápiával történik, de egyre gyakrabban kerülnek a klinikai használatba is felhasználásra új (régi-új) antibiotikumok –már ismert csoportok új származékai. Multirezisztens Gram-pozitív baktériumok ellen a ketolidok: telithromycin, a régi-új streptograminok: quinupristin/dalfopristin; a legújabb szintetikus oxazolidinonok: linezolid; az új glikopeptid származék: oritavancin; a minocyclin származék: glycylcyclin (tigecyclin), a lipopeptid származék: daptomycin, és a ceftobiprole (MRSA-ra is ható cephalosporin származék) az alkalmazott új-régi antibiotikumok.

A multirezisztens Gram-negatív baktérium kezelése során szintén felhasználásra kerülhet a doripenem, az új karbapenem vagy a tigecyclin is. Egyre gyakrabban kerül fokozott körültekintéssel ismét felhasználásra a toxikus hatása miatt nem használt polipeptid típusú colistin is.

Azonban új antimikrobás szerek fejlesztése során már olyan vegyületeket keresnek, melyek új target molekulákra, esetleg új eddig meg nem célzott fehérje molekulákra hatnak, azok funkcióját gátolják, mint például: tRNS szintetáz, lipidA bioszintetáz, peptid deformiláz vagy muramyl peptid ligáz gátlók. Továbbá különböző efflux pumpa gátlók -Microcid (MC-207100) -és új béta laktamáz gátlók, melyek a metallo-béta-laktamáz enzimeket is képesek gátolni, szintén fejlesztés alatt vannak.

Az új antimikrobás szerekkel szemben támasztott feltételeknek az A3-APO megfelel, ráadásul a kétféle támadáspontja – a membránkárosító hatása és a 70kDa nagyságú hősokkprotein a DnaK gátlása – miatt nehezen alakul ki ellene rezisztencia.

Válasz az általános és specifikus kritikai megjegyzésekre:

Sajnálom, hogy a dolgozatomban előfordultak elírások, köszönöm szépen, hogy Professzor asszony felhívta rá a figyelmemet.

61. oldal: „izolátumok izoelektromos pontját a 10. táblázatban mutatjuk be” helyett az „Izolátumok által termelt béta-aktamáz enzimek”

Elnézést kérek a pontatlan fogalmazásért.

64. oldal: 7.2.1.3. pontban a z *E. cloacae* törzsek azonosságának vizsgálatát írja le PFGE módszerrel : Jó lett volna egy képpel ezt alátámasztani vagy a közleményre hivatkozni, melyben közölték.

Elnézést kérek, valóban a következő cikkekre hivatkoznom kellett volna: Szabó D, Silveira F, Hujer AM, Bonomo RA, Hujer KM, Marsh JW, Bethel CR, Doi Y, Deeley K, Paterson DL. Outer membrane protein changes and efflux pump expression together may confer resistance to ertapenem in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Aug;50(8):2833-5.

A disszertáció nyelvezetében sok helyen érződik az angol eredetiről való fordítás (pl. 34 oldal 14. sor, 21 sor, 82. oldal 4. sor) vagy a szövegben az eredeti angol szó is benn marad (pl. 4. ábra fejléce)

Elnézést kérek, az alkalmanként előforduló nem magyaros szóhasználatért és köszönöm szépen, hogy Professzor Asszony felhívta rá a figyelmemet.

65. oldal utolsó mondat befejezetlen majd a 67. oldalon folytatódik de érthetetlen,

Elnézést kérek, a mondat helyesen így szól:

„Az ESBL szűrésre alkalmazott szokványos kettős korongdiffúziós tesztek - melynek során a ceftazidim és cefotaxim korongokat 20mm illetve 30mm-es távolságban helyeztük el a klavulánsav korongtól - ritkán mutattak pozitív eredményt (13. táblázat).

67. oldal 10-11 sor ugyan csak érthetetlen

Elnézést kérek a mondat helyesen így szól:

„Az *Enterobacteriaceae* családra vonatkozó aktuális CLSI határértékeket figyelembe véve a vizsgált 15 izolátum közül 10 izolátumot tekintettük cefepim érzékenynek, mivel MIC értékük ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ volt. 3 izolátumot tekintettünk mérsékelten érzékenynek, mivel MIC értékeik $8 <$ és ≤ 32 $\mu\text{g/ml}$ tartományba estek. Két izolátum volt rezisztens cefepimre >32 $\mu\text{g/ml}$ MIC értékkel.”

65. és 67. oldal pongyola megfogalmazás: „3/15-öt mérsékelten érzékenynek és 2/15-öt cefepim rezisztensnek...” , ugyan így „>3 MIC csökkenés esetén”

Elnézést kérek a mondat helyesen így szól:

„A cefepim-klavulánsavas megerősítő teszt a vizsgált törzsek 73 %-nál volt szenzitív korongdiffúziós vizsgálat esetében és a cefepim MIC értékének legalább háromszoros csökkenését klavulánsav jelenlétében a törzsek 53 %-ban figyeltük meg (15. táblázat).”

65. oldal: 8. ábra a molekulasúly markerek alig láthatók

Elnézést kérek a kép minőségéért, az előadáson jobb minőségű kép kerül bemutatásra.

67. oldal: 9. ábra esetében kimaradt a címből az antibiotikum neve, melyre az adatok vonatkoznak

Elnézést kérek, a cím helyesen így szól: A vizsgált *E. cloacae* törzsek cefepim MIC értékeinek eloszlása.

66. oldal: 13 és 14 táblázat lábjegyzet javításra szorul

Elnézést kérek a nem megfelelő fogalmazásért a 13 táblázat lábjegyzete így szól:

*Az NCCLS ajánlása ESBL termelés szűrésére *E. coli* és *Klebsiella* spp.-ben: gátlási zóna átmérő <22 mm ceftazidim korong (30 μg) esetében és <27 mm cefotaxim (30 μg) korong esetében.

** Az NCCLS ajánlása ESBL termelés megerősítésére: a ceftazidim vagy cefotaxim korong körüli gátlási zóna átmérőjének megnövekedése legalább 5mm-rel klavulánsav jelenlétében.

A 14 táblázat lábjegyzete így szól:

* Az NCCLS ajánlása ESBL termelés szűrésére *E. coli* és *Klebsiella* spp.-ben: 1 $\mu\text{g/ml}$ MIC breakpoint ceftazidim és/vagy cefotaxim esetében

** Az NCCLS ajánlása ESBL termelés megerősítésére: A ceftazidim és/vagy cefotaxim MIC értékének három hígítási lépéssel történő csökkenése klavulánsav jelenlétében.

68. oldal: 15. táblázat lábjegyzetében *cefepim breakpoint-ja.... Javítani kell cefepim rezisztencia breakpoint-ja, alatta lévő sor érthetetlen**

Elnézést kérek a pontatlan fogalmazásért a lábjegyzet helyesen így szól:

„*** A cefepim rezisztencia breakpointja 1 µg/ml volt a vizsgálat során”

„****A cefepim MIC értéke három hígítási lépéssel kisebb klavulánsav jelenlétében”

59. oldal: 7 ábra a baktérium nevek döntése hiányzik

Elnézést kérek a nem megfelelő írásmódért.

75. oldal: 7.3.1.1. „A TEM-131 antibiotikum érzékenysége” helyett „A TEM-131 termelő törzs antibiotikum érzékenysége”

Elnézést kérek a pontatlan fogalmazásért.

85. és 86. oldal: 15, 16, 17, ábra címében fel kell tüntetni, hogy hány törzs „kumulatív MIC” értékét tartalmazza.

Elnézést kérek, a pontatlan fogalmazásért, a címek helyesen így szólnak:

15. ábra 61 ESBL-termelő *Enterobacter* spp. kumulatív MIC (µg/ml) értéke

16. ábra 101 ESBL-termelő *Klebsiella* spp. kumulatív MIC (µg/ml) értéke

17. ábra 70 ESBL-termelő *E. coli* törzsek kumulatív MIC (µg/ml) értéke

87. oldal: a 28. táblázat címéből hiányzik, hogy kinolonokra vonatkozó MIC értékekről lesz szó

Elnézést kérek, a cím helyesen így szól:

„A *qnr* pozitív törzsek nalidixsav, ciprofloxacín és levofloxacín MIC értékei”

86. oldal 15. sor hibás a táblázat száma

Elnézést kérek, a mondat helyesen így szól:

„A konjugációs próba, mely három *qnrA1*-pozitív törzs esetében volt sikeres, megerősítette, hogy a *qnrA1* gén jelenléte önmagában csupán alacsony szintű kinolon-rezisztenciát okoz (27. táblázat).”

88. oldal: a 29 táblázatnál a szövegben tett említés mellett érdemes lett volna a táblázatban is feltüntetni az *E. coli* J53RIFR törzsre vonatkozó MIC értékeket a könnyebb összehasonlítás érdekében.

A 29. táblázatban, mely a *qnr* pozitív törzsek konjugálási eredményét és a konjugált törzsek MIC értékeit mutatja, valóban jelölni kellett volna az *E. coli* J53RIFR törzsre vonatkozó MIC értékeket is a könnyebb összehasonlítás érdekében. Ezt a hiányosságot az előadásomban pótolni fogom.

Még egyszer köszönöm szépen Professzor Asszony bírálatát és kérdéseit, valamint a doktori cím elfogadásra tett javaslatát.

Budapest, 2012-04-04

Tisztelettel

Szabó Dóra