

Fluorokinolon rezisztencia fenó- és genotípusos vizsgálata hemokultúrából izolált *Escherichia coli* és *Klebsiella* fajok esetén

Doktori (Ph.D.) értekezés

**Domokos Judit**

Semmelweis Egyetem

Patológiai Tudományok Doktori Iskola



**Témavezető:** Dr. Szabó Dóra, D.Sc., egyetemi tanár  
**Hivatalos bírálók:** Dr. Kónya József, D.Sc., egyetemi tanár  
Dr. Zelles Tibor, Ph.D., egyetemi docens  
**Szigorlati bizottság elnöke:** Dr. Törő Klára, Ph.D., egyetemi tanár  
**Szigorlati bizottság tagjai:** Dr. Csire Márta, Ph.D., laborvezető  
Dr. Ungvári Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár

Budapest

2020

## 1. Bevezetés

A fluorokinolonok kiváló aktivitással rendelkeznek a Gram-negatív baktériumok, különösen az *Enterobacteriaceae* család ellen, és az 1980-as években történt bevezetésük óta ezen kórokozók által okozott fertőzések kezelésére széles körben használják. A fluorokinolonok hatásmechanizmusa a II. típusú topoizomeráz enzimek, nevezetesen a DNS-giráz és topoizomeráz IV gátlása révén valósul meg. A kinolonok számára Gram-negatív baktériumok esetén a giráz enzim az elsődleges target. A fluorokinolonokkal szembeni rezisztenciát a DNS-giráz és a topoizomeráz IV enzimeket kódoló kromoszómagének (*gyrA*, *gyrB*, *parC* és *parE*) mutációinak felhalmozódásával magyarázták. További rezisztencia mechanizmusként említhetjük a csökkent intracelluláris antibiotikum felhalmozódást is, mely natív kromoszómáisan kódolt effluxpumpák (pl. AcrAB) upregulációja vagy a külső membrán porinok (pl. OmpF *Escherichia coli* esetén) csökkent expressziója révén valósul meg. A plazmid által közvetített kinolon rezisztencia (PMQR) determinánsok – úgy mint *qnr* gének (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *qnrC* és *qnrD*), az aminoglikozid acetiltranszferáz (*6'*-Ib-cr variáns és specifikus efflux pumpák (QepA és OqxAB) – a fluorokinolon rezisztencia újabban felfedezett mechanizmusai. A PMQR gének gyakran társulnak különféle  $\beta$ -laktamáz génekhez, beleértve a kiterjedt spektrumú  $\beta$ -laktamázokat (ESBL) és a szűk spektrumú  $\beta$ -laktamázokat, mivel ezen rezisztencia determinánsok gyakran helyezkednek el ugyanazon plazmidon. A rezisztencia plazmidok konjugáció révén általában transzferábilisak, ami megkönnyíti terjedésüket az *Enterobacteriaceae* fajok között.

A *Klebsiella pneumoniae* nemzetközi, magas kockázatú klónjai a leggyakoribb Gram-negatív kórokozók közé tartoznak. Multirezisztens (MDR) *K. pneumoniae* klónok megjelenésével drámai módon megnövekedett a kórházi fertőzések prevalenciája, míg a *K. oxytoca* kórházi fertőzésekben történő izolálása lényegesen kevesebb esetben történik. A multirezisztens *K. pneumoniae* különféle rezisztencia mechanizmusokat szerez, amelyek rezisztenciát biztosítanak a kiterjedten használt antibiotikumokkal szemben. A leggyakoribb rezisztencia mechanizmusok között szerepelnek az ESBL-ek, a plazmid-mediálta AmpC enzimek (pAmpC), a karbapenemázok, a PMQR gének, az aminoglikozid-módosító enzimek (AME), valamint az exogén módon megszerzett 16S rRNS metiltranszferáz, amelyeket leggyakrabban klinikai izolátumokban mutattak ki. A PMQR gének jelenléte csökkent érzékenységet biztosít a fluorokinolonokkal szemben, és

megkönnyíti a fluorokinolon rezisztens törzsek szelekcióját az Enterobacteralesben. A nagy kockázatú *K. pneumoniae* klónok megszerezték ezen antibiotikum rezisztencia determinánsokat, amelyek lehetővé tették számukra, hogy növeljék patogenitásukat és túlélési képességeiket. Következésképpen a plazmid által kódolt antimikrobiális rezisztencia gének megnövekedett diverzitása megkönnyíti ezen klónok elterjedését, jelentős terápiás nehézséget okozva. A multirezisztens *K. pneumoniae* törzsek főleg az ST11, ST14, ST15, ST37, ST101, ST147, ST258, ST336, ST340 és ST874 szekvenciatípusokba tartoznak. Ezek magas kockázatú nemzetközi klónok, amelyek kulcsfontosságú szerepet játszanak a kórházi terjedésben és a kórházi fertőzések gyakoribbá válásában. Nemzetközi, magas kockázatú *K. pneumoniae* ST11-et világszerte gyakran kimutattak sikeres kórokozóként, amelyek fontos ko-rezisztencia és virulencia faktorokkal társultak. Az utóbbi években azonban számos új antibiotikum rezisztens klón jelent meg nemzetközileg, köztük az Egyesült Államokban leírt KPC-termelő *K. pneumoniae* ST307, melyet eredetileg a CTXM-15 termeléssel hoztak összefüggésbe. Később erről a klónról számos országban, köztük Olaszországban, az Egyesült Királyságban, Kolumbiában, Pakisztánban, Marokkóban, Koreában, Tunéziában, Kínában, valamint Szerbiában is beszámoltak. A *K. pneumoniae* klónok disszeminációjával és antibiotikum rezisztenciájával kapcsolatos legújabb tanulmányok egyértelműen azt mutatták, hogy az fluorokinolonokkal szembeni magas szintű rezisztenciával járó „fitnesz költségelőny” kétségtelenül hozzájárult a magas kockázatú *K. pneumoniae* nemzetközi klónok megjelenéséhez. A *K. pneumoniae* ST307 kórházi környezetben való megjelenése és terjedése szintén közegészségügyi aggályokat vet fel, ezért szükségeszerű a magas kockázatú és potenciálisan magas kockázatú klónok folyamatos monitorozása.

## 2. Célkitűzések

Munkánk során 103, 2010-2014 közötti intervallumban intenzív osztályon kezelt betegek véráramfertőzéseiből izolált ESBL-termelő *E. coli*, *K. pneumoniae*, valamint *K. oxytoca* izolátumok fenotípusos és genotípusos karakterizálását tűztük ki célul, az alábbi szempontokra összpontosítva:

- Az antibiotikum-érzékenység (fluorokinolon MIC értékek) meghatározása.
- A PMQR determinánsok detektálása.

Előzetes kutatási eredményeink alapján, az alábbi kritériumrendszer szerint választottunk ki öt törzset további vizsgálatok elvégzésére:

- I. *qnr* gént hordozó törzsek, mely nem vad típusú fluorokinolon MIC értékekkel rendelkeznek: Kox37,
  - II. *qnr* gént hordozó, magas fluorokinolon MIC értékekkel rendelkező törzsek: Kpn47, Kpn115, Kpn125,
  - III. Több PMQR gént hordozó, magas MIC értékeket mutató törzsek: Kpn33.
- A kiválasztott törzsek szekvenciátípusának (ST) azonosítása multilókuszos szekvencia tipizálással (MLST), a *K. pneumoniae* törzsek pulzotípusának (PT) meghatározása pulzálatott-mezejű gélelektroforézissel (PFGE), valamint minden kiválasztott törzs teljes genom szekvenálásának (WGS) elvégzése.
  - Bizonyos PMQR gének relatív génexpressziójának vizsgálata kvantitatív polimeráz láncreakció (PCR) módszer segítségével.
  - Eredményeink összevetése nemzetközi adatokkal. Az összefüggések feltárása.

### **3. Módszerek**

#### **Baktériumtörzsek identifikálása**

A 103 ESBL-termelő *Enterobacteriaceae* izolátum (49 *E. coli*, 53 *K. pneumoniae* és 1 *K. oxytoca*) azonosítása MALDI-TOF/MS (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Németország) módszer segítségével történt.

#### **Az ESBL-termelés fenotípusos kimutatása**

A kettős-korong diffúziós teszt során a ceftazidim, cefepim és cefotaxim tartalmú korongokat egymástól 20-30 mm távolságban helyeztük el a központi amoxicillin/klavulánsav (20/10 µg) tartalmú korongtól. Pozitív reakció esetén a 24 órás 37 °C-on történő inkubációs idő lejárta után a β-laktám korongok körüli gátlási zóna „kulcslyuk” formájú torzulását tapasztaljuk.

#### **Antibiotikum érzékenység vizsgálata**

Az izolátumok ciprofloxacinnal (Fresenius Kabi Hungary Kft., Budapest, Magyarország), levofloxacinnal (Teva Gyógyszergyár Zrt., Debrecen, Magyarország) és moxifloxacinnal (Bayer Hungária Kft., Budapest, Magyarország) szembeni érzékenységét mikrodilúciós módszerrel állapítottuk meg, a MIC értékek meghatározásával. Az eredmények interpretálásakor az EUCAST aktuálisan hatályban lévő értékeit vettük figyelembe ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)). Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok során kontrollként az *E. coli* ATCC 25922, illetve a *K. pneumoniae* ATCC 700603 törzseket használtuk.

#### **A PMQR gének polimeráz láncreakcióval történő kimutatása**

A törzsek PMQR (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *aac(6')-Ib-cr*, *qepA* és *oqxAB*) génjeinek jelenlétét PCR reakcióval ellenőriztük. A PCR-t RedTaq DNS-polimeráz (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) felhasználásával végeztük a gyártó utasításai szerint, 30 µl-es végtérfogatra vonatkoztatva. Az amplikonok kimutatását elektroforetikus rendszer (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) segítségével 120 V feszültségen

0.8%-os agaróz gél (Agarose) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) felhasználásával végeztük.

### **Az ST meghatározása multilókusz-szekvencia tipizálással**

Az egyes törzsek szekvenciatípusát az MLST segítségével határoztuk meg. Hét háztartási gén, a *gapA*, *infB*, *mdh*, *pgi*, *phoE*, *rpoB* és *tonB* szekvenciáját amplifikáltuk, majd szekvenáltattuk. Az MLST adatbázis segítségével az allélmintázatok alapján meghatároztuk a törzsek szekvenciatípusát (<http://www.pasteur.fr/mlst/Kpneumoniae.html>).

### **Bakteriális genomszekvencia-tipizáló adatbázis (BacWGSTdb)**

A törzsek közötti távolságalapú kapcsolatot a BacWGST segítségével vizsgáltuk, a genom MLST szekvenciaadatok SNP analízisének kontextusában. A genomszekvenciák analizálását többszörös genomelemzéssel, a HS11286\_CP003200\_ST11 referencia genom kiválasztásával végeztük (<http://bacdb.org/BacWGSTdb/>).

### **A PT meghatározása pulzáltatott-mezejú gélelektroforézissel**

A négy *K. pneumoniae* törzs klonális kapcsolatát PFGE-vel elemeztük. A vizsgálatokhoz a CDC (2000) standardizált PFGE protokollját használtuk. A genomiális DNS izolálását követően a mintákat XbaI restrikciós endonukleázzal (Fermentas, ABI, Németország) emésztettük, majd a CHEF-DR II rendszeren (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) elvégeztük az emésztés által keletkezett makrorestrikciós fragmentumok elektroforetikus szeparálását. A mintázatot a Fingerprinting II Informatix Software (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) segítségével elemeztük. Molekulasúly markerként a *Salmonella enterica* Braenderup H9812 szerotípust használtuk.

### **Teljes genom szekvenálás**

Munkánk során a 4 *K. pneumoniae* és 1 *K. oxytoca* törzs DNS extrakciója az UltraClean Microbial DNA Isolation Kittel (Qiagen GmbH, Hilden, Németország) történt a gyártó utasításai alapján. Ezt követően a DNS könyvtárakat – szintén a gyártói utasításoknak megfelelően – a SureSelect QXT Library Prep Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) felhasználásával állítottuk elő, melyek szekvenálását 250 bp paired-

end módszerrel, Illumina MiSeq rendszeren hajtottuk végre a MiSeq v2 reagenskészlet alkalmazásával. Az optimalizált „előfeldolgozást”, minőségi trimmelést követően a genom, azaz a szekvenciakontigok de novo összeszerelését a SPAdes Genome Assembler 3.13.0 segítségével végeztük. Minden összeszerelt genomot akkor fogadtunk el, ha teljesítette a következő minőségi kritériumok mindegyikét: (i) átlagos lefedettség > 30x, (ii) N50 > 15.000 bp, (iii) maximum kontighossz > 50.000 bp, (iv) az összeszerelt genom mérete 5.000.000 és 6.500.000 bp közötti. Az összeszerelt genomok – az izolátumok rezisztómjainak illetve plazmid replikontípusainak analizálása céljából feltöltésre kerültek a ResFinder és PlasmidFinder (Center for Genomic Epidemiology, Dán Műszaki Egyetem, Lyngby, Dánia) online bioinformatikai adatbázisokba.

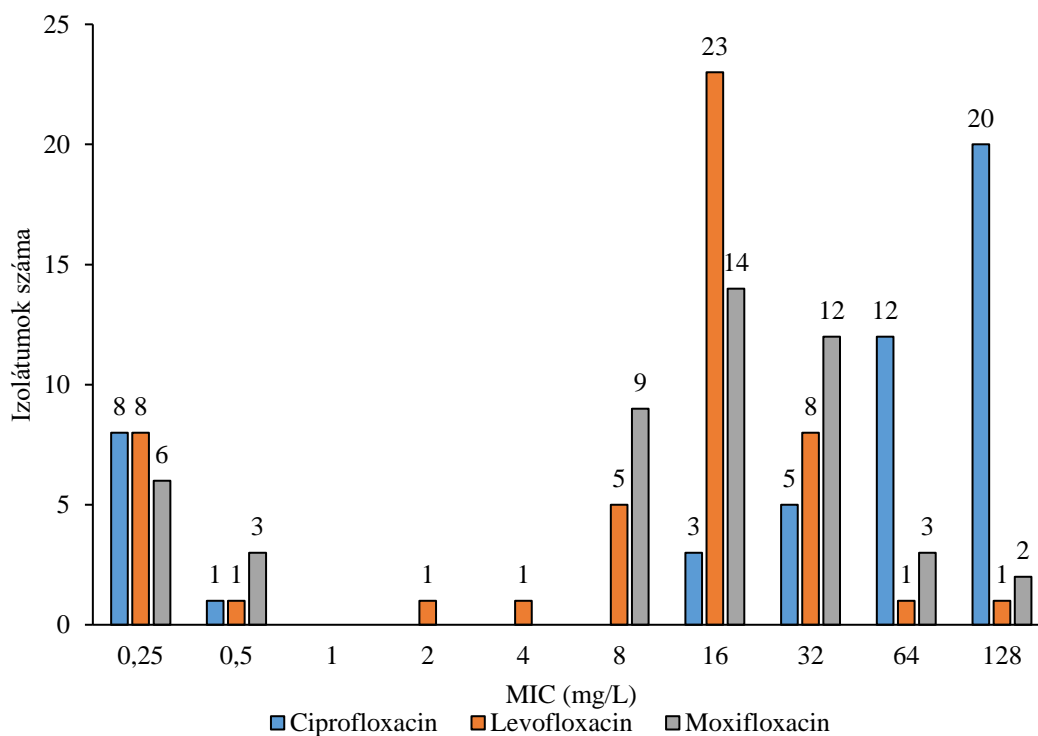
### **Kvantitatív polimeráz lánreakció**

A törzsek RNS-ét RNeasy Mini Kit (Qiagen, GmbH, Hilden, Németország) segítségével izoláltuk a gyártó utasításainak megfelelően. A qPCR-t Step One Real-Time PCR rendszeren (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific Waltham, MA, USA) végeztük el. A *qnrA1*, *qnrB1*, *qnrB4*, *oqxA* és *oqxB* expressziós szintjét a kromoszomális *rpoB* háztartási gén expressziójával hasonlítottuk össze. Primer Express 3.0 szoftver (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) segítségével megterveztük a reakcióhoz szükséges primereket, valamint a 6-FAM és VIC festékkel jelölt specifikus próbákat. A  $C_T$  értékek kiszámolásával megkaptuk, hogy a referencia génhez (*rpoB*) képest mekkora a vizsgált gének relatív expressziós szintje.

## 4. Eredmények

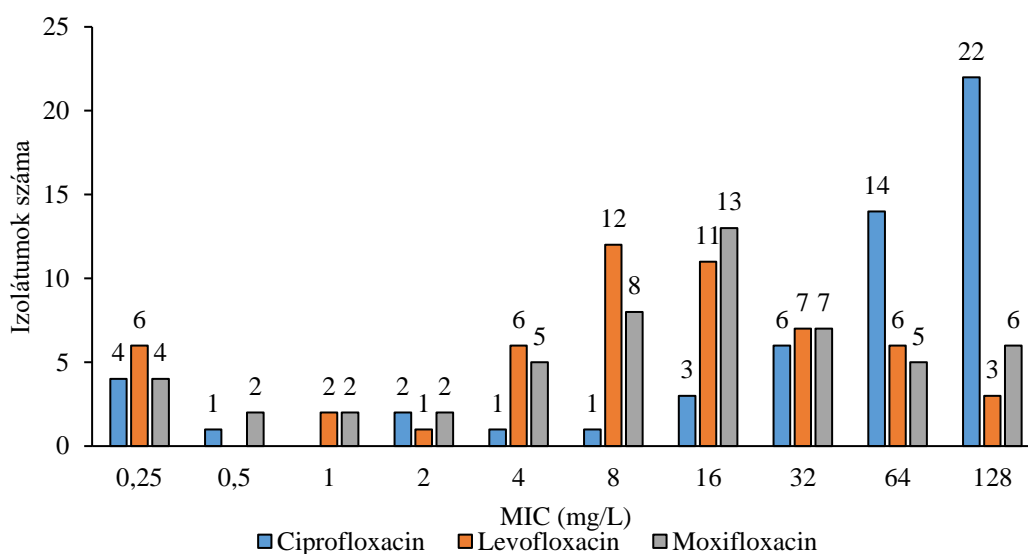
### Az antibiotikum érzékenység vizsgálatának eredményei

Ciprofloxacinnal szemben a 49 *E. coli* törzsből 40, az *E. coli* törzsek 81,6%-a, míg az 54 *Klebsiella spp.* törzsből ötven, a *Klebsiella spp.* törzsek 92,6%-a mutatott rezisztenciát. Ugyancsak 40 *E. coli* törzs volt rezisztens levofloxaccinnal szemben is, míg a *Klebsiella* genus vizsgált törzsei között 47 (87%) esetben tapasztaltunk levofloxacin rezisztenciát. Moxifloxaccinnal szemben 88 törzs, köztük 40 *E. coli* és 48 (88,8%) *Klebsiella spp.* bizonyult rezisztensnek. Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok eredményeit az 1. és 2. ábra szemlélteti.



1. ábra. Az ESBL-termelő *E. coli* izolátumok fluorokinolon MIC értékei (mg/L).





**2. ábra.** Az ESBL-termelő *Klebsiella spp.* izolátumok fluorokinolon MIC értékei (mg/L).

### A polimeráz láncreakció eredményei

A 103 ESBL-termelő törzs közül összesen 77 (74,8%), 30 *E. coli* és 47 *Klebsiella spp.* hordozott valamilyen PMQR gént. Ezek között a leggyakoribb az *aac(6)-Ib-cr* volt, amely jelenlétét 67 izolátum (65%) esetében azonosítottuk. Mindössze 6 esetben (1 *E. coli*, 4 *K. pneumoniae*, 1 *K. oxytoca*) tapasztaltunk *qnrS* pozitív eredményt, míg érdekes módon *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD* és *qepA* jelenlétét a PCR módszer során nem detektáltuk. 26 *K. pneumoniae* izolátumban mutattuk ki az *oqxA*, míg 22 izolátumban az *oqxB* gén jelenlétét. Egyidejűleg több PMQR gén jelenlétét csak a *Klebsiella* faj esetén igazoltunk. Összefüggés a MIC értékek és a hordozott PMQR gének száma között nem állapítható meg.

### A multilókusz-szekvencia tipizálás eredményei

Az MLST vizsgálatok alapján törzseinket három különböző szekvenciatípusba sorolhatjuk: ST11 (Kpn33, Kpn115, Kpn125), ST307 (Kpn47) és ST52 (Kox37).

## **A pulzálatott-mezejű gélelektroforézis és a bakteriális genomszekvencia tipizálás eredményei**

A PFGE analízis három pulzotípust (PT) azonosított *K. pneumoniae* törzseink között, a KP053, az S valamint a KP197 pulzotípust. Az ST11 klónba tartozó törzsek közül a Kpn33 és Kpn125 a KP053 PT-ba, míg a Kpn115 az S PT-ba tartozott. Az ST307 potenciális nagyklónt makrorestrikciós mintázata alapján KP197 PT-ként azonosítottuk. A BacWGST szintén megerősíti az ST11 klónba tartozó törzsek klonális kapcsolatát.

## **A teljes genom szekvenálás eredményei**

A szekvenciaadatok alapján mind a Kpn33, mind a Kpn125 genomjában tizenhét-tizenhét megegyező rezisztenciagén jelenlétét detektáltuk. A Kpn115 tizenkettő, a Kpn47 tizenhat rezisztenciagénnel rendelkezett, míg a Kox37 esetén mindössze tíz rezisztenciagént azonosítottunk. A szekvenciaelemzés alapján kiderült, hogy az izolátumok különböző  $\beta$ -laktamáz géneket tartalmaznak. A *K. pneumoniae* törzsek mindegyikét *bla<sub>CTX-M-15</sub>* hordozóként azonosítottuk. A szekvenciaadatok interpretálása során PMQR gén/gének jelenlétet minden törzsben igazoltunk, a Kpn33 és Kpn125 *qnrB4* gént, a Kpn47 *qnrB1* gént, a Kox37 pedig *qnrA1* gént hordozott. Valamennyi *K. pneumoniae* törzs esetében *oqxAB* efflux pumpa gént és *aac(6')-Ib-cr*-t detektáltunk, míg a Kpn115 genomja *qnr* gént nem tartalmazott. A *K. pneumoniae* törzsek esetén fluorokinolon rezisztenciát meghatározó kromozómamutációkat is azonosítottunk. A szekvenálási adatok alapján az IncFIB(K) egységesen jelen volt minden törzsben. A detektált rezisztenciagéneket és plazmid replikonokat az 1. táblázat tartalmazza.

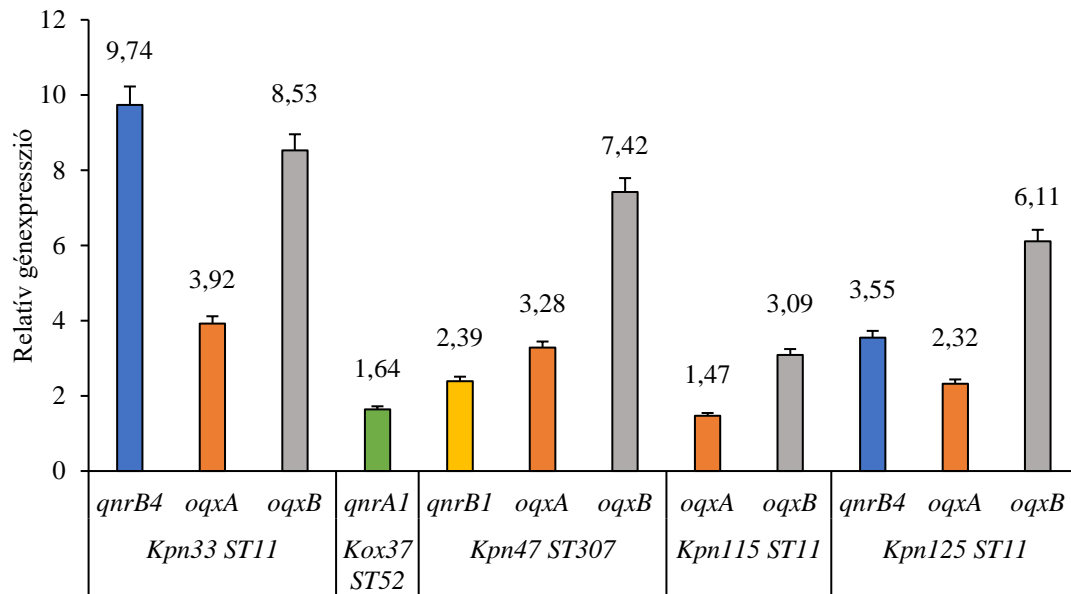
## **A kvantitatív polimeráz láncreakció eredményei**

A két genetikailag hasonló ST11 klón, a Kpn33 és Kpn125 *qnrB4* génjének expressziója 9,74 és 3,55, azaz csaknem háromszoros a különbség a két azonos szekvenciatípusú törzs ugyanazon génjének expressziója között. *qnr* gén tekintetében tekintetében a legalacsonyabb expressziós szintet (1,64) az alacsony fluorokinolon MIC értékekkel rendelkező, kromozómájában mutációt nem hordozó Kox37 esetében tapasztaltuk. A legmagasabb *oqxA* és *oqxB* expressziót a Kpn33 és a Kpn47 esetében figyeltük meg. Érdekes, hogy a Kpn115, mint ST11 magas kockázatú klón nem tartalmaz

qnr gént, ráadásul a legalacsonyabb *oqxAB* expressziót mutatta. Szembetűnő, hogy az *oqxB* expressziós szintje minden esetben 2-3-szor magasabb az *oqxA* értékénél (3. ábra).

**1. táblázat.** A vizsgált törzsek különböző rezisztencia génjeinek és plazmid replikonjainak eloszlása.

ST11 Kpn33	ST52 Kox37	ST307 Kpn47	ST11 Kpn115	ST11 Kpn125	Gének
					<i>aadA1</i>
					<i>aac(3)-IIa</i>
					<i>aac(6')-Ib</i>
					<i>aph(3')-Ic</i>
					<i>aadA2</i>
					<i>strA</i>
					<i>strB</i>
					<i>sul1</i>
					<i>sul2</i>
					<i>fosA</i>
					<i>dfrA12</i>
					<i>dfrA14</i>
					<i>dfrA29</i>
					<i>oqxA</i>
					<i>oqxB</i>
					<i>aac(6')-Ib-cr</i>
					<i>qnrA1</i>
					<i>qnrB1</i>
					<i>qnrB4</i>
					<i>tet(A)</i>
					<i>blaOXY-1-3</i>
					<i>blaTLA-1</i>
					<i>blaTEM-1A</i>
					<i>blaTEM-1B</i>
					<i>blaDHA-1</i>
					<i>blaOXA-1</i>
					<i>blaOXA-2</i>
					<i>blaOXA-9</i>
					<i>blaSHV-11</i>
					<i>blaSHV-28</i>
					<i>blaCTX-M-15</i>
					<i>catA1</i>
					<i>catB3</i>
ST11 Kpn33	ST52 Kox37	ST307 Kpn47	ST11 Kpn115	ST11 Kpn125	Plazmid replikonok
					<i>IncFII(K)</i>
					<i>IncFIA(HII)</i>
					<i>IncR</i>
					<i>IncFIB(K)</i>
					<i>IncL/M (pmu407)</i>
					<i>IncFIB(Mar)</i>
					<i>IncHII B</i>
					<i>ColRNA1</i>



	<b>Kpn33</b>	<b>Kox37</b>	<b>Kpn47</b>	<b>Kpn115</b>	<b>Kpn125</b>
<b>MIC (mg/L)</b>					
<b>NAL</b>	>256	16	>256	>256	>256
<b>CIP</b>	128	0,25	128	128	128
<b>LEV</b>	128	0,25	32	8	64
<b>MOX</b>	128	0,5	128	8	64
<b>Detektált mutációk a QRDR-ban</b>					
<i>gyrA</i>	Ser83Ile	-	Ser83Ile	Ser83Phe Asp87Ala	Ser83Ile
<i>parC</i>	Ser80Ile	-	Ser80Ile Asn304Ser	Ser80Ile	Ser80Ile

**3. ábra.** A *qnrB4* (Kpn33 és Kpn125), a *qnrA1* (Kox37), a *qnrB1* (Kpn47) az *oqxA* és *oqxB* relatív génexpressziós szintje, valamint a QRDR-ban detektált mutációk. QRDR: kinolon rezisztenciát meghatározó régió. A MIC értékeket mg/L-ben adtuk meg.

## 5. Következtetések

Munkánk során az alábbi új eredményekre, megállapításokra jutottunk:

- Az ESKAPE kórokozók, köztük a *K. pneumoniae*, világszerte a kórházi fertőzések (pl. véráramfertőzés) vezető okai.
- Eredményeink alapján az *aac(6')-Ib-cr* prevalenciája drámai módon, 26,6% -ról 68,8% -ra nőtt, az első magyarországi kimutatás óta.
- Ebben a munkában a fluorokinolon MIC értékek és a PMQR determinánsok jelenléte között korreláció nem állapítható meg.
- Eredményeink igazolják a KP053 / ST11 klón hazánkban való elterjedését.
- Legjobb tudomásunk szerint tanulmányunkkal elsőként igazoljuk az ST307-es klón magyarországi megjelenését, amelyről potenciálisan magas kockázatú klónként számoltak be.
- Elsőként számolunk be *qnrAI* hordozásról *K. oxytoca* ST52 esetében.
- Vizsgálatunk során az ST11 nemzetközi magas kockázatú klón minden törzse hordozta a *bla<sub>CTX-M-15</sub>* ESBL-t, amely jól korrelál a korábbi vizsgálatokkal, mivel a leggyakoribb globális ESBL-ek a CTX-M típusú béta-laktamázok az Enterobacteralesben.
- A plazmid replikon típusok tekintetében a leggyakoribb replikon az IncFIB volt, amely minden törzs esetében jelen volt, ami megerősíti a korábbi vizsgálatokat.
- Minden törzs esetében az *oqxB* overexpresszióját figyelhettük meg, ami egybevág korábbi hazai adatokkal.
- A WGS által kinyert szekvenciaadatokat feltöltöttük az NCBI Genbank adatbázisába, elérhetővé téve különböző epidemiológiai és filogenetikai kutatások számára.

## 6. Saját publikációk listája

### Az értekezés témájában megjelent közlemények

[1] **Domokos J**, Kristof K, Szabo D. (2016) Plasmid-mediated quinolone resistance among extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* from bloodstream infections. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 63(3): 313-323. IF: 0,921

[2] **Domokos J**, Damjanova I, Kristof K, Ligeti B, Kocsis B, Szabo D. (2019) Multiple Benefits of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants in *Klebsiella pneumoniae* ST11 High-Risk Clone and Recently Emerging ST307 Clone. *Front Microbiol*, 10: 157. IF: 4,236

### Egyéb témában megjelent közlemények

[1] Kocsis B, **Domokos J**, Szabo D. (2016) Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 15(1): 34. IF: 2,376

[2] Khayer B, **Domokos J**, Magyar T, Wehmann E. (2015) Antibiotic susceptibility of Hungarian *Bordetella bronchiseptica* strains isolated from pigs. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 62 (Suppl): 44-45.