



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Διδακτορική Διατριβή

«ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ ΤΟΥ Staphylococcus aureus ΣΤΑ ΟΙΚΟΣΙΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΑ ΖΩΑ, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΟΥΣ ΜΕ ΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΟΥΣ»

υπό

Μαρκέλλας Χασιώτη

Κτηνιάτρου Α.Π.Θ.

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

ΛΑΡΙΣΑ 2020

© 2020 ΜΑΡΚΕΛΛΑ ΧΑΣΙΩΤΗ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

- 1^{ος} Εξεταστής** κ. Ρουσσάκη-Σούλτσε Αγγελική-Βικτώρια ,
(Επιβλέπουσα) Καθηγήτρια Δερματολογίας- Αφροδισιολογίας, Παν. Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** κ. Πετεινάκη Ευθυμία,
Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας- Κλινικής Μικροβιολογίας,
Παν. Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** κ. Ζαφειρίου Ευτέρπη,
Μόνιμη Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας,
Παν. Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** κ.Στεφανίδης Ιωάννης
Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Παν. Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** κ.Τρυποσκιάδης Φίλιππος
Καθηγητής Καρδιολογίας, Παν. Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** κ. Μπόγδανος Δημήτριος
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων,
Παν. Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** κ.Τεπετές Κωνσταντίνος
Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Παν. Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ πολύ την κ. Ρουσσάκη-Σούλτσε Αγγελική-Βικτώρια, Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για τη συνεργασία μας στη συγγραφή αυτής της εργασίας.

Ευχαριστώ επίσης, την Κ. Πετεινάκη Ευθυμία, Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας-Κλινικής Μικροβιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, καθώς και την Κ. Ζαφειρίου Ευτέρπη, Μόνιμη Επίκουρο Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την πολύτιμη συμβολή τους στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.

*« Η Ιατρική για να προαγάγει την υγεία πρέπει να
ερευνήσει την αρρώστια,
όπως η μουσική για να δημιουργήσει την αρμονία
πρέπει να ερευνήσει την δυσαρμονία.»*

Πλούταρχος

*Στους γονείς μου, στο σύζυγό μου
και στην αδερφή μου
που είναι πάντα δίπλα μου*

*Στον μπέμπη μας,
που έρχεται κοντά μας σε λίγες μέρες...*

ΜΑΡΚΕΛΛΑ ΧΑΣΙΩΤΗ

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΟΝΟΜΑ: ΜΑΡΚΕΛΛΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ: ΧΑΣΙΩΤΗ

Διεύθυνση Κατοικίας: Παπαθανασίου 7, Τ.Κ. 421 00, Τρίκαλα

Τηλέφωνα επικοινωνίας: 24310-73883 (οικία), 24310-35608 / 6932235190 (κινητό)

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: mchasioti@yahoo.gr

Ημερομηνία γέννησης: 06/05/1986

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 2014-2016 Συμμετοχή στο Μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών με θέμα:
“Εφαρμοσμένη Δημοσια Υγεια & Περιβαλλοντική Υγιεινή: Ποιοτητα και Ασφαλεια Τροφιμων & Υδατων & Δημοσια Υγεια”, Ιατρική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα Σχολή
- 2012-σήμερα Υπ. Διδάκτωρ στην **Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα** με θέμα διδακτορικής διατριβής: “Επιπολασμός και αποικισμός του *S.aureus* στη ρινική κοιλότητα των οικόσιτων ζώων και όσων εμπλέκονται με τη φροντίδα τους”.
- 2005-2011 **Πτυχίο Κτηνιατρικής**, Κτηνιατρική Σχολή, Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (Α.Π.Θ.)
- 2001-2004 Απολυτήριο 4^ο Ενιαίου Λυκείου Τρικάλων «Αλέξανδρος Παπαδιαμάντης».

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 8/2014 έως σήμερα **Ιδιώτης κτηνίατρος**, Βασ. Τσιτσάνη 49, Τρίκαλα Θεσσαλίας
- 11- 2013/5-2014 **Ιατρείο Μικρών Ζώων Ιωάννη Μπάτσα**, Αγ. Μεταξά 21, Ψυχικό, Αθήνα
- 5-10/2013 **Ιατρείο Μικρών Ζώων Άνας Ρούσου** Διαχείριση του κτηνιατρείου (εμπορικού και κτηνιατρικού τμήματος) ως αντικαταστάτρια κτηνίατρος λόγω εγκυμοσύνης.
- 1-4/2013 **Ενιαίος Αγροτικός Συνεταιρισμός Κεφαλονιάς και Ιθάκης (Ε.Α.Σ.Κ.Ι)** ως υπεύθυνη Κτηνίατρος

ΙΑΤΡΕΙΟ ΜΙΚΡΩΝ ΖΩΩΝ ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑΣ ΒΑΒΑΣΗ, Αργοστόλι Κεφαλονιά-
Πρακτική άσκηση

10-11/2012

University of London, Royal Veterinary College, UK -Externship στην
Κλινική Ζώων Συντροφιάς στο Queen Mother Referral Hospital του RVC

8-9/2012

University of Bristol, Veterinary Faculty, UK -Externship στην Κλινική
Ζώων Συντροφιάς και στην Κλινική των ιπποειδών του Πανεπιστημίου

1-6/2012

Κτηνιατρική Κλινική Αγαθαγγελίδη (Σταυρούπολη, Θεσσαλονίκη)-
Μετεκπαίδευση-Πρακτική Άσκηση

- Εμβολιασμοί
- Αποπαρασιτώσεις
- Αιμοληψίες, Αιματολογικές και Βιοχημικές Εξετάσεις
- Κλινική Εξέταση και εκτίμηση της γενικής εικόνας του ζώου
- Αντιμετώπιση παθολογικών περιστατικών
- Παρακολούθηση και συμμετοχή σε στείρωσεις, χειρουργικές επεμβάσεων μαλακών μορίων, καθώς και ορθοπεδικών χειρουργείων

8/2010

Σφαγεία Νεοχωρίου Τρικάλων - Πρακτική Άσκηση

- Συμμετοχή σε κρεοσκοπικό έλεγχο
- Καταγραφή των σφαγέντων ζώων
- Συμμετοχή σε δειγματοληψίες

7/2010

Παπαϊωάννου Κτηνιατρικό Κέντρο (Μαρκόπουλο, Αθήνα) - Πρακτική
Άσκηση

- Εμβολιασμοί
- Αποπαρασιτώσεις
- Αιμοληψίες
- Κλινική εξέταση και εκτίμηση της γενικής εικόνας του ζώου
- Αντιμετώπιση παθολογικών περιστατικών
- Συμμετοχή σε Χειρουργικές επεμβάσεις(στειώσεις)

7/2006

**ΙΠΠΟΤΟΥΡ Α.Ε. - Ιπποφορβείο Λαζαρίνας Τρικάλων - Πρακτική
άσκηση**

- Συμμετοχή στη διάγνωση κυοφορίας με ψηλάφηση και με υπέρηχο
- Καθημερινή φροντίδα και περιποίηση αλόγων
- Κλινική εξέταση και εκτίμηση της γενικής εικόνας των ζώων

ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ-ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

- 12/2019** **Research Article ISSN:2513-9304 Animal Husbandry, Dairy and Veterinary Science**
- “Prevalence and colonization of S.aureus in nasal cavity of domestic animals and of those who are taking care of them”**
- Chasioti M1*, Petinaki E2, Sarrou S2, Zafeiriou E1 and Roussaki-Schulze A1**
- Department of Dermatology, University General Hospital of Larissa, Mesourlo, Larissa, Greece
- 10/2017** **Video Article**
- “A Technique for Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue Biopsy via a Nondiathermy Method”**
- Vasileios Chachopoulos*1, Petros C. Dinas*1,2, Markella Chasioti3, Athanasios Z Jamurtas4, Yiannis Koutedakis2,4,
- 04/2015** **“Dissemination of Methicillin-Susceptible CC398 Staphylococcus aureus strains in a rural Greek area”**
- [Sarrou S](#)¹, [Liakopoulos A](#)¹, [Chasioti M](#)², [Foka A](#)³, [Fthenakis G](#)⁴, [Billinis C](#)⁴, [Spyrou V](#)⁵, [Pantelidi K](#)², [Roussaki-Schulze A](#)², [Lachanas V](#)⁶, [Makaritsis K](#)⁷, [Skoulakis C](#)⁶, [Daikos GL](#)⁸, [Dalekos G](#)⁷, [Spiliopoulou I](#)³, [Petinaki E](#)¹
- Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, Δημοσίευση**
- 8/12/2013** **«Σχέση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και ανθρωπίνου φαιου λιπώδη ιστού»**
- Χασιώτη Μαρκέλλα¹, Ντίνας Πέτρος,^{1,4} Τζιαμούρτας Αθανάσιος,⁴ Κουτεντάκης Ιωάννης,^{4,5} Γεωργούλιας Παναγιώτης,² Φλουρής Ανδρέας¹

«Προβλεψη της θερμοκρασιας πυρηνα σωματος σε κατασταση ηρεμιας, υπο μεγιστης ασκησης, και αποκαταστασης»

Χασιώτη Μαρκέλλα⁴, Πέτρος Ντίνας¹, Κυριάκος Τσιτόγλου¹,
Ιωάννα Πατραμάνη³, Ιωάννης Κουτεντάκης², Ανδρέας
Φλουρής¹

«Μια νεα εξισωση προβλεψης βασικου μεταβολικου ρυθμου»

Χασιώτη Μαρκέλλα², Ντίνας Πέτρος,^{1,2}Τζιαμούρτας
Αθανάσιος,³Κουτεντάκης Ιωάννης,³Φλουρής Ανδρέας²

**Εργαστήριο Περιβαλλοντικής Φυσιολογίας, Ινστιτούτο
Έρευνας και Τεχνολογίας Θεσσαλίας, Τρίκαλα
Παρουσίαση τριών poster στο 14ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΤΗΣ Ε.Γ.Β.Ε.**

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- | | |
|---------------|--|
| 4-6/3/2016 | 7 ^ο <i>Forum Κτηνιατρικής Ζώων Συντροφιάς «Μόνο για γάτες»</i> , Θεσσαλονίκη, Ξενοδοχείο Grand Hotel Palace |
| 28-29/10/2015 | 10 ^η <i>Διημερίδα Κτηνιατρικής Δερματολογίας</i> , Αθήνα, Ξενοδοχείο Divani Palace Acropolis |
| 7-9/3/2014 | 5 ^ο <i>Forum Κτηνιατρικής Ζώων Συντροφιάς «Χειρουργική...και όχι μόνο»</i> , Θεσσαλονίκη, Ξενοδοχείο Grand Hotel Palace |
| 5-8/4/2012 | 12 ^ο <i>Πανελλήνιο Κτηνιατρικό Συνέδριο</i> , Ελληνική Κτηνιατρική Εταιρεία, Αθήνα, Ξενοδοχείο Hilton |
| 3-5/10/2012 | 27 ^ο <i>Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο</i> της Ελληνικής Ζωοτεχνικής Εταιρείας |
| 7/2012 | Summer School <i>“Reproduction in Ruminants”</i> , Split, Κροατία |
| 7/2012 | Summer School <i>“Wildlife Management”</i> , Κτηνιατρική Σχολή του Zagreb, Κροατία |
| 7/2011 | <i>Εκπαιδευτική Εκδρομή</i> – Επίσκεψη Κτηνιατρικών Σχολών Ανόβερου (Γερμανία) και Ουτρέχτης (Ολλανδία). |

- 7/5/2011 1^η Ημερίδα Φοιτητών Κτηνιατρικής, I.V.S.A Θεσσαλονίκης, Τελλόγλειο Ίδρυμα Τεχνών του Α.Π.Θ.
- 5/4/2011 Επιστημονική Εκδήλωση: «*Κίνδυνος από δάγκωμα κατά την άσκηση της κτηνιατρικής. Από την πρόληψη έως την αντιμετώπιση*», I.V.S.A Θεσσαλονίκης, Κλινικές Κτηνιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.
- 18-20/3/2011 2^ο Πανελλήνιο Κτηνιατρικό Συνέδριο *Κτηνιατρικής Παραγωγικών Ζώων, Υγιεινής και Ασφάλειας Τροφίμων Ζωϊκής Προέλευσης και Προστασίας Καταναλωτή*, Ελληνική Κτηνιατρική Εταιρεία, Θεσσαλονίκη
- 26-27/2/2011 2^ο Forum *Κτηνιατρικής Ζώων Συντροφιάς*, Ελληνική Εταιρεία Κτηνιατρικής Ζώων Συντροφιάς, Θεσσαλονίκη
- 23/11/2010 Παρουσίαση: «*Σημεία ελέγχου για μία επιτυχημένη παρουσίαση Slideshow*», «*Σύνταξη βιογραφικού σημειώματος*» «*Το Α και το Ω στη σύνταξη μιας εργασίας*» I.V.S.A Θεσσαλονίκης, Κτηνιατρική Σχολή Α.Π.Θ.
- 9/10/2010 6^ο Ελληνικό *Σεμινάριο Διαχείρισης Ιατρείου και Κλινικής Ζώων Συντροφιάς, Practice Management*, Royal Canin , Θεσσαλονίκη
- 7/2010 *Εκπαιδευτική Εκδρομή* – Επίσκεψη Κτηνιατρικής Σχολής Μονάχου, Γερμανία.
- 19-21/3/2010 9^ο Πανελλήνιο *Συνέδριο Κτηνιατρικής Ζώων Συντροφιάς*, Αθήνα, ξενοδοχείο Hilton
- 22/3/2009 11^ο Πανελλήνιο *Κτηνιατρικό* Συνέδριο, Ελληνική Κτηνιατρική Εταιρεία, Αθήνα
- 28-29/11/2009 6^η *Διημερίδα Ζώων Συντροφιάς*, Ελληνική Κτηνιατρική Δερματολογική Εταιρεία (Ε. Κ. Δ. Ε), Αθήνα
- 16/3/2008 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο *Κτηνιατρικής Παραγωγικών Ζώων, Υγιεινής-Ασφάλειας Τροφίμων Ζωϊκής Προέλευσης και Προστασίας του Καταναλωτή* Ελληνική Κτηνιατρική Εταιρεία, Αθήνα
- 16-18/3/2007 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο *Κτηνιατρικής Ζώων Συντροφιάς*, Ελληνική Κτηνιατρική Εταιρεία, Αθήνα
- 2-3/11/2006 *Επιστημονική Διημερίδα* από τον Πανελλήνιο Κτηνιατρικό Σύλλογο, Θεσσαλονίκη
- 16-19/2/2006 10^ο *Πανελλήνιο Κτηνιατρικό* Συνέδριο, Ελληνική Κτηνιατρική Εταιρεία, Αθήνα
- 1-9/10/2004 Συνέδριο *Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων*, Ελληνική Δερματολογική και Αφροδισιολογική Εταιρεία, Μύκονος

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά	Άριστα, Πτυχίο: Κρατικό Πιστοποιητικό Γλωσσομάθειας Επίπεδο Γ1, IELTS(28/06/2012), Overall Band Score: 7.0
Γαλλικά	Ικανοποιητικό επίπεδο, πτυχίο: Diplôme d'études en langue Française (Delf) 1 ^{er} degree, Επίπεδο B2
Γερμανικά	Βασικές γνώσεις, 3-ετής παρακολούθηση μαθημάτων

ΆΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

- Πολύ καλή γνώση και χρήση Η/Υ, διαδικτύου και ηλεκτρονικής αλληλογραφίας - Πτυχίο: **ECDL Core Certificate**
- Λειτουργικά συστήματα: **Windows**
- Εφαρμογές **Microsoft Office: Word, Excel, Access, Powerpoint**
- Δίπλωμα οδήγησης αυτοκινήτου

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΣΥΛΛΟΓΩΝ

- Μέλος του Γεωτεχνικού Επιμελητηρίου Ελλάδος (ΓΕΩΤ. Ε. Ε.)
- Μέλος του Πανελληνίου Κτηνιατρικού Συλλόγου (Π. Κ. Σ.).
- Μέλος του Κτηνιατρικού Συλλόγου Τρικάλων
- Μέλος του Κτηνιατρικού Συλλόγου της Αγγλίας (Royal College of Veterinary Surgeons, MRCVS number: 7047622)
- Μέλος της I. V.S.A. (International Veterinary Student Association)
- Μέλος της Ε.Δ.Κ.Ε. (Εθελοντική Δράση Κτηνιάτρων Ελλάδας) (www.edke.gr)
- Μέλος της Ελληνικής Κτηνιατρικής Εταιρείας Ζώων Συντροφιάς (Ε.Λ.Ε.Κ.Ζ.)

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

- Μαθήματα παραδοσιακών χορών, μπαλέτου, latin και tangoargentino
- Συμμετοχή σε φοιτητική θεατρική ομάδα
- Πεζοπορία ,ποδηλασία, εκδρομές ,αθλητισμός, ταξίδια σε όλο τον κόσμο, κινηματογράφος
- Μουσική: 12 έτη μαθήματα πιάνου επιπέδου σπουδών 3ης ανωτέρας, μαθήματα βυζαντινής μουσικής, πτυχίο ειδικού αρμονίας, συμμετοχή σε νεανική χορωδία

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Διαθέσιμες εφόσον ζητηθούν

«ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ ΤΟΥ Staphylococcus aureus ΣΤΑ ΟΙΚΟΣΙΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΑ ΖΩΑ, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΟΥΣ ΜΕ ΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΟΥΣ»

ΜΑΡΚΕΛΛΑ ΧΑΣΙΩΤΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Ρουσσάκη-Σούλτσε Αγγελική-Βικτώρια** Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Παν. Θεσσαλίας (**Επιβλέπουσα**)
- 2. Πετεινάκη Ευθυμία** Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας - Κλινικής Μικροβιολογίας, Παν. Θεσσαλίας
- 3. Ζαφειρίου Ευτέρπη** Μόνιμη Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Παν. Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μέχρι τώρα, 47 είδη βακτηρίων που ανήκουν στο γένος του σταφυλόκοκκου έχουν ταυτοποιηθεί, οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν τόσο τους ανθρώπους όσο και άλλα είδη θηλαστικών. Τα βακτήρια που απομονώνονται στις περισσότερες περιπτώσεις από ανθρώπους είναι ο *Staphylococcus aureus* και ο *Staphylococcus epidermidis*. Ο *S.aureus* είναι ένα παθογόνο του γένους *Staphylococcus*, ενώ χαρακτηρίζεται κυρίως για την υψηλή αντοχή του στα αντιβιοτικά.

Τα βακτηρίδια του γένους *Staphylococcus* μπορούν επίσης να προκαλέσουν τροφική δηλητηρίαση, και ο *S.aureus* είναι ο κύριος παράγοντας αυτής. Τα συμβάντα δηλητηρίασης τροφίμων από το *S. aureus* αποτελούν τις πιο συχνές ασθένειες που μεταδίδονται από τα τρόφιμα παγκοσμίως.

Ο στόχος αυτής της έρευνας είναι να εξετάσει τη ρινική μεταφορά του *S.aureus* στα εγχώρια ζώα και τα άτομα που εμπλέκονται στη φροντίδα τους στη Θεσσαλία. Για την πραγματοποίηση του σκοπού της παρούσας έρευνας συλλέχθηκαν συνολικά 238 δείγματα από τη ρινική κοιλότητα των συμμετεχόντων. Τα 46 δείγματα προέρχονταν από ανθρώπους και τα υπόλοιπα 192 από οικόσιτα ζώα, όπως η γάτα (22 δείγματα), ο σκύλος (33 δείγματα), η κατσίκα (49 δείγματα), το άλογο (37 δείγματα) και το πρόβατο (117 δείγματα).

Τα σημαντικότερα ευρήματα της παρούσας διατριβής είναι ότι η συντριπτική πλειοψηφία των υπό μελέτη δειγμάτων, βρέθηκαν θετικά σε κάποιο είδος βακτηρίου, ενώ ο *S.aureus* ταυτοποιήθηκε σε χαμηλό ποσοστό σε δείγματα που συλλέχθηκαν από ζώα στη περιοχή της Θεσσαλίας. Το βακτήριο που απομονώθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό ήταν το *S. Sciuri*, ενώ τα στελέχη του *S.aureus* ταυτοποιήθηκαν μόνο σε δείγματα που προήλθαν από το σκύλο, τον άνθρωπο και το άλογο. Τέλος, αναφορικά με την ευαισθησία και την αντοχή των δειγμάτων, φαίνεται ότι τα μεγαλύτερα ποσοστά ευαισθησίας βρίσκονται στην καναμυκίνη και στην κεφοξιτίνη στο πρόβατο, στο σκύλο και στα άλογα, μικρότερα ποσοστά ευαισθησίας παρατηρούνται στην πενικιλίνη, τα στελέχη του *S.aureus*, εμφανίζονται ευαίσθητα στα περισσότερα αντιβιοτικά, ενώ παρατηρείται αντοχή έναντι της πενικιλίνης, της κεφοξιτίνης και της οξακυλλίνης.

ABSTRACT

Until now, 47 species of bacteria belonging to the genus *Staphylococcus* have been identified, which can affect both humans and other kinds of mammals. The bacteria isolated in most cases from humans are *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *S.aureus* is the most pathogenic of the *Staphylococcus* genus. It is characterized by its high resistance to antibiotics.

Bacteria of the *Staphylococcus* genus can also cause food poisoning, and *S. aureus* is the major factor. *S. aureus* food poisoning incidents are the most common food-borne diseases worldwide.

The aim of this research is to examine the nasal carriage of *S.aureus* in domestic animals and the people involved in their care in Thessaly, Greece. For the purpose of this study, a total of 238 samples were collected from the nasal cavity of the participants. The 46 samples came from humans and the remaining 192 from domestic animals, such as cat (22 samples), dog (33 samples), goat (49 samples), horse (37 samples) and sheep (117 samples).

The most important findings of this thesis are that the vast majority of the samples studied were found to be positive in some bacterial species, while *S. aureus* was found to be low in samples collected from animals in Thessaly. The bacterium most commonly isolated was *S. sciuri*, while *S. aureus* strains were identified only in specimens derived from the human dog and horse. Finally, with respect to the sensitivity and robustness of the specimens, it appears that the highest sensitivity levels are found to kanamycin and cefoxitin at sheep, at horse and at dogs, a lower sensitivity to penicillin, whereas *S.aureus* strains appear to be highly susceptible to resistance to penicillin, cefoxitin and oxacillin.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	24
1.1.STAPHYLOCOCCUS AUREUS	25
1.1.1ΤΟ ΓΕΝΟΣ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ STAPHYLOCOCCUS	25
1.1.2.Η ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ STAPHYLOCOCCUS.....	26
1.1.3.Ο <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	27
1.1.4.Η ΔΟΜΗ ΤΟΥ <i>S.AUREUS</i>	28
1.2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	32
1.3.MRSA-(METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS) ΣΤΕΛΕΧΗ <i>S. AUREUS</i> ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΗΝ ΜΕΘΙΚΙΛΛΙΝΗ.....	33
1.4.ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΜΟΛΥΝΘΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟ ΒΑΚΤΗΡΙΟ <i>S.AUREUS</i>	35
1.5.ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ <i>S.AUREUS</i>	36
1.6.ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΖΟΝΤΑΙ ΕΞΑΙΤΙΑΣ ΤΟΥ <i>S. AUREUS</i>	37
1.6.1.ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ.....	37
1.6.2.ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	40
1.6.3.ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	42
1.6.4.ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ.....	43
1.6.5.ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ	44
1.7.ΤΟΞΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ <i>S.AUREUS</i>	44

1.7.1.ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ (CELL SURFACE FACTORS)	44
1.7.1.1.MSCRAMMS ΤΟΞΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	45
1.7.1.1.1.ΠΡΩΤΕΪΝΗ Α (SPA)	45
1.7.1.1.2.FIBRONECTIN-BINDING PROTEINS	45
1.7.1.1.3.COLLAGEN-BINDING PROTEIN	46
1.7.1.1.4.CLUMPING FACTOR PROTEINS	47
1.7.1.1.5.STAPHYLOXANTHIN	48
1.7.1.1.6.CAPSULAR POLYSACCHARIDES	48
1.7.2.ΕΞΩΤΟΞΙΝΕΣ (EXOTOXINS)	49
1.7.2.1.ENZYMA	49
1.7.2.1.1.ΠΗΚΤΑΣΗ	50
1.7.2.1.2.ΚΑΤΑΛΑΣΗ	50
1.7.2.1.3.ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΔΑΣΗ	51
1.7.2.1.4.ΛΙΠΑΣΕΣ	52
1.7.2.1.5.ΣΤΑΦΥΛΟΚΙΝΑΣΗ	52
1.7.2.1.6.ΝΟΥΚΛΕΑΣΕΣ	53
1.7.2.1.7.ΠΡΩΤΕΑΣΕΣ (PROTEASES)	54
1.7.2.2.ΚΥΤΟΛΥΤΙΚΕΣ ΤΟΞΙΝΕΣ (CYTOLYTIC TOXINS)	55
1.7.2.2.1.ΚΥΤΟΛΥΣΙΝΕΣ	55
1.7.2.2.2.ΛΕΥΚΟΚΥΔΙΝΕΣ	57
1.7.2.3.ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	58
1.7.2.4.ΥΠΕΡΑΝΤΙΓΟΝΑ	58
1.8.Η ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΟΥ <i>S.AUREUS</i>	59

1.9.ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙ Ο <i>S.AUREUS</i>	60
1.9.1. ΒΑΚΤΗΡΙΟΚΤΟΝΑ.....	61
1.9.1.1.Β-ΛΑΚΤΑΜΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	61
1.9.1.2.ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ.....	62
1.9.1.3.ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ.....	63
1.9.2.ΒΑΚΤΗΡΙΟΣΤΑΤΙΚΑ.....	64
1.9.2.1.ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ.....	64
1.9.2.2.ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ	64
1.9.2.3.ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ.....	64
1.9.3. ΝΕΕΣ ΠΙΘΑΝΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΩΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ <i>S.AUREUS</i>	65
1.10. <i>S.AUREUS</i> ΚΑΙ ΤΡΟΦΙΚΗ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ	67
1.10.1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	67
1.10.2. ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟ <i>S.AUREUS</i>	69
1.10.3. ΤΡΟΦΙΜΑ ΜΕ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΟΘΕΙ Ο <i>S.AUREUS</i> ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ 70	
1.10.4. ΤΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΤΟΥ <i>S.AUREUS</i> ΠΟΥ ΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ.....	71
1.10.5 ΟΙ ΤΟΞΙΝΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΕΙ Ο <i>S.AUREUS</i> ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ	73
1.10.6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΤΟΥ <i>S.AUREUS</i> ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΕΡΟΤΟΞΙΝΩΝ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ	75
1.10.6.1.ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ	75
1.10.6.2.ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΝΕΡΟΥ(a_w).....	76
1.10.6.3.ΡΗ 77	
1.10.6.4.ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ.....	77
1.10.6.5.ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΑ.....	79

1.10.6.6.ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ.....	79
1.10.6.7.ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΟΤΟΞΙΝΩΝ.....	80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	82
2.1.ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ.....	82
2.1.1.ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΡΙΝΙΚΟΥ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΟΣ ΖΩΩΝ	82
2.1.2.ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΩΣ <i>S. AUREUS</i>	82
2.1.3.ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ ΤΟ ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ VITEK 2 (BIOMÉRIEUX)	83
2.1.4.ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΜΕ ΤΟ ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ VITEK-2	83
2.1.5.ΜΕΘΟΔΟΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΔΙΣΚΩΝ	84
2.2.ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	86
2.3.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	86
2.4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	86
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	107
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	117
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	118

ΚΑΤΟΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 : Βακτήρια που ανήκουν στο γένος <i>Staphylococcus</i> και προκαλούν λοιμώξεις στον άνθρωπο.....	26
Πίνακας 2: Η ταξινόμηση των εντεροτοξινών που εκκρίνει ο <i>S.aureus</i> βάσει της ομοιότητας της αλληλουχίας των αμινοξέων	59
Πίνακας 3: Περιστατικά μαζικών τροφικών δηλητηριάσεων.....	69
Πίνακας 4: Οι εντεροτοξίνες που παράγει ο <i>S.aureus</i> και η εμετική δράση που παρουσιάζουν.....	74
Πίνακας 5:Ο χρόνος σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία που χρειάζεται για την αδρανοποίηση του <i>S.aureus</i> στο γάλα	78
Πίνακας 6: Περιγραφικά χαρακτηριστικά δειγμάτων	86
Πίνακας 7: Περιγραφικά χαρακτηριστικά θετικών δειγμάτων.....	87
Πίνακας 8: Αντοχή δειγμάτων σε διάφορα αντιβιοτικά	88
Πίνακας 9: Ποσοστά θετικότητας στην πηκτάση και ταυτοποίηση προέλευσης.....	90
Πίνακας 10: Αντοχή δειγμάτων σε αντιβιοτικά ανά προέλευση	91
Πίνακας 11: Αντοχή δείγματος με <i>Kocuria kristinae</i>	95
Πίνακας 12: Αντοχή δείγματος με <i>S.aureus</i>	96
Πίνακας 13: Αντοχή δείγματος με <i>S.epidermidis</i>	98
Πίνακας 14:Αντοχή δείγματος με <i>S.lentus</i>	99
Πίνακας 15: Αντοχή δείγματος με <i>S. sciuri</i>	100
Πίνακας 16: Αντοχή δείγματος με <i>S.simulans</i>	102
Πίνακας 17: Αντοχή δείγματος με <i>S. xylosus</i>	103
Πίνακας 18: Αντοχή δείγματος με <i>S.intermedius</i>	104
Πίνακας 19: Οι λοιμώξεις που εμφανίζονται στον άνθρωπο κατά την προσβολή του από διάφορα βακτήρια	108
Πίνακας 20: Τα ποσοστά μολυσμένων δειγμάτων ανά οργανισμό από το βακτήριο <i>S.aureus</i>	111
Πίνακας 21: Η ευαισθησία και η ανθεκτικότητα των βακτηρίων του γένους <i>Staphylococcus</i> σε διάφορα αντιβιοτικά.....	115

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1: Ο <i>Staphylococcus aureus</i>	27
Εικόνα 2: Η δομή του κυττάρου Gram(+) βακτηρίων.....	28
Εικόνα 3: Η N-ακετυλογλυκοζαμίνη (GlcNAc) και το N-ακετυλομουραμικό οξύ (MurNAc)	29
Εικόνα 4: Πενταπετίδια που σχηματίζονται στην πεπτιδογλυκάνη του <i>S.aureus</i>	29
και οι αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσουν	29
Εικόνα 5: Τα τειχοϊκά οξέα του κυτταρικού τοιχώματος	30
Εικόνα 6: Η δομή των τειχοϊκών οξέων διαφόρων βακτηρίων	31
Σχήμα 1: Οι χημικές δομές της πενικιλίνης και της μεθικιλίνης	33
Εικόνα 7: Η δημιουργία του αποστήματος	37
Εικόνα 8: Η κλινική εικόνα του μολυσματικού κηρίου	38
Εικόνα 9: Ο σχηματισμός του SSSS συνδρόμου.....	39
Εικόνα 10: Η μόλυνση του επιθηλίου από τη χρήση tampons	40
Εικόνα 11: η εμφάνιση ενδοκαρδίτιδας στις βαλβίδες της καρδιάς	41
Εικόνα 12: Η εικόνα ενός υγιούς οστού γονάτου και ενός οστού προσβεβλημένο από οστεομυελίτιδα.....	42
Εικόνα 13: Η δομή των πρωτεϊνών FnBPA και FnBPB.....	46
Εικόνα 14: Η δομή των πρωτεϊνών ClfA και ClfB.....	48
Σχήμα 2 : Η χημική δομή της Staphyloxanthin	48
Εικόνα 15: Η δομή του υαλουρονικού οξέος και η αποδόμησή του από την υαλουρονιδάση	51
Εικόνα 16: Η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων από τις λιπάσες.....	52
Εικόνα 17: Οι χημικές δομές της Nuc (κόκκινο χρώμα) και της Nuc2 (πράσινο χρώμα).....	53
Εικόνα 18: Η τρισδιάστατη δομή της α-αιμολυσίνης.....	56
Εικόνα 19: Οι τοξικοί παράγοντες του <i>S.aureus</i>	59
Σχήμα 4: Η υδρόλυση του β-λακταμικού δακτυλίου από τη δράση β-λακταμάσης ...	62
Σχήμα 5: Ο γενικός τύπος των κεφαλοσπορινών	62
Σχήμα 6: Η χημική δομή της Vankomycin.....	63
Σχήμα 7 : Η χημική δομή της Streptomycin	63
Σχήμα 8: Η χημική δομή των φλαβονοειδών	65
Εικόνα 20: Το είδος βατράχου <i>Rana catesbeiana</i>	66
Εικόνα 21: Το σκυλόψαρο <i>Squalus acanthias</i>	66
Εικόνα 22: Η τριτοταγής δομή διαφόρων εντεροτοξινών	81

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1: Ποσοστό ευαισθησίας των δειγμάτων στα διάφορα αντιβιοτικά	89
Διάγραμμα 2: Ποσοστά θετικότητας στην πηκτάση.....	90
Διάγραμμα 3: Ποσοστό ευαισθησίας δειγμάτων στην κλυνδαμυκίνη	93
Διάγραμμα 4: Ποσοστό ευαισθησίας δειγμάτων στο φουσιδικό οξύ	93
Διάγραμμα 5: Ποσοστό ευαισθησίας δειγμάτων στην πενικιλίνη.....	94
Διάγραμμα 6: Ποσοστό ευαισθησίας δειγμάτων στην κεφοξιτίνη.....	94
Διάγραμμα 7: Ποσοστά ευαισθησίας δειγμάτων στην τετρακυκλίνη	95
Διάγραμμα 8: Ποσοστό ευαισθησίας δείγματος με <i>S. aureus</i>	97
Διάγραμμα 9: Ποσοστά ευαισθησίας δείγματος με <i>S.epidermidis</i>	98
Διάγραμμα 10: Ποσοστά ευαισθησίας δείγματος με <i>S. lentus</i>	100
Διάγραμμα 11: Ποσοστό ευαισθησίας δείγματος με <i>S. sciuri</i>	101
Διάγραμμα 12: Ποσοστό ευαισθησίας δείγματος με <i>S.simulans</i>	102
Διάγραμμα 13: Ποσοστό ευαισθησίας δείγματος με <i>S.xylosus</i>	106
Διάγραμμα 14: Ποσοστό ευαισθησίας δείγματος με <i>S. intermedius</i>	106
Διάγραμμα 15: Το ποσοστό θετικών δειγμάτων στο βακτήριο <i>S.aureus</i> που καταγράφηκε σε διάφορες έρευνες.....	109
Διάγραμμα 16: Τα ποσοστά μολυσμένων δειγμάτων από το βακτήριο <i>S.aureus</i> που προήλθαν από άνθρωπο	112
Διάγραμμα 17: Τα ποσοστά θετικών δειγμάτων πηκτάσης που προέρχονται από άνθρωπο και έχουν καταγραφεί σε διάφορες έρευνες.....	113

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κάθε οργανισμός, κατά τη διάρκεια της ζωής του, μπορεί να προσβληθεί από διάφορους μικροοργανισμούς, όπως είναι τα βακτήρια ή οι ιοί, με αποτέλεσμα να νοσήσει. Η μετάδοση των ιών μπορεί να γίνει από άνθρωπο σε άνθρωπο, ενδονοσοκομειακά, ενώ ορισμένα βακτήρια μπορούν να μεταδοθούν και μέσω της τροφής ή του νερού.

Πάνω από 250 νόσοι που εμφανίζονται μετά από κατανάλωση τροφής ή νερού (Food-borne diseases, FBD), έχουν διαπιστωθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, World Health Organization) [1,2]. Η μετάδοση ασθενειών μέσω τροφής μπορεί να οφείλεται σε κάποιο βακτήριο, ιό, παράσιτο ή τοξίνες. Έως σήμερα 31 μικροοργανισμοί έχουν χαρακτηριστεί ως υπεύθυνοι για την εμφάνιση λοιμώξεων εξαιτίας κατανάλωσης μη κατάλληλης τροφής. Στο 67% των ασθενειών αυτών έχει βρεθεί ότι ο παθογόνος μικροοργανισμός είναι βακτήριο. Στα τέλη του 20^{ου} αιώνα μόνο στις Η.Π.Α. περίπου 76 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούσαν κάθε χρόνο από μια FBD ασθένεια, εκ των οποίων 5000 έχασαν τη ζωή τους [2, 3, 4].

Εξαιτίας της κατανάλωσης μολυσμένης τροφής σχεδόν το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού νοσεί κάθε χρόνο. Το 2010 σύμφωνα με τα επίσημα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας 600 εκατομμύρια περιστατικά FBD κατεγράφησαν παγκοσμίως ενώ αναφέρθηκαν και 420.000 θάνατοι. Από τα 32 είδη ασθενειών FBD που έχουν καταγραφεί τα 11 είναι διαρροϊκές ασθένειες [5].

Τα βακτήρια τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση λοιμώξεων μετά την κατανάλωση τροφής, έχουν την ικανότητα και τη δυνατότητα να επιβιώνουν, να διεισδύουν και να πολλαπλασιάζονται μέσα σε διαφορετικούς οργανισμούς. Μεταξύ των βακτηριδίων που προκαλούν λοιμώξεις μέσω της τροφής είναι και ο *Staphylococcus aureus*.

1.1.STAPHYLOCOCCUS AUREUS

1.1.1ΤΟ ΓΕΝΟΣ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ STAPHYLOCOCCUS

Τα βακτήρια του γένους *Staphylococcus* είναι Gram(+) στρογγυλά βακτήρια διαμέτρου 0,5-1,5μm, που διατάσσονται στο χώρο σε σχήμα σταφυλίου. Αρχικά οι ειδικοί είχαν κατατάξει το γένος *Staphylococcus* στην οικογένεια βακτηρίων *Micrococcaceae*. Πλέον ανήκει στην οικογένεια *Staphylococcaceae*. Πολλά είδη από το γένος *Staphylococcus* μπορούν να παράγουν οξύ καθώς επίσης και να ζυμώνουν γλυκόζη και μαννιτόλη. Η ικανότητα αυτή είναι η κύρια διαφορά που διαχωρίζει τα συγκεκριμένα είδη από τα είδη της οικογένειας *Micrococcaceae*. Για ορισμένα είδη βέβαια, η ταξινόμησή τους δημιουργεί σύγχυση. Ο διαχωρισμός δεν είναι ικανοποιητικός για τα είδη *Staphylococcus* που παράγουν πολύ μικρή ποσότητα οξέος καθώς και για τα είδη, που ανήκουν στην οικογένεια *Micrococcaceae* και παράγουν οξέα υπό αναερόβιες συνθήκες. Η οικογένεια *Staphylococcaceae*, περιλαμβάνει 5 ακόμη γένη βακτηριδίων, τα *Gemella*, *Jeckgaliococcus*, *Macroccoccus*, *Nosocomiicoccus*, *Salinicoccus* [6-9].

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί 47 είδη (species) βακτηρίων που ανήκουν στο γένος *Staphylococcus* και κάθε είδος χωρίζεται σε υπο-είδη (subspecies). 21 υπο-είδη έχουν αναγνωριστεί, που προσβάλλουν κυρίως κατώτερα θηλαστικά. Με βάση τις διαφορές που εμφανίζουν στην αλληλουχία του DNA ταξινομούνται σε 11 ομάδες. Χαρακτηρίζονται ως ανθεκτικά βακτήρια, αφού εμφανίζουν μεγάλη αντοχή στις υψηλές θερμοκρασίες και σε διαλύματα άλατος υψηλής συγκέντρωσης [6,7].

Μπορούν να προσβάλουν τόσο τον άνθρωπο όσο και άλλα είδη θηλαστικών. Ορισμένα από τα βακτήρια είναι ακίνδυνα για τον οργανισμό που θα προσβάλλουν, ενώ αλλά προκαλούν παθογένειες. Κυρίως χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να προκαλούν θρομβώσεις στο αίμα από την παραγωγή του ενζύμου πηκτάση (κοαγκουλάση). Οι επιστήμονες βασιζόμενοι στην ικανότητα αυτή, αρχικά είχαν χωρίσει τα βακτήρια σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα, ανήκαν βακτήρια που είχαν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση θρομβώσεων στο ανθρώπινο γένος, όπως ο *S.aureus* ή σε ζώα, όπως ο *S.intermedius*. Στη δεύτερη ομάδα, ανήκαν βακτήρια, όπως ο *S.epidermidis* που θεωρούνταν ακίνδυνα. Τα βακτήρια που έχουν απομονωθεί στις

περισσότερες περιπτώσεις από τον ανθρώπινο οργανισμό είναι οι *Staphylococcus aureus* και *Staphylococcus epidermidis* [6,10].

Πίνακας 1 : Βακτήρια που ανήκουν στο γένος *Staphylococcus* και προκαλούν λοιμώξεις στον άνθρωπο

<p>Ομάδα <i>S. aureus</i> <i>Staphylococcus aureus subsp aureus</i> <i>Staphylococcus aureus subspnaerobius</i></p>	<p>Ομάδα <i>S. warneri</i> <i>Staphylococcus warneri</i> <i>Staphylococcus pasteurii</i></p>
<p>Ομάδα <i>S. epidermidis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus capitis subsp capitis</i> <i>Staphylococcus capitis subspurealyticis</i> <i>Staphylococcus caprae</i> <i>Staphylococcus sacharolyticus</i></p>	<p>Ομάδα <i>S. saprophyticus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus subsp saprophyticus</i> <i>Staphylococcus cohnii subspcohnii</i> <i>Staphylococcus cohnii subspurealyticus</i> <i>Staphylococcus xylosus</i></p>
<p>Ομάδα <i>S. simulans</i> <i>Staphylococcus simulans</i></p>	<p>Ομάδα <i>S. lugdunensis</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i></p>
<p>Ομάδα <i>S. haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis subsp hominis</i> <i>Staphylococcus hominis subspnovobiosepticus</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i></p>	<p>Ομάδα <i>S. scuri</i> <i>Staphylococcus scuiris subspscuiri</i> <i>Staphylococcus scuiris subsp rodentium</i> <i>Staphylococcus scuiris subsp carnaticus</i></p>
<p>Ομάδα <i>S. auricularis</i> <i>Staphylococcus auricularis</i></p>	<p>Ομάδα <i>S. carnosus</i> <i>Staphylococcus massiliensis</i> <i>Staphylococcus pettenkoferi</i></p>
<p>Ομάδα <i>S. hycus-intermedius</i> <i>Staphylococcus hycus</i> <i>Staphylococcus intermedius</i> <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> <i>Staphylococcus schleiferi subspcoagulans</i> <i>Staphylococcus schleiferi subsp schleiferi</i></p>	

1.1.2. Η ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ STAPHYLOCOCCUS

Ο πρώτος που παρατήρησε την ύπαρξη του σταφυλόκοκκου ήταν ο Koch στα τέλη του 17^{ου} αιώνα το 1878. Δύο χρόνια αργότερα, το 1880, ο Σκοτσέζος

χειρουργός Alexander Ogston, μετά από μελέτες οδηγήθηκε στο συμπέρασμα, ότι η δημιουργία του πύου σε τραύματα οφείλεται στην παρουσία βακτηρίων με σφαιρικό σχήμα. Επειδή η εικόνα των βακτηριδίων έμοιαζε με σταφύλι ο Ogston έδωσε στα βακτήρια το όνομα *Staphylococcus*, από τις ελληνικές λέξεις σταφύλι και κόκκος [11, 12].

Λίγα χρόνια αργότερα, το 1884, ο Γερμανός συνάδελφός του Anton Rosenbach, κατάφερε και πραγματοποίησε τον πρώτο διαχωρισμό των σταφυλόκοκκων. Παρατήρησε ότι στις αποικίες των βακτηρίων εμφανιζόταν διαφορετικό χρώμα. Ονόμασε λοιπόν τα βακτήρια *Staphylococcus aureus*, αν άφηναν κίτρινο χρώμα (*aureus*, στα λατινικά σημαίνει χρυσό) και *Staphylococcus albus*, αν άφηναν λευκό χρώμα (*albus*, στα λατινικά σημαίνει άσπρο). Παράλληλα ο Rosenbach παρατήρησε ότι ορισμένα είδη είναι παθογόνα καθώς προκαλούν πήξη στο αίμα [11, 13].

1.1.3.Ο STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Το βακτήριο *S.aureus* είναι το πιο παθογόνο του γένους *Staphylococcus*. Όπως όλα τα βακτήρια του γένους *Staphylococcus* είναι σφαιρικό και στο χώρο διατάσσεται σαν «τσαμπί από σταφύλι». Αυτά τα βακτήρια, μπορούν να προκαλέσουν θρομβώσεις στο αίμα καθώς παράγουν το ένζυμο πηκτάση που προκαλεί την πήξη του αίματος. Έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται ταχύτατα σε αερόβιες συνθήκες. Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωριστεί δύο υπο-είδη βακτηρίων *S.aureus*. Ο *S.aureus Subsaureus* συναντάται πιο συχνά και ο *S.aureus subs anaerobius* που είναι πιο σπάνιος.

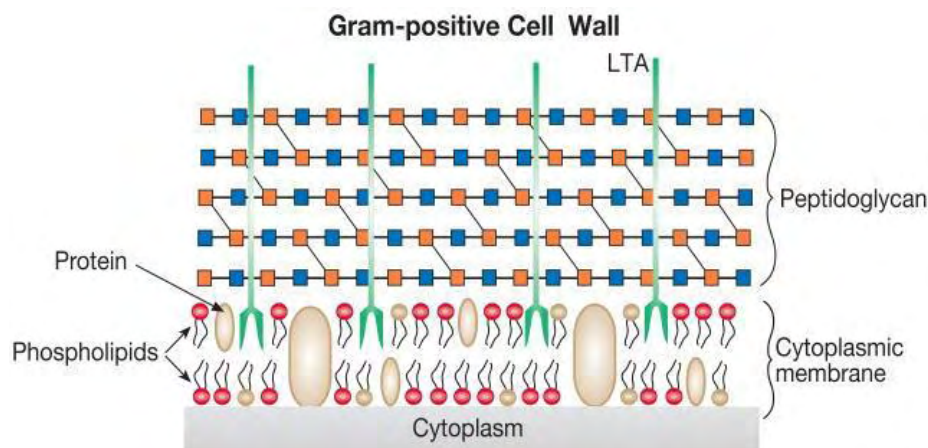


Εικόνα 1: Ο *Staphylococcus aureus*

Ο *S.aureus*, μπορεί να προσβάλλει τόσο τους ανθρώπους όσο και τα ζώα. Έχει την ικανότητα να επιβιώνει και να πολλαπλασιάζεται σε περιβάλλον με θερμοκρασία έως 48°C. Επιπλέον παρουσιάζει ανθεκτικότητα σε διαλύματα με pH=4-9 και επιβιώνει σε υδατικό διάλυμα άλατος συγκέντρωσης 15%. Μπορεί επίσης να επιβιώνει σε ξηρό περιβάλλον και σε άψυχες επιφάνειες [14, 15].

1.1.4.Η ΔΟΜΗ ΤΟΥ *S.AUREUS*

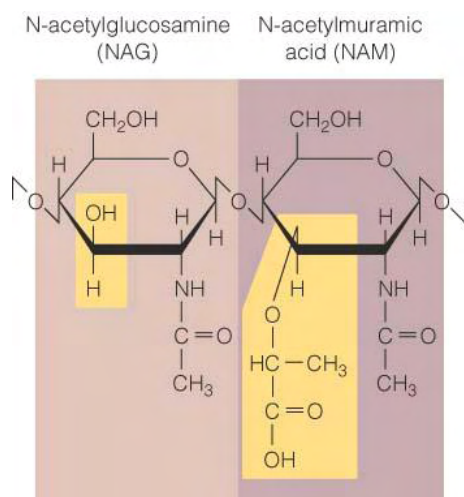
Όλα τα Gram(+) βακτήρια εμφανίζουν την ίδια κυτταρική δομή. Διακρίνονται σε τρία κύρια μέρη: το κυτταρόπλασμα, την κυτταρική μεμβράνη και το κυτταρικό τοίχωμα. Το κυτταρικό τοίχωμα είναι ένα λεπτό τείχος μόλις 30-100nm, το οποίο περιβάλλει την κυτταροπλασματική μεμβράνη και προστατεύει το βακτήριο από τη διάλυση του κυττάρου του, ενώ αποτελεί και μέσο για την επικοινωνία με το εξωκυττάριο περιβάλλον. Το κυτταρικό τοίχωμα αποτελείται κυρίως από πεπτιδογλυκάνη και τειχοϊκά οξέα, ενώ ανάλογα με το είδος βακτηρίου περιέχονται και άλλα συστατικά όπως πρωτεΐνες και υδατάνθρακες. Το 90% του βάρους του κυτταρικού τοιχώματος οφείλεται στην πεπτιδογλυκάνη και τα τειχοϊκά οξέα [6,16, 17, 18].



Εικόνα 2: Η δομή του κυττάρου Gram(+) βακτηρίων [19]

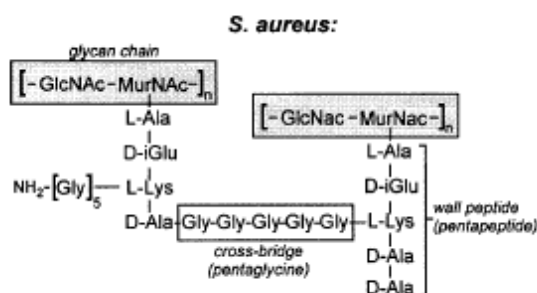
Το μεγαλύτερο μέρος του κυτταρικού τοιχώματος αποτελείται από πεπτιδογλυκάνη, η οποία προσδίδει στο βακτήριο αντοχή και ακαμψία. Η πεπτιδογλυκάνη είναι ένας πολυσακχαρίτης, που αποτελείται από γραμμικές αλυσίδες γλυκάνης, οι οποίες συντίθενται από δυο αμινοσάκχαρα την N-ακετυλογλυκοζαμίνη (GlcNAc) και το N-ακετυλομουραμικό οξύ (MurNAc). Τα σάκχαρα ενώνονται

μεταξύ τους εναλλάξ με β-1,4 γλυκοσιδικό δεσμό [16]. Σε κάθε βακτήριο η πεπτιδογλυκάνη αποτελείται από περίπου 100 δισακχαρίτες. Στο καρβόξυ τελικό άκρο του N-ακετυλομουραμικού οξέος ενώνονται πέντε αμινοξέα σχηματίζοντας μικρά πεπτίδια, τα οποία αλληλεπιδρούν και συνδέονται μέσω καταλοίπων γλυκίνης (Gly) τα οποία σχηματίζουν μια χημική δομή των σακχάρων που συνθέτουν την πεπτιδογλυκάνη του κυτταρικού τοιχώματος και τρόπος σύνδεσής τους γειτονικές γλυκανικές αλυσίδες πενταπεπτιδική γέφυρα γλυκίνης.



Εικόνα 3: Η N-ακετυλογλυκοζαμίνη (GlcNAc) και το N-ακετυλομουραμικό οξύ (MurNAc)

Τα αμινοξέα που απαρτίζουν τα μικρά πεπτίδια διαφέρουν από βακτήριο σε βακτήριο. Στο *S.aureus* τα αμινοξέα, που σχηματίζουν τα πενταπεπτίδια είναι η L-λυσίνη (L-Lys), η L και D -αλανίνη (L-Ala, D-Ala) και η D-γλουταμίνη (D-Glu) [20].



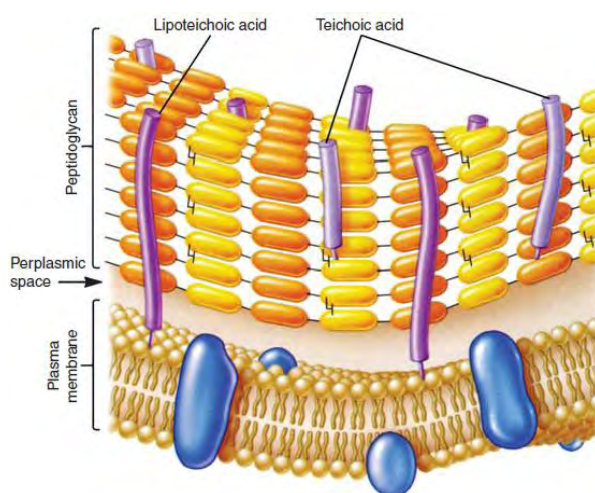
Εικόνα 4: Πενταπετρίδια που σχηματίζονται στην πεπτιδογλυκάνη του *S.aureus*

και οι αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσουν [20]

Εκτός από την πεπτιδογλυκάνη, το κυτταρικό τοίχωμα είναι πλούσιο και σε τειχοϊκά οξέα, τα οποία συναντώνται μετά από κάθε 10 δισακχαρίτες πεπτιδογλυκάνης. Τα τειχοϊκά οξέα είναι ανιοντικά πολυμερή που περιέχουν φωσφορικές ομάδες. Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο καθώς συμβάλλουν στην επιβίωση του βακτηρίου σε ιδιαίτερα ακραίες συνθήκες, συμμετέχουν σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες, όπως ο πολλαπλασιασμός, ενώ προσδίδουν και το σχήμα στο κύτταρο του βακτηρίου [18, 21, 22, 23].

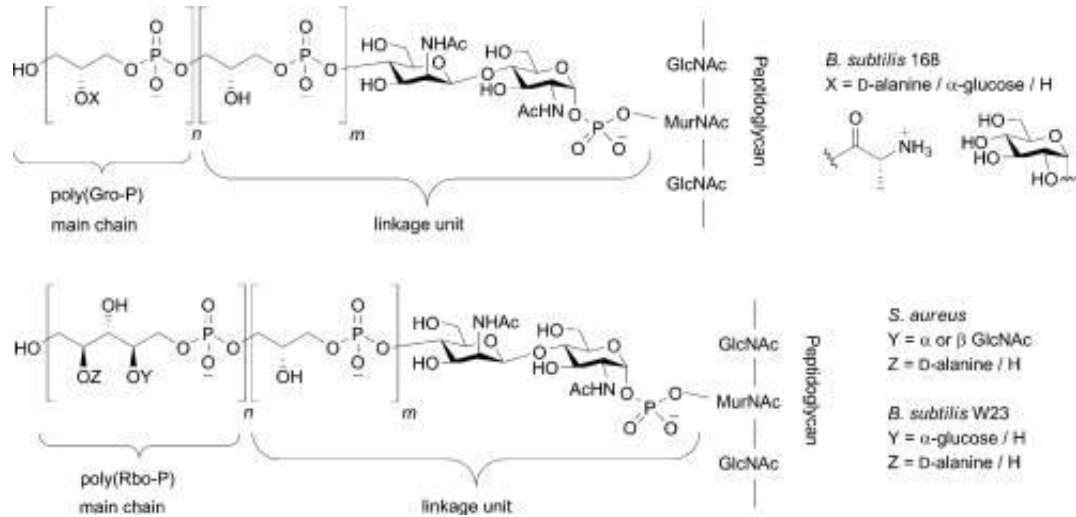
Δυο κατηγορίες τειχοϊκών οξέων διακρίνονται στα βακτήρια, ανάλογα με τον τρόπο σύνδεσής τους πάνω στο κύτταρο. Τα οξέα που συνδέονται στην πεπτιδογλυκάνη (wallteichoicacid, WTA) και τα οξέα που συνδέονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη (lipoteichoicacid, LTA) [24, 25].

Η σύσταση των τειχοϊκών οξέων διαφέρει από βακτήριο σε βακτήριο. Γενικά, αποτελούνται από την κύρια αλυσίδα, που φτιάχνεται από επαναλαμβανόμενες μονάδες, όπως η φωσφογλυκερόλη (Gro-P) και φωσφοριβιτόλη (Rbo-P) και ένα δισακχαρίτη, μέσω του οποίου το οξύ συνδέεται στην πεπτιδογλυκάνη. Ο δισακχαρίτης αποτελείται από τη Ν-ακετυλογλυκοζαμίνη ((GlcNAc)-1-P) και τη Ν-ακετυλομανοζαμίνη (ManNAc) καθώς και 1-3 μόρια φωσφογλυκερόλης, που ενώνονται στον άνθρακα 4 της Ν-ακετυλομανοζαμίνης. Στο *S.aureus* η κύρια αλυσίδα είναι πολυμερές που αποτελείται από 11-40 κατάλοιπα φωσφοριβιτόλης. Τα WTA οξέα μέσω της φωσφορικής ομάδας του δισακχαρίτη, συνδέονται στο υδροξύλιο (OH) του άνθρακα 6 του Ν-ακετυλόμουραμικού οξέος της πεπτιδογλυκάνης [21, 26, 27, 25].



Εικόνα 5: Τα τειχοϊκά οξέα του κυτταρικού τοιχώματος [18]

Τα LTA οξέα συνήθως σχηματίζονται από την ένωση πολλών μονάδων φωσφογλυκερόλης. Συνδέονται σε γλυκολιπίδιο της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, δημιουργώντας μια γλυκοπιδική άγκυρα [18].



Εικόνα 6: Η δομή των τειχοϊκών οξέων διαφόρων βακτηρίων [27]

1.2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο *S.aureus* είναι από τα πιο διαδεδομένα παθογόνα βακτήρια και ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες για την εμφάνιση των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων. Μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο ή ιστό, γι' αυτό πλήθος λοιμώξεων, όπως η πνευμονία, η σηψαιμία, η οστεομυελίτιδα, έχουν συνδεθεί με την ύπαρξη του *S.aureus*. Οι λοιμώξεις στο δέρμα είναι οι πιο κοινές. Συνήθως προκαλεί φλεγμονή παρουσία πύου, ενώ υπάρχουν και λοιμώξεις οι οποίες οφείλονται στην έκκριση τοξινών, όπως η τροφική δηλητηρίαση και δε συνοδεύονται από εμφάνιση φλεγμονής.

Ο *S.aureus* προσβάλλει συνήθως το δέρμα και τους βλεννογόνους αδένες της ρινικής κοιλότητας. Υπολογίζεται ότι το 50-60% του πληθυσμού είναι φορείς του βακτηρίου, χωρίς απαραίτητα να νοσούν [19,28]. Σήμερα, στις αναπτυγμένες χώρες περίπου 10-30 άνθρωποι ανά 100.000, εμφανίζουν βακτηριακή λοίμωξη εξαιτίας του *S.aureus*. Μέσα σε 40 χρόνια σχεδόν, από το 1957 έως το 1990, το ποσοστό αυξήθηκε δραματικά. Από 3 ανθρώπους ανά 100.000 που νοσούσαν ύστερα από μόλυνση από το *S.aureus* αυξήθηκαν σε 20/100.000. Το 2008, ο *S.aureus* ήταν το δεύτερο βακτήριο μετά το *E.Coli* που προκάλεσε βακτηριακές λοιμώξεις στις χώρες της Ευρώπης. Μάλιστα παρατηρήθηκε αύξηση των λοιμώξεων από το *S.aureus* από το 2002 έως το 2008 [29-33].

Για τις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες, οι γνώσεις γύρω από τη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων του *S.aureus* είναι ελάχιστες. Στη βόρεια περιοχή της Ταϊλάνδης κατά το χρονικό διάστημα 2004-2010 2.5/100.000 άνθρωποι νόσησαν από βακτηριακή λοίμωξη *S.aureus* [34]. Από το 1998-2004 27/100.000 παιδιά κάτω των 5 ετών νοσηλεύτηκαν σε νοσοκομείο της Κένυας εξαιτίας μόλυνσης του *S.aureus* [35]. Το 2012 μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Νότιο Αφρική ανέφερε 26 λοιμώξεις σε παιδιά κάτω των 13 ετών ανά 100.000 πληθυσμό [36]. Στη Μοζαμβίκη, ο πληθυσμός που νοσούσε ήταν διπλάσιος, καθώς έρευνα του 2009, αναφέρει 48 περιστατικά/100.000 παιδιά κάτω των 15 ετών [37]. Όπως είναι εμφανές, τα δεδομένα που προέρχονται από τις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες δεν είναι επαρκή για τη διεξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος, σχετικά με τη συχνότητα που εμφανίζονται οι λοιμώξεις του *S.aureus*.

γονίδιο *mecA* κωδικοποιεί την πρωτεΐνη PBP2a, η οποία αλληλεπιδρά με τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, όπως η πενικιλίνη και η μεθικιλίνη, και αναστέλλει τη δράση τους. Το 2011 ανακαλύφθηκε ένα ακόμα γονίδιο το οποίο ευθύνεται για την αντοχή του *S.aureus* στα αντιβιοτικά, το *mecC*. Το γονίδιο *mecC* κωδικοποιεί και αυτό την πρωτεΐνη PBP2a και έχει απομονωθεί τόσο από ανθρώπους όσο και από ζώα. Οι επιστημονικές μελέτες έδειξαν ότι η πρωτεΐνη PBP2a, η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο *mecC*, αναστέλλει τη δράση ορισμένων μόνο β-λακταμικών αντιβιοτικών. Η παρατήρηση αυτή είναι ιδιαίτερος χρήσιμη και διευκολύνει την αντιμετώπιση των ανθεκτικών στελεχών εξαιτίας της έκφρασης του *mecC* γονιδίου [39, 40, 42, 43].

Αν και τα ποσοστά εμφάνισης βακτηριακών λοιμώξεων του *S.aureus* στις βιομηχανοποιημένες χώρες παραμένουν σταθερά από τα τέλη του 20^{ου} αιώνα, η συχνότητα εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών *S.aureus* έναντι των αντιβιοτικών παρουσίασε αύξηση στο ίδιο χρονικό διάστημα [29].

Στις Η.Π.Α. κατά την περίοδο 1998-2005 τα MRSA περιστατικά παρουσίασαν αύξηση και αποτελούσαν το 59% των λοιμώξεων από *S.aureus* [44]. Στο Κεμπέκ του Καναδά, από το 1991 έως το 2005, ενώ το ποσοστό εμφάνισης λοιμώξεων *S.aureus* ήταν σταθερό, τα MRSA περιστατικά αυξήθηκαν από 0/100.000 στα 7.4/100.000 [45]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, από το 1997 έως το 2003, τα περιστατικά MRSA που καταγράφονταν, παρουσίαζαν μια αύξηση 7% περίπου κάθε χρονιά [46]. Από το 2005 έως σήμερα, έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες από τους αρμόδιους φορείς και τα περιστατικά λοιμώξεων από ανθεκτικά στελέχη *S.aureus* στην μεθικιλίνη έχουν μειωθεί σημαντικά [29].

1.4.ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΜΟΛΥΝΘΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟ ΒΑΚΤΗΡΙΟ *S.AUREUS*

Ο ανθρώπινος οργανισμός και τα θηλαστικά ζώα μπορούν εξίσου εύκολα να επιμολυνθούν από στελέχη του *S.aureus*. Πρόκειται για ένα ευρύτατα διαδεδομένο βακτήριο στη φύση, καθώς μπορεί να επιβιώσει στο νερό, στα απόβλητα, στην ατμόσφαιρα σε υγρές μεταλλικές επιφάνειες και σε διάφορες τροφές. Εργαστηριακές μελέτες έδειξαν ότι τα βακτήρια μπορούν να επιβιώσουν σε ξηρές επιφάνειες από ελάχιστα λεπτά έως αρκετούς μήνες. Η θερμοκρασία και η υγρασία, επηρεάζουν την αντοχή του *S.aureus*, ώστε να επιβιώσει για περισσότερο χρονικό διάστημα [47].

Τόσο τα απλά στελέχη *S.aureus*, όσο και τα ανθεκτικά στην μεθικιλίνη εντοπίζονται κυρίως σε περιοχές του σώματος με αυξημένη υγρασία, όπως η ρινική κοιλότητα, ο φάρυγγας και ο γαστρεντερικός σωλήνας. Σε μικρότερες συγκεντρώσεις, ο *S.aureus* έχει βρεθεί σε περιοχές του δέρματος, όπως η μασχάλη και το περίνεο [39].

Οι επιστήμονες, αρχικά, είχαν θεωρήσει ότι τα ανθεκτικά στελέχη μπορούσαν να προσβάλλουν μόνο ανθρώπους. Το 1972 αναφέρεται για πρώτη φορά η παρουσία MRSA στελεχών σε αγελάδες που έπασχαν από μαστίτιδα [48]. Μέχρι σήμερα, αρκετά είδη θηλαστικών, που ζουν στη ξηρά ή στη θάλασσα, έχει αποδειχτεί ότι μπορούν να προσβληθούν από το βακτήριο. Στα ζώα αυτά συμπεριλαμβάνονται οικόσιτα ζώα, όπως ο σκύλος και η γάτα, ζώα που ζουν σε φάρμες (άλογα, βοοειδή, χοίροι, κουνέλια) καθώς και άγρια ζώα στη φύση ή σε αιχμαλωσία. Το βακτήριο *S.aureus* έχει απομονωθεί και από ορισμένα είδη πτηνών, όπως τα περιστέρια και τα πουλερικά. Τα στελέχη του *S.aureus*, που έχουν απομονωθεί από τους διάφορους ζωντανούς οργανισμούς, ποικίλουν. Οι περισσότεροι οργανισμοί προσβάλλονται από το στέλεχος CC398. Από τα άλογα έχει απομονωθεί επιπλέον το στέλεχος CC8 και από τα πτηνά το στέλεχος CC9 [47].

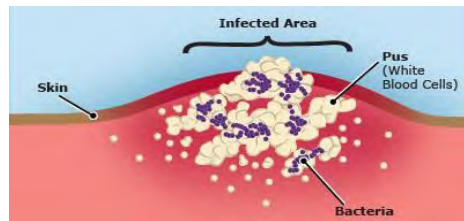
1.5.ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ *S.AUREUS*

Ο άνθρωπος μπορεί οποιαδήποτε στιγμή της ζωής του να μολυνθεί από το βακτήριο, ακόμα και σε βρεφική ηλικία. Τα ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη μπορούν να μεταδοθούν με απλή επαφή μέσω των χεριών. Επιπλέον, μπορεί να μεταδοθεί από τη μητέρα στο παιδί, καθώς και κατά τη μεταμόσχευση οργάνων. Η νοσοκομειακή μόλυνση είναι αρκετά συνηθισμένη. Ο *S.aureus* αποτελεί ένα από τα πιο διαδεδομένα βακτήρια που προκαλούν ενδοноσοκομειακές λοιμώξεις. Ο νοσοκομειακός εξοπλισμός, τα ρούχα, οι τουαλέτες και ο αέρας σε ένα νοσοκομείο αποτελούν πηγές μόλυνσης και μετάδοσης του βακτηρίου [49, 50, 39]. Άνθρωποι έχουν μολυνθεί από το *S.aureus* και μετά από την άμεση επαφή τους με μολυσμένα ζώα. Λιγότερο διαδεδομένη είναι η μόλυνση των ανθρώπων μετά από επαφή με το περιβάλλον στο οποίο ζουν τα ζώα ή με ζώα μετά από σφαγή. Μολύνσεις έχουν διαπιστωθεί τέσσερις ώρες μετά από επαφή του ανθρώπου με το άρρωστο ζώο [47, 39, 51, 52].

Η μετάδοση MRSA μεταξύ ανθρώπων και ζώων πιστοποιήθηκε μόλις πριν από μια δεκαετία περίπου, όταν το 2005 ο Voss και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν μια έρευνα, η οποία έδειχνε ότι το 23% των χοιροτρόφων στην Ολλανδία, μολύνθηκε με το βακτήριο ύστερα από επαφή τους με χοίρους [53]. Λίγα χρόνια αργότερα, το 2008, μια νέα έρευνα ανέφερε ότι το 32% των εργαζομένων σε φάρμα στην Ολλανδία είχε μολυνθεί λόγω της επαφής τους με τους χοίρους από το *S.aureus* [54]. Ένα χρόνο αργότερα, δημοσιεύτηκε μία έρευνα που είχε πραγματοποιηθεί στη Λατινική Αμερική σχετικά με την μετάδοση του *S.aureus* σε εργαζομένους που απασχολούνταν σε φάρμες γουρουνιών. Το 23% των ανθρώπων που εξετάστηκαν βρέθηκαν μολυσμένοι με το βακτήριο [55]. Κατοικίδια ζώα, όπως οι γάτες και οι σκύλοι αποτελούν επίσης ένα σημαντικό παράγοντα μετάδοσης του βακτηρίου στους ανθρώπους. Το 2004 στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 1.5% των περιστατικών MRSA μολύνσεων, προήλθε από κατοικίδια ζώα. Την ίδια χρονιά οι Rich και Roberts παρατήρησαν ότι οι σκύλοι έχουν περισσότερες πιθανότητες να μολυνθούν από τον *S.aureus* σε σχέση με τις γάτες [56, 57].

1.6.ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΖΟΝΤΑΙ ΕΞΑΙΤΙΑΣ ΤΟΥ *S. AUREUS*

Τα στελέχη του γένους *Staphylococcaceae*, όπως ο *S.aureus*, ευθύνονται για πλήθος πυογόνων λοιμώξεων. Η δημιουργία του αποστήματος προκαλείται από τη συσσώρευση λευκών αιμοσφαιρίων και βακτηρίων. Οι περισσότερες λοιμώξεις, που εμφανίζονται εξαιτίας του *S.aureus*, είναι δερματικές. Επιπλέον, είναι δυνατόν να προκληθούν λοιμώξεις του αναπνευστικού και του μυοσκελετικού συστήματος. Η βακτηριαμία και η σηψαιμία είναι από τις πιο σοβαρές λοιμώξεις που προκαλεί ο *S.aureus*, οι οποίες μπορεί να αποβούν μοιραίες για τη ζωή του ασθενούς [29].



Εικόνα 7: Η δημιουργία του αποστήματος

1.6.1.ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Στο δέρμα, εμφανίζονται συχνά δερματικές λοιμώξεις από *S.aureus*, που διακρίνονται σε τοπικές ή εκτεταμένες με ή χωρίς άλλο συνοδό εξάνθημα.

Θυλακίτιδα ονομάζεται η φλεγμονή του θυλάκου της τρίχας οποιασδήποτε αιτιολογίας (λοιμώδους, ανοσολογικής, αποφρακτικής). Όταν η θυλακίτιδα είναι λοιμώδους αιτιολογίας, το συχνότερο αίτιο, είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (*Staphylococcus aureus*). Η θυλακίτιδα εντοπίζεται συχνότερα σε περιοχές όπου επικρατούν κλειστές συνθήκες, όπως ζέστη και υγρασία ή υπάρχουν τελικές τρίχες. Προδιαθεσικοί παράγοντες για επιμένουσα/ υποτροπιάζουσα θυλακίτιδα θεωρούνται το συχνό ξύρισμα, τα στενά ενδύματα, η κλειστή περιδέρση, το ζεστό και υγρό περιβάλλον, η παχυσαρκία, η ανοσοκαταστολή, ο σακχαρώδης διαβήτης και η μακροχρόνια χρήση αντιβιοτικών. Η θυλακίτιδα παρουσιάζεται κλινικά με περιθυλακικές φλύκταινες σε ερυθματώδη βάση. Μερικές φορές η φλύκταινα διαπερνάται από τρίχα. Ενίοτε οι φλύκταινες απουσιάζουν και παρατηρούνται ερυθματώδεις βλατίδες ή ένα περιθυλακικό λεπιδώδες κολάρο.

Ανάλογα με το επίπεδο που εντοπίζεται η φλεγμονή, η θυλακίτιδα διακρίνεται σε επιπολής και εν τω βάθει. Στην επιφανειακή προσβολή παρατηρείται φλεγμονή και ουδετεροφιλική διήθηση του στομίου του τριχικού θύλακα. Η επιπολής θυλακίτιδα δεν ξεπερνά τα όρια του τριχικού θύλακα, δε συνοδεύεται από ανάπτυξη αποστήματος περιθυλακικά και συνήθως δεν καταλείπει ουλή.

Η εν τω βάθει θυλακίτιδα αποτελεί συνήθως εξέλιξη επιπολής θυλακίτιδας και χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και ουδετεροφιλική διήθηση σε όλο το μήκος του τριχικού θύλακα. Συνοδεύεται από περιθυλακική φλεγμονή και συνδέεται με ανάπτυξη αποστήματος, κυτταρίτιδας, δοθιήνωσης (εμφάνιση πολλαπλών δοθιήνων) και ψευδάνθρακα (εκτεταμένη διαπύση πολλαπλών γειτονικών θυλάκων). Κλινικά, εμφανίζεται σαν σκληρό, ερυθρό, ευαίσθητο, φλυκταινώδες οζίδιο, που βαθμιαία, εντός ημερών, γίνεται ευαίσθητο και κλυδάζει (σχηματισμός αποστήματος) και οδηγεί σε σχηματισμό ουλής.

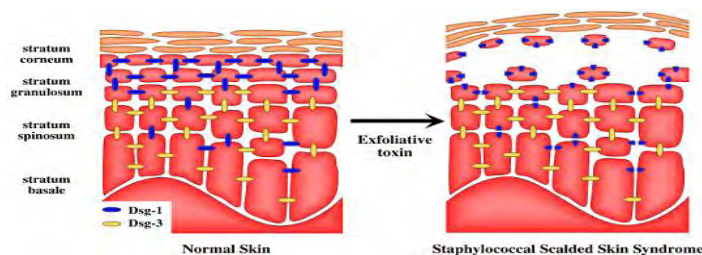
Τοπικές επίσης λοιμώξεις είναι το μολυσματικό κηρίο (πυοδερματίτιδα) και η μαστίτιδα. Το μολυσματικό κηρίο εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά στην περιοχή του προσώπου και των άκρων. Υπάρχουν δυο μορφές μολυσματικού κηρίου: η πομφολυγώδης και η μη πομφολυγώδης μορφή. Στην πρώτη περίπτωση παρατηρούνται πλαδαρές πομφόλυγες στην μολυσματική περιοχή με θολερό έκκριμα που εύκολα μπορεί να υποστούν ρήξη (κλινική εικόνα ομοιάζουσα με έγκαυμα). Στη δεύτερη περίπτωση παρατηρείται μια χαρακτηριστική για τη νόσο μελιτόχροη εφελκίδα ερυθριματώδους βάσεως. Μέχρι το 1970, ο στρεπτόκοκκος θεωρούνταν η κύρια αιτία εμφάνισης της νόσου. Σήμερα είναι πλέον γνωστό, ότι ο *S.aureus* ευθύνεται για το 60% περίπου των περιπτώσεων. Το 2% περίπου των γυναικών που θηλάζουν εμφανίζουν μαστίτιδα, η οποία παρουσιάζεται συνήθως τις πρώτες δύο εβδομάδες του θηλασμού. Η παρουσία του *S.aureus* μπορεί να προκαλέσει επίσης λοιμώξεις σε χειρουργικά τραύματα. Στις χειρουργικές λοιμώξεις εμφανίζεται πόνος, ερυθρότητα και οίδημα στην περιοχή του τραύματος τις πρώτες ημέρες μετά την επέμβαση [58, 59].



Εικόνα 8: Η κλινική εικόνα του μολυσματικού κηρίου

Οι κυριότερες δερματικές φλεγμονές με διάχυτο εξάνθημα είναι το σταφυλοκοκκικό αποφολιδωτικό δερματικό σύνδρομο (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, SSSS) και το σύνδρομο τοξικής καταπληξίας (toxic shock syndrome, TSS).

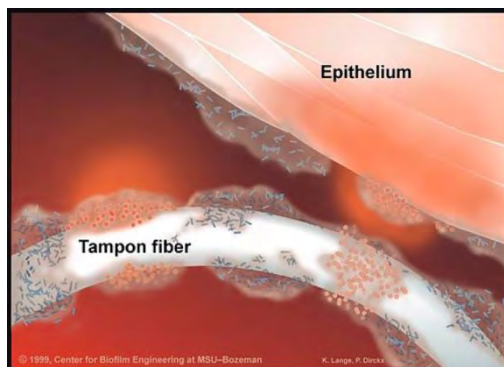
Το SSSS σύνδρομο εμφανίζεται κυρίως σε νεογέννητα εξαιτίας ενδονοσοκομειακής λοίμωξης. Χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό φυσαλίδων στην περιοχή της επιδερμίδας που μπορούν να οδηγήσουν μέχρι και στην απολέπιση, εξαιτίας της επιδερμολυτικής εξωτοξίνης, που παράγεται κυρίως από το 71 της ομάδας φάγων II, που παράγει ο *S.aureus*. Οι πρώτες αναφορές για το αποφολιδωτικό σύνδρομο έγιναν το 1878 από τον Rittershain, ο οποίος περιέγραφε την αποκόλληση επιδερμίδας σε παιδιά, χωρίς όμως να μπορεί να εξηγήσει την αιτία που προκαλούσε τη λοίμωξη [60]. Ο πυρετός και τα εξανθήματα είναι από τα πρώτα συμπτώματα της νόσου. Λίγες μέρες αργότερα εμφανίζονται φυσαλίδες, οι οποίες σπάνε εύκολα, με αποτέλεσμα να απομακρύνονται τμήματα δέρματος, αφήνοντας την περιοχή ακάλυπτη. Χαρακτηριστικά, η επιδερμίδα αποσπάται εύκολα και σε φαινομενικά υγιείς περιοχές, ασκώντας ελάχιστη πίεση [61, 62].



Εικόνα 9: Ο σχηματισμός του SSSS συνδρόμου

Το σύνδρομο τοξικής καταπληξίας, είναι ένα σπάνιο σύνδρομο, το οποίο οφείλεται σε μια τοξίνη που παράγεται από το *S.aureus*, την TSST-1, που επηρεάζεται από τις συγκεντρώσεις του οξυγόνου, του διοξειδίου του άνθρακα και του μαγνησίου στον οργανισμό [29]. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1978, σε παιδιά που εμφάνιζαν ερυθρό δέρμα, υψηλό πυρετό και διάρροια [63]. Τη δεκαετία του 1980 η εμφάνιση του συνδρόμου συνδέθηκε με τη χρήση tampons κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσης, καθώς 3 στις 100.000 γυναίκες ετησίως, που χρησιμοποιούσαν tampons, εμφάνιζαν το σύνδρομο. Σήμερα, τα περιστατικά τοξικού συνδρόμου από τη μη σωστή χρήση tampons είναι πλέον σπάνια. Η εμφάνισή του έχει συνδεθεί με την παρουσία δερματικών και μετεγχειρητικών λοιμώξεων ή

εγκαυμάτων. Ο αιφνίδιος υψηλός πυρετός, η χαμηλή πίεση, η ναυτία και η εμφάνιση εξανθημάτων στα άκρα είναι ορισμένα συμπτώματα του τοξικού συνδρόμου [29,64,65,66].



Εικόνα 10: Η μόλυνση του επιθηλίου από τη χρήση tampons

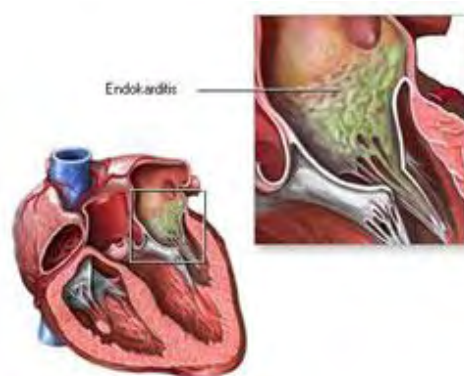
Μία ακόμα λοίμωξη του δέρματος που μπορεί να προκληθεί από το *S.aureus* είναι το ερυσιπέλας. Πρόκειται για επιφανειακή κυτταρίτιδα του δέρματος, που χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό ερυθρηματώδους πλάκας και συνοδεύεται από την εμφάνιση πόνου και οιδήματος. Η νόσος προσβάλλει κυρίως το πρόσωπο και τα κάτω άκρα. Η κύρια αιτία εμφάνισης ερυσιπέλατος είναι βακτήρια, που ανήκουν στο γένος *Streptococcus*. Μόλις το 10% των περιστατικών οφείλονται στον *S.aureus*. Μπορεί να προσβάλλει όλες τις ηλικίες, αλλά κυρίως εμφανίζεται σε άτομα 70-80 ετών [67].

1.6.2.ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Μια από τις πιο σημαντικές ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις του *S.aureus* είναι η πνευμονία. Σε ασθενείς που νοσηλεύονται, μπορούν να εμφανιστούν αποικίες μικροοργανισμών, όπως ο *S.aureus*, στη στοματική κοιλότητα και το φάρυγγα, δημιουργώντας λοιμώξεις στο αναπνευστικό σύστημα. Τη χρονική περίοδο 1992-1997, τα περιστατικά πνευμονίας εξαιτίας της παρουσίας του *S.aureus* στη ρινική κοιλότητα των ασθενών ήταν το 20% των συνολικών περιστατικών. Σήμερα, υπολογίζεται ότι το ποσοστό των ενδονοσοκομειακών πνευμονιών εξαιτίας του βακτηρίου είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτό των ιογενών πνευμονιών. Το ποσοστό

θνησιμότητας που εμφανίζεται ανέρχεται στο 35-55%. Προσβάλλει κυρίως ενήλικες, που πάσχουν από χρόνια πνευμονική νόσο, βρογχοπνευμονία ή γρίπη. Σε παιδιά κάτω των 2 ετών έχει παρατηρηθεί ο σχηματισμός αποστήματος, καθώς και αιμορραγική νέκρωση του πνεύμονα που μπορούν να αποβούν μοιραία για τη ζωή του παιδιού [68-70].

Η ενδοκαρδίτιδα είναι μια λοίμωξη που προκαλεί φλεγμονή στις βαλβίδες της καρδιάς. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου διακρίνεται σε οξεία και υποξεία. Η εμφάνιση της λοίμωξης οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως στην παρουσία ορισμένων παθογόνων μικροοργανισμών. Ανάμεσα στους παθογόνους μικροοργανισμούς είναι και ο *S.aureus*, ο οποίος είναι υπεύθυνος για το 30% περίπου των περιστατικών μικροβιακής οξείας ενδοκαρδίτιδας. Τα περιστατικά ενδοκαρδίτιδας εξαιτίας του *S.aureus*, αυξήθηκαν κατά τη χρονική περίοδο 1999-200 από 24% στο 32%. Το κύριο σύμπτωμα της ενδοκαρδίτιδας είναι ο πυρετός. Το 97% των ασθενών εμφανίζει αρχικά πυρετό, χωρίς να μπορεί να προσδιοριστεί η αιτία. Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει αίσθημα κόπωσης και αδυναμίας. Οι αρρυθμίες της καρδιάς, η δύσπνοια, η εφίδρωση, το καρδιακό φύσημα, η απώλεια βάρους έχουν επίσης καταγραφεί σε ασθενείς που έπασχαν από ενδοκαρδίτιδα. Άτομα που κάνουν χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών, καθώς επίσης, και ηλικιωμένοι με προσθετικές ή φυσικές βαλβίδες, παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες να προσβληθούν από ενδοκαρδίτιδα [71, 72, 73, 39, 74, 75].



Εικόνα 11: η εμφάνιση ενδοκαρδίτιδας στις βαλβίδες της καρδιάς

1.6.3.ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η παρουσία του *S.aureus* στα οστά έχει ενοχοποιηθεί για το 70% περίπου των περιστατικών της αιματογενούς οστεομυελίτιδας. Η λοίμωξη εμφανίζεται συνήθως σε παιδιά και εφήβους του ανδρικού φύλου. Τα οστά που προσβάλλονται στις περισσότερες περιπτώσεις είναι η κνήμη και το μηριαίο, ενώ πιο σπάνια μπορεί να προσβληθούν τα οστά της σπονδυλικής στήλης και το στέρνο. Η φλεγμονή που δημιουργείται στα οστά οδηγεί στην εμφάνιση πύου και στο σχηματισμό νεκρωμάτων (νεκρωμένα οστά). Ο πυρετός, το ρίγος, ο πόνος και το οίδημα στην περιοχή του οστού είναι τα κύρια συμπτώματα της λοίμωξης. Από εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών έχει φανεί ότι παρατηρείται και αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων. Ανάλογα με την ένταση των συμπτωμάτων, η οστεομυελίτιδα διακρίνεται σε οξεία και υποξεία (πιο ήπια συμπτώματα). Η μη σωστή και πλήρης αντιμετώπιση της οξείας οστεομυελίτιδας μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση χρόνιας οστεομυελίτιδας, η οποία χαρακτηρίζεται από έξαρση των συμπτωμάτων ανά χρονικά διαστήματα [76, 77].



Εικόνα 12: Η εικόνα ενός υγιούς οστού γονάτου και ενός οστού προσβεβλημένο από οστεομυελίτιδα

Η πυώδης αρθρίτιδα είναι μια λοίμωξη που μπορεί να παρουσιαστεί εξαιτίας της παρουσίας διαφόρων βακτηρίων. Κυριότερος παράγοντας έχει αποδειχτεί ότι είναι ο *S.aureus*. Η λοίμωξη προσβάλλει συνήθως εφήβους, ενώ σπανιότερα μπορεί

να εμφανιστεί σε ενήλικες που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Προσβάλλει κυρίως τις αρθρώσεις του γονάτου και του ισχίου και σπανιότερα του αγκώνα και του ώμο [39].

Στην παρουσία του *S.aureus* οφείλεται και η πλειοψηφία (90%) των περιστατικών της πυώδους υμενίτιδας. Πρόκειται για οξεία φλεγμονή του περιαρθρικού υμένα, η οποία εντοπίζεται συνήθως στην επιγονατίδα και το ωλέκραιο. Μια ακόμη πυώδη λοίμωξη, που εμφανίζεται στους σκελετικούς μύες εξαιτίας του *S.aureus* είναι η τυομυοσίτιδα. Προσβάλλει κυρίως ανθρώπους, οι οποίοι κατοικούν σε περιοχές με τροπικό κλίμα. Τα συνήθη συμπτώματα της λοίμωξης είναι ο πυρετός και ο μυϊκός πόνος [58,39].

Η τοποθέτηση προσθετικών μελών μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση λοιμώξεων (Prosthetic Joint Infection, PJI), οι οποίες ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες, ανάλογα με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την επέμβαση μέχρι την εμφάνιση της λοίμωξης. Οι πρόωρες λοιμώξεις, εμφανίζονται τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση, οι καθυστερημένες λοιμώξεις, που είναι σχετικά σπάνιες και εμφανίζονται 3-24 μήνες μετά την επέμβαση και τέλος οι αργές λοιμώξεις που παρουσιάζονται μετά από δύο χρόνια από την επέμβαση [78]. Πολλοί παθογόνοι μικροοργανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη των λοιμώξεων PJI. Ο *S.aureus* προκαλεί το μεγαλύτερο ποσοστό των λοιμώξεων (73%) [39].

1.6.4.ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

Η είσοδος του βακτηρίου στην κυκλοφορία του αίματος, είναι εξαιρετικά επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς, καθώς μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση βακτηριαιμίας (σηψαιμίας).

Η βακτηριαιμία εμφανίζεται σε 10-30 άτομα ανά 100.000 πληθυσμό στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες [30]. Για τις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής για τη συχνότητα της λοίμωξης είναι περιορισμένα. Τις τελευταίες δεκαετίες η εμφάνιση βακτηριαιμίας από απλά στελέχη *S.aureus* παρουσιάζει σταθερό ποσοστό. Αντίθετα, έχει καταγραφεί αύξηση των ανθεκτικών στελεχών *S.aureus*, που προκαλούν βακτηριαιμία. Στο Κεμπέκ του Καναδά, σε πληθυσμό 100.000 ανθρώπων, τα περιστατικά βακτηριαιμίας από MRSA στελέχη κατά τη χρονική περίοδο 1991-2005 αυξήθηκαν από 0 στα 7,4. Παρόμοια

αποτελέσματα έχουν προκύψει και από έρευνες που έγιναν σε άλλες περιοχές της Αμερικής και της Ευρώπης. Έχουν καταγραφεί αρκετές πρωτογενείς αιτίες για την εμφάνιση της βακτηριαμίας. Η παρουσία δερματικών λοιμώξεων, ενδοκαρδίτιδας, λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος προκαλούν τα περισσότερα περιστατικά βακτηριαμίας [45,39].

1.6.5.ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Μία από τις πιο σοβαρές λοιμώξεις που μπορεί να προκαλέσει η παρουσία του *S.aureus* είναι η μηνιγγίτιδα. Προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα του ασθενούς και σε αρκετές περιπτώσεις εμφανίζεται ως επιπλοκή ύστερα από χειρουργική επέμβαση. Η εμφάνιση μηνιγγίτιδας εξαιτίας του *S.aureus* είναι αρκετά σπάνια. Υπολογίζεται ότι αγγίζει 2-10% των συνολικών περιπτώσεων της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Ο πονοκέφαλος και ο πυρετός είναι τα πιο κοινά συμπτώματα της νόσου [79].

1.7.ΤΟΞΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ *S.AUREUS*

Η τοξική δράση του *S.aureus* οφείλεται σε ένα πλήθος τοξινών που εκκρίνει. Οι τοξικές ουσίες βοηθούν το βακτήριο να προσκολλάται, να εισέρχεται στα κύτταρα του οργανισμού-ξενιστή, να αποφεύγει την ανοσοποιητική απόκριση και τελικά να προκαλεί λοιμώξεις. Οι τοξικές ουσίες μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες, τις ουσίες που βρίσκονται στην επιφάνεια του κυττάρου (cell surface factors) και τις εξωτοξίνες (exotoxins) [80].

1.7.1.ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ (CELL SURFACE FACTORS)

Ο *S.aureus* εκφράζει διάφορα συστατικά, στην κυτταρική του επιφάνεια που δρουν ως τοξικοί παράγοντες. Τα συστατικά αυτά μπορούν να διαχωριστούν στις ουσίες που αναγνωρίζουν την περιοχή πρόσδεσης στο κύτταρο ξενιστή (Microbial

surface components recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMMs)), στους πολυσακχαρίτες της κάψουλας (capsular polysaccharides) και στη staphyloxanthin, Πάνω από 20 ουσίες MSCRAMMs έχουν αναγνωρισθεί στην κυτταρική επιφάνεια του *S.aureus*, λίγες όμως έχουν χαρακτηριστεί πλήρως [81].

1.7.1.1.MSCRAMMS ΤΟΞΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1.7.1.1.1.ΠΡΩΤΕΪΝΗ A (SPA)

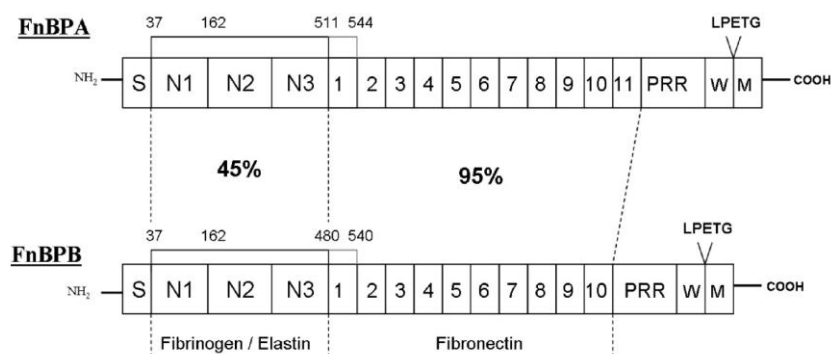
Η πρωτεΐνη A (SpA) είναι μια από τις σημαντικότερες τοξικές ουσίες που χρησιμοποιεί ο *S.aureus*, για να αντιμετωπίζει την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού που προσβάλλει. Βρίσκεται στο κυτταρικό τοίχωμα του *S.aureus*, προσδεδεμένη στο τμήμα της πεπτιδογλυκάνης. Η πρωτεΐνη A είναι μια πολυπεπτιδική αλυσίδα, μοριακού βάρους 42kD, που κωδικοποιείται από το γονίδιο *sra*. Το μόριό της αποτελείται από τέσσερις επαναλαμβανόμενες περιοχές πλούσιες σε κατάλοιπα γλουταμινικού και ασπαρτικού οξέος. Η πρωτεΐνη A έχει την ικανότητα να ενώνεται με το Fc τμήμα των αντισωμάτων IgG (εκτός του αντισώματος IgG3), εμποδίζοντας την αναγνώρισή του βακτηρίου, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η απομάκρυνσή του με τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης. Σε κάθε πρωτεΐνη A διακρίνονται 4 με 5 περιοχές πρόσδεσης (A, B, C, D, E), οι οποίες εντοπίζονται στο άμινο-τελικό της άκρο [82-87].

1.7.1.1.2.FIBRONECTIN-BINDING PROTEINS

Δύο ακόμη ουσίες που εκκρίνει ο *S.aureus* και δρουν ως τοξίνες είναι οι πρωτεΐνες FnBPA και FnBPB (Fibronectin-Binding Proteins). Οι πρωτεΐνες αυτές, εκφράζονται στην κυτταρική επιφάνεια του *S.aureus* και έχουν την ικανότητα να ενώνονται με την ινωδονεκτίνη (Fibronectin), το ινωδογόνο (Fibrinogen) και την ελαστίνη (elastin). Η ινωδονεκτίνη είναι μια μεγάλη γλυκοπρωτεΐνη η οποία

διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επικοινωνία του κυττάρου με το εξωκυττάριο περιβάλλον του. Για το λόγο αυτό, αποτελούν στόχο πολλών βακτηρίων. Το ινωδογόνο συμβάλλει στην πήξη του αίματος και η ελαστίνη αποτελεί συστατικό του συνδετικού ιστού [88-90].

Οι FnBPA και FnBPB πρωτεΐνες του *S.aureus*, συμβάλλουν όχι μόνο στην προσκόλληση του βακτηρίου στο κύτταρο, αλλά και στη διείσδυσή του στο εσωτερικό του κυττάρου. Η δομή των δύο πρωτεϊνών παρουσιάζει πολλές ομοιότητες. Στο καρβόξυ-τελικό άκρο διακρίνεται η περιοχή LPETG, η οποία αποτελεί την περιοχή πρόσδεσης των πρωτεϊνών με την πεπτιδογλυκάνη του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος, καθώς και μια περιοχή πλούσια σε κατάλοιπα προλίνης. Η περιοχή A του αμινο-τελικού άκρου βοηθάει στην πρόσδεση των πρωτεϊνών FnBPA και FnBPB στο ινωδογόνο και στην ελαστίνη. Δίπλα στην περιοχή A, βρίσκεται η περιοχή που αναγνωρίζει την ινωδονεκτίνη. Οι πρωτεΐνες FnBPA και FnBPB εμφανίζουν υψηλή ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων στην περιοχή δέσμευσης της ινωδονεκτίνης [90-92].



Εικόνα 13: Η δομή των πρωτεϊνών FnBPA και FnBPB[92]

1.7.1.1.3. COLLAGEN-BINDING PROTEIN

Μία ακόμα πρωτεΐνη που βρίσκεται στο κυτταρικό τοίχωμα του *S.aureus* και εμφανίζει τοξική δράση είναι η Can (Collagen binding protein). Ο ρόλος της είναι διπλός καθώς βοηθάει το *S.aureus* και να προσκολληθεί στα κύτταρα του ξενιστή και να αποφύγει την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Στο μόριο της Cna διακρίνεται η A περιοχή στο αμινο-τελικό άκρο, η οποία διαιρείται σε τρεις μικρότερες περιοχές τις N1, N2 και N3. Η θέση δέσμευσης με το κολλαγόνο εντοπίζεται σε μια κοιλότητα που σχηματίζεται μεταξύ των περιοχών N1 και N2.

Δίπλα από την περιοχή A βρίσκεται η περιοχή B, η οποία αποτελείται από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες αμινοξέων. Η περιοχή B σταθεροποιεί και ελέγχει τις λειτουργίες της περιοχής A [93, 94].

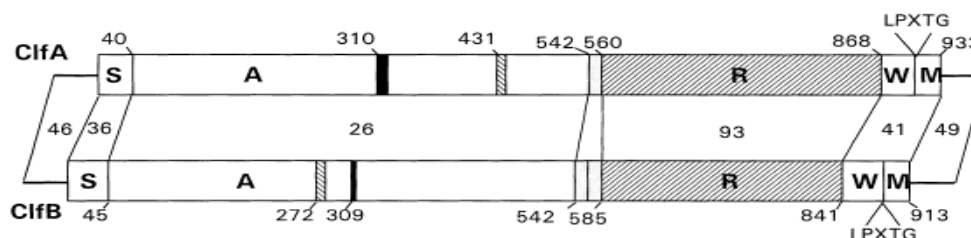
Η Cna πρωτεΐνη παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση της σηπτικής αρθρίτιδας [95, 96].

1.7.1.1.4. CLUMPING FACTOR PROTEINS

Στο κυτταρικό τοίχωμα του *S.aureus* έχουν αναγνωρισθεί δύο πρωτεΐνες Clumping factors (ClfA και ClfB). Οι ClfA και ClfB πρωτεΐνες έχουν την ικανότητα να προσδένονται στο ινωδογόνο (fibrinogen), με αποτέλεσμα τη συσσώρευση του βακτηρίου στο πλάσμα ή τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Κάθε πρωτεΐνη αναγνωρίζει διαφορετική περιοχή του ινωδογόνου. Η ClfA προσδένεται στο καρβόξυ-τελικό άκρο της αλυσίδας-γ του ινωδογόνου, ενώ η ClfB στην Αα-αλυσίδα [97]. Η ClfA πρωτεΐνη είναι ένας σημαντικός τοξικός παράγοντας του *S.aureus* καθώς σε διάφορα πειράματα απεδείχθη ότι προκαλεί ενδοκαρδίτιδα και βακτηριαιμία στα πειραματόζωα. Η ClfB πρωτεΐνη ευνοεί και τον αποικισμό του *S.aureus* στη ρινική κοιλότητα καθώς εκτός από τη δυνατότητα που έχει να προσδένεται στο ινωδογόνο, μπορεί να προσδένεται και στην κυτοκερατίνη 10 (cytokeratin 10) [98-103].

Οι δύο πρωτεΐνες έχουν παρόμοια δομή, με ελάχιστες διαφορές. Η δομή τους, εμφανίζει τις ίδιες χαρακτηριστικές περιοχές με τη δομή των FnBP πρωτεϊνών. Στο μόριό τους, διακρίνεται η περιοχή A στο άμινο-τελικό άκρο, που περιλαμβάνει την περιοχή πρόσδεσης στο ινωδογόνο. Η περιοχή A της πρωτεΐνης ClfA αποτελείται από 520 αμινοξέα ενώ της πρωτεΐνης ClfB από 540. Οι δύο πρωτεΐνες εμφανίζουν 26% περίπου ομοιότητα στη συγκεκριμένη περιοχή. Στην περιοχή A της ClfB πρωτεΐνης εντοπίζεται και η θέση δέσμευσης με την κυτοκερατίνη 10 [81]. Μια ακόμα χαρακτηριστική περιοχή στη δομή των πρωτεϊνών είναι η περιοχή R. Στην ClfA έχει μήκος 308 αμινοξέων ενώ στην ClfB, είναι ελαφρώς μικρότερη, καθώς αποτελείται από 256 αμινοξέα. Η περιοχή R χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενη αλληλουχία αμινοξέων. Για την πρωτεΐνη ClfA το επαναλαμβανόμενο μοτίβο είναι το διπεπτίδιο σερίνη-ασπαραγινικό (Ser-Asp), το οποίο συνιστά τα 154 αμινοξέα την περιοχής. Τέλος, στη δομή των πρωτεϊνών διακρίνονται και οι περιοχές W και M, μεταξύ των

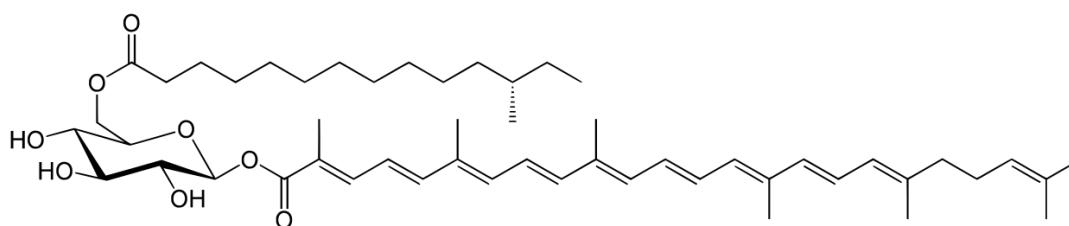
οποίων εντοπίζεται η αλληλουχία LPXTG (Leu-Pro-any-Thr-Gly), με το οποίο η πρωτεΐνη προσδένεται στο κυτταρικό τοίχωμα του βακτηρίου [104-106].



Εικόνα 14: Η δομή των πρωτεϊνών ClfA και ClfB[104]

1.7.1.1.5.STAPHYLOXANTHIN

Η Staphyloxanthin είναι μια κόκκινο- πορτοκαλί χρωστική ουσία, που ανήκει στην οικογένεια των καροτενοειδών. Εκτός από το χαρακτηριστικό χρώμα που δίνει στον *S.aureus*, δρα και ως τοξικός παράγοντας. Όπως όλα τα καροτενοειδή, η Staphyloxanthin, δρα ως αντιοξειδωτικός παράγοντας. Προστατεύει τον *S.aureus* από το οξειδωτικό stress, καθώς εμποδίζει τη δράση των οξειδωτικών ουσιών, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), που παράγονται από τον ανοσοποιητικό μηχανισμό του οργανισμού-ξενιστή. Η Staphyloxanthin έχει ενοχοποιηθεί για την επιβίωση του *S.aureus* σε αντίξοες συνθήκες [107-111].



Σχήμα 2 : Η χημική δομή της Staphyloxanthin

1.7.1.1.6.CAPSULAR POLYSACCHARIDES

Ορισμένα βακτήρια περιβάλλονται εκτός από το κυτταρικό τοίχωμα και από ένα επιπλέον προστατευτικό κάλυμμα, την κάψουλα (κάψα) (Capsule). Η κάψα αποτελείται από πολυσακχαρίτες (capsular polysaccharides, CP) και χαρακτηρίζεται

ως υδρόφιλη καθώς το 90% του βάρους της αποτελείται από νερό. Μπορεί να αποτελείται από ίδιους ή διαφορετικούς μονοσακχαρίτες, τα μόρια των οποίων ενώνονται μεταξύ τους με γλυκοσιδικό δεσμό. Η σύνδεσή της με το κυτταρικό τοίχωμα γίνεται μέσω ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων με φωσφολιπίδια. Η κάψα συμμετέχει στη ρύθμιση των αλληλεπιδράσεων του κυττάρου με το περιβάλλον. Για το λόγο αυτό πολλά βακτήρια την χρησιμοποιούν και ως τοξικό παράγοντα [112-113]. Η κάψα καθιστά το βακτήριο ανθεκτικό στην φαγοκυττάρωση και ενισχύει τη μικροβιακή δράση του.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1930 παρατηρήθηκε για πρώτη φορά από τον Gilbert, ότι το κύτταρο του *S.aureus* περιβάλλεται από κάψα [114]. 11 είδη πολυσακχαριτών που δημιουργούν την κάψα έχουν αναγνωριστεί για τα διάφορα στελέχη του *S.aureus*. Από τις διάφορες έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί, φάνηκε ότι δύο είδη πολυσακχαριτών, οι CP5 και CP8, έχουν βρεθεί στην πλειοψηφία των στελεχών *S.aureus*, που προκάλεσαν λοίμωξη. Στη Γαλλία, σε έρευνα που έγινε από το 2001 έως το 2004, σχετικά με το είδος των πολυσακχαριτών-κάψας που εκφράζονται σε παθογόνα στελέχη του *S.aureus*, βρέθηκε ότι το 42% των βακτηρίων περιείχε τον τύπο CP5 και το 45% τον τύπο CP8 [115- 118].

1.7.2.ΕΞΩΤΟΞΙΝΕΣ (EXOTOXINS)

Ο *S.aureus* εκκρίνει πληθώρα τοξικών ουσιών, τις εξωτοξίνες, οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην μολυσματική του δράση. Οι εξωτοξίνες αποπλίζουν τους ανοσοποιητικούς μηχανισμούς του κυττάρου-ξενιστή, βοηθώντας στην απελευθέρωση των θρεπτικών συστατικών του βακτηρίου και κατ' επέκταση στον πολλαπλασιασμό και τη διάδοσή του. 4 κατηγορίες εξωτοξινών διακρίνονται στο *S.aureus*: ένζυμα, πρωτεΐνες, υπεραντιγόνα (superantigens) και κυτολυτικές τοξίνες (cytolytic toxins) [80].

1.7.2.1.ENZYMA

Ο *S.aureus* εκκρίνει διάφορα ένζυμα που βοηθάνε την είσοδο του βακτηρίου στο κύτταρο-ξενιστή, αναστέλλοντας τη δράση των μορίων του ανοσοποιητικού

συστήματος του ξενιστή. Επιπλέον κατέχουν σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό και τη διάδοση του βακτηρίου.

1.7.2.1.1.ΠΗΚΤΑΣΗ

Η πηκτάση ή κοαγκουλάση (Coagulase) έχει την ικανότητα να προκαλεί πήξη στο πλάσμα του αίματος τόσο σε ανθρώπους όσο και σε διάφορα είδη ζώων, μέσω των αλληλεπιδράσεων που αναπτύσσει με το ινωδογόνο (fibrinogen) ή την προθρομβίνη (prothrombin), μια πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ και συμμετέχει στη διαδικασία πήξης του αίματος. Επιπλέον, η πηκτάση παράγει ένα ινώδες κάλυμμα το οποίο περιβάλλει το βακτήριο και το καθιστά ανθεκτικό στη φαγοκυττάρωση, με αποτέλεσμα να επιτρέπει την ανάπτυξή του στον οργανισμό-ξενιστή και τελικά την εκδήλωση λοίμωξης [119-120]. Συναντάται σε δύο μορφές: την ελεύθερη και τη συνδεδεμένη πηκτάση, που είναι προσκολλημένη στην επιφάνεια του κυττάρου του βακτηρίου [11].

Η κοαγκουλάση είναι μία πρωτεΐνη 670 αμινοξέων. Στο άμινο-τελικό άκρο της, που αποτελείται από 282 αμινοξέα, εντοπίζεται η περιοχή που αλληλεπιδρά με το καρβόξυ-τελικό άκρο της β-αλυσίδας της προθρομβίνης. Αντίθετα, η θέση δέσμευσης του ινωδογόνου βρίσκεται στο καρβοξυ-άκρο της πηκτάσης [121-124].

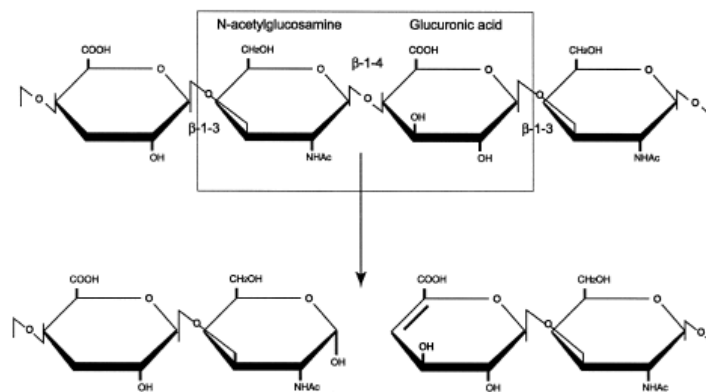
1.7.2.1.2.ΚΑΤΑΛΑΣΗ

Μια από τις πιο σημαντικές τοξικές ουσίες που εκκρίνει ο *S.aureus* είναι το ένζυμο καταλάση (Catalase). Η καταλάση βοηθάει στην επιβίωση του *S.aureus*, εμποδίζοντας τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης κατά την είσοδο του βακτηρίου στον οργανισμό-ξενιστή. Τα φαγοκύτταρα, για να καταστρέψουν το ξένο μικροοργανισμό, παράγουν υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και ελεύθερες ρίζες. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου οξειδώνει τα κατάλοιπα κυστεΐνης και μεθειονίνης καθιστώντας έτσι την πρωτεΐνη ανενεργή και προκαλεί βλάβες στο DNA του βακτηρίου. Η καταλάση υδρολύει το τοξικό για το βακτήριο υπεροξείδιο του υδρογόνου σε νερό και υδρογόνο, και καταστρέφει τις ελεύθερες ρίζες. Η δράση της καταλάσης, έχει βρεθεί από μελέτες, ότι ευνοεί τον αποικισμό του *S.aureus* στη ρινική κοιλότητα [125-126-11].

1.7.2.1.3.ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΔΑΣΗ

Η υαλουρονιδάση (Hyaluronidase), είναι μια οικογένεια ενζύμων και εκκρίνεται στα βακτήρια. Τα ένζυμα αυτά μπορούν να αποδομούν το υαλουρονικό οξύ των κυττάρων. Το υαλουρονικό οξύ είναι ένα πολυμερές, που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα μόρια ενός δισακχαρίτη που συγκροτείται από γλυκουρονικό οξύ (glucuronic acid) και N-ακετυλογλυκοζανίνη (N-acetylglucosamine). Βρίσκεται σε διάφορα μέρη του σώματος και αποτελεί το κύριο συστατικό που συγκρατεί ενωμένα τα κύτταρα των διαφόρων ιστών. Το δέρμα του ανθρώπινου οργανισμού περιέχει το 50% του υαλουρονικού οξέος [127-129].

Οι πρώτες αναφορές για την τοξική δράση της υαλουρονιδάσης στο *S.aureus* έγιναν το 1933 από τον Duran-Reynals, ο οποίος ανέφερε τη δράση ενός παράγοντα, άγνωστου μέχρι εκείνη τη στιγμή, που είχε την ικανότητα να προκαλεί διασπορά στα κύτταρα του οργανισμού ξενιστή [130]. Μελλοντικές μελέτες απέδειξαν ότι ο παράγοντας αυτός ήταν η υαλουρονιδάση, που διασπά το β-1,4 γλυκοσιδικό δεσμό που συγκρατεί τα μόρια δύο δισακχαριτών ενωμένα, καταστρέφοντας έτσι τη δομή του υαλουρονικού οξέος. Με την αποδόμηση του υαλουρονικού οξέος, διευκολύνεται η διείσδυση του *S.aureus* στον οργανισμό [128-129].

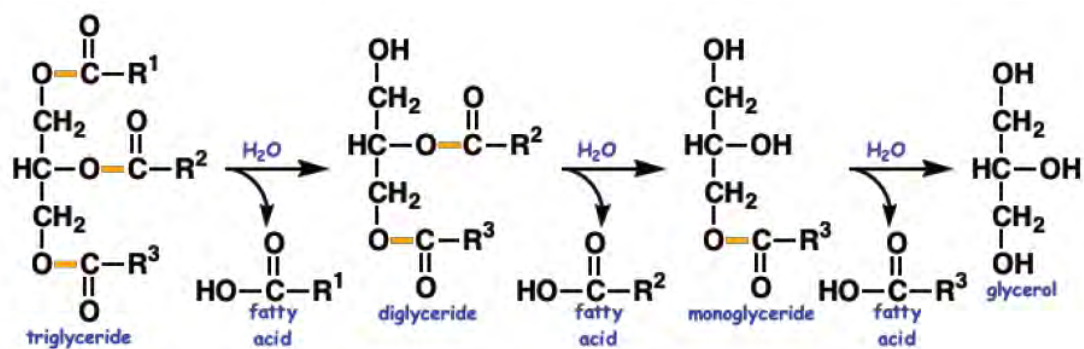


Εικόνα 15: Η δομή του υαλουρονικού οξέος και η αποδόμησή του από την υαλουρονιδάση [128]

1.7.2.1.4.ΛΙΠΑΣΕΣ

Οι λιπάσες (Lipases) είναι μια κατηγορία ενζύμων που ανήκουν στην οικογένεια των υδρολασών και καταλύουν την υδρόλυση τριγλυκεριδίων. Τα τριγλυκερίδια είναι μόρια εστέρων που αποτελούνται από γλυκερόλη (glycerol) και λιπαρά οξέα (fatty acids). Συναντώνται σε διάφορους μικροοργανισμούς και ζώα και χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με την εξειδίκευση που παρουσιάζουν στο υπόστρωμα. Στην πρώτη κατηγορία, ανήκουν οι λιπάσες, που υδρολύουν τον πρώτο εστερικό δεσμό. Οι λιπάσες της δεύτερης κατηγορίας εμφανίζουν εξειδίκευση ως προς τα λιπαρά οξέα και στην τρίτη κατηγορία ανήκουν τα ένζυμα που δεν παρουσιάζουν καμία εξειδίκευση [131-133].

Μέχρι σήμερα, έχει βρεθεί ότι ο *S.aureus* εκκρίνει δύο ένζυμα τα οποία ανήκουν στις λιπάσες, τα SAL1 και SAL2, τα οποία δεν παρουσιάζουν εξειδίκευση στο υπόστρωμα [134]. Η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων συμβάλλει στην καταστροφή των ιστών με αποτέλεσμα να διευκολύνει την απελευθέρωση των θρεπτικών συστατικών του *S.aureus* για τον πολλαπλασιασμό του. Επιπλέον, οι λιπάσες του *S.aureus* εμποδίζουν τη δράση των κοκκιοκυττάρων, με αποτέλεσμα να επιτρέπουν την επιβίωσή του ενάντια στο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή [135-136].



Εικόνα 16: Η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων από τις λιπάσες

1.7.2.1.5.ΣΤΑΦΥΛΟΚΙΝΑΣΗ

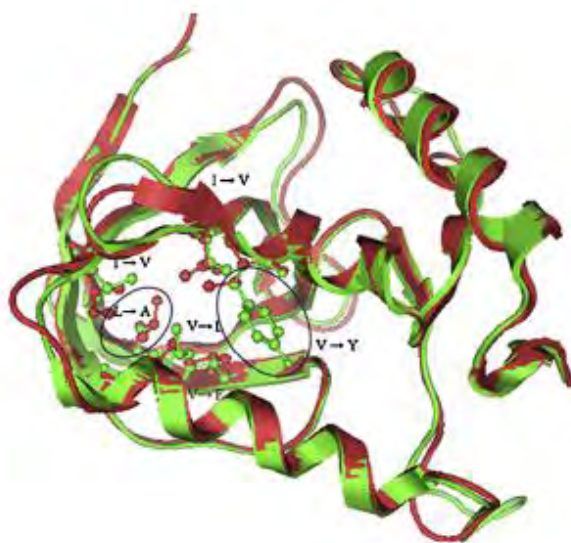
Η σταφυλοκινάση (Staphylokinase, Sak) είναι ένα ένζυμο που ενεργοποιεί το πλασμινογόνο (plasminogen). Το πλασμινογόνο είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που

παράγεται στο ήπαρ. Αποτελεί πρόδρομη ουσία της πλασμίνης, ενός ενζύμου, που κύριος ρόλος του είναι να διαλύει του θρόμβους στο αίμα. Η έλλειψη της πλασμίνης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πήξη του αίματος. Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου από τη σταφυλοκινάση διευκολύνει την είσοδο του *S.aureus* στο κύτταρο και την εξάπλωσή του στα κύτταρα του δέρματος. Επιπλέον, προστατεύει το *S.aureus* από τη φαγοκυττάρωση, αναστέλλοντας τη δράση των οψωνινών (φυσικά αντισώματα του οργανισμού) [137-139].

1.7.2.1.6.ΝΟΥΚΛΕΑΣΕΣ

Ο *S.aureus* εκκρίνει δύο ένζυμα, που ανήκουν στην οικογένεια των νουκλεασών (Nucleases), τα Nuc και Nuc2.

Το ένζυμο Nuc αναγνωρίστηκε επισήμως πριν από αρκετά χρόνια, συγκεκριμένα το 1956 από τον Cunningham και τους συνεργάτες του. Ωστόσο, τα τελευταία μόλις χρόνια διαπιστώθηκε η βιολογική του δράση και χαρακτηρίστηκε ως τοξικός παράγοντας [140]. Είναι ένα πολυπεπτιδίο που αποτελείται από 149 αμινοξέα και η δράση του έχει συνδεθεί με την εμφάνιση πνευμονίας. Όπως κάθε νουκλεάση, η Nuc διασπά τα μόρια εξωκυττάρου DNA (e-DNA). Επιπλέον έρευνες έδειξαν ότι επιτρέπει την επιβίωση του *S.aureus* καθώς τον βοηθάει να αποφύγει τη δράση των ουδετερόφιλων [141-145].



Εικόνα 17: Οι χημικές δομές της Nuc (κόκκινο χρώμα) και της Nuc2 (πράσινο χρώμα) [145]

Πρόσφατα, το ενδιαφέρον των επιστημόνων στράφηκε προς τη μελέτη της δεύτερης νουκλεάσης Nuc2, που εκκρίνει ο *S.aureus*. Η Nuc2 εμφανίζει μικρότερη δραστικότητα σε σχέση με την Nuc και αυτό πιθανόν να οφείλεται στις διαφορές της δομής τους. Τα δύο ένζυμα εμφανίζουν 34% ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων. Αν και στο ενεργό κέντρο των ενζύμων η ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων είναι 42%, η έλλειψη αμινοξέων από το ενεργό κέντρο της Nuc2 φαίνεται ότι είναι καθοριστική για τη δραστικότητά της [144].

1.7.2.1.7.ΠΡΩΤΕΑΣΕΣ (PROTEASES)

Οι πρωτεάσες είναι μια κατηγορία ενζύμων που καταλύουν την υδρόλυση των πεπτιδικών δεσμών. Οι πρωτεάσες, που εκκρίνονται από τον *S.aureus* χαρακτηρίζονται ως τοξικές ουσίες, καθώς μπορούν και διασπούν ποικίλες πρωτεΐνες, όπως η ελαστίνη και οι πρωτεΐνες του πλάσματος, που κατέχουν σημαντικό ρόλο στις λειτουργίες των κυττάρων του ξενιστή [146-148].

Οι πρωτεάσες που εκκρίνει ο *S.aureus* μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες: τη μεταλλοπρωτεάση Aureolysin (Aur), τις πρωτεάσες σερίνης (serineprotease) και τις πρωτεάσες κυστεΐνης (cysteine proteinase) [149-150-147].

Η μεταλλοπρωτεάση Aur διασπά αρκετές πρωτεΐνες, όπως η ινσουλίνη B, σε υδροφοβικά κατάλοιπα. Από έρευνες, έχει αποδειχτεί, ότι η δράση της μεταλλοπρωτεάσης συνδέεται με την εμφάνιση οστεομυελίτιδας [151-152]. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί επτά πρωτεάσες σερίνης, οι SspA και SpsI (A-F), που εκκρίνει ο *S.aureus*. Οι πρωτεάσες σερίνης έχουν στο ενεργό τους κέντρο ένα κατάλοιπο ιστιδίνης, σερίνης ή/και ασπαρτικού οξέος. Η SspA πρωτεάση, που είναι γνωστή και ως V8 πρωτεάση, ήταν το πρώτο ένζυμο του *S.aureus* που απομονώθηκε. Έχει την ικανότητα να διασπά πεπτιδικούς δεσμούς σε κατάλοιπα γλουταμινικού οξέος ή ασπαρτικού οξέος. Ως προς τη δράση των πρωτεασών SpsI, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα, καθώς έχουν μελετηθεί ελάχιστα [150, 153, 147, 154].

Στις πρωτεάσες σερίνης ανήκουν και οι αποφλοιωτικές τοξίνες (exfoliative toxins ET). Οι ET τοξίνες εμφανίζουν μεγάλη εκλεκτικότητα στην αναγνώριση και υδρόλυση πρωτεϊνών του δέρματος. Οι κυριότερες πρωτεΐνες της ομάδας που έχουν αναγνωριστεί είναι η ETA και ETB. Η ETA είναι μια σταθερή και ανθεκτική στις υψηλές θερμοκρασίες πρωτεΐνη, ενώ αντίθετα η ETB, που είναι ευαίσθητη στις

υψηλές θερμοκρασίες. Και οι δύο πρωτεΐνες εμφανίζουν ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων της δομής τους με την V8 πρωτεάση. Δυο ακόμα αποφλοιωτικές τοξίνες, οι ETC και ETD, έχουν απομονωθεί από στελέχη του *S.aureus*, αλλά η τοξική τους δράση δεν έχει ακόμα πιστοποιηθεί [155].

Οι δύο πρωτεάσες κυστεΐνης που εκκρίνονται από τον *S.aureus*, ScrA και SspB, εμφανίζουν 49% ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων τους. Και τα δύο ένζυμα διασπούν το κολλαγόνο και την ινωδοδεκτίνη. Επιπλέον, η SspB μπορεί να καταστρέφει και ορισμένα είδη φαγοκυττάρων, ενώ η ScrA μπορεί να υδρολύσει την ελαστίνη [156-148].

1.7.2.2.ΚΥΤΟΛΥΤΙΚΕΣ ΤΟΞΙΝΕΣ (CYTOLYTICTOXINS)

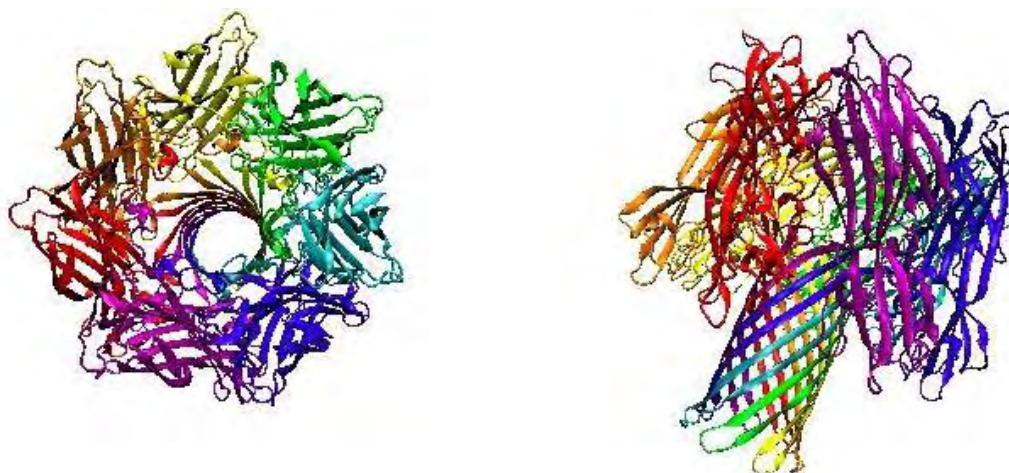
Ο *S.aureus* παράγει διάφορες τοξίνες που εμφανίζουν κυτταρολυτική δράση. Προκαλώντας τη λύση των κυττάρων, διευκολύνουν τη διείσδυση του βακτηρίου στα κύτταρα. Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωριστεί αρκετές κυτολιτικές τοξίνες του *S.aureus*, οι οποίες χωρίζονται στις Κυτολυσίνες (Cytolysins) και στις Λευκοκυδίνες (Leukocidins).

1.7.2.2.1.ΚΥΤΟΛΥΣΙΝΕΣ

Ο *S.aureus* εκκρίνει συνολικά τέσσερις τοξίνες που ανήκουν στην οικογένεια των κυτολυσινών (Cytolysins): τις τοξίνες α, β, γ και δ.

Η α-τοξίνη ή α-αιμολυσίνη είναι από τις πρώτες τοξίνες του *S.aureus* που χαρακτηρίστηκε. Είναι ένα υδρόφιλο μόριο μήκους 33kDa, που αποτελείται από 293 αμινοξέα τα εμφανίζουν κυρίως ως διαμόρφωση τη δομή β-πτυχωτού φύλλου. Η α-τοξίνη μπορεί να προσδένεται στους υποδοχείς της επιφάνειας διαφόρων κυττάρων και να διεισδύσει στο εσωτερικό τους, προκαλώντας ωσμωτική διόγκωση, ρήξη, λύση και τελικά το θάνατο των κυττάρων. Τα κύτταρα, που προσβάλλει και καταστρέφει η α-τοξίνη είναι τα ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια και τα επιθηλιακά [157]. Κατά την πρόσδεσή της στην κυτταρική επιφάνεια η διαμόρφωσή της αλλάζει και από μονομερές μετατρέπεται σε ένα κυκλικό επταμερές που δημιουργεί μια δίοδο, γι' αυτό ανήκει και στην οικογένεια των τοξινών PFP (pore-forming proteins).

Η δίοδος που δημιουργείται, επιτρέπει την μεταφορά μορίων στο εσωτερικό του κυττάρου, όπως τα ιόντα K^+ και Ca^{+2} , τα οποία οδηγούν στο θάνατο του κυττάρου [158-160].



Εικόνα 18: Η τρισδιάστατη δομή της α -αμιλοψίνης

Η β -αμιλοψίνη είναι μια πρωτεΐνη 35kDa που εμφανίζει εκλεκτικότητα ως προς την σφινγκομυελίνη, γι' αυτό λέγεται και σφινγκομυελινάση (sphingomyelinase C). Υδρολύοντας τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, προκαλεί την καταστροφή διαφόρων κυττάρων, όπως των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και των μακροφάγων. Επιπλέον, η β -αμιλοψίνη, συμβάλλει στην απορρύθμιση της ανοσοποιητικής απόκρισης, αναστέλλοντας την παραγωγή των ενδοθηλιακών IL-8 (Ιντερλευκίνη 8) και προκαλώντας την μετανάστευση του ουδετερόφιλων κυττάρων [161-163].

Η γ -αμιλοψίνη (Hlg) είναι μια τοξίνη, που όπως η α -αμιλοψίνη ανήκει στην οικογένεια των PFP τοξινών. Η ιδιαιτερότητα που εμφανίζει στη δομή της είναι ότι αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες της S και F, οι οποίες ξεχωριστά δεν εμφανίζουν καμία δράση, αλλά ο συνδυασμός τους δημιουργεί τοξικές ουσίες. Από κρυσταλλογραφικές μελέτες, έχουν αναγνωριστεί δύο S αλυσίδες, οι HlgA και HlgC και μία F αλυσίδα, η HlgB, που δημιουργούν τελικά 2 μόρια γ -αμιλοψίνης, τα HlgAB και HlgCB. Έχει απομονωθεί στο 90% των κλινικών περιστατικών προκαλώντας λύση τόσο των λευκών, όσο και των ερυθρών αιμοσφαιρίων [80, 11].

Η δ -αμιλοψίνη είναι ένα πεπτίδιο 26 αμινοξέων, μήκους 3kDa, που εμφανίζει διαμόρφωση α -έλικας και παράγεται από το 97% των στελεχών του *S.aureus*. Μπορεί να προσβάλλει τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λεμφοκύτταρα ή τα ουδετερόφιλα. Τρεις

μηχανισμοί δράσης της γ-αιμολυσίνης έχουν αναγνωρισθεί μέχρι σήμερα. Είναι σε θέση να δημιουργεί διαύλους στην επιφάνεια των κυττάρων ή να επηρεάζει την καμπυλότητα της μεμβράνης, αποσταθεροποιώντας τη. Επιπλέον, σε υψηλές συγκεντρώσεις είναι πιθανόν να προκαλέσει τη διαλυτοποίηση της κυτταρικής μεμβράνης [80, 164, 165].

1.7.2.2.ΛΕΥΚΟΚΥΔΙΝΕΣ

Ο *S.aureus* εκκρίνει τρεις τοξικές ουσίες που ανήκουν στην οικογένεια των λευκοκυδινών (Leukocidins), τις PVL ή LukSF-PV (Panton-Valentineleucocidin), leukocidinED (LukED) και τη leukocidinAB (LukAB), γνωστή και ως LukGH. Και οι τρεις τοξίνες χαρακτηρίζονται ως PFP τοξίνες και εμφανίζουν την ίδια δομή με τη γ-αιμολυσίνη. Προκαλούν δηλαδή διαύλους στην επιφάνεια των κυττάρων και αποτελούνται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες τις S και F. Η ομοιότητα που εμφανίζουν μεταξύ τους οι αλυσίδες S ή F ως προς την αλληλουχία των αμινοξέων φτάνει το 70% [88].

Η PVL τοξίνη παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1894 από τον VandeVelde, αλλά η τοξική δράση που εμφανίζει στους ιστούς των μαλακών μορίων ανακαλύφθηκε 40 χρόνια περίπου αργότερα, το 1932, από τους Panton και Valentine. Η PVL τοξίνη εμφανίζει εκλεκτική δράση για τα ουδετερόφιλα και τα λευκά αιμοσφαίρια [88, 166, 167,168].

Η λευκοτοξίνη AB (LukAB) είναι η πιο πρόσφατη τοξίνη που μελετήθηκε. Αποτελείται από τις υπομονάδες A και B και μπορεί να καταστρέψει αρκετά είδη κυττάρων, όπως τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα, καθώς και τα λευκά αιμοσφαίρια. Από τις επιστημονικές μελέτες, διεξήχθη το συμπέρασμα ότι δράση της LukAB τοξίνης κατέχει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση του *S.aureus*, καθώς είναι απαραίτητη για την αναστολή της δράσης των ουδετερόφιλων και την αποφυγή της φαγοκυττάρωσης [169-172].

Η LukED τοξίνη έχει βρεθεί στο 87% των στελεχών του *S.aureus* που απομονώθηκαν από τα κλινικά περιστατικά. Η τοξίνη LukED δρα εκλεκτικά καταστρέφοντας τα φαγοκύτταρα [173-174].

1.7.2.3. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Ο *S.aureus* εκκρίνει διάφορες πρωτεΐνες που έχουν σαν στόχο να καταστρέψουν τα κύτταρα που ενεργοποιούνται από την αρχική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού ξενιστή.

Ο SCIN αναστολέας που εκκρίνει ο *S.aureus* εμποδίζει τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης και την οψωνινοποίηση [175]. Οι πρωτεΐνες CHIPS (chemotaxis inhibitory protein) και FLIPr (Formyl peptide receptor-like inhibitory protein) εμποδίζουν τη δράση των ουδετερόφιλων [176]. Η εξωκυττάρια πρωτεΐνη Efb (extracellular fibrogen-binding protein) αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται ο σχηματισμός συμπλόκου μεταξύ αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων, που είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος [177-179]. Η προσκόλληση και η είσοδος του *S.aureus* στο κύτταρο ξενιστή διευκολύνεται και από τη δράση της πρωτεΐνης Eap (extracellular adherence protein). Η Eap πρωτεΐνη εμποδίζει επιπλέον την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων [180].

1.7.2.4. ΥΠΕΡΑΝΤΙΓΟΝΑ

Τα υπεραντιγόνα (Superantigens, Sags) που εκκρίνει ο *S.aureus* είναι τοξικές ουσίες που ενεργοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα και τα μόρια της οικογένειας MHCII. Τα μόρια MHC απαντώνται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα Β-λεμφοκύτταρα, τα φαγοκύτταρα και τα δενδρικά κύτταρα. Η ενεργοποίηση των κυττάρων αυτών έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση μεγάλου αριθμών κυτοκινών, που οδηγούν στην εμφάνιση τοξικού συνδρόμου [181-186]. Τα υπεραντιγόνα χωρίζονται στις εντεροτοξίνες (SE), τις τοξίνες που μοιάζουν στις εντεροτοξίνες (SE-like, SEI), την τοξίνη TSS-1 [80].

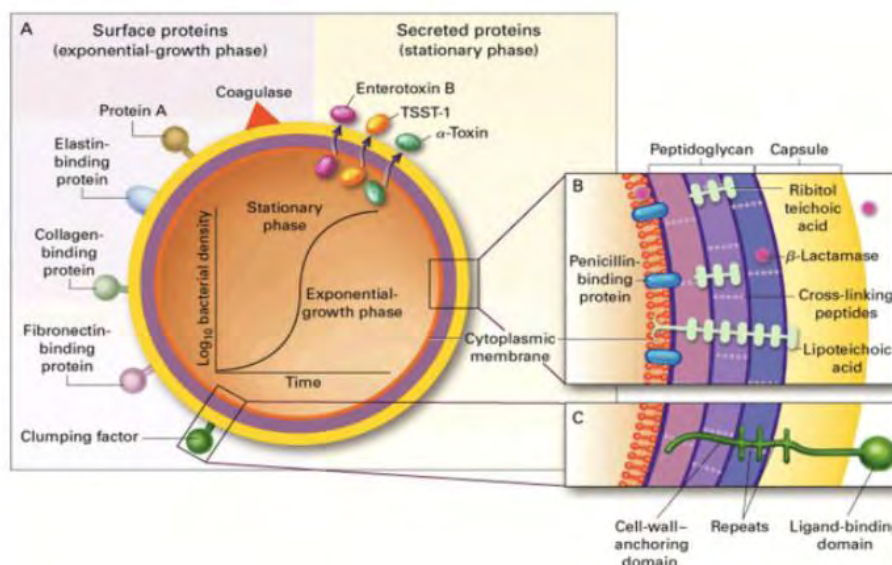
Ο *S.aureus* εκκρίνει πάνω από 20 εντεροτοξίνες. Η πρώτη εντεροτοξίνη (SEA) απομονώθηκε το 1960 από τον Bergdoll και τους συνεργάτες του. Πρόκειται για πρωτεΐνες, που αποτελούνται από 220-240 αμινοξέα, μεγέθους 22-28kDa, διαλυτές στο νερό, ανθεκτικές στην υψηλή θερμοκρασία και στο όξινο περιβάλλον. Χωρίζονται σε 4 ομάδες με βάση την αλληλουχία των αμινοξέων. Οι εντεροτοξίνες

SEA, SED, SEE εμφανίζουν 80% περίπου ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων, ενώ οι SEB, SEC μόλις 50% [186-190].

Η τοξίνη TSS-1 (Toxic shock syndrometoxin) είναι μια πρωτεΐνη 22kDa, που είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία του τοξικού συνδρόμου. Εκτός από την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων ενεργοποιεί την παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumornecrosis factor), της ιντερλευκίνης 1 και 2 [188-189].

Πίνακας 2: Η ταξινόμηση των εντεροτοξινών που εκκρίνει ο *S.aureus* βάσει της ομοιότητας της αλληλουχίας των αμινοξέων

Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3	Ομάδα 4
SEA, SED, SEE, SHE, SE/J, SE/N, SE/O, SE/P, SES	SEB, SEC, SEG, SER, SE/U, SE/U2	SEI, SE/K, SE/L, SE/M, SE/Q, SE/V	SET



Εικόνα 19: Οι τοξικοί παράγοντες του *S.aureus* [191]

1.8. Η ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΟΥ *S.AUREUS*

Η παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών έχει ως αποτέλεσμα την άμεση ανταπόκριση (έμφυτη ή μη ειδική ανοσία) του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού για την αντιμετώπιση της μόλυνσης. Οι μηχανισμοί δράσης της φυσικής

ανοσίας αποτελούνται από κύτταρα, όπως φαγοκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, φυσικά κυτταροκτόνα και από πρωτεΐνες όπως οι κυτταροκίνες, οι πρωτεΐνες του πλάσματος και το σύστημα του συμπληρώματος.

Αντιμικροβιακά πεπτίδια αναγνωρίζουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς, προσδένονται σε αυτούς και τους αδρανοποιούν, καταστρέφοντας την κυτταρική τους μεμβράνη. Κατά την προσβολή του οργανισμού από Gram(+) βακτήρια, όπως ο *S.aureus* τα αντιμικροβιακά πεπτίδια είναι αποτελεσματικά σε υψηλές μόνο συγκεντρώσεις. Τα φαγοκύτταρα, τα οποία διακρίνονται σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα, διασπών και απομακρύνουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς με τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης.

Το σύστημα συμπληρώματος αποτελείται από τουλάχιστον 30 πρωτεΐνες. Κατά την ενεργοποίηση του συστήματος παράγεται η C3 πρωτεάση σερίνης, που οδηγεί στην οψωνινοποίηση του βακτηρίου. Η οψωνινοποίηση είναι μια διαδικασία, που προηγείται της φαγοκυττάρωσης. Κατά την οψωνινοποίηση, τροποποιείται η επιφάνεια των βακτηρίων, με αποτέλεσμα να καθίσταται ευκολότερη η δέσμευσή τους από τα φαγοκύτταρα [192-175].

1.9.ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙ Ο *S.AUREUS*

Η αντιμετώπιση των διαφόρων λοιμώξεων γίνεται με τη χορήγηση κατάλληλου αντιβιοτικού. Οι αντιβιοτικές ουσίες μπορούν να εμποδίσουν την εξάπλωση του βακτηρίου και να το καταστρέψουν με διάφορους μηχανισμούς. Εμποδίζοντας τη δράση των ριβοσωμάτων ή τη σύνθεση του DNA, μπορούν να αναστείλουν την πρωτεϊνοσύνθεση του βακτηρίου. Εναλλακτικά, έχουν την ικανότητα να τροποποιήσουν τη βακτηριακή κυτταρική μεμβράνη ή να εμποδίσουν τη διεξαγωγή σημαντικών διεργασιών για την επιβίωση του βακτηρίου στο κυτταρόπλασμα. Τέλος, αντιβιοτικές ουσίες, δρουν παρεμβαίνοντας στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος.

Οι αντιμικροβιακές ουσίες χωρίζονται σε βακτηριοστατικά και σε βακτηριοκτόνα, ανάλογα με τον τρόπο που αντιμετωπίζουν και εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων. Οι βακτηριοστατικές ουσίες εμποδίζουν

αντιστρεπτά την ανάπτυξη των βακτηρίων, ενώ αντίθετα τα βακτηριοκτόνα εξολοθρεύουν ορισμένα μόνο βακτήρια, δίνοντας χρόνο στην άμυνα του οργανισμού να ενεργοποιηθεί για την ολοκληρωτική αντιμετώπιση του βακτηρίου.

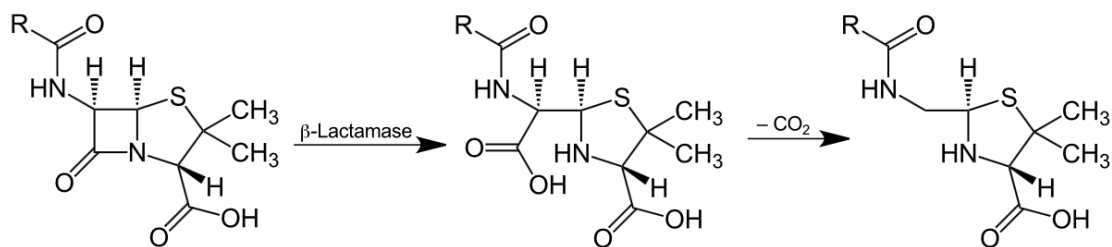
1.9.1. ΒΑΚΤΗΡΙΟΚΤΟΝΑ

1.9.1.1.Β-ΛΑΚΤΑΜΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Οι φυσικές πενικιλίνες, πενικιλίνη G και πενικιλίνη V, ήταν τα πρώτα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία των λοιμώξεων του *S.aureus*. Ανήκουν στην κατηγορία των β-λακταμικών αντιβιοτικών. Τα β-λακταμικά αντιβιοτικά φέρουν στη δομή τους έναν λακταμικό δακτύλιο, κατάλληλα υποκατεστημένο. Η δράση τους βασίζεται στις αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται μεταξύ του β-λακταμικού δακτυλίου και των πρωτεϊνών που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη του βακτηρίου. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές εμποδίζουν τη σύνδεση της πεπτιδογλυκάνης με το κυτταρικό τοίχωμα, με αποτέλεσμα το κυτταρικό τοίχωμα να καθίσταται ασταθές και το βακτήριο να οδηγείται σε λύση.

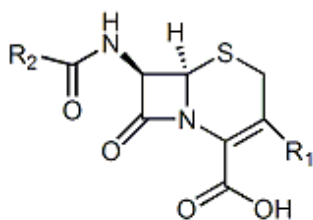
Η ανθεκτικότητα που εμφάνισε ο *S.aureus* στις πενικιλίνες οδήγησε στη σύνθεση ενώσεων, αναλόγων πενικιλίνης. Η μεθικιλίνη, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω ήταν η πρώτη ένωση που συντέθηκε και αντικατέστησε τις πενικιλίνες στη θεραπεία του *S.aureus*. Άλλα παράγωγα πενικιλίνης που έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς που προσβλήθηκαν από τον *S.aureus* είναι η ναφλικίνη, η οξακιλλίνη, η κλοξακιλλίνη και η δικλοξακιλλίνη.

Η ανθεκτικότητα του *S.aureus* στα β-λακταμικά αντιβιοτικά οφείλεται στην έκκριση κατάλληλων ενζύμων, που ανήκουν στην οικογένεια των β-λακταμασών, που εκκρίνει. Μελέτες έδειξαν ότι ο *S.aureus* εκκρίνει 4 διαφορετικές β-λακταμάσες τις A, B, C και D. Οι β-λακταμάσες αναστέλλουν τη δράση των αντιβιοτικών, υδρολύοντας το β-λακταμικό δακτύλιο της δομής τους. Αν και τα τέσσερα ένζυμα φαίνεται να εμφανίζουν πολλές ομοιότητες στη δομή τους, εν τούτοις η δραστηριότητά τους είναι διαφορετική. Η β-λακταμάση B παρουσιάζει 15% μικρότερη δραστηριότητα από τις A και C, ενώ η D υδρολύει την πενικιλίνη G με πιο αργό ρυθμό σε σχέση με της υπόλοιπες τρείς [193- 194].



Σχήμα 4: Η υδρόλυση του β-λακταμικού δακτυλίου από τη δράση β-λακταμάσης

Μια ακόμα κατηγορία αντιβιοτικών που ανήκουν στις β-λακταμάσες είναι οι κεφαλοσπορίνες. Οι κεφαλοσπορίνες ανάλογα με το αντιβακτηριακό φάσμα που παρουσιάζουν, διακρίνονται στις κεφαλοσπορίνες πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς. Οι κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς εμφανίζουν μεγάλη δραστηριότητα κατά των βακτηρίων *Staphylococci*. Οι κεφαλοσπορίνες δεύτερης και τρίτης γενιάς εμφανίζουν μεγαλύτερο φάσμα, καλύπτοντας περισσότερα είδη βακτηρίων [195].



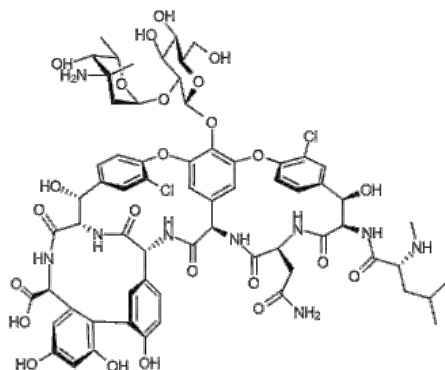
Cephalosporins

Σχήμα 5: Ο γενικός τύπος των κεφαλοσπορινών

1.9.1.2.BANKOMYKINH

Εξαιτίας της εμφάνισης των MRSA στελεχών στα β-λακταμικά αντιβιοτικά κρίθηκε απαραίτητη η χρήση και άλλων αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων του *S.aureus*. Το πιο διαδεδομένο αντιβιοτικό για την αντιμετώπιση των MRSA στελεχών είναι η βανκομυκίνη (Vancomycin). Είναι ένα γλυκοπεπίδιο, που κυκλοφόρησε για πρώτη φορά το 1958. Από τις αρχές τις δεκαετίας του 1980 και για σχεδόν δύο δεκαετίες, χορηγούνταν για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών στελεχών του *S.aureus*. Στην Ιαπωνία, το 1997, εμφανίστηκαν οι πρώτες ενδείξεις για την ύπαρξη ανθεκτικών στελεχών *S.aureus* στη βανκομυκίνη, καθώς απομονώθηκαν για πρώτη φορά στελέχη, στα οποία η βανκομυκίνη εμφάνισε μειωμένη ευαισθησία. Το

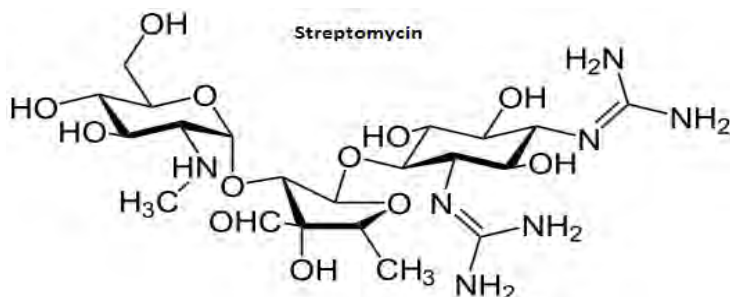
2002 στις ΗΠΑ πιστοποιήθηκε επισήμως η εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών στη βακνομυκίνη (ancomycin-resistant strains of *S.aureus*, VRSA) [196-199].



Σχήμα 6: Η χημική δομή της Vankomycin

1.9.1.3.ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ

Οι αμινογλυκοσίδες μπορούν να χρησιμοποιηθούν επίσης για θεραπευτικούς σκοπούς. Η δομή τους αποτελείται από τροποποιημένα αμινοσάκχαρα και ανήκουν στην κατηγορία των ολιγοσακχαρίδων. Οι αμινογλυκοσίδες συνδέονται με κατάλληλη περιοχή των ριβοσωμάτων και εμποδίζουν τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Οι αλλαγές που επιφέρουν στη διαμόρφωση των ριβοσωμάτων, εμποδίζει την αναγνώριση του m-RNA από τα μόρια του t-RNA αναστέλλοντας έτσι τη διαδικασία της μετάφρασης. Η Streptomycin ήταν η πρώτη ένωση της κατηγορίας που ανακαλύφθηκε και παρατηρήθηκε η αντιμικροβιακή της δράση. Οι πρώτες αμινογλυκοσίδες που χρησιμοποιήθηκαν για θεραπευτικούς σκοπούς, όπως η Streptomycin και η Neomycin μπορούν να δράσουν έναντι λιγότερων βακτηρίων σε σχέση με τις νεότερες ενώσεις της ομάδας, όπως η Netilmycin και η Amikacin [203].



Σχήμα 7 : Η χημική δομή της Streptomycin

1.9.2.ΒΑΚΤΗΡΙΟΣΤΑΤΙΚΑ

1.9.2.1.ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ

Η ερυθρομυκίνη (erythromycin) είναι η πρώτη ένωση από τις μακρολίδες που χρησιμοποιήθηκε ως αντιβιοτικό. Απομονώθηκε το 1952 από το βακτήριο *Streptococcus erythreus*. Δρα εμποδίζοντας τη σύνθεση των πρωτεϊνών, καθώς συνδέεται με κατάλληλη περιοχή των ριβοσωμάτων. Εκτός από την ερυθρομυκίνη, τέσσερις ακόμα ενώσεις κυκλοφορούν και χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς. Οι ενώσεις αυτές είναι οι εξής: η κλαριθρομυκίνη, η αζιθρομυκίνη, η φιδαζομυκίνη και η τελιθρομυκίνη [200-202].

1.9.2.2.ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ

Οι σουλφοναμίδες είναι συνθετικές ενώσεις που προκύπτουν από την υποκατάσταση της αμινομάδας ή της σουλφοναμινομάδας. Η αντιμικροβιακή τους δράση ανακαλύφθηκε το 1935 και από τότε έχουν συντεθεί πάνω από 5000 ενώσεις. Περίπου 20 από αυτές κυκλοφορούν ως αντιβιοτικά. Οι σουλφοναμίδες δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση του φολλικού οξέος [204-205].

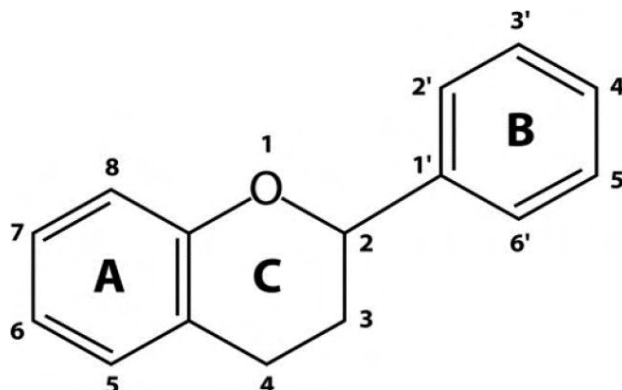
1.9.2.3.ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

Οι κινολόνες (quinolones) είναι συνθετικές ενώσεις που εμφανίζουν αντιμικροβιακή δράση. Ορισμένα παράγωγα έχουν απομονωθεί από φυτά ή ζώα. Οι κινολόνες αναστέλλουν την αντιγραφή του DNA εμποδίζοντας τη δράση των ενζύμων DNA-γυράση και τοποϊσομεράση IV. Η πρώτη κινολόνη που συντέθηκε το 1962, ήταν το ναλιδιξικό οξύ (nalidixic acid) και αποτέλεσε αφορμή και για τη δημιουργία υπολοίπων ενώσεων, που αποτελούν τις κινολόνες δεύτερης, τρίτης και τέταρτης γενιάς. Οι κινολόνες αυτές εμφανίζουν καλύτερη δραστηριότητα έναντι του *S.aureus* [206].

1.9.3. ΝΕΕΣ ΠΙΘΑΝΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΩΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ *S.AUREUS*

Από τα τέλη του 20^{ου} αιώνα έχουν μελετηθεί αρκετές φυσικές ενώσεις, που παράγονται από φυτά ζώα ή βακτήρια, για την πιθανή δράση τους έναντι του *S.aureus*.

Τα φλαβονοειδή (Flavonoids) είναι μικρά ετεροκυκλικά μόρια που παράγονται σε διάφορα είδη φυτών. Αρχικά, είχαν μελετηθεί για την αντικαρκινική και αντιοξειδωτική δράση τους. Το 2004 και το 2006 παρουσιάστηκαν οι πρώτες μελέτες, που έκαναν λόγο για τη δράση των φλαβονοειδών έναντι διαφόρων βακτηρίων, όπως του *S.aureus*. Μέχρι σήμερα ο μηχανισμός δράσης τους δεν έχει εξακριβωθεί [207-210].



Σχήμα 8: Η χημική δομή των φλαβονοειδών

Από το φυτό *Stemona Japonica* έχουν απομονωθεί τέσσερις ενώσεις που ανήκουν στα στιλβενοειδή (stilbenoids) και εξετάστηκαν για την αντιβακτηριδιακή τους δράση. Δύο από αυτές έδειξαν υψηλή δραστηριότητα έναντι του *S.aureus* [211].

Από το είδος βατράχου *Rana catesbeiana*, απομονώθηκε από το δέρμα του ένα πεπτίδιο 20 αμινοξέων, το renalexin, που αναστέλλει τη δράση των MRSA στελεχών [212]. Υδροφοβα στεροειδή που απομονώθηκαν από το σκυλόψαρο *Squalus acanthias* παρουσίασαν αντιμικροβιακή δράση έναντι διαφόρων βακτηρίων και ιδιαίτερα του *S.aureus*. Παράγωγα των στεροειδών που συντέθηκαν στο εργαστήριο εμφάνισαν επίσης ανάλογη δράση. Το φυσικό πολυμερές chitosan απαντάται σε οστρακοειδή και έντομα. Τα εργαστηριακά πειράματα που πραγματοποιήθηκαν, έδειξαν ότι το πολυμερές ανέστειλε το 99.8% των μελετηθέντων στελεχών του *S.aureus* [213].



Εικόνα 20: Το είδος βατράχου *Rana catesbeiana*



Εικόνα 21: Το σκυλόψαρο *Squalus acanthias*

Από τα μέχρι τώρα αποτελέσματα των πειραμάτων, πολλές φυσικές ενώσεις καθώς και παράγωγα αυτών, αποτελούν πιθανές νέες ενώσεις κατά των λοιμώξεων του *S.aureus*. Αν και οι ενδείξεις είναι ελπιδοφόρες, οι περαιτέρω μελέτες για την τοξικότητα των ενώσεων κρίνονται απαραίτητες.

1.10. *S.AUREUS* ΚΑΙ ΤΡΟΦΙΚΗ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ

Τα βακτήρια του γένους *Staphylococcus* μπορούν να προκαλέσουν επίσης και τροφική δηλητηρίαση (Staphylococcal food poisoning, SFP). Το στέλεχος του γένους *Staphylococcus* που ευθύνεται κυρίως για τα περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης είναι ο *S.aureus*. Τα περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης εξαιτίας του *S.aureus* είναι οι πιο συχνές FBD ασθένειες παγκοσμίως [214,215]. Μόνο στις Η.Π.Α. καταγράφονται κάθε χρόνο 240.000 καινούργια περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης, που προκαλούνται από το *S.aureus* [2, 216]. Από το 1978 έως το 2000, ο *S.aureus* ήταν υπεύθυνος για το 41% των κρουσμάτων τροφικής δηλητηρίασης σε περιοχή της Βραζιλίας [217,218]. Το 2013, σύμφωνα με τα επίσημα δεδομένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση, παρουσιάστηκαν 386 περιστατικά SFP [219, 220].

1.10.1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές τα πρώτα περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης από το *S.aureus* παρουσιάστηκαν στα τέλη του 19^{ου} αιώνα. Το 1884, στο Μίσιγκαν των Η.Π.Α., αναφέρθηκε για πρώτη φορά η εμφάνιση τροφικής δηλητηρίασης εξαιτίας της κατανάλωσης μολυσμένου τυριού από βακτήριο του γένους *Staphylococcus*. Το δεύτερο καταγεγραμμένο περιστατικό χρονολογείται μια δεκαετία αργότερα. Το 1894, τα μέλη μιας οικογένειας που εμφάνισαν τροφική δηλητηρίαση πέθαναν από υψηλό πυρετό. Η αιτία της λοίμωξης ήταν η κατανάλωση βοδινού κρέατος που είχε μολυνθεί από το στέλεχος pyogenic staphylococci.

Ο Barber, μετά από έρευνες, το 1914, απέδειξε ότι ήταν δυνατόν να προκληθεί δηλητηρίαση ύστερα από την κατανάλωση μη παστεριωμένου αγελαδινού γάλακτος, που προερχόταν από ζώο που έπασχε από σταφυλοκοκκική μαστίτιδα [221]. Δεκαέξι χρόνια αργότερα, ο Dack και οι συνεργάτες του εξετάζοντας την περίπτωση 11 ασθενών, απέδειξαν ότι η τροφική δηλητηρίαση προήλθε από την κατανάλωση κέικ με γέμιση κρέμας που ήταν μολυσμένο από βακτήρια του γένους *Staphylococcus*. Συγκεκριμένα, στο κέικ βρέθηκαν εντεροτοξίνες [222]. Το 1934 οι Jordan και Burrows διαπίστωσαν ότι εννέα κρούσματα τροφικής δηλητηρίασης οφείλονταν στην παρουσία στελεχών *Staphylococcus* σε υπολείμματα τροφών. Δύο χρόνια αργότερα, 122 μαθητές, παρουσίασαν συμπτώματα τροφικής δηλητηρίασης μετά από

κατανάλωση μολυσμένης κρέμας. Πολλά ήταν τα κρούσματα SFP και κατά τη διάρκεια του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου [223].

Αν και τα περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης έχουν μειωθεί αρκετά τις τελευταίες δεκαετίες, παρ' όλα αυτά ακόμα και σήμερα καταγράφονται κρούσματα τροφικής δηλητηρίασης. Ένα από τα πιο πολυπληθή περιστατικά που αναφέρεται στη βιβλιογραφία έγινε στην επαρχία Κανσάι της Ιαπωνίας. Το καλοκαίρι του 2000, 13420 άνθρωποι εμφάνισαν συμπτώματα τροφικής δηλητηρίασης. Όλοι οι ασθενείς είχαν καταναλώσει γάλα χαμηλών λιπαρών, στο οποίο ανιχνεύθηκαν στελέχη του *S.aureus* [224].

Τον Ιούνιο του 2007, 40 παιδιά σε περιοχή της Αυστρίας νόσησαν εξαιτίας της κατανάλωσης μολυσμένων γαλακτοκομικών προϊόντων [225]. Μια χρονιά αργότερα, το 2008, σε επαρχία της νοτιοδυτικής Γερμανίας, 150 άτομα, που παραβρέθηκαν σε γαμήλιο γεύμα, εμφάνισαν συμπτώματα τροφικής δηλητηρίασης. Οι ασθενείς είχαν καταναλώσει διάφορα είδη κρέατος, όπως κοτόπουλο και χοιρινό. Όπως φάνηκε από τις εργαστηριακές εξετάσεις, όλα τα περιστατικά οφείλονταν σε στελέχη του *S.aureus* [226].

Έξι περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης αναφέρθηκαν στα τέλη του 2009 σε διαφορετικές περιοχές της Γαλλίας, που οφείλονταν στο *S.aureus*. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς είχαν καταναλώσει το ίδιο είδος μαλακού τυριού, που είχε παρασκευαστεί από μη παστεριωμένο αγελαδινό γάλα [227].

Το 2012, σε αθλητική εκδήλωση στην Αυστραλία, 22 άτομα εμφάνισαν συμπτώματα τροφικής δηλητηρίασης μετά από κατανάλωση μολυσμένων τροφών από *S.aureus* σε γεύμα, που τους προσφέρθηκε [228]. Το Σεπτέμβρη του 2013, στην περιοχή Τιτσίνο της νότιας Ελβετίας, πέντε άτομα εμφάνισαν σταφυλοκοκκική τροφική δηλητηρίαση. Η ασθένεια προήλθε από την κατανάλωση μολυσμένου ημίσκληρου τυριού, που είχε παρασκευαστεί από ακατέργαστο γάλα [215]. Στον πίνακα που ακολουθεί, παρουσιάζονται συνοπτικά μαζικά περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης που εμφανίστηκαν σε διάφορα μέρη του πλανήτη από το 1968. Τα περισσότερα περιστατικά εκδηλώθηκαν σε εορταστικές εκδηλώσεις και σχολεία.

Πίνακας 3: Περιστατικά μαζικών τροφικών δηλητηριάσεων

Περιοχή/Χρονολογία	Είδος τροφής	Αριθμός περιστατικών
Τέξας 1968	Σαλάτα κοτόπουλο	1300
Ηνωμένο Βασίλειο 1971	Λουκάνικο/ζαμπόν	100
Πτήση Ιαπωνία-Δανία 1975	Ζαμπόν	197
Πτήση Ρίο-N.Y. 1976	Σοκολάτα	80
Καναδάς 1980	Τυρί	62
Β. Καρολίνα 1982	Ζαμπόν/τυρί	121
Καραϊβική 1983	Γλυκό	215
Σκωτία 1984	Πρόβειο τυρί	27
Κεντάκι 1985	Σοκολατούχο γάλα	>1000
Μεξικό 1986	Γαλοπούλα	67
ΗΠΑ 1989	Μανιτάρια	102
Ταϊλάνδη 1990	Γλυκό	485
Τέξας 1992	Σαλάτα κοτόπουλο	1364
Φλόριντα 1997	Ζαμπόν	18
Βραζιλία 1998	Κοτόπουλο	4000
Ιαπωνία 2000	Γάλα χαμηλών λιπαρών	13420
Γαλλία 2006	Γλυκό	17
Βέλγιο 2007	Χάμπουργκερ	15
Αυστρία 2007	Γάλα	166
Γαλλία 2008	Σαλάτα ζυμαρικών	100
Ιαπωνία 2009	Κρέπες	75
Γαλλία 2009	Τυρί	23

1.10.2. ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟ *S.AUREUS*

Τα συμπτώματα από την τροφική δηλητηρίαση που προκαλεί ο *S.aureus* εμφανίζονται σε σύντομο χρονικό διάστημα. Μετά από 2 έως 8 ώρες από την κατανάλωση της ακατάλληλης τροφής, παρουσιάζονται οι πρώτες ενδείξεις της

τροφικής δηλητηρίασης, που είναι: ναυτία, εμετός, κράμπες, διάρροια. Η απώλεια υγρών μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση και υπόταση. Τα συμπτώματα υποχωρούν μόνα τους μέσα σε 24-48 ώρες από τη στιγμή που θα εκδηλωθούν, γι' αυτό δε χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά για τη θεραπεία των ασθενών.

Σε ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού, όπως οι ηλικιωμένοι και τα παιδιά, τα συμπτώματα μπορεί να είναι πιο έντονα και να μην υποχωρήσουν άμεσα, με αποτέλεσμα τη νοσηλεία του ασθενούς σε νοσοκομείο. Υπολογίζεται, ότι μόλις το 10% των ασθενών που προσβάλλονται από το *S.aureus* και εμφανίζουν συμπτώματα τροφικής δηλητηρίασης θα χρειαστεί να νοσηλευτεί. Οι θάνατοι που μπορεί να προκληθούν εξαιτίας τροφικής δηλητηρίασης είναι ελάχιστοι, φτάνουν μόλις το 0,03% των περιστατικών. Στις ευπαθείς ομάδες όμως (παιδιά και ηλικιωμένους), το ποσοστό ανέρχεται στο 4,4% [190, 229, 14, 1, 216, 230, 231, 232, 233].

1.10.3. ΤΡΟΦΙΜΑ ΜΕ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΟΘΕΙ Ο S.AUREUS ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Αρκετά τρόφιμα, κυρίως ζωικής προελεύσεως, έχουν ενοχοποιηθεί για τη μετάδοση του *S.aureus* στον άνθρωπο. Από τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα, τα περισσότερα περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης προήλθαν από το κρέας, τα αυγά, το γάλα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, είδη αρτοποιίας, όπως τα κέικ και τα γλυκίσματα που περιέχουν κρέμα, καθώς και από σαλάτες. Επιπλέον, εξαιτίας της ικανότητας του *S.aureus* να επιβιώνει σε δύσκολες συνθήκες, αλμυρά προϊόντα, όπως το ζαμπόν, μπορούν επίσης να μεταδώσουν το βακτήριο στον άνθρωπο [190].

Τα είδη τροφίμων, που εμπλέκονται στην τροφική δηλητηρίαση διαφέρουν από χώρα σε χώρα, ανάλογα με τις διατροφικές συνήθειες των κατοίκων. Για παράδειγμα, στο Ηνωμένο Βασίλειο, κατά τη χρονική περίοδο 1969-1990, το 53% των σταφυλοκοκκικών δηλητηριάσεων οφειλόταν σε προϊόντα κρέατος και ιδιαίτερα στο ζαμπόν, το 8% σε γαλακτοκομικά προϊόντα, το 7% στα θαλασσινά και το 3,5% στα αυγά [1]. Στη Γαλλία, κατά τη διετία 1999-2000, το 32% των τροφικών δηλητηριάσεων έγινε από κατανάλωση ακατάλληλων τυριών. Το 22% προήλθε από μολυσμένο κρέας, ενώ το 15% από λουκάνικα. Η κατανάλωση θαλασσινών προκάλεσε το 11% των περιστατικών. Ο ίδιος αριθμός δηλητηριάσεων προήλθε και

από τρόφιμα που περιείχαν αυγό [1]. Η πλειοψηφία των περιστατικών (55%), που εμφανίστηκαν κατά τη δεκαετία 1998-2008 στις ΗΠΑ, οφειλόταν σε προϊόντα με προέλευση τα πουλερικά ή το κρέας. Μάλιστα, το 44% των περιπτώσεων καταγράφηκε σε εστιατόρια ή καταστήματα έτοιμου και γρήγορου φαγητού [2, 234].

Η προετοιμασία των τροφών, καθώς και οι συνθήκες φύλαξής τους, επηρεάζουν σημαντικά τη μόλυνσή τους από το *S.aureus*. Οι κακές συνθήκες υγιεινής που επικρατούν κατά τη διάρκεια παρασκευής των τροφών, καθώς και η φύλαξη τροφίμων σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 4°C για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την παρασκευή τους, αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσής τους [235,224,2,230].

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε στις Η.Π.Α., έδειξε ότι το 42% των περιπτώσεων τροφικής δηλητηρίασης από το 1975 έως το 1998, σχετιζόταν με την καθαρότητα των χεριών των εργατών, που δούλευαν στην παρασκευή τροφίμων. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, το ποσοστό των περιστατικών εξαιτίας της μη σωστής προετοιμασίας και παρασκευής τροφίμων, αυξήθηκε στο 93% την επόμενη δεκαετία, δηλαδή από το 1998 έως το 2008 [2, 236, 237].

Η εκδήλωση τροφικής δηλητηρίασης οφείλεται ουσιαστικά στη συνύπαρξη πέντε παραγόντων. Αρχικά, είναι απαραίτητη η παρουσία μιας πηγής-φορέα στον οποίο παράγονται οι τοξίνες του *S.aureus*. Στη συνέχεια, πρέπει να μεταφερθούν τα στελέχη του βακτηρίου από την πηγή στα τρόφιμα. Οι συνθήκες παρασκευής των τροφίμων θα πρέπει να είναι ευνοϊκές για την ανάπτυξη του *S.aureus*, ενώ είναι απαραίτητη και η μεσολάβηση κατάλληλου χρονικού διαστήματος για την παραγωγή των τοξινών, που θα προκαλέσουν την ασθένεια και τα συμπτώματά της, μετά την κατανάλωση των τροφών [215].

1.10.4. ΤΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΤΟΥ *S.AUREUS* ΠΟΥ ΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ

Η σταφυλοκοκκική τροφική δηλητηρίαση μπορεί να εμφανιστεί εξαιτίας της παρουσίας τόσο των απλών στελεχών *S.aureus*, όσο και των ανθεκτικών MRSA στελεχών. Αρκετές έρευνες που διεξήχθησαν, έδειξαν ότι τα MRSA στελέχη προκαλούν πολύ μικρό ποσοστό δηλητηριάσεων.

Το πρώτο επίσημα καταγεγραμμένο περιστατικό τροφικής δηλητηρίασης που οφειλόταν στα ανθεκτικά στελέχη του *S.aureus* περιγράφηκε από τον Jones και τους συνεργάτες του το 2002. Μια οικογένεια κατανάλωσε χοιρινό και λαχανοσαλάτα από κατάστημα έτοιμου φαγητού. Τρεις ώρες μετά εμφανίστηκαν τα πρώτα συμπτώματα τροφικής δηλητηρίασης [238].

Οι έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε χώρες της Ασίας έδειξαν ότι τα MRSA στελέχη βρέθηκαν σε ποσοστό μικρότερο του 1% σε ακατέργαστα κρεατικά προϊόντα. Συγκεκριμένα, από τα 444 κοτόπουλα που πουλιούνταν στο εμπόριο, μόλις σε 2 (0,5%) εντοπίστηκαν ανθεκτικά στελέχη του *S.aureus*. Στην Κορέα εξετάστηκαν 930 δείγματα και 2 από αυτά βρέθηκαν θετικά στα MRSA στελέχη. Και τα δύο δείγματα ήταν από πουλερικά [239,240].

Λίγο υψηλότερο ήταν το ποσοστό (11,9%) των MRSA στελεχών που απομονώθηκαν από προϊόντα στην Ολλανδία [241]. Στην Ιταλία, εξετάστηκαν συνολικά 1634 δείγματα διαφόρων τροφών. Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σε έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2007. Μόνο το 0,4% των δειγμάτων ήταν θετικά στα MRSA στελέχη και ανήκαν στα γαλακτοκομικά προϊόντα [242].

Ανάλογες έρευνες έχουν γίνει και στις Η.Π.Α. Τα αποτελέσματα της έρευνας που πραγματοποιήθηκε στην Λουϊζιάνα έδειξαν ότι το 5% των δειγμάτων κρέατος που εξετάστηκαν ήταν θετικό σε MRSA στελέχη ενώ το 39,2% σε άλλα στελέχη του *S.aureus* [243].

Το 2011 δημοσιεύτηκαν δύο έρευνες με παρόμοια αποτελέσματα. Ο Hanson και οι συνεργάτες του, εξέτασαν συνολικά 165 προϊόντα κρέατος για την παρουσία ή όχι στελεχών *S.aureus*. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι μόλις 2 από τα 165 προϊόντα κρέατος (1,2%) είχαν προσβληθεί από τα MRSA ανθεκτικά στελέχη ενώ 27 στα 165 (16,4%) από απλά στελέχη [244]. Ο Bhargava και οι συνεργάτες του εξέτασαν συνολικά 289 δείγματα από προϊόντα κρέατος μεταξύ των οποίων ήταν και πουλερικά. Το 2% των δειγμάτων, δηλαδή 6 στα 289 ήταν θετικά στα ανθεκτικά στελέχη. 65 προϊόντα (22,5%) ήταν φορείς απλών στελεχών του *S.aureus* [245].

Το 2012, δημοσιεύτηκε μελέτη, που είχε ως στόχο να διεξάγει συμπεράσματα για την συχνότητα εμφάνισης των στελεχών *S.aureus* σε χοιρινά προϊόντα του εμπορίου. Για το λόγο αυτό, συλλέχθηκαν 395 προϊόντα από τρεις πολιτείες των Η.Π.Α. Το 65% περίπου των προϊόντων ήταν θετικά σε στελέχη του *S.aureus*. Το 6,6% των μολυσμένων προϊόντων έφεραν MRSA στελέχη [246].

Έρευνα που δημοσιεύτηκε πριν από τέσσερα χρόνια, το 2013, από τον Jackson και τους συνεργάτες του, έδειξε ότι το 45% των χοιρινών προϊόντων που εξετάστηκαν ήταν μολυσμένα από τον *S.aureus* και το 3% αυτών από MRSA στελέχη. Στην ίδια έρευνα, εξετάστηκαν και προϊόντα που είχαν παρασκευαστεί από βοδινό κρέας. Το 63% των προϊόντων ήταν μολυσμένο και μόλις το 4% από ανθεκτικά στελέχη [247].

1.10.5 ΟΙ ΤΟΞΙΝΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΕΙ Ο *S.AUREUS* ΚΑΙ Η ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ

Οι εργαστηριακές μελέτες έδειξαν ότι από το πλήθος των τοξινών που παράγει ο *S.aureus*, οι εντεροτοξίνες, που ανήκουν στην κατηγορία των υπεραντιγόνων (super-antigens), είναι υπεύθυνες για την πρόκληση της τροφικής δηλητηρίασης.

Οι εντεροτοξίνες έχουν διπλή δράση. Μπορούν να δράσουν είτε ως αντιγόνα, είτε να προκαλέσουν εμετική τάση. Αν και ο μηχανισμός δράσης τους ως αντιγόνα είναι πλήρως αποσαφηνισμένος, ο τρόπος με τον οποίο προκαλείται η εμετική τάση δεν είναι ακόμα γνωστός. Πιστεύεται ότι οι εντεροτοξίνες, προσβάλλουν το εντερικό επιθήλιο και το πνευμονογαστρικό νεύρο, ενεργοποιώντας έτσι το κέντρο που προκαλεί την τάση για εμετό. Οι εντεροτοξίνες μπορούν να διεισδύουν στο εσωτερικό του εντέρου και να ενεργοποιούν τοπικές και συστημικές ανοσοαποκρίσεις. Συμβάλλουν έτσι στην απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως τα λευκοτριένια και το νευροπεπτίδιο P, τα οποία προκαλούν την τάση για εμετό. Η διάρροια που έχει εμφανιστεί σε ορισμένα περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης οφείλεται στην ικανότητα των εντεροτοξινών να εμποδίζουν την επαναρρόφηση του νερού και των ηλεκτρολυτών από το λεπτό έντερο [190, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255].

Σχεδόν όλες οι εντεροτοξίνες έχουν την ικανότητα να προκαλούν, είτε έντονη, είτε ασθενή τάση για εμετό. Σε ορισμένες τοξίνες η εμετική δράση έχει ταυτοποιηθεί μόνο σε κουνέλια [190, 256]. Οι τοξίνες που δεν εμφανίζουν εμετική δράση χαρακτηρίζονται από την έλλειψη δισουλφιδικού βρόγχου στο άμινο-τελικό άκρο. Ο βρόγχος αυτός δεν εμπλέκεται άμεσα στην εμετική δράση. Συμβάλλει στη σταθεροποίηση της διαμόρφωσης της δομής, που είναι απαραίτητη για τη

συγκεκριμένη δράση [190, 257]. Ο Hu και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι το ασπαρτικό οξύ, στη θέση 227, στη δομή τοξίνης SEA, πιθανώς να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εμετική δράση της τοξίνης. Η υποκατάσταση του συγκεκριμένου αμινοξέος από αλανίνη είχε ως αποτέλεσμα να ανασταλεί η εμετική δράση της τοξίνης. Η εμετική δράση φαίνεται να αναστέλλεται επίσης, από την ιστιδίνη και τους αναστολείς των διαύλων ιόντων Ca^{+2} [258, 189].

Πίνακας 4: Οι εντεροτοξίνες που παράγει ο *S.aureus* και η εμετική δράση που παρουσιάζουν

Εντεροτοξίνες που εμφανίζουν ισχυρή εμετική δράση	Εντεροτοξίνες που εμφανίζουν ασθενή εμετική δράση	Εντεροτοξίνες που δεν εμφανίζουν εμετική δράση	Εντεροτοξίνες που η εμετική τους δράση δεν έχει διαπιστωθεί επισήμως
SEA	SEI	SE/L	SE/J
SEA	SET	SE/Q	SE/K
SEC			SE/M
SED			SE/N
SEE			SE/O
SEG			SE/P
SHE			SE/U
SER			SE/W
			SE/V

Η εντεροτοξίνη, που έχει απομονωθεί από τα περισσότερα περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης είναι η SEA. Η δεύτερη σε συχνότητα εντεροτοξίνη, που προκαλεί δηλητηριάσεις είναι η SED. ΗSEA έχει απομονωθεί από το 77,8% των περιστατικών στις Η.Π.Α., η SED στο 37,5% και η SEB μόλις στο 10% των περιστατικών. Επιπλέον, η SEA είναι η πιο συχνή τοξίνη που προκάλεσε περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης στην Ιαπωνία, στη Γαλλία και στο Ηνωμένο Βασίλειο. Οι έρευνες έδειξαν ότι και οι τοξίνες SEC και SEE εμπλέκονται επίσης στην εμφάνιση τροφικής δηλητηρίασης [190, 229, 14].

Η SEC συνδέθηκε με το περιστατικό γαστρεντερίτιδας στις Η.Π.Α. το 2001 από λαχανοσαλάτα, που προκλήθηκε από ανθεκτικά στελέχη του *S.aureus*. Επιπλέον, ήταν η αιτία των περιστατικών τροφικής δηλητηρίασης, που εμφανίστηκαν στον

Καναδά το 1980, στην Ταϊβάν το 2001-2003 και στην Ιαπωνία το 2009. Η SEC είναι η κύρια τοξίνη του *S.aureus* που απομονώθηκε από γάλα βοοειδών, προβάτων και αιγών που έπασχαν από μαστίτιδα. Μελέτες έδειξαν επίσης, ότι είναι η πιο διαδεδομένη τοξίνη στο γάλα και στο δέρμα της κατσίκας [238, 259,260, 261, 262, 263, 11].

Οι βιβλιογραφικές αναφορές για περιστατικά που οφείλονταν στην έκκριση της SEE τοξίνης είναι πολύ περιορισμένα. Σε μια μόνο περίπτωση αναφέρεται μέχρι στιγμής. Η SEE τοξίνη ήταν υπεύθυνη για τα έξι περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης που προκλήθηκαν στη Γαλλία το 2009 μετά την κατανάλωση τυριού παρασκευασμένου από μη παστεριωμένο γάλα [190, 11, 227].

1.10.6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΤΟΥ *S.AUREUS* ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΕΡΟΤΟΞΙΝΩΝ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ

Ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες, μπορούν να επηρεάσουν τον πολλαπλασιασμό μικροοργανισμών, όπως ο *S.aureus*, στα τρόφιμα. Στους ενδογενείς παράγοντες συγκαταλέγονται το pH του τροφίμου, η ενεργότητα του νερού, η συγκέντρωση του χλωριούχου νατρίου, τα θρεπτικά συστατικά του, καθώς και η ανταγωνιστική μικροβιακή χλωρίδα. Οι εξωγενείς παράγοντες σχετίζονται με το περιβάλλον, στο οποίο βρίσκεται μια τροφή, όπως η θερμοκρασία και η ατμόσφαιρα, γι' αυτό χαρακτηρίζονται και ως περιβαλλοντικοί παράγοντες [264].

1.10.6.1.ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ

Ο πολλαπλασιασμός του *S.aureus* μπορεί να επηρεαστεί από την ύπαρξη άλλων μικροοργανισμών. Η αναστολή της ανάπτυξης του *S.aureus* αποδίδεται στη μείωση του pH, που προκαλείται από τα οργανικά οξέα, που παράγουν άλλοι μικροοργανισμοί. Επιπλέον, είναι δυνατόν να σχηματιστεί υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂) ή άλλες ουσίες που εμφανίζουν ανασταλτική δράση. Η συνύπαρξη του *S.aureus* με άλλους μικροοργανισμούς μπορεί να οδηγήσει και στον ανταγωνισμό των βακτηρίων για τα θρεπτικά συστατικά [215, 265, 266, 267].

Ιδιαίτερα ανταγωνιστική χλωρίδα για τον *S.aureus* αποτελούν τα βακτήρια, που απαντώνται στα γαλακτοκομικά προϊόντα [266, 268].

1.10.6.2. ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΝΕΡΟΥ (a_w)

Ένα χαρακτηριστικό, που κάνει το *S.aureus* να ξεχωρίζει από τα υπόλοιπα βακτήρια που προσβάλουν τρόφιμα, είναι, ότι μπορεί να αναπτύσσεται σε ευρύ φάσμα τιμών ενεργότητας του νερού. Η ικανότητά του να πολλαπλασιάζεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις NaCl του δίνει πλεονέκτημα έναντι των υπολοίπων μικροοργανισμών (ανταγωνιστική μικροχλωρίδα). Συγκεκριμένα, η ανάπτυξη του *S.aureus* μπορεί να γίνει από χαμηλές τιμές, δηλαδή από 0.83-0.86 (συγκέντρωση 20% NaCl) έως 0.99. Η βέλτιστη τιμή σύμφωνα με μελέτες είναι 0.98, αρκεί οι υπόλοιποι παράγοντες (θερμοκρασία, pHκτλ) να βρίσκονται σε άριστες τιμές [215, 52, 269].

Η ικανότητα του *S.aureus* να πολλαπλασιάζεται σε τόσο χαμηλές τιμές ενεργότητας, όπως φάνηκε από μελέτες, βασίζεται στην ομοιόστασή του. Όταν τα κύτταρα βρεθούν στο αντίστοιχο περιβάλλον, συσσωρεύουν ενώσεις στο εσωτερικό τους, που συμβάλλουν στην αποκατάσταση των ωσμωτικών συνθηκών στο κύτταρο. Οι ενώσεις που μπορεί να σχηματιστούν είναι τεταρτοταγείς αμίνες, όπως η προλίνη και η καρνιτίνη [215, 270, 271].

Οι τιμές της ενεργότητας επηρεάζουν και την παραγωγή των εντεροτοξινών. Η επίδραση, βέβαια, είναι διαφορετική για κάθε είδος τοξίνης. Για παράδειγμα, οι SEB και SEC τοξίνες είναι ευαίσθητες στη μείωση της ενεργότητας. Αν και ο *S.aureus* αναπτύσσεται κανονικά σε τιμή 0.93, οι τοξίνες SEB και SEC δύσκολα παράγονται στις συγκεκριμένες συνθήκες. Η SEE τοξίνη παρατηρήθηκε ότι μπορεί να σχηματιστεί σε περιβάλλον που περιέχει 10% NaCl, που αντιστοιχεί σε τιμή ενεργότητας 0.92. Οι τοξίνες SEA και SED είναι πιο ανθεκτικές, αφού φαίνεται να μπορούν να σχηματιστούν σε όλο το εύρος τιμών της ενεργότητας νερού, με την προϋπόθεση ότι οι υπόλοιπες συνθήκες βρίσκονται σε βέλτιστες τιμές [215, 270, 272].

1.10.6.3.pH

Τα στελέχη του *S.aureus* μπορούν να αναπτυχθούν, τόσο σε όξινο, όσο και σε βασικό περιβάλλον, καθώς είναι δυνατόν να επιβιώσουν σε pH από 4 έως 10. Οι βέλτιστες τιμές pH για την ανάπτυξη του βακτηρίου είναι 6-7. Οι τιμές του pH, βέβαια, που επιτρέπουν την ανάπτυξη του *S.aureus*, δεν είναι ανεξάρτητες από τους υπόλοιπους παράγοντες. Η θερμοκρασία, η ατμόσφαιρα και η συγκέντρωση NaCl φαίνεται να επηρεάζουν τις τιμές του pH. Για παράδειγμα, σε αερόβιες συνθήκες, ο *S.aureus* έχει αναπτυχθεί σε περιβάλλον με pH 4, ενώ σε αναερόβιες συνθήκες, το χαμηλότερο pH, στο οποίο παρατηρήθηκε πολλαπλασιασμός του *S.aureus*, ήταν 4,6-5,3. Το είδος του οξέος που περιέχει κάθε τρόφιμο μπορεί να επηρεάσει επίσης την ανάπτυξη του *S.aureus*. Στο γάλα, όπου το pH λόγω του γαλακτικού οξέος έφτασε στο 4, ο πολλαπλασιασμός του *S.aureus* σταμάτησε πλήρως. Τα ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και κατά την προσαρμογή του pH στις τιμές 5, 4.5, 4.1, 4, με την προσθήκη οξικού οξέος, κιτρικού οξέος, φωσφορικού οξέος και υδροχλωρίου αντίστοιχα [264, 52, 273, 265, 274, 215, 275].

Οι εντεροτοξίνες μπορούν να παραχθούν σε περιβάλλον με pH 4.5-9.6 με βέλτιστες τιμές 7-8. Σε αερόβιες συνθήκες, τα περισσότερα στελέχη του *S.aureus* μπορούν να παράγουν εντεροτοξίνες σε pH 5.1, ενώ σε αναερόβιες συνθήκες η σύνθεση εντεροτοξινών σε pH χαμηλότερο του 5.7 είναι αδύνατη. Η βέλτιστη τιμή pH για τη σύνθεση κάθε εντεροτοξίνης διαφέρει. Η SEA μπορεί να συντεθεί σε περιβάλλον με pH 5.3-6.8. Οι SEB και SEC απαιτούν λιγότερο όξινο περιβάλλον σε pH 6.8 [269, 276, 277, 264].

1.10.6.4.ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ

Ο *S.aureus* αναπτύσσεται σε θερμοκρασία 7 έως 48°C, με βέλτιστες συνθήκες κοντά στους 37° C. Ο πολλαπλασιασμός των διαφόρων στελεχών του *S.aureus* ευνοείται σε διαφορετικές θερμοκρασίες, χωρίς όμως να παρατηρούνται ιδιαίτερες διακυμάνσεις. Επιπλέον, η θερμοκρασία ανάπτυξης των στελεχών, επηρεάζεται και από το είδος του μέσου (π.χ. τυρί, κρέας) που προσβάλλουν [215, 273].

Ο Schmitt και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια εκτενή έρευνα, εξετάζοντας σε ποια θερμοκρασία μπορούν να αναπτυχθούν 77 διαφορετικά στελέχη

του *S.aureus*, που απομόνωσαν από διάφορες τροφές. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βέλτιστη θερμοκρασία δε διέφερε πολύ για τα διάφορα στελέχη, καθώς κυμαινόταν στους 35-40° C. Η χαμηλότερη θερμοκρασία που παρατηρήθηκε ανάπτυξη του *S.aureus* ήταν 7-13° C, ενώ η υψηλότερη 40-48° C [278].

Μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν έχοντας ως υπόστρωμα το γάλα, έδειξαν ότι ο *S.aureus* είναι αρκετά ανθεκτικός στη θερμοκρασία. Το βακτήριο αδρανοποιήθηκε μετά από θέρμανση σε διάφορες θερμοκρασίες για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα των πειραμάτων, στον παρακάτω πίνακα, η αύξηση της θερμοκρασίας μειώνει σημαντικά το χρόνο που απαιτείται για να καταστεί ο *S.aureus* ανενεργός [215, 274].

Πίνακας 5: Ο χρόνος σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία που χρειάζεται για την αδρανοποίηση του *S.aureus* στο γάλα

Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος αδρανοποίησης του <i>S.aureus</i> (min)
52,5	80
60	24
65,9	6.8
62,8	1.9
71,7	0.14

Τα όρια της θερμοκρασίας για την παραγωγή των εντεροτοξινών παρουσιάζουν μεγαλύτερη διακύμανση. Η χαμηλότερη θερμοκρασία, στην οποία έχει καταγραφεί παραγωγή εντεροτοξινών είναι 15-38° C και η υψηλότερη θερμοκρασία 35-45° C. Οι εντεροτοξίνες είναι ιδιαίτερα ανθεκτικές στη θερμοκρασία. Οι εντεροτοξίνες έχουν ανιχνευθεί σε τρόφιμα μετά από επεξεργασία τους σε υψηλές θερμοκρασίες (121° C) για 20 λεπτά ή μετά τη διαδικασία της παστερίωσης. Η ανθεκτικότητα των εντεροτοξινών στη θερμοκρασία εξαρτάται από το pH, το είδος της τοξίνης, τη συγκέντρωση NaCl και τέλος από το υπόστρωμα (τροφή) [215, 273].

1.10.6.5.ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΑ

Ο *S.aureus* είναι ένα αερόβιο βακτήριο που αναπτύσσεται καλύτερα παρουσία οξυγόνου. Σε αναερόβιες συνθήκες, μπορεί επίσης να αναπτυχθεί, αλλά με πιο αργό ρυθμό, αφού ο αριθμός των κυττάρων είναι αρκετά μικρότερος σε σχέση με αυτό στις αερόβιες συνθήκες. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1980, έδειξαν ότι ο χρόνος που απαιτείται για τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του *S.aureus*, που επώαστηκαν στους 37° C σε αερόβιες συνθήκες, είναι μισή ώρα. Αντίθετα, όταν η επώαση έγινε σε αναερόβιες συνθήκες στην ίδια θερμοκρασία, χρειάστηκαν 80 λεπτά [215, 274, 265].

Η παραγωγή των εντεροτοξινών επηρεάζεται επίσης από την παρουσία αέρα. Η SEB τοξίνη παράγεται σε δεκαπλάσια ποσότητα παρουσία ατμόσφαιρας 80% N₂ και 5% CO₂ [267]. Οι Belay και Rasooly παρατήρησαν ότι αν και η SEA τοξίνη είχε παραχθεί με μικρότερο ρυθμό κάτω από αναερόβιες συνθήκες, η ανίχνευσή της έγινε 120 λεπτά μετά την επώαση. Στο ίδιο χρονικό διάστημα, είχε ανιχνευθεί και στις αερόβιες συνθήκες [279]. Συμπερασματικά, η ατμόσφαιρα, επηρεάζει την ποσότητα των εντεροτοξινών που θα σχηματιστεί, αλλά όχι το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την παραγωγή τους.

1.10.6.6.ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Τα θρεπτικά συστατικά που απαιτούνται για την ανάπτυξη των στελεχών του *S.aureus*, είναι κυρίως βιταμίνες B και αμινοξέα, που χρησιμοποιούνται ως πηγή αζώτου.

Η παραγωγή εντεροτοξινών επηρεάζεται επίσης από την παρουσία διαφόρων θρεπτικών συστατικών. Για παράδειγμα, η γλυκόζη αναστέλλει την σύνθεση των SEA, SEB και SEC. Η παρουσία αμινοξέων μπορεί, είτε να εμποδίσει, είτε να ενισχύσει την παραγωγή των τοξινών. Αμινοξέα, όπως η γλυκίνη και η θρεονίνη, εμποδίζουν τη σύνθεση της τοξίνης SEB. Αντίθετα, η παραγωγή της SEB ενισχύεται από την παρουσία αμινοξέων, όπως η σερίνη, η αλανίνη και η ιστιδίνη. Η σύνθεση των εντεροτοξινών επηρεάζεται επίσης και από μέταλλα. Το κάλιο, το μαγνήσιο και ο σίδηρος βοηθάνε στην σύνθεση της SEB. Αντίθετα, η παραγωγή των τοξινών SEA και SEC αναστέλλεται από την παρουσία σιδήρου [215].

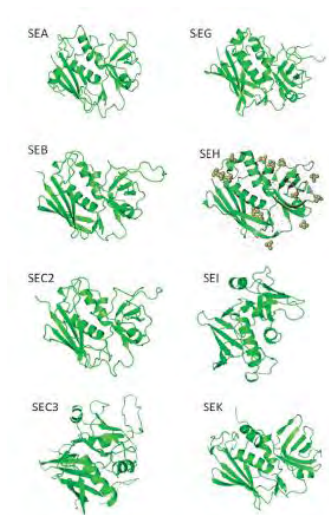
1.10.6.7. ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΝΤΕΡΟΤΟΞΙΝΩΝ

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν διάφορες αναφορές ως προς την ποσότητα των εντεροτοξινών που είναι τοξική για τον άνθρωπο. Οι περισσότερες μελέτες έχουν μελετήσει την τοξίνη SEA.

Η πρώτη αναφορά για την ποσότητα της SEA που χρειάζεται για να εμφανιστούν τα συμπτώματα της τροφικής δηλητηρίασης έγινε από τον Evenson και τους συνεργάτες του το 1988. Υπολόγισαν ότι για την εμφάνιση διάρροιας απαιτούνται 0.144μg SEA. Ένα χρόνο αργότερα, το 1989, ο Bergdoll, υποστήριξε ότι 0.5 μg της εντεροτοξίνης SEA είναι αρκετά για την εκδήλωση συμπτωμάτων, όπως η τάση για εμετό. Το 1995, ο Mossel και οι συνεργάτες του, υποστήριξαν, ότι για την εκδήλωση συμπτωμάτων σε έναν ενήλικα, απαιτούνται 10-20μg SEA. Άλλες έρευνες υποδεικνύουν ότι ως επαρκή ποσότητα εντεροτοξίνης για την πρόκληση τροφικής δηλητηρίασης, σε άτομα που ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες είναι ποσότητα μικρότερη του 1μg. Στο περιστατικό μαζικής τροφικής δηλητηρίασης που έγινε στην Ιαπωνία το 2000, υπολογίστηκε ότι η ποσότητα SEA τοξίνης από την οποία προσβλήθηκαν οι ασθενείς ήταν 20-100ng. Νεότερη μελέτη το 2009 αναφέρει ότι 100ng SEA είναι αρκετά για την εμφάνιση τροφικής δηλητηρίασης. Το 2010, ο Ostyn και οι συνεργάτες του μελετώντας τα περιστατικά τροφικής δηλητηρίασης εξαιτίας της SEE τοξίνης, βρήκαν ότι η ασθένεια προήλθε από 90ng τοξίνης [274, 268, 280,281, 282, 215,267, 227].

Οι εντεροτοξίνες είναι πεπτίδια που αποτελούνται από 220-240 αμινοξέα και το μοριακό τους βάρος είναι περίπου 25kD. Οι τοξίνες SEA, SED και SEE εμφανίζουν αρκετά μεγάλη ομολογία στην αλληλουχία των αμινοξέων τους, της τάξεως του 70-90%. Αντίθετα, η ομολογία των αμινοξέων μεταξύ των τοξινών SEB και SEC είναι ελαφρώς μικρότερη, φτάνοντας το 40-60%.

Τρεις δομές εντεροτοξινών έχουν διαπιστωθεί από τις κρυσταλλογραφικές μελέτες. Έχουν ελλειπτικό σχήμα και αποτελούνται από δύο άνισες στο μέγεθος περιοχές, που εμφανίζουν διαμόρφωση κυρίως β-πτυχωτού φύλλου, ενώ διακρίνονται και μερικές α-έλικες. Η μεγαλύτερη από τις δύο περιοχές περιλαμβάνει και το αμινοτελικό άκρο και το καρβόξυ-τελικό άκρο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Ανάμεσα στις δύο περιοχές σχηματίζεται μια κοιλότητα. Όπως φάνηκε από μελέτες που έγιναν πάνω στις SEA και SEB τοξίνες, η κοιλότητα αυτή, αποτελεί την περιοχή δέσμευσης στα T-λεμφοκύτταρα.



Εικόνα 22: Η τριτοταγής δομή διαφόρων εντεροτοξινών [215]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1.ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ

Για την πραγματοποίηση του σκοπού της παρούσας έρευνας συλλέχθηκαν συνολικά 344 δείγματα από τη ρινική κοιλότητα των συμμετεχόντων. Τα 74 δείγματα προέρχονταν από ανθρώπους και τα υπόλοιπα 270 από οικόσιτα ζώα, όπως η γάτα, ο σκύλος, η κατσίκια, το άλογο και το πρόβατο. Όλα τα δείγματα συλλέχθηκαν από εκτροφές οικόσιτων ζώων, από κατοικίες, που διατηρούσαν οικόσιτα ζώα και από τους ανθρώπους που τα φρόντιζαν, οι οποίοι βρίσκονταν στην περιοχή της Θεσσαλίας. Τα δείγματα ελέγχθηκαν για το αν αποικούνταν από το βακτήριο *S.aureus*. Η δειγματοληψία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση βαμβακοφόρων στυλεών.

Τα προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων, έχουν παραμείνει απόρρητα, καθώς προορίζονται μόνο για χρήση τους από την ομάδα που τα μελετά.

Το εργαστηριακό πείραμα πραγματοποιήθηκε στις εγκαταστάσεις του Μικροβιολογικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

2.1.1.ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΡΙΝΙΚΟΥ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΟΣ ΖΩΩΝ

Ο στυλεός του κάθε επιχρίσματος, αρχικά, εμβολιάστηκε σε φρέσκο θρεπτικό ζωμό (Tryptic Soy Broth) στους 37° C για 24 ώρες, με σκοπό τον εμπλουτισμό του δείγματος. Ακολούθησε ανα καλλιέργεια του ζωμού σε αιματούχο άγαρ με περιεκτικότητα 5% αίμα προβάτου. Τα τρυβλία επώαστηκαν για 48 ώρες, ενώ έγινε ανακαλλιέργεια των αποικιών που παρουσίαζαν διαφορές στη μορφολογία τους σε Mannitol Salt άγαρ. Ακολούθησε ταυτοποίηση και έλεγχος στους αντιμικροβιακούς παράγοντες.

2.1.2.ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΩΣ *S. AUREUS*

Τα στελέχη που συλλέχθηκαν χαρακτηρίστηκαν αρχικά ως *S. aureus* σύμφωνα με τη μορφολογία των αποικιών των καλλιεργημάτων στο στερεό θρεπτικό υλικό αιματούχο άγαρ και Mannitol Salt άγαρ. Μετά από επώαση σε ατμόσφαιρα 5-10% CO₂ στους 37° C για 24 ώρες, εμφανίζονταν οι χαρακτηριστικές για το *S.aureus*

λευκές έως χρυσοκίτρινες αποικίες που περιβάλλονταν από ζώνη αιμολύσεως και χρυσοκίτρινες αποικίες, αντίστοιχα. Ακολούθησε χρώση Gram, καθώς και οι δοκιμασίες ελέγχου παραγωγής καταλάσης και πηκτάσης σε αντικειμενοφόρο πλάκα. Παράλληλα, η ταυτοποίηση επιβεβαιώθηκε με το αυτοματοποιημένο σύστημα Vitek 2 (bio Mérieux).

2.1.3.ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ ΤΟ ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ VITEK 2 (BIOMÉRIEUX)

Τα αποτελέσματα της ταυτοποίησης βάσει των παραπάνω διαδικασιών επιβεβαιώθηκαν με το αυτοματοποιημένο σύστημα Vitek 2 (bio Mérieux). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε η κάρτα ταυτοποίησης Gram-θετικών μικροοργανισμών GP, που περιλαμβάνει 43 βιοχημικές δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων 17 ενζυμικών δοκιμασιών, οι οποίες ερμηνεύονται με κινητικό τρόπο δίνοντας αποτέλεσμα εντός 8 ωρών [283]. Η ταχεία ταυτοποίηση σε επίπεδο είδους 120 διαφορετικών ειδών καθιστά βασική τη συγκεκριμένο μέθοδο για τη λειτουργία του μικροβιολογικού εργαστηρίου.

2.1.4.ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΜΕ ΤΟ ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ VITEK-2

Ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε σε όλα τα υπό μελέτη στελέχη *S. aureus* με χρήση του αυτόματου συστήματος Vitek-2 (bio Merieux). Πρόκειται για ένα καινοτόμο σύστημα, το οποίο χρησιμοποιείται πλέον ευρέως στα νοσοκομεία, τόσο για τη γρήγορη και ακριβή ταυτοποίηση των βακτηρίων, όσο και για τον έλεγχο της ευαισθησίας τους στα αντιβιοτικά. Το σύστημα περιλαμβάνει μία εκτεταμένη βάση δεδομένων αναγνώρισης, με διαθέσιμη την πιο αυτοματοποιημένη πλατφόρμα για γρήγορα αποτελέσματα, καθώς και βελτίωση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων. Ο ταχύς χρόνος απόκρισης συνεπάγεται την πιο γρήγορη και άμεση διεξαγωγή των αποτελεσμάτων σε σχέση με οποιαδήποτε χειροκίνητη τεχνική ταυτοποίησης και ελέγχου της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά των βακτηρίων.

2.1.5. ΜΕΘΟΔΟΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ ΔΙΣΚΩΝ

Πρόκειται για την πιο διαδεδομένη και απλή μέθοδο που χρησιμοποιείται στα διαγνωστικά εργαστήρια των νοσοκομείων. Στη συγκεκριμένη μέθοδο, κατάλληλο μικροβιακό εναιώρημα ενοφθαλμίζεται στην επιφάνεια κατάλληλου θρεπτικού υλικού. Στη συνέχεια τοποθετείται δίσκος από διηθητικό χαρτί, εμποτισμένος σε κατάλληλη συγκέντρωση αντιβιοτικού. Όταν ο χάρτινος δίσκος έρθει σε επαφή με την υγρή επιφάνεια του υλικού, προσροφά νερό και το αντιβιοτικό διαχέεται στο υλικό που τον περιβάλλει.

Η μέθοδος για να έχει ακριβή και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα πρέπει να ακολουθεί ορισμένους κανόνες σχετικά με τα θρεπτικά υλικά, το εναιώρημα που ενοφθαλμίζεται, τους δίσκους αντιβιοτικών, την επώαση και την ανάγνωση των αποτελεσμάτων. Ως θρεπτικό υλικό, συνιστάται να χρησιμοποιείται το Mueller Hinton Agar (ΜΗΑ), που αποτελεί καλό υπόστρωμα για την ανάπτυξη των περισσότερων παθογόνων μικροοργανισμών. Επίσης, έχει μικρή περιεκτικότητα σε ουσίες που αναστέλλουν τη δράση των σουλφοναμιδών, τετρακυκλινών και αμινογλυκοσιδών. Επιπλέον, το υλικό είναι ισότονο με το αίμα και το pH του δε μεταβάλλεται σημαντικά κατά την ανάπτυξη του μικροοργανισμού. Στην περίπτωση ελέγχου της ευαισθησίας στην oxacillin συνιστάται η προσθήκη 2% NaCl στο θρεπτικό μέσο, ώστε να ανιχνεύονται και τα οριακής αντοχής στελέχη, με μεγάλη ετερογένεια πληθυσμού [284].

Η διάχυση του αντιβιοτικού γίνεται σε τρεις διευθύνσεις, εκτός αν το πάχος του υλικού είναι πολύ μικρό, οπότε πολύ γρήγορα (όταν η συγκέντρωση του αντιβιοτικού στον πυθμένα είναι ίδια με αυτή στην επιφάνεια) γίνεται σε δυο διευθύνσεις, με αποτέλεσμα να διαμορφώνεται ζώνη αναστολής με μεγαλύτερη διάμετρο. Αντίθετα, αν το πάχος του θρεπτικού υλικού είναι μεγαλύτερο από 4 mm, γίνεται μεγαλύτερη διάχυση του αντιβιοτικού προς το βάθος, με αποτέλεσμα μικρότερες ζώνες αναστολής. Ταυτόχρονα με τη διάχυση του αντιβιοτικού, τα βακτήρια που έχουν επιστρωθεί στο θρεπτικό υλικό αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Η ζώνη αναστολής σχηματίζεται όταν η συγκέντρωση του αντιβιοτικού, ίση ή μεγαλύτερη από την MIC, επιδρά σε ένα αρκετά μεγάλο βακτηριακό πληθυσμό για να επιτύχει την αναστολή της ανάπτυξής του. Αυτό εξηγεί και την εξάρτηση της ζώνης αναστολής από το ρυθμό ανάπτυξης του μικροοργανισμού και την ταχύτητα διάχυσης του αντιβιοτικού στο άγαρ.

Η πυκνότητα του ενοφθαλμίσματος αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη διαμόρφωση της ζώνης αναστολής. Αν οι δίσκοι και το θρεπτικό υλικό είναι σταθερά, ο κυριότερος παράγοντας για την επαναληψιμότητα της μεθόδου είναι η πυκνότητα του ενοφθαλμίσματος. Μεγάλη πυκνότητα εναιωρήματος έχει σαν αποτέλεσμα να διαμορφώνονται ζώνες αναστολής μικρότερης διαμέτρου. Οι δίσκοι των αντιβιοτικών αποτελούνται από διηθητικό χαρτί και έχουν διάμετρο 6 mm. Η συγκέντρωση του αντιβιοτικού στο δίσκο είναι προκαθορισμένη από τον κατασκευαστή. Τοποθετούνται με αποστειρωμένη λαβίδα, 5-15 λεπτά μετά τον ενοφθαλμισμό του βακτηρίου, ώστε να απορροφηθεί η υγρασία και σε απόσταση όχι μικρότερη των 24 mm από κέντρο σε κέντρο των δίσκων, ώστε να μην αλληλεπικαλύπτονται οι ζώνες αναστολής [285]. Η επώαση των τρυβλίων γίνεται στους 37° C για 18-24 ώρες. Πρέπει να αρχίζει το αργότερο 15 λεπτά μετά την τοποθέτηση των δίσκων για να αποφεύγεται η υπερδιάχυση του αντιβιοτικού και να πραγματοποιείται σε αερόβιες συνθήκες (χωρίς CO₂). Για την ανίχνευση της αντοχής του *S. aureus* στα β-λακταμικά αντιβιοτικά χρησιμοποιήθηκε ο δίσκος της cefoxitine. Έχει αποδειχθεί ως ο καλύτερος επαγωγέας της έκφρασης της PBP2a στις συνήθεις συνθήκες του αντιβιογράμματος και επομένως, εφαρμόζεται ως δείκτης ανίχνευσης των MRSA στελεχών (CLSI).

2.2.ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η καταχώρηση των αναλυτικών αποτελεσμάτων και των απαντήσεων στα ερωτηματολόγια έγινε σε φύλλα του προγράμματος Microsoft Excel για περαιτέρω επεξεργασία.

2.3.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0.

2.4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Καταγράφηκαν 344 δείγματα, τα 196 των οποίων (57,0%) ήταν θετικά στο σταφυλόκοκκο. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται αναλυτικά τα δείγματα που ελέγχθηκαν καθώς και αυτά που βρέθηκαν θετικά (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Περιγραφικά χαρακτηριστικά δειγμάτων

	Αριθμός δειγμάτων	Αριθμός θετικών δειγμάτων	Ποσοστό θετικών δειγμάτων
άνθρωπος	74	45	60,8
πρόβατα	117	40	34,2
αίγες	49	42	85,7
σκύλος	33	10	30,3
γάτα	22	14	63,6
άλογα	37	35	94,6
χοίροι	37	10	27,0
Σύνολο	344	196	57,0

Το 94,6% των δειγμάτων που μελετήθηκαν από άλογο, βρέθηκαν θετικά, καθώς και το 60,8% των δειγμάτων από άνθρωπο. Επίσης, το 63,6% των δειγμάτων από γάτα, το 85,7% από αίγες, το 34,2% από πρόβατα, το 30,3% από σκύλο και το 27,0% από χοίρους, βρέθηκαν θετικά στο σταφυλόκοκκο. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στα θετικά δείγματα (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Περιγραφικά χαρακτηριστικά θετικών δειγμάτων

		N	%
Προέλευση	Γάτα	14	7,1
	Σκύλος	10	5,1
	Κατσίκα	42	21,4
	Άλογο	35	17,9
	Άνθρωπος	45	23,0
	Χοίροι	10	5,1
	Πρόβατο	40	20,4
Κατάληξη	Όχι	0	0,0
	Ναι	195	100,0
Πηκτικότητα	Όχι	100	52,9
	Ναι	89	47,1
Ταυτοποίηση	Δε βρέθηκε	129	65,8
	<i>Aerococcusviridans</i>	1	0,5
	CoNS	6	3,1
	<i>Kocuriakristinae</i>	1	0,5
	<i>S. aureus</i>	11	5,6
	<i>S. epidermidis</i>	1	0,5
	<i>S. gallinarum</i>	3	1,5
	<i>S. lentus</i>	11	5,6
	<i>S. sciuri</i>	24	12,2
	<i>S. simulans</i>	1	0,5
	<i>S. xylosus</i>	5	2,6
	<i>S.intermedius</i>	3	1,5

Το 23,0% των δειγμάτων προέρχονταν από άνθρωπο, το 21,4% από κατσίκια και το 20,4% από πρόβατο. Όλα τα δείγματα ήταν θετικά στην καταλάση και το 47,1% ήταν θετικά και στην πηκτάση. Ταυτοποίηση δεν έγινε στο 65,8% των δειγμάτων. Το συχνότερο στέλεχος που ταυτοποιήθηκε ήταν το *S. sciuri* σε ποσοστό 12,2% και ακολουθούν τα *S. aureus* και *S. lentus* σε ποσοστό 5,6%. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η αντοχή των δειγμάτων στα διάφορα αντιβιοτικά (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Αντοχή δειγμάτων σε διάφορα αντιβιοτικά

	Αριθμός δειγμάτων	Ευαισθησία		Ενδιάμεσο		Αντοχή	
		N	%	N	%	N	%
E ¹	58	47	81,0	2	3,4	9	15,5
CC ²	56	31	55,4	21	37,5	4	7,1
FA ³	58	28	48,3	27	46,6	3	5,2
P ⁴	58	27	46,6	0	0,0	31	53,4
OX ⁵	58	52	89,7	0	0,0	6	10,3
FOX ⁶	57	54	94,7	0	0,0	3	5,3
TE ⁷	58	46	79,3	0	0,0	12	20,7
K ⁸	18	18	100,0	0	0,0	0	0,0

Όλα τα δείγματα που εξετάστηκαν ως προς την ευαισθησία τους στην καναμυκίνη βρέθηκαν ευαίσθητα. Αντίστοιχα, το 94,7% των δειγμάτων που εξετάστηκαν ως προς την ευαισθησία τους στην κεφοξιτίνη βρέθηκαν ευαίσθητα σε αυτή και το 89,7% των δειγμάτων που εξετάστηκαν ως προς την ευαισθησία τους στην οξακυλλίνη βρέθηκαν ευαίσθητα σε αυτή. Το υψηλότερο ποσοστό αντοχής σημειώθηκε στην πενικιλίνη όπου το 53,4% των δειγμάτων που εξετάστηκαν

¹ E: Ερυθρομυκίνη

²CC: Κλινδαμυκίνη

³FA: Φουσιδικό οξύ

⁴P: Πενικιλίνη

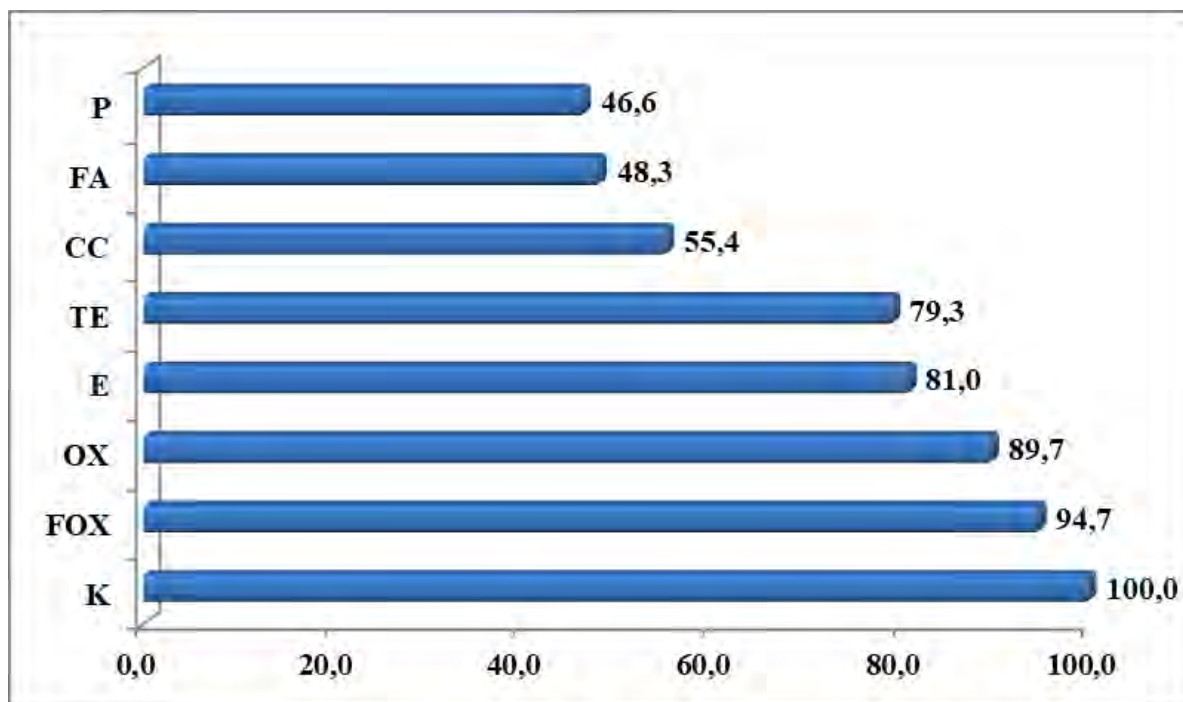
⁵OX: Οξακυλλίνη

⁶FOX: Κεφοξιτίνη

⁷TE: Τετρακυκλίνη

⁸K: Καναμυκίνη

βρέθηκαν να είναι ανθεκτικά σε αυτή. Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά ευαισθησίας των δειγμάτων στα διάφορα αντιβιοτικά με αύξουσα σειρά.



Διάγραμμα 1: Ποσοστό ευαισθησίας των δειγμάτων στα διάφορα αντιβιοτικά⁹

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά θετικότητας στην πηκτάση καθώς και η ταυτοποίηση των δειγμάτων ανάλογα με την προέλευσή τους (Πίνακας 9). Υπήρξε σημαντική διαφορά, τόσο στα ποσοστά θετικότητας στην πηκτάση, όσο και στην ταυτοποίηση των δειγμάτων ανάλογα με την προέλευσή τους. Συγκεκριμένα, τα χαμηλότερα ποσοστά θετικότητας στην πηκτάση βρέθηκαν στους χοίρους και στα άλογα (0,0% και 22,9% αντίστοιχα) και τα υψηλότερα στις γάτες και στα πρόβατα (70,0% και 67,5% αντίστοιχα). Ακόμα, *S.intermedius* βρέθηκε σε

⁹ P: Πενικιλίνη

FA: Φουσιδικό οξύ

CC: Κλνδαμυκίνη

TE: Τετρακυκλίνη

E: Ερυθρομυκίνη

OX: Οξακυλλίνη

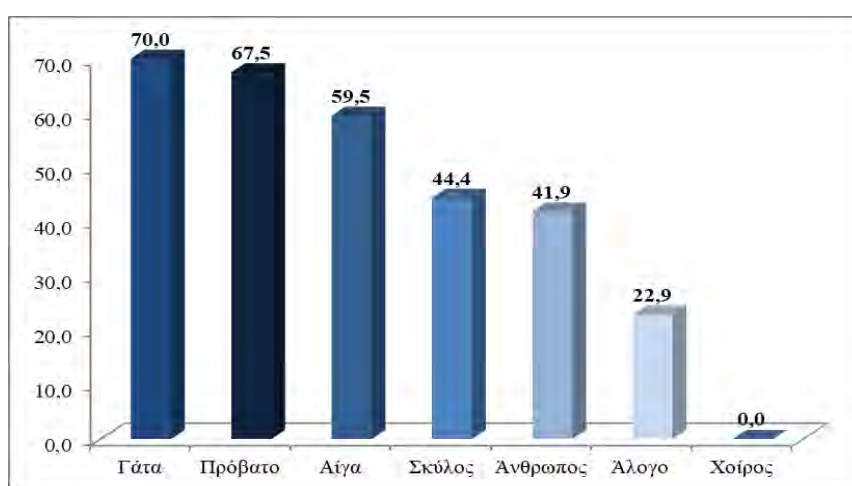
FOX: Κεφοξιτίνη

K: Καναμυκίνη

υψηλότερο ποσοστό στις γάτες, *S. aureus* στους σκύλους και στους ανθρώπους, *S. lentus* στις αίγες και *S. sciuri* στα πρόβατα (Διάγραμμα 2).

Πίνακας 9: Ποσοστά θετικότητας στην πηκτάση και ταυτοποίηση προέλευσης

		Προέλευση							P Fisher's exact test
		Γάτα	Σκύλος	Αίγα	Άλογο	Άνθρωπος	Χοίρος	Πρόβατο	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Πηκτάση	Όχι	3 (30,0)	5 (55,6)	17 (40,5)	27 (77,1)	25 (58,1)	10 (100)	13 (32,5)	<0,001
	Ναι	7 (70,0)	4 (44,4)	25 (59,5)	8 (22,9)	18 (41,9)	0 (0)	27 (67,5)	
Ταυτοποίηση	Δεν βρέθηκε	10 (71,4)	8 (80)	25 (59,5)	33 (94,3)	27 (60)	9 (90)	17 (42,5)	<0,001
	<i>Aerococcus viridans</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	CoNS	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Kocuriakristinae	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	<i>S. aureus</i>	0 (0,0)	2 (20)	0 (0,0)	1 (2,9)	8 (17,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	<i>S. epidermidis</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	<i>S. gallinarum</i>	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	
	<i>S. lentus</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (19)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (10)	1 (2,5)	
	<i>S. sciuri</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	20 (50)	
	<i>S. simulans</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	<i>S. xylosus</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,5)	
	<i>S. intermedius</i>	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	



Διάγραμμα 2: Ποσοστά θετικότητας στην πηκτάση

Αντοχή στα αντιβιοτικά ανάλογα με την προέλευση των δειγμάτων

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η αντοχή των δειγμάτων στα διάφορα αντιβιοτικά, ανάλογα με την προέλευσή τους.

Πίνακας 10: Αντοχή δειγμάτων σε αντιβιοτικά ανά προέλευση¹⁰

		Προέλευση							P Fisher's exact test
		Γάτα	Σκύλος	Αίγα	Άλογο	Άνθρωπος	Χοίρος	Πρόβατο	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
E	Ευαισθησία	3 (100)	2 (100)	13 (65)	2 (100)	6 (75)	0 (0)	21 (95,5)	0,130
	Ενδιάμεσο	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	
	Αντοχή	0 (0)	0 (0)	6 (30)	0 (0)	1 (12,5)	1 (100)	1 (4,5)	
CC	Ευαισθησία	3 (100)	2 (100)	13 (68,4)	2 (100)	7 (87,5)	0 (0)	4 (19)	0,001
	Ενδιάμεσο	0 (0)	0 (0)	5 (26,3)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	15 (71,4)	
	Αντοχή	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	2 (9,5)	
FA	Ευαισθησία	3 (100)	2 (100)	13 (65)	2 (100)	6 (75)	0 (0)	2 (9,1)	<0,001
	Ενδιάμεσο	0 (0)	0 (0)	6 (30)	0 (0)	2 (25)	1 (100)	18 (81,8)	
	Αντοχή	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9,1)	
P	Ευαισθησία	0 (0)	0 (0)	16 (80)	2 (100)	5 (62,5)	0 (0)	4 (18,2)	<0,001
	Ενδιάμεσο	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Αντοχή	3 (100)	2 (100)	4 (20)	0 (0)	3 (37,5)	1 (100)	18 (81,8)	
OX	Ευαισθησία	3 (100)	2 (100)	20 (100)	2 (100)	6 (75)	0 (0)	19 (86,4)	0,074
	Ενδιάμεσο	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Αντοχή	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	1 (100)	3 (13,6)	
FOX	Ευαισθησία	3 (100)	2 (100)	20 (100)	2 (100)	6 (75)	0 (0)	21 (100)	0,009
	Ενδιάμεσο	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

¹⁰P: Πενικιλίνη

FA: Φουσιδικό οξύ

CC: Κλυνδαμυκίνη

TE: Τετρακυκλίνη

E: Ερυθρομυκίνη

OX: Οξακυκλίνη

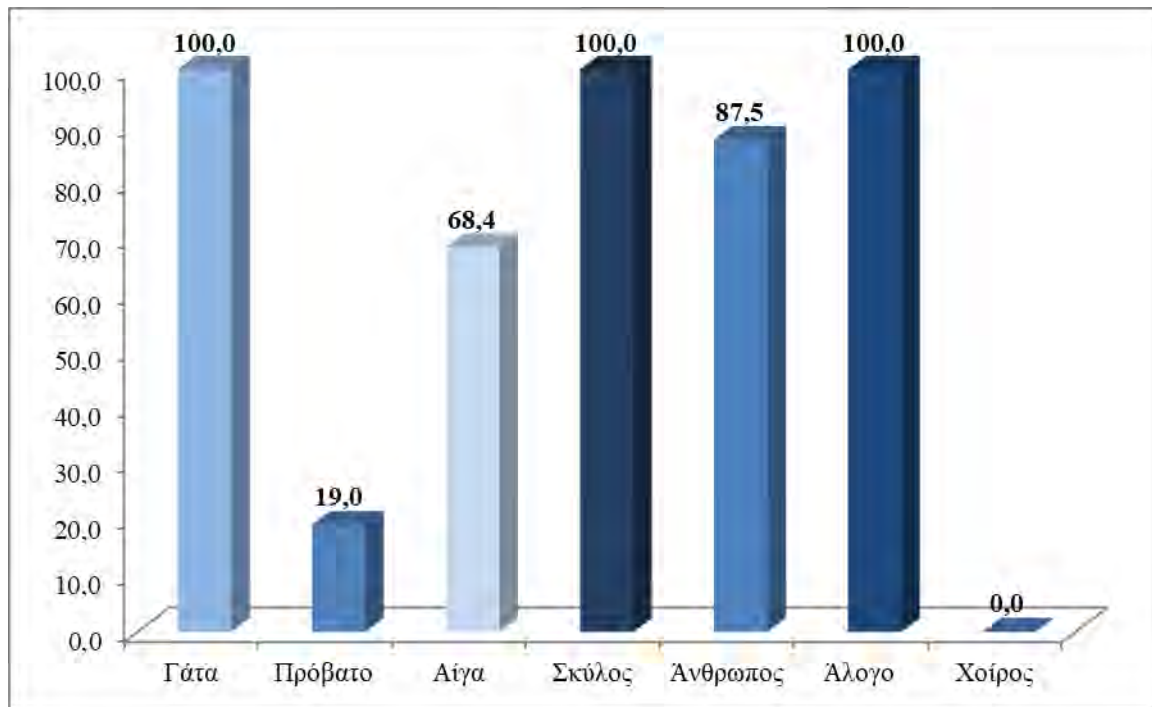
FOX: Κεφοξιτίνη

K: Καναμυκίνη

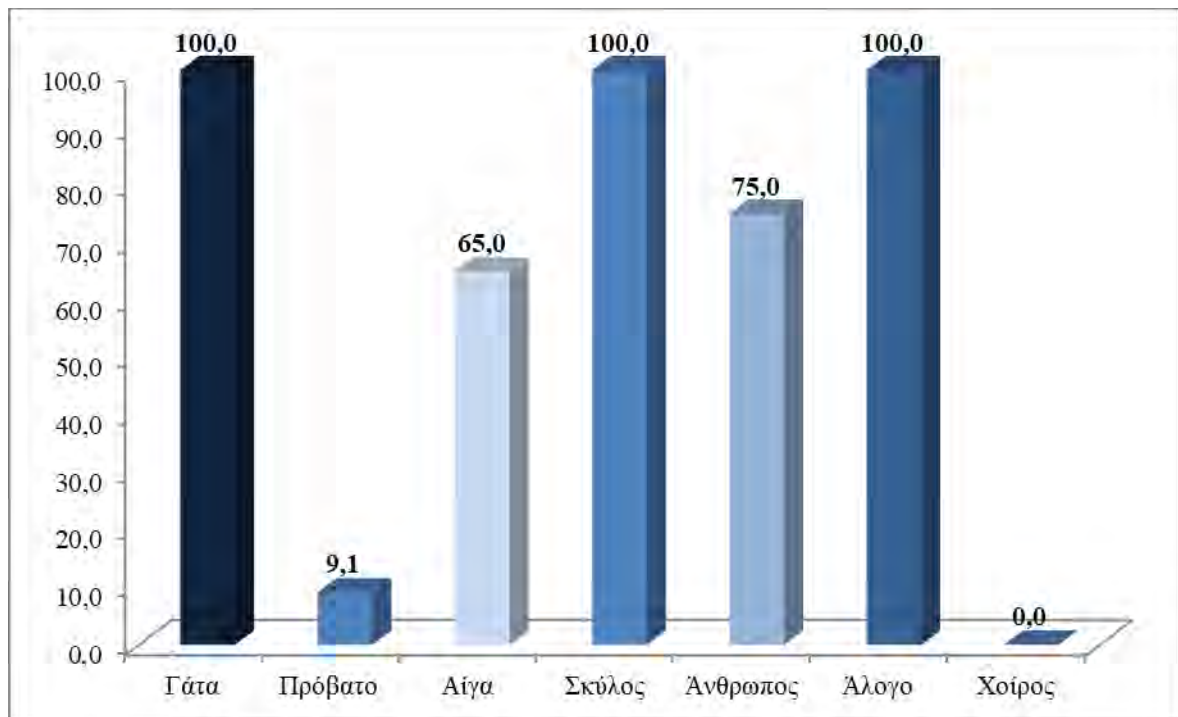
	Αντοχή	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	1 (100)	0 (0)	
TE	Ευαισθησία	1 (33,3)	2 (100)	13 (65)	2 (100)	7 (87,5)	0 (0)	21 (95,5)	0,015
	Ενδιάμεσο	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Αντοχή	2 (66,7)	0 (0)	7 (35)	0 (0)	1 (12,5)	1 (100)	1 (4,5)	
K	Ευαισθησία	1 (100)	1 (100)	5 (100)	2 (100)	5 (100)	1 (100)	3 (100)	-*
	Ενδιάμεσο	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Αντοχή	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

*Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

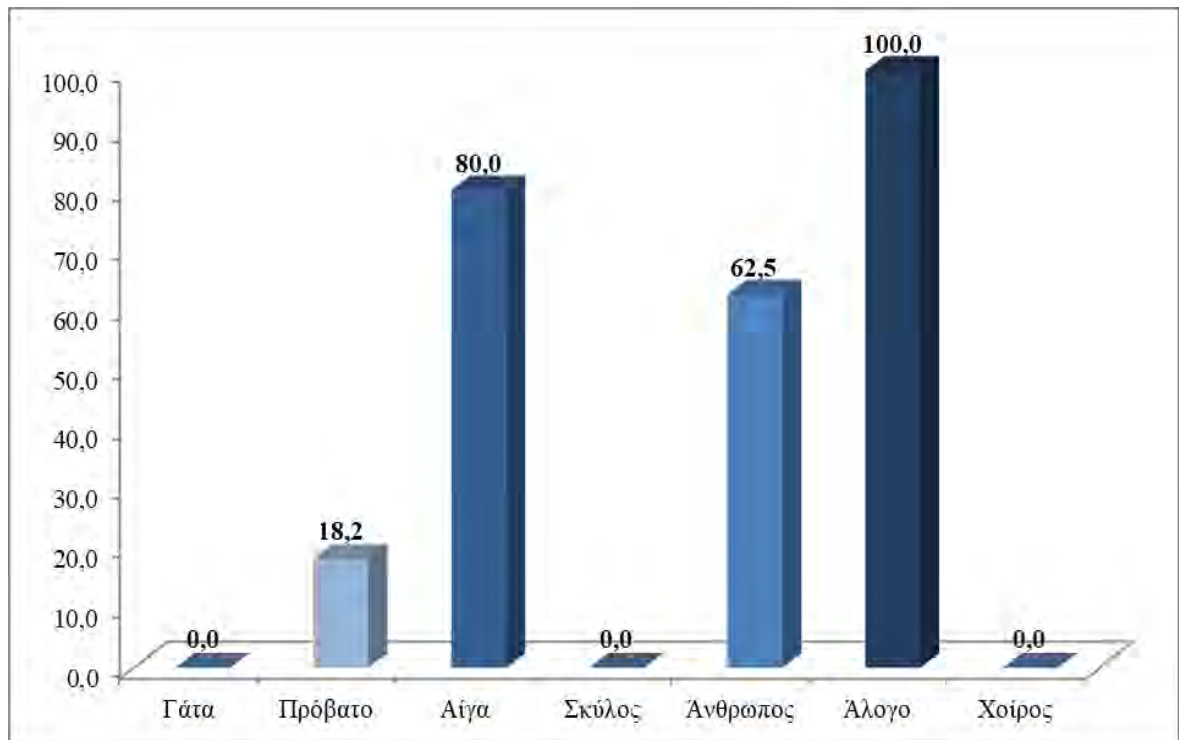
Όπως φαίνεται λοιπόν, υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά ευαισθησίας στα CC (κλυνδαμυκίνη), FA (φουσιδικό οξύ), P (πενικιλίνη), FOX (κεφοξιτίνη) και TE (τετρακυκλίνη). Συγκεκριμένα, στα πρόβατα και στους χοίρους, τα ποσοστά ευαισθησίας στην κλυνδαμυκίνη ήταν τα χαμηλότερα που σημειώθηκαν, ενώ τα υψηλότερα σημειώθηκαν στις γάτες, στους σκύλους και στα άλογα (Διάγραμμα 3). Όμοια, στα πρόβατα και στους χοίρους τα ποσοστά ευαισθησίας στο FA ήταν τα χαμηλότερα που σημειώθηκαν, ενώ τα υψηλότερα σημειώθηκαν στις γάτες, τους σκύλους και στα άλογα (Διάγραμμα 4). Ακόμα, οι αίγες και τα άλογα ήταν περισσότερο ευαίσθητα στην πενικιλίνη (Διάγραμμα 5), οι χοίροι λιγότερο ευαίσθητοι στην κεφοξιτίνη και στην τετρακυκλίνη (Διάγραμμα 7). Αναφορικά με την κεφοξιτίνη, τα περισσότερο ευαίσθητα σε αυτή ήταν η γάτα, το πρόβατο, η αίγα, ο σκύλος και το άλογο και σε μικρότερο ποσοστό ήταν ευαίσθητος ο άνθρωπος (Διάγραμμα 6).



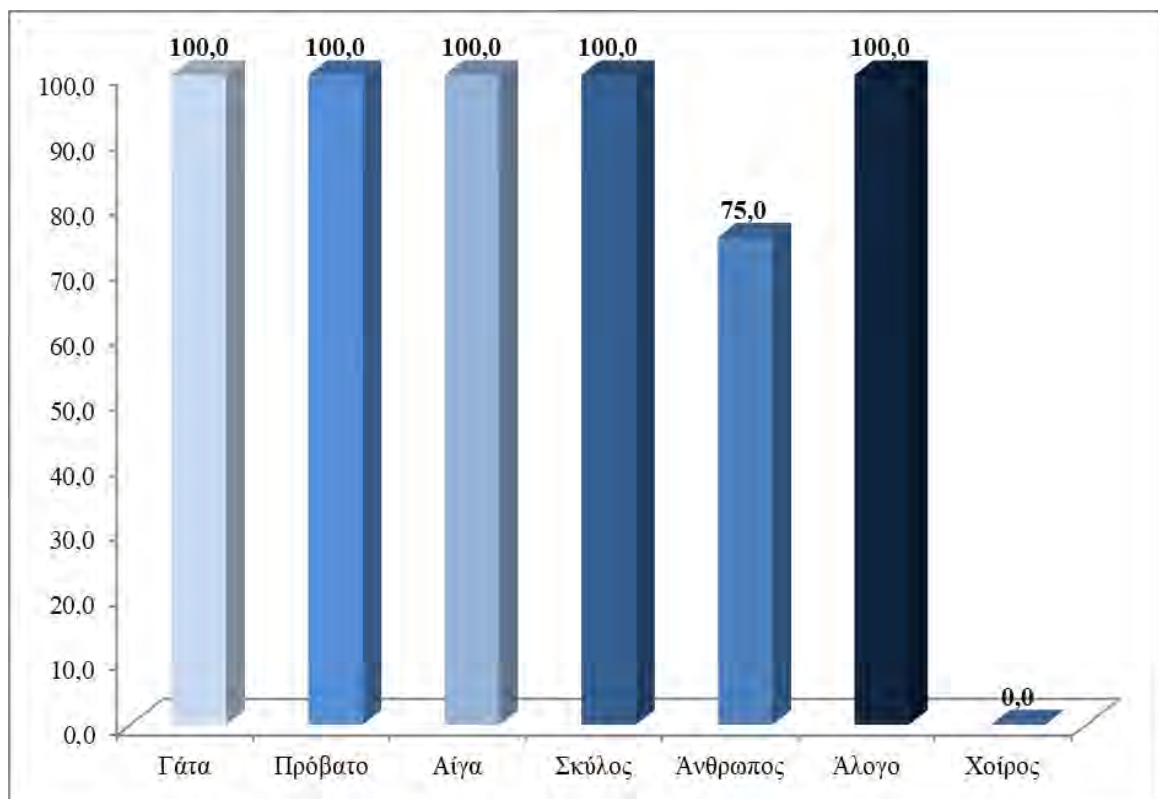
Διάγραμμα 3: Ποσοστό ευαισθησίας δειγμάτων στην κλωνομυκίνη



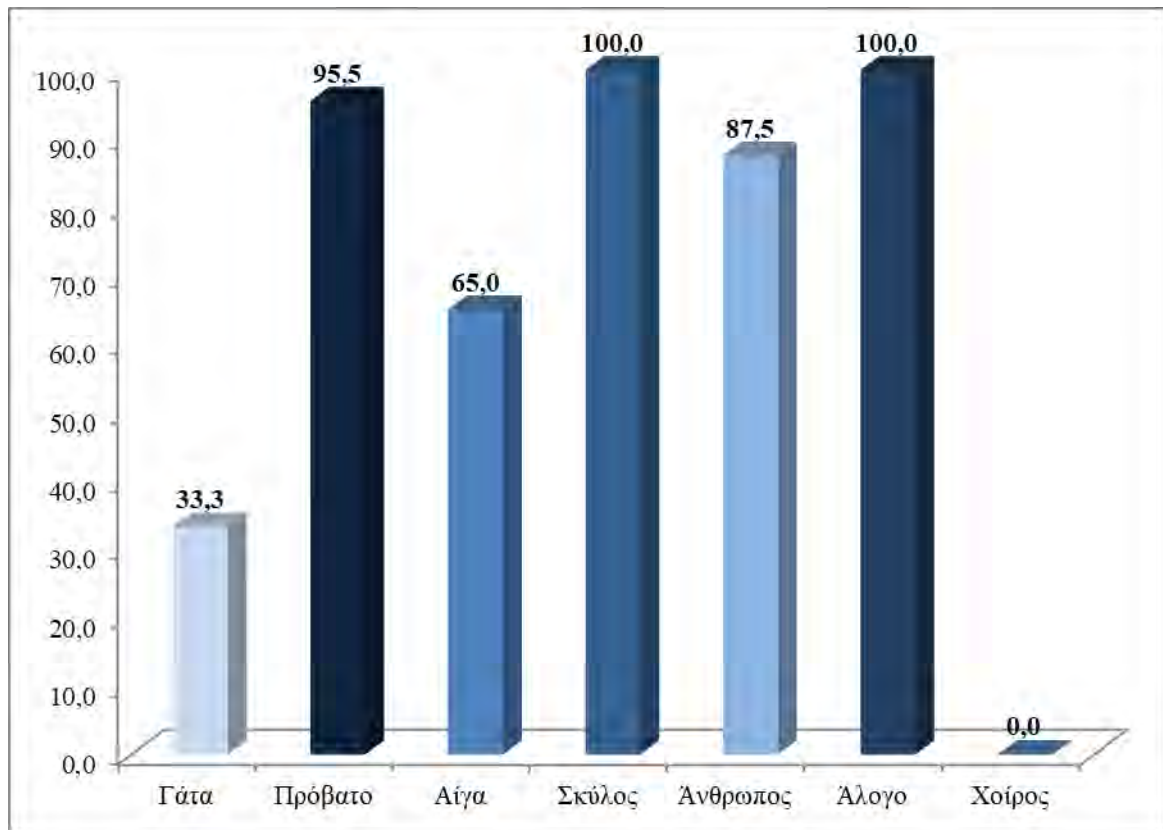
Διάγραμμα 4: Ποσοστό ευαισθησίας δειγμάτων στο φουσιδικό οξύ



Διάγραμμα 5: Ποσοστό ευαισθησίας δειγμάτων στην πενικιλίνη



Διάγραμμα 6: Ποσοστό ευαισθησίας δειγμάτων στην κεφοξιδίνη



Διάγραμμα 7: Ποσοστά ευαισθησίας δειγμάτων στην τετρακυκλίνη

Αντοχή στα αντιβιοτικά ανάλογα με την ταυτοποίηση των δειγμάτων

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η αντοχή του δείγματος με *Kocuria kristinae* στα διάφορα αντιβιοτικά (N=1).

Πίνακας 11: Αντοχή δείγματος με *Kocuria kristinae*

	Ευαισθησία	Ενδιάμεσο	Αντοχή
	N (%)	N (%)	N (%)
E (Ερυθρομυκίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CC (Κλονδαμυκίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FA (Φουσιδικό οξύ)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
P (Πενικιλίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
OX (Οξακυκλίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FOX (Κεφοξιτίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TE (Τετρακυκλίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
K (Καναμυκίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

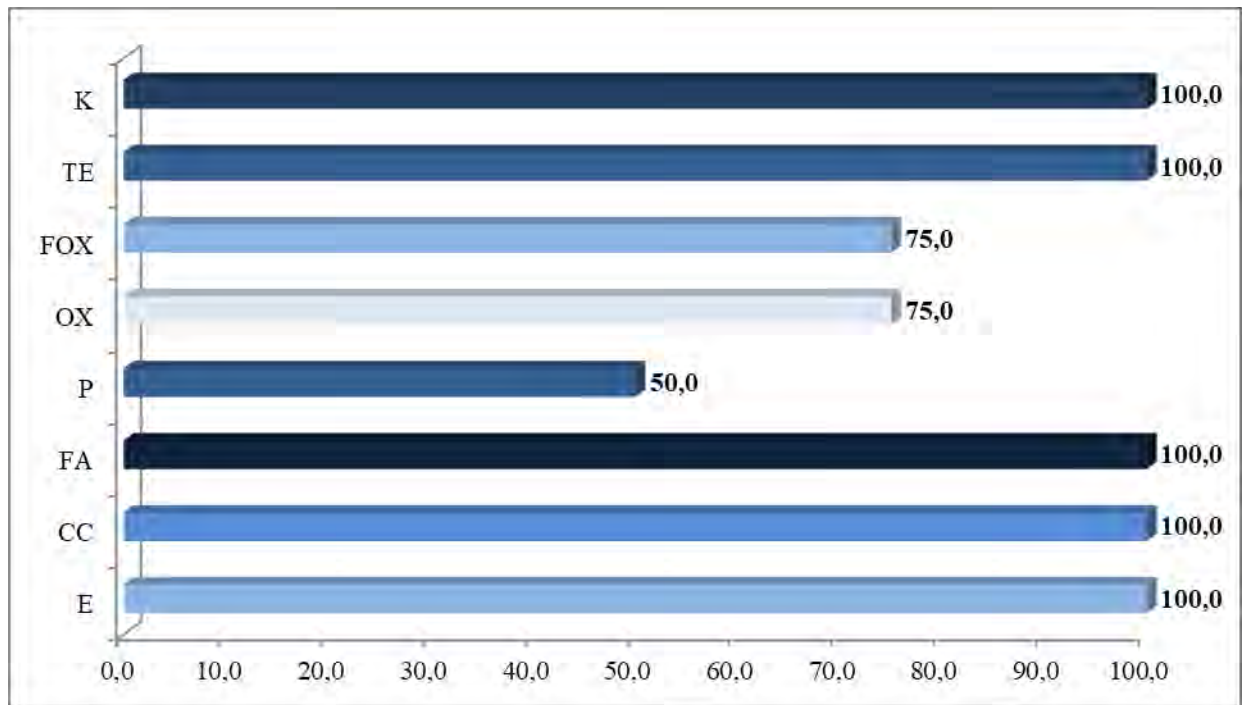
Το δείγμα ήταν ευαίσθητο σε όλα τα αντιβιοτικά. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η αντοχή των δειγμάτων με *S.aureus* στα διάφορα αντιβιοτικά (N=11).

Πίνακας 12: Αντοχή δείγματος με *S.aureus*

	Ευαισθησία	Ενδιάμεσο	Αντοχή
	N (%)	N (%)	N (%)
E (Ερυθρομυκίνη)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CC (Κλινδαμυκίνη)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FA (Φουσιδικό οξύ)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
P (Πενικιλίνη)	4 (50,0)	0 (0,0)	4 (50,0)
OX (Οξακυλλίνη)	6 (75,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
FOX (Κεφοξίτινη)	6 (75,0)	0 (0,0)	2 (25,0)
TE (Τετρακυκλίνη)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
K (Καναμυκίνη)	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Όλα τα δείγματα ήταν ευαίσθητα στην ερυθρομυκίνη (E), στην κλινδαμυκίνη (CC), το φουσιδικό οξύ (FA), την τετρακυκλίνη (TE) και την καναμυκίνη (K), ενώ τα μισά ήταν ανθεκτικά στην πενικιλίνη (P) και το 75% στην οξακυλλίνη (OX) και στην κεφοξίτινη (FOX).

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά ευαισθησίας των δειγμάτων με *S. aureus* στα διάφορα αντιβιοτικά (Διάγραμμα 8).



Διάγραμμα 8: Ποσοστό ευαισθησίας δείγματος με *S. aureus*¹¹

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η αντοχή του δείγματος με *S.epidermidis* στα διάφορα αντιβιοτικά (N=1) (Πίνακας 13).

¹¹P: Πενικιλίνη

FA: Φουσιδικό οξύ

CC: Κλνδαμυκίνη

TE: Τετρακυκλίνη

E: Ερυθρομυκίνη

OX: Οξακυλλίνη

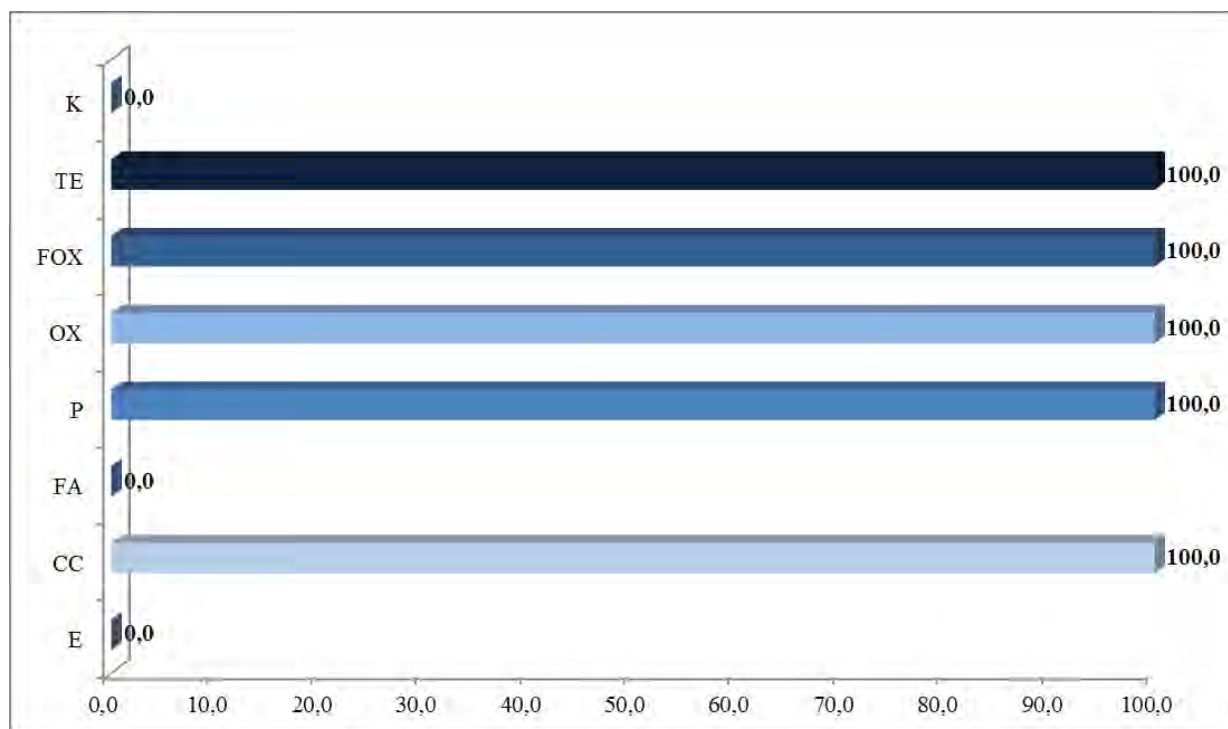
FOX: Κεφοξιτίνη

K: Καναμυκίνη

Πίνακας 13: Αντοχή δείγματος με *S.epidermidis*

	Ευαισθησία	Ενδιάμεσο	Αντοχή
	N (%)	N (%)	N (%)
E (Ερυθρομυκίνη)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
CC (Κλνδαμυκίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FA (Φουσιδικό οξύ)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
P (Πενικιλίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
OX (Οξακυλλίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FOX (Κεφοξιτίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TE (Τετρακυκλίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
K (Καναμυκίνη)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Το δείγμα ήταν ευαίσθητο στην κλνδαμυκίνη (CC), στην πενικιλίνη (P), στην οξακυλλίνη (OX), στην κεφοξιτίνη (FOX) και στην τετρακυκλίνη (TE). Ενδιάμεσο ήταν στην ερυθρομυκίνη (E) και στο φουσιδικό οξύ (FA), ενώ δεν εξετάστηκε η ευαισθησία του στην καναμυκίνη (K) (Διάγραμμα 9).



Διάγραμμα 9: Ποσοστά ευαισθησίας δείγματος με *S.epidermidis*¹²

¹² P: Πενικιλίνη

FA: Φουσιδικό οξύ

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η αντοχή των δειγμάτων με *S.lentus* στα διάφορα αντιβιοτικά (N=11).

Πίνακας 14: Αντοχή δείγματος με *S.lentus*

	Ευαισθησία	Ενδιάμεσο	Αντοχή
	N (%)	N (%)	N (%)
E (Ερυθρομυκίνη)	6 (60,0)	0 (0,0)	4 (40,0)
CC (Κλυνδαμυκίνη)	6 (66,7)	3 (33,3)	0 (0,0)
FA (Φουσιδικό οξύ)	9 (90,0)	1 (10)	0 (0,0)
P (Πενικιλίνη)	8 (80,0)	0 (0,0)	2 (20,0)
OX (Οξακυλλίνη)	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FOX (Κεφοξιτίνη)	10 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TE (Τετρακυκλίνη)	8 (80,0)	0 (0,0)	2 (20,0)
K (Καναμυκίνη)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Όλα τα δείγματα ήταν ευαίσθητα στην οξακυλλίνη (OX) και στην κεφοξιτίνη (FOX). Ακόμα το 60,0% των δειγμάτων ήταν ευαίσθητα στην ερυθρομυκίνη (E), το 66,7% στην κλυνδαμυκίνη (CC), το 90,0% στο φουσιδικό οξύ (FA), το 80,0% στην πενικιλίνη (P) και στην τετρακυκλίνη (TE). Κανένα από τα δείγματα δεν εξετάστηκε ως προς την ευαισθησία τους στην καναμυκίνη (K) (Διάγραμμα 10).

CC: Κλυνδαμυκίνη

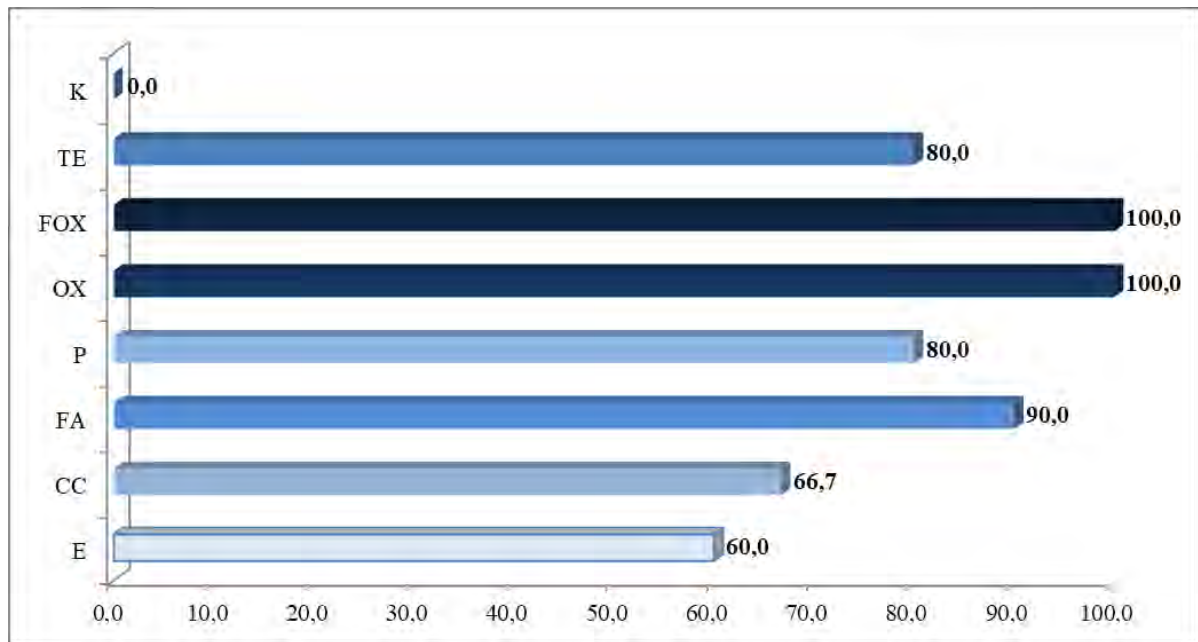
TE: Τετρακυκλίνη

E: Ερυθρομυκίνη

OX: Οξακυλλίνη

FOX: Κεφοξιτίνη

K: Καναμυκίνη



Διάγραμμα 10: Ποσοστά ευαισθησίας δείγματος με *S. lentus*¹³

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η αντοχή των δειγμάτων με *S. sciuri* στα διάφορα αντιβιοτικά (N=24) (Πίνακας 15).

Πίνακας 15: Αντοχή δείγματος με *S. sciuri*

	Ευαισθησία	Ενδιάμεσο	Αντοχή
	N (%)	N (%)	N (%)
E (Ερυθρομυκίνη)	21 (91,3)	1 (4,3)	1 (4,3)
CC (Κλνδαμυκίνη)	2 (9,1)	18 (81,8)	2 (9,1)
FA (Φουσιδικό οξύ)	0 (0,0)	21 (91,3)	2 (8,7)
P (Πενικιλίνη)	2 (8,7)	0 (0,0)	21 (91,3)

¹³P: Πενικιλίνη

FA: Φουσιδικό οξύ

CC: Κλνδαμυκίνη

TE: Τετρακυκλίνη

E: Ερυθρομυκίνη

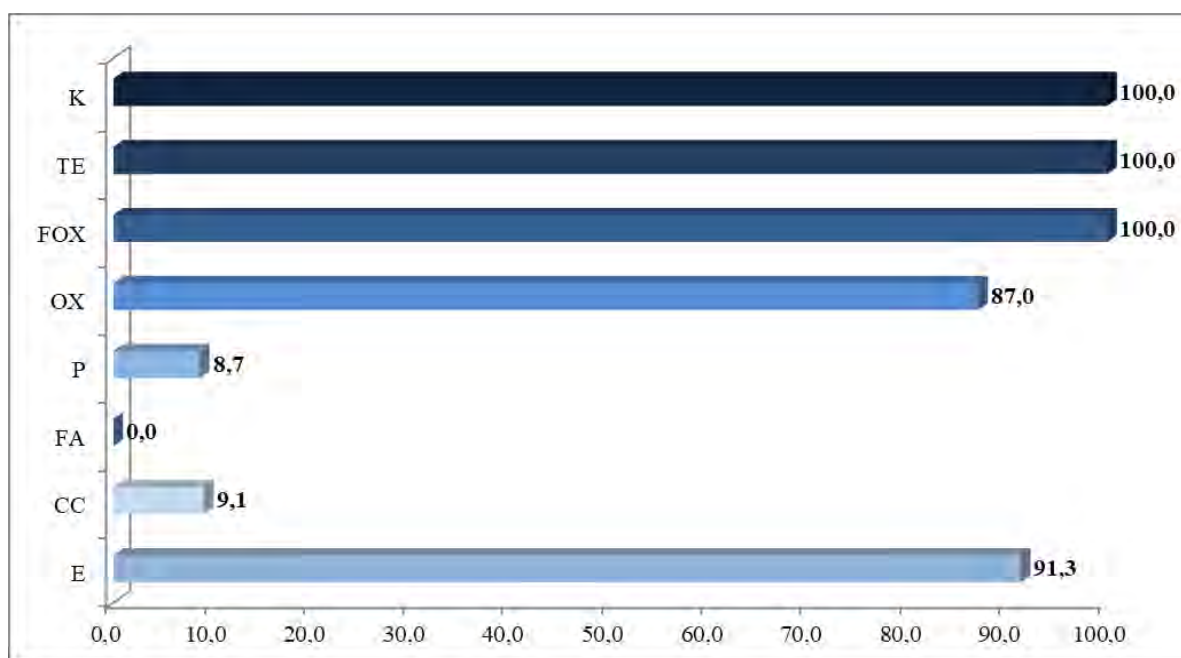
OX: Οξακυλλίνη

FOX: Κεφοξιτίνη

K: Καναμυκίνη

OX (Οξακυλλίνη)	20 (87,0)	0 (0,0)	3 (13)
FOX (Κεφοξιτίνη)	22 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TE (Τετρακυκλίνη)	23 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
K (Καναμυκίνη)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Όλα τα δείγματα που εξετάστηκαν ήταν ευαίσθητα στην κεφοξιτίνη (FOX) και στην τετρακυκλίνη (TE). Ακόμα το 91,3% των δειγμάτων ήταν ευαίσθητα στην ερυθρομυκίνη (E), το 9,1% στην κλνδαμυκίνη (CC), κανένα στο φουσιδικό οξύ (FA), το 8,7% στην πενικιλίνη (P) και το 87,0% στην οξακυλλίνη (OX). Μόνο 2 δείγματα εξετάστηκαν ως προς την ευαισθησία τους στην καναμυκίνη (K) και βρέθηκαν και τα δύο ευαίσθητα σε αυτήν (Διάγραμμα 11).



Διάγραμμα 11: Ποσοστό ευαισθησίας δείγματος με *S. sciuri*¹⁴

¹⁴P: Πενικιλίνη

FA: Φουσιδικό οξύ

CC: Κλνδαμυκίνη

TE: Τετρακυκλίνη

E: Ερυθρομυκίνη

OX: Οξακυλλίνη

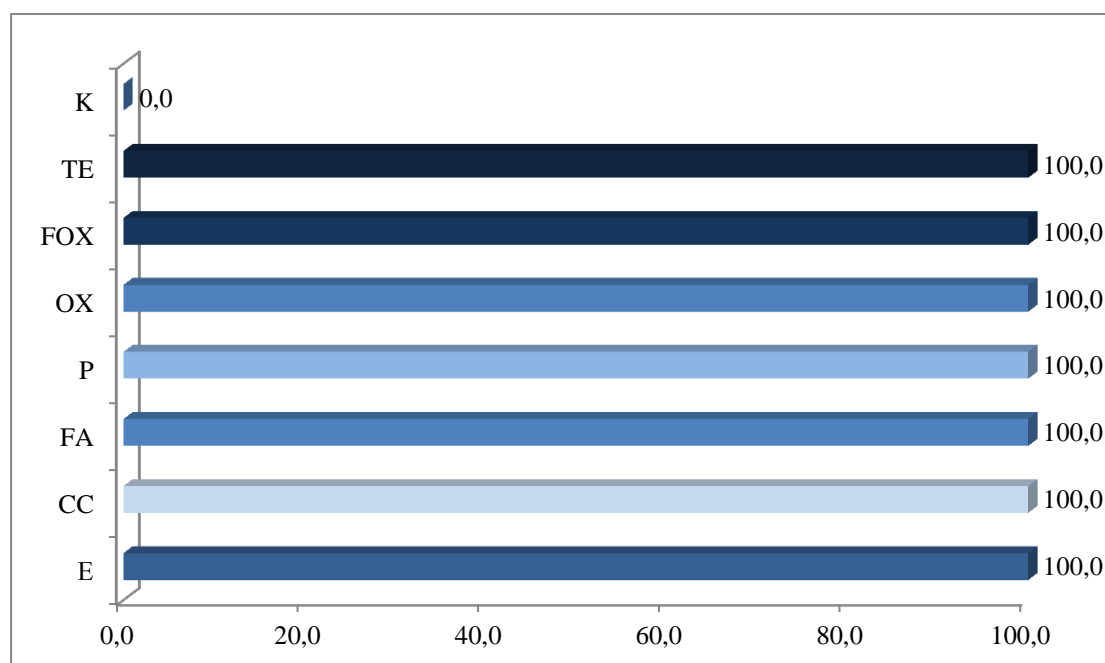
FOX: Κεφοξιτίνη

K: Καναμυκίνη

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η αντοχή του δείγματος με *S.simulans* στα διάφορα αντιβιοτικά (N=1). Το δείγμα ήταν ευαίσθητο σε όλα τα αντιβιοτικά εκτός από την καναμυκίνη (Κ), στην οποία δεν εξετάστηκε.

Πίνακας 16: Αντοχή δείγματος με *S.simulans*

	Ευαισθησία	Ενδιάμεσο	Αντοχή
	N (%)	N (%)	N (%)
E (Ερυθρομυκίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CC (Κλινδαμυκίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FA (Φουσιδικό οξύ)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
P (Πενικιλίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
OX (Οξακυλλίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FOX (Κεφοξιτίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TE (Τετρακυκλίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Κ (Καναμυκίνη)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)



Διάγραμμα 12: Ποσοστό ευαισθησίας δείγματος με *S.simulans*¹⁵

¹⁵ P: Πενικιλίνη

FA: Φουσιδικό οξύ

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η αντοχή των δειγμάτων με *S. xylosus* στα διάφορα αντιβιοτικά (N=5) (Πίνακας 17).

Όλα τα δείγματα που εξετάστηκαν ήταν ευαίσθητα στην κλυνδαμυκίνη (CC), στην πενικιλίνη (P), στην οξακυλλίνη (OX) και στην κεφοξιτίνη (FOX). Ακόμα, το 20,0% των δειγμάτων ήταν ευαίσθητα στο φουσιδικό οξύ (FA) και το 40,0% στην τετρακυκλίνη (TE). Μόνο 1 δείγμα εξετάστηκε ως προς την ευαισθησία του στην καναμυκίνη (K) και βρέθηκε ευαίσθητο σε αυτήν (Διάγραμμα 13).

Πίνακας 17: Αντοχή δείγματος με *S. xylosus*

	Ευαισθησία	Ενδιάμεσο	Αντοχή
	N (%)	N (%)	N (%)
E (Ερυθρομυκίνη)	4 (80,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
CC (Κλυνδαμυκίνη)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FA (Φουσιδικό οξύ)	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
P (Πενικιλίνη)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
OX (Οξακυλλίνη)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FOX (Κεφοξιτίνη)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TE (Τετρακυκλίνη)	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
K (Καναμυκίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

CC: Κλυνδαμυκίνη

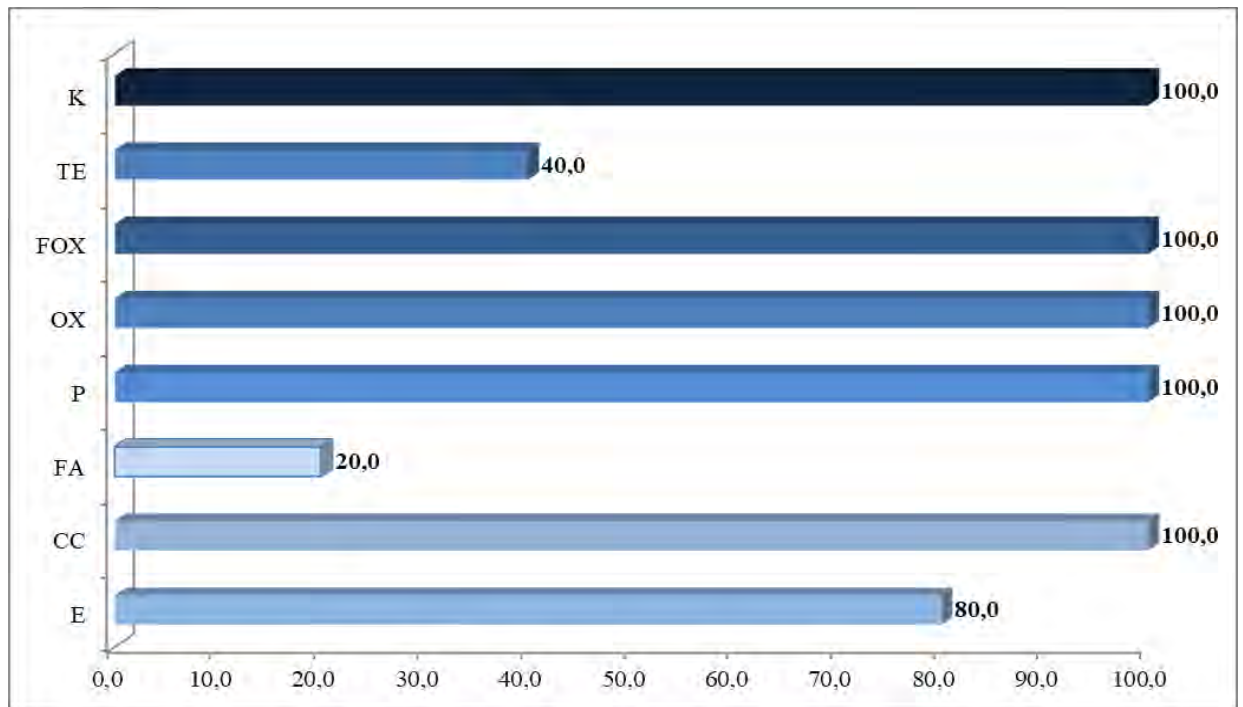
TE: Τετρακυκλίνη

E: Ερυθρομυκίνη

OX: Οξακυλλίνη

FOX: Κεφοξιτίνη

K: Καναμυκίνη



Διάγραμμα 13: Ποσοστό ευαισθησίας δείγματος με *S. xylosum*¹⁶

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η αντοχή των δειγμάτων με *S.intermedius* στα διάφορα αντιβιοτικά (N=3) (Πίνακας 18).

Πίνακας 18: Αντοχή δείγματος με *S.intermedius*

	Ευαισθησία	Ενδιάμεσο	Αντοχή
	N (%)	N (%)	N (%)
E (Ερυθρομυκίνη)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CC (Κλινδαμυκίνη)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

¹⁶P: Πενικιλίνη

FA: Φουσιδικό οξύ

CC: Κλινδαμυκίνη

TE: Τετρακυκλίνη

E: Ερυθρομυκίνη

OX: Οξακυκλίνη

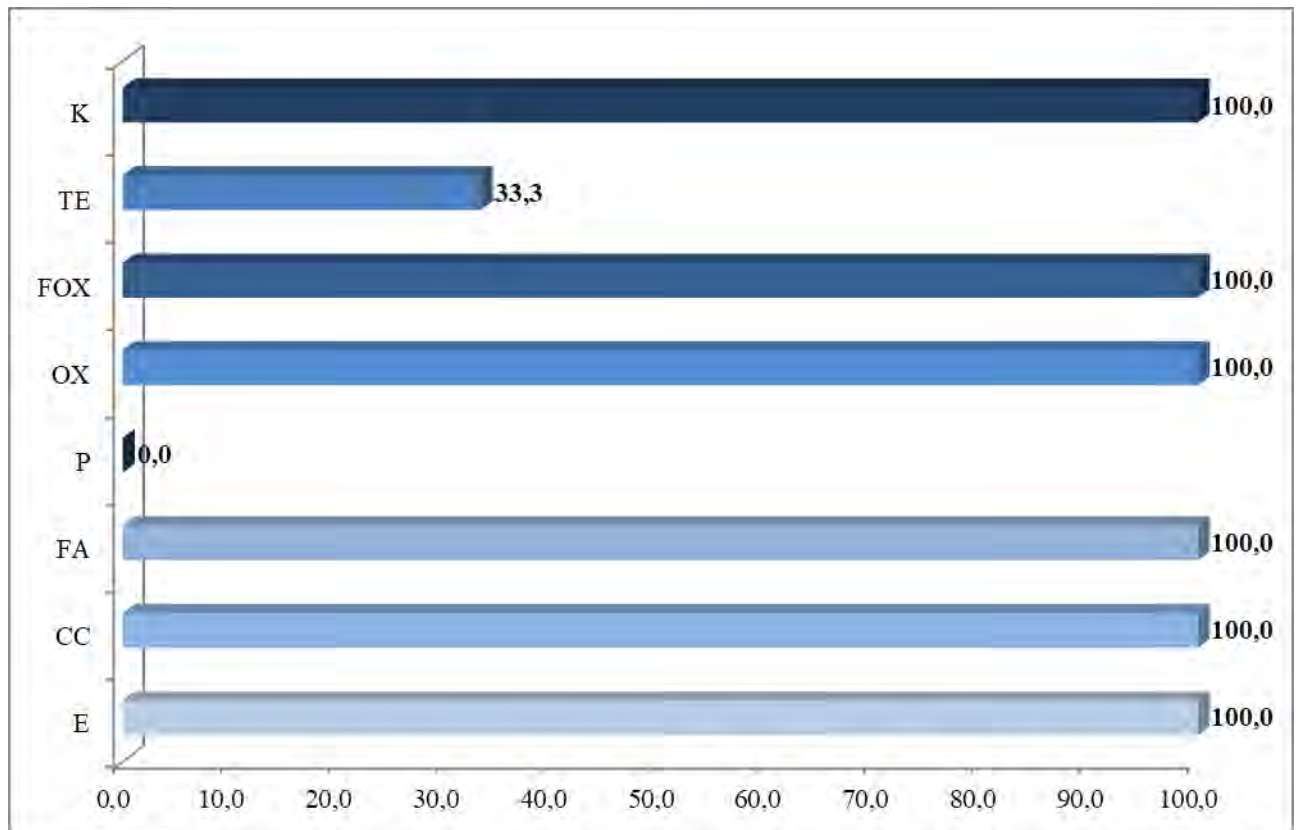
FOX: Κεφοξιτίνη

Κ: Καναμυκίνη

FA (Φουσιδικό οξύ)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
P (Πενικιλίνη)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
OX (Οξακυλλίνη)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
FOX (Κεφοξιτίνη)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TE (Τετρακυκλίνη)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)
K (Καναμυκίνη)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Όλα τα δείγματα που εξετάσθηκαν ήταν ευαίσθητα στην ερυθρομυκίνη (E), στην κλινδαμυκίνη (CC), στο φουσιδικό οξύ (FA), στην οξακυλλίνη (OX) και στην κεφοξιτίνη (FOX). Ακόμα, το 33,3% των δειγμάτων ήταν ευαίσθητα στην τετρακυκλίνη (TE) και όλα τα δείγματα ήταν ανθεκτικά στην πενικιλίνη (P). Μόνο 1 δείγμα εξετάστηκε ως προς την ευαισθησία του στην καναμυκίνη (K) και βρέθηκε ευαίσθητο σε αυτή (Διάγραμμα 14).

Τέλος, θα πρέπει να επισημανθεί ότι τα δείγματα με ταυτοποίηση *Aerococcus viridans*, CoNS και *S. gallinarum* δεν εξετάσθηκαν για την ευαισθησία τους στα διάφορα αντιβιοτικά.



Διάγραμμα 14: Ποσοστό εναισθησίας δείγματος με *S.intermedius*¹⁷

¹⁷P: Πενικιλίνη

FA: Φουσιδικό οξύ

CC: Κλινδαμυκίνη

TE: Τετρακυκλίνη

E: Ερυθρομυκίνη

OX: Οξακυλλίνη

FOX: Κεφοξιτίνη

K: Καναμυκίνη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το βακτήριο *S.aureus*, από την ανακάλυψή του έως και σήμερα, εξακολουθεί να παραμένει ένα από τα σημαντικότερα αίτια σοβαρών έως και θανατηφόρων λοιμώξεων τόσο στον άνθρωπο, όσο και σε άλλα είδη θηλαστικών, καθώς είναι ευρύτατα διαδεδομένο στη φύση. Στα πλαίσια αυτά και δεδομένου ότι ο *S.aureus* μπορεί να αποτελέσει ένα σοβαρό λοιμογόνο παράγοντα, πραγματοποιήθηκε η εργασία αυτή. Σκοπός της εργασίας, ήταν να διερευνηθεί ο επιπολασμός και ο αποικισμός του *S.aureus* στη ρινική κοιλότητα των οικόσιτων ζώων και όσων εμπλέκονται με τη φροντίδα τους. Στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές σχετικά με τον επιπολασμό του *S.aureus* στον άνθρωπο και ιδιαίτερα στη ρινική κοιλότητα επαγγελματιών υγείας, όπως ιατρικού και κτηνιατρικού προσωπικού, φοιτητών, επιστημών υγείας κλπ. Είναι γνωστό ότι οι ρινικές κοιλότητες αποτελούν μία σημαντική δεξαμενή μικροβίων ικανών να προκαλέσουν ενδογενή λοίμωξη.

Στη συγκεκριμένη εργασία, εξετάστηκαν 344 δείγματα. Τα περισσότερα δείγματα προέρχονταν από τον άνθρωπο (21,5%), την κατσικά (14%) και το πρόβατο (34%). Λίγο μικρότερο ήταν το ποσοστό θετικών δειγμάτων, που προήλθαν από το άλογο και το χοίρο (10,7%), ενώ το 9,5% και 6,4% προέρχονταν από τη γάτα και το σκύλο αντίστοιχα. Το 94,6% των δειγμάτων που μελετήθηκαν από άλογο βρέθηκαν θετικά σε κάποιο βακτήριο, καθώς και το 60,8% των δειγμάτων από άνθρωπο. Το 63,6% των δειγμάτων από γάτα, το 85,7% από αίγες, το 34,2% από πρόβατα, το 30,3% από σκύλο και το 27,0% από χοίρους βρέθηκαν θετικά στο σταφυλόκοκκο.

Το 57%, των δειγμάτων ήταν θετικά στο σταφυλόκοκκο. Το μεγαλύτερο ποσοστό καταγράφηκε στις αίγες (85,7%), τη γάτα (63,6%), τα πρόβατα (34,2%), το σκύλο (30,3%) και τους χοίρους (27%).

Από τα θετικά δείγματα που ταυτοποιήθηκαν, διαπιστώθηκε ότι 8 από τα 11 βακτήρια που αναγνωρίστηκαν, ανήκαν στο γένος *Staphylococcus*. Το συχνότερο στέλεχος που ταυτοποιήθηκε ήταν ο *S.sciuri* σε ποσοστό 12,2% και ακολουθούν τα *S.aureus* και *S. lentus* σε ποσοστό 5,6%.

Στον πίνακα 19 παρουσιάζονται οι λοιμώξεις που προκαλούνται στον άνθρωπο, κατά την προσβολή του από τα στελέχη *Staphylococcus* που απομονώθηκαν από τα δείγματα, εκτός του *S.aureus*.

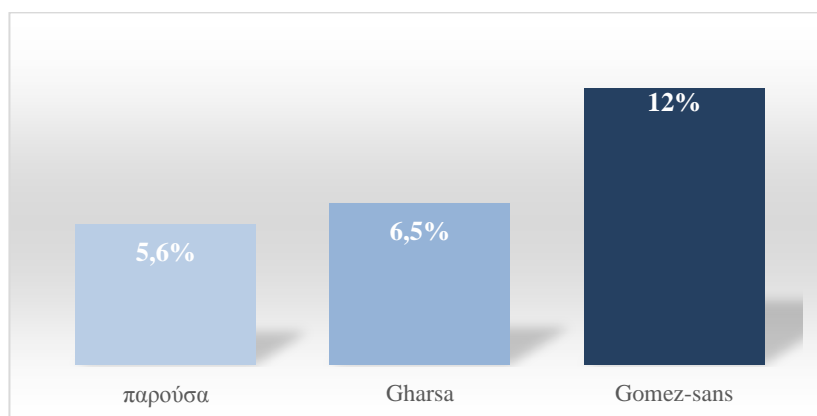
Πίνακας 19: Οι λοιμώξεις που εμφανίζονται στον άνθρωπο κατά την προσβολή του από διάφορα βακτήρια

Βακτήριο	Οργανισμοί από τους οποίους απομονώθηκαν βακτήρια στην έρευνά μας	Ασθένειες που μπορεί να προκληθούν στον άνθρωπο
<i>S.aureus</i>	Σκύλος, άνθρωπος, άλογο	Δερματικές λοιμώξεις (θυλακίτιδες, μολυσματικό κηρίο, μαστίτιδα, ερισίπελας), ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα, βακτηριαμία, λοιμώξεις του νευρικού συστήματος (μηνιγγίτιδα)
<i>S.intermedius</i>	Γάτα	Απόστημα
<i>S.lentus</i>	Κατσίκα, άνθρωπος, πρόβατο	Ενδοκαρδίτιδα, ενδοφθαλμίτιδα, μολύνσεις ουροποιητικού, λοιμώξεις τραύματος, σηπτικό σοκ
<i>S.sciuri</i>	Κατσίκα, άνθρωπος, πρόβατο	Ενδοκαρδίτιδα, ενδοφθαλμίτιδα, μολύνσεις ουροποιητικού, λοιμώξεις τραύματος, σηπτικό σοκ
<i>S.gallinarum</i>	Γάτα, κατσίκα, πρόβατο	Μολύνσεις σε τραύματα βακτηριαμία
<i>S.simulans</i>	Κατσίκα	Οστεοαρθρικές λοιμώξεις
<i>S.epidermidis</i>	Άνθρωπος	Νοσοκομειακές λοιμώξεις από τη χρήση ιατρικών οργάνων
<i>S.xylosus</i>	Κατσίκα, πρόβατο	Λοιμώξεις του ουροποιητικού

Τα στελέχη *S.sciuri* και *S.lentus* ανήκουν στην ομάδα *Staphylococcus sciuri* και προσβάλλουν κυρίως ζώα. Στελέχη του *S.intermedius* είναι παθογόνα κυρίως για σκύλους, ενώ η συχνότητα εμφάνισής τους στους ανθρώπους είναι άγνωστη, καθώς αρκετές φορές έχουν χαρακτηριστεί λανθασμένα ως στελέχη *S.aureus*. Το στέλεχος *S.gallinarum* προσβάλλει κυρίως πουλιά, ενώ περιστατικά μόλυνσης ανθρώπου από το συγκεκριμένο στέλεχος είναι πολύ σπάνια [286-293].

Σε κάθε είδος οργανισμού, ο αριθμός των δειγμάτων που εξετάστηκαν, καθώς και το ποσοστό των θετικών δειγμάτων σε κάθε βακτήριο, ήταν διαφορετικό. Όλα τα δείγματα που προήλθαν από σκύλο, βρέθηκαν θετικά σε κάποιο βακτήριο. Υψηλά ποσοστά προέκυψαν και για τα θετικά δείγματα από το άλογο και τον άνθρωπο. Παρόλο, δηλαδή, που από τα πρόβατα λήφθηκε το μεγαλύτερο ποσοστό των δειγμάτων (117/344), εντούτοις εμφάνισαν μικρότερο ποσοστό μολυσμένων δειγμάτων, σε σχέση με το άλογο (37/344), τον άνθρωπο (74/344) και τη γάτα (22/344).

Το ποσοστό δειγμάτων που βρέθηκε γενικά μολυσμένο από το βακτήριο *S.aureus*, στη συγκεκριμένη εργασία (5,6%) παρουσιάζει μεγάλη σύγκλιση με το αντίστοιχο ποσοστό από έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Τυνησία. Από τα 261 δείγματα που συλλέχθηκαν από τέσσερα είδη ζώων (34 δείγματα από γάτες, 110 από σκύλους, 52 από κατσίκια και 75 από βοοειδή), 17 συνολικά δείγματα, το 6,5% δηλαδή, έφερε το βακτήριο *S.aureus* [294]. Στη βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί και υψηλότερα ποσοστά θετικών δειγμάτων, όπως στην έρευνα της Gómez-Sanz και των συνεργατών της. Η έρευνα έγινε στην Ισπανία, με σκοπό να συσχετίσει την εμφάνιση του *S.aureus* σε ανθρώπους που έχουν κατοικίδιο ζώο. Κατά την περίοδο 2009-2011, συλλέχθηκαν από περιοχή της βόρειας Ισπανίας, 67 δείγματα από ανθρώπους που ήταν ιδιοκτήτες κατοικίδιου ζώου, 54 δείγματα από σκύλους και 12 δείγματα από γάτες. Τα στελέχη του *S.aureus* κατεγράφησαν στο 12% των δειγμάτων [295].



Διάγραμμα 15: Το ποσοστό θετικών δειγμάτων στο βακτήριο *S.aureus* που καταγράφηκε σε διάφορες έρευνες

Από την έρευνά μας, στελέχη του *S.aureus* βρέθηκαν στο 20% των δειγμάτων σκύλου, στο 17,8% των δειγμάτων του ανθρώπου και μόλις στο 2,9% των δειγμάτων

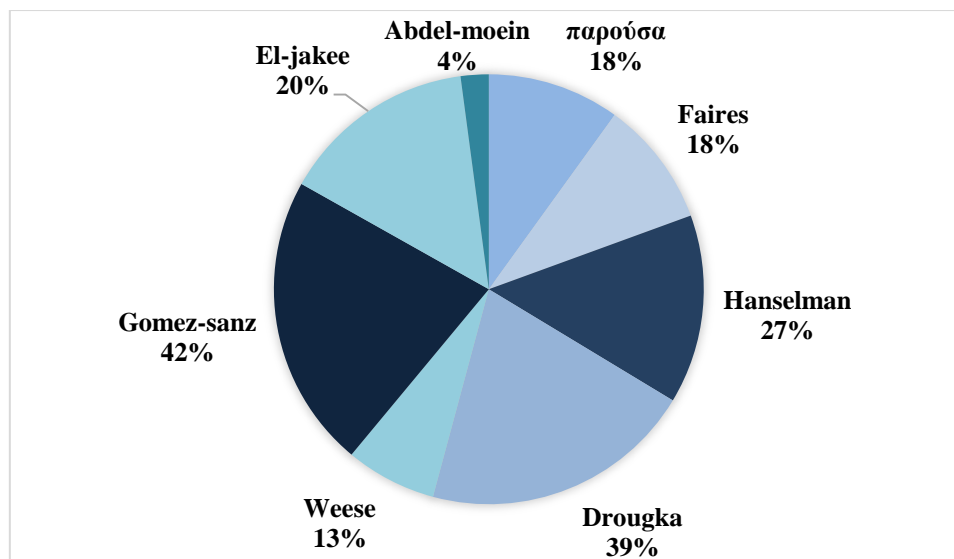
αλόγου. Τα αποτελέσματα της έρευνας παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες με άλλες έρευνες, που έχουν πραγματοποιηθεί σε διάφορες χώρες. Το 2009 πραγματοποιήθηκαν δύο παράλληλες έρευνες στο Οντάριο του Καναδά, με σκοπό να μελετήσουν τη συχνότητα εμφάνισης του *S.aureus* σε ανθρώπους με κατοικίδιο. Μελέτησαν δείγματα από σκύλους, γάτες και ανθρώπους. Από την έρευνα των Faïres και της ομάδας του, θετικά στο βακτήριο *S.aureus* βρέθηκαν το 18% των δειγμάτων από άνθρωπο, το 8,3% και το 10% των δειγμάτων που προήλθαν από σκύλο και γάτα αντίστοιχα. Στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του Hanselman, στελέχη του *S.aureus* βρέθηκαν θετικά στο 27% των ανθρώπινων δειγμάτων, στο 68% των δειγμάτων από σκύλους και στο 57% των δειγμάτων από γάτες που συλλέχθηκαν από τη ρινική κοιλότητα των ζώων. Εκτός από το *S.aureus* στα δείγματα από τη ρινική κοιλότητα του σκύλου και της γάτας, απομονώθηκαν επίσης στελέχη του *S.pseudointermedius*, σε ποσοστό 23% και 18% αντίστοιχα [296,297]. Ο Weese και οι συνεργάτες του μελέτησαν τη συχνότητα εμφάνισης του *S.aureus* σε ανθρώπους που εργάζονταν και φρόντιζαν άλογα. Συγκέντρωσαν συνολικά 972 δείγματα από άλογα και 107 δείγματα από ανθρώπους από το Οντάριο του Καναδά και την περιοχή της Νέας Υόρκης. Στελέχη του *S.aureus* βρέθηκαν στο 4,7% των δειγμάτων από άλογα και στο 13% των δειγμάτων από ανθρώπους [298]. Στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον El-Jakee και τους συνεργάτες του στην Αίγυπτο, μελετήθηκαν δείγματα από ανθρώπους και σκύλους. Στελέχη του *S.aureus* ταυτοποιήθηκαν στο 16% και 20% των δειγμάτων που προέρχονταν από το σκύλο και τον άνθρωπο, αντίστοιχα. Το 12% των δειγμάτων από το σκύλο και το 6% από τον άνθρωπο ήταν θετικά στο *S.intermedius*, ενώ το βακτήριο *S.hyicus* απομονώθηκε από το 2% των θετικών δειγμάτων ανθρώπου [299]. Στην ίδια περιοχή, ο Abdel-moel και οι συνεργάτες του παρουσίασαν μια έρευνα, που εξέτασε δείγματα, που προήλθαν από ανθρώπους, σκύλους και γάτες. Μόλις το 4,5% των δειγμάτων από σκύλους ήταν θετικά στο *S.aureus* και το 3,6% των δειγμάτων από ανθρώπους. Κανένα δείγμα που προήλθε από γάτες δε βρέθηκε θετικό [300]. Πριν από ένα χρόνο η Δρούγκα με τους συνεργάτες της, παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας έρευνας, που μελέτησε τη συχνότητα εμφάνισης στελεχών του *S.aureus* σε δείγματα που προήλθαν από σκύλο, γάτα ή άνθρωπο. Στελέχη του *S.aureus* απομονώθηκαν από το 37% των δειγμάτων των σκύλων, από το 30% των δειγμάτων που προέρχονταν από γάτες και από το 38,9% των ανθρώπινων δειγμάτων [301]. Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε από επιστημονική ομάδα της Γερμανίας και δημοσιεύτηκε το 2014, μελετούσε τη

συχνότητα παρουσίας του *S.aureus* σε ζώα, με τα οποία ο άνθρωπος έρχεται καθημερινά σε επαφή. Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν 1146 δείγματα από γάτες, 604 δείγματα από άλογα και 3479 δείγματα από σκύλους. Θετικό στο *S.aureus* βρέθηκε το 5,8% των δειγμάτων που προήλθαν από σκύλο, το 12,2% των δειγμάτων που προήλθαν από γάτα και το 22,8% των δειγμάτων αλόγου [302]. Από την έρευνα που έγινε στην Ισπανία, μολυσμένο από το βακτήριο *S.aureus* βρέθηκε το 41,8% των δειγμάτων που προέρχονταν από άνθρωπο, το 9,3% των δειγμάτων από σκύλο και το 25% των δειγμάτων από γάτα [295]. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα ποσοστά των δειγμάτων ανά οργανισμό που βρέθηκαν θετικά σε στελέχη του *S.aureus* για κάθε έρευνα.

Πίνακας 20: Τα ποσοστά μολυσμένων δειγμάτων ανά οργανισμό από το βακτήριο *S.aureus*

Έρευνα	Σκύλος	Άνθρωπος	Γάτα	Άλογο
Παρούσα έρευνα/Ελλάδα	20%	17,8%	0%	2,9%
Fairesetal/Καναδάς	8,3%	18%	10%	-
Hanselman BA et al/Καναδάς	68%	27%	57%	-
Drougka et al/Ελλάδα	37%	38,9%	30%	-
Weese et al/Καναδάς	-	13%	-	4,7%
Gómez-Sanz et al/Ισπανία	9,3%	41,8%	25%	-
El-Jakee et al /Αίγυπτος	16%	20%	-	-
Vinczeetal/ Γερμανία	5,8%	-	12,2%	22,2%

Abdel-moein et al/ Αίγυπτος	4,5%	3,6%	0%	-
--	------	------	----	---



Διάγραμμα 16: Τα ποσοστά μολυσμένων δειγμάτων από το βακτήριο *S.aureus* που προήλθαν από άνθρωπο

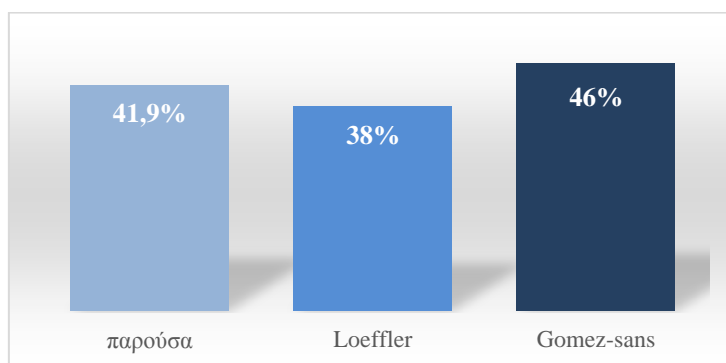
Όπως παρατηρούμε, στη βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί διάφορα ποσοστά θετικών δειγμάτων. Οι διαφορές που παρουσιάζονται από έρευνα σε έρευνα είναι αναμενόμενες και πιθανώς να οφείλονται, τόσο στο διαφορετικό αριθμό δειγμάτων, όσο και στη διαφορετική περιοχή και χρονική περίοδο, που πραγματοποιήθηκαν οι έρευνες. Το ποσοστό θετικών δειγμάτων από άνθρωπο, που βρέθηκε στην έρευνα μας, ταυτίζεται με το αντίστοιχο ποσοστό από την έρευνα του Faïres, ενώ παρουσιάζει μικρή απόκλιση από την έρευνα του Weese. Αντίστοιχα, το ποσοστό μολυσμένων δειγμάτων από σκύλο εμφανίζει μικρή απόκλιση από τις έρευνες των Δρούγκα και El-Jakee. Το ποσοστό δειγμάτων προερχόμενων από άλογο είναι πολύ κοντά με το αντίστοιχο ποσοστό από την έρευνα του Weese. Όπως στην έρευνα του Abdel-moein, έτσι και στη δική μας, κανένα δείγμα γάτας δε βρέθηκε μολυσμένο από το βακτήριο *S.aureus*.

Εκτός από την ταυτοποίηση των διαφόρων βακτηρίων, που πραγματοποιήθηκε στα δείγματα της παρούσας εργασίας, έγιναν πειράματα και για να διαπιστωθεί αν τα δείγματα ήταν θετικά στην καταλάση και στην πηκτάση. Όλα τα δείγματα ήταν θετικά στην καταλάση και το 47,1% ήταν θετικά και στην πηκτάση.

Υπήρξε σημαντική διαφορά, τόσο στα ποσοστά θετικότητας στην πηκτάση, όσο και στην ταυτοποίηση των δειγμάτων ανάλογα με την προέλευσή τους. Συγκεκριμένα, τα χαμηλότερα ποσοστά θετικότητας στην πηκτάση βρέθηκαν στα άλογα (22,9%) και τα υψηλότερα στις γάτες και στα πρόβατα (70,0% και 67,5% αντίστοιχα). Το 41,9%, 44,4% και 59,5% των θετικών δειγμάτων που προήλθαν από άνθρωπο, σκύλο, αίγα, αντίστοιχα, ήταν θετικά στην πηκτάση (Διάγραμμα 2). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και από δύο ακόμα έρευνες, που πραγματοποιήθηκαν σε Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο. Το ποσοστό των θετικών δειγμάτων στην πηκτάση, που προήλθαν από άνθρωπο, κυμαίνεται στο 40% περίπου. Το ποσοστό θετικών δειγμάτων στην πηκτάση, που απομονώθηκαν από κάποιο ζώο, άγγιξε το ποσοστό του 33-41%. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 21 [303, 295].

Πίνακας 21: Τα ποσοστά των θετικών δειγμάτων στην πηκτάση ανά οργανισμό

	Σκύλος	Άνθρωπος	Γάτα
Παρούσα έρευνα/Ελλάδα	44,4%	41,9%	70%
Loeffler et al/Hv. Βασίλειο	38%	38%	41%
Gómez-Sanz et al/Ισπανία	33%	46%	33%



Διάγραμμα 17: Τα ποσοστά θετικών δειγμάτων πηκτάσης που προέρχονται από άνθρωπο και έχουν καταγραφεί σε διάφορες έρευνες

Μελετώντας τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών για τη συχνότητα ανίχνευσης της πηκτάσης, παρατηρούμε ότι παρουσιάζουν μεγάλη σύγκλιση. Και στις τρεις έρευνες το ποσοστό δειγμάτων που προέρχονταν από τον άνθρωπο και

ήταν θετικά στην πηκτάση κυμαίνεται στο 41-46%, ενώ μικρή απόκλιση παρουσίαζε το ποσοστό των δειγμάτων από τους σκύλους. Μεγαλύτερη απόκλιση, της τάξεως του 30%, εμφάνισαν τα αποτελέσματα για τα δείγματα από γάτες.

Όσον αφορά στην ευαισθησία των διαφόρων δειγμάτων στα αντιβιοτικά, τα ποσοστά, που καταγράφηκαν ήταν αρκετά υψηλά (20-100%). Το μεγαλύτερο ποσοστό ευαισθησίας παρουσιάστηκε έναντι της καναμυκίνης, καθώς όλα τα δείγματα που εξετάστηκαν, ως προς την ευαισθησία τους στην καναμυκίνη βρέθηκαν ευαίσθητα. Αντίστοιχα, το 96,4% και το 91,2% των δειγμάτων που εξετάστηκαν ως προς την ευαισθησία τους στην κεφοξιτίνη και την οξακυλλίνη, βρέθηκαν ευαίσθητα στο αντίστοιχο αντιβιοτικό. Το υψηλότερο ποσοστό αντοχής σημειώθηκε στην πενικιλίνη, την κλινδαμυκίνη και το φουσιδικό οξύ, όπου το 100% των δειγμάτων που εξετάστηκαν, βρέθηκαν να είναι ανθεκτικά σε αυτήν. Συγκρίνοντας την ευαισθησία των βακτηρίων έναντι των διαφόρων αντιβιοτικών, λαμβάνοντας υπόψη την προέλευση του δείγματος, παρατηρείται σημαντική διαφορά στα ποσοστά ευαισθησίας στην κλινδαμυκίνη (CC), στο φουσιδικό οξύ (FA), στην πενικιλίνη (P) και στην τετρακυκλίνη (TE). Συγκεκριμένα, στα πρόβατα το ποσοστό ευαισθησίας στην κλινδαμυκίνη ήταν το χαμηλότερο που σημειώθηκε, ενώ τα υψηλότερα σημειώθηκαν στις γάτες, τους σκύλους και στα άλογα. Ομοίως, στα πρόβατα το ποσοστό ευαισθησίας στο φουσιδικό οξύ (FA) ήταν το χαμηλότερο που σημειώθηκε, ενώ τα υψηλότερα σημειώθηκαν στις γάτες, στους σκύλους και στα άλογα. Οι αίγες και τα άλογα ήταν περισσότερο ευαίσθητα στην πενικιλίνη οι χοίροι λιγότερο ευαίσθητοι στην κεφοξιτίνη και στην τετρακυκλίνη.

Τα διάφορα είδη βακτηρίων που ταυτοποιήθηκαν εμφάνισαν διαφορετικά ποσοστά ευαισθησίας. Το *S.epidermidis* ήταν ευαίσθητο στην κλινδαμυκίνη (CC), στην πενικιλίνη (P), στην οξακυλλίνη (OX), στην κεφοξιτίνη (FOX) και στην τετρακυκλίνη (TE), ενώ ενδιάμεσο ήταν στην ερυθρομυκίνη (E) και στο φουσιδικό οξύ (FA). Όλα τα δείγματα του βακτηρίου *S.lentus* ήταν ευαίσθητα στην οξακυλλίνη (OX) και στην κεφοξιτίνη (FOX). Ακόμα, το 60% των δειγμάτων ήταν ευαίσθητα στην ερυθρομυκίνη, το 66,7% στην κλινδαμυκίνη, το 90% στο φουσιδικό οξύ, το 80% στην πενικιλίνη και στην τετρακυκλίνη. Κανένα από τα δείγματα δεν εξετάστηκε ως προς την ευαισθησία τους στην καναμυκίνη. Όλα τα στελέχη του *S.aureus* που απομονώθηκαν από τα δείγματα ήταν ευαίσθητα στην ερυθρομυκίνη, στην κλινδαμυκίνη, στο φουσιδικό οξύ, στην τετρακυκλίνη και στην καναμυκίνη. Τα μισά ήταν ανθεκτικά στην πενικιλίνη και το 75% στην οξακυλλίνη και στην

κεφοξιτίνη. Τα στελέχη του βακτηρίου *S. sciuri*, που βρέθηκαν στα δείγματα ήταν ευαίσθητα στην κεφοξιτίνη (FOX) και στην τετρακυκλίνη (TE). Το 91,3% των δειγμάτων ήταν ευαίσθητα στην ερυθρομυκίνη, το 87,0% στην οξακυλλίνη και μόλις το 9,1% και 8,7% στην κλυνδαμυκίνη και στην πενικιλίνη αντίστοιχα. Κανένα δείγμα δε βρέθηκε ευαίσθητο στο φουσιδικό οξύ. Μόνο 2 δείγματα εξετάστηκαν ως προς την ευαισθησία τους στην καναμυκίνη και βρέθηκαν και τα δύο ευαίσθητα σε αυτή. Το δείγμα που περιείχε το βακτήριο *S. simulans* ήταν ευαίσθητο σε όλα τα αντιβιοτικά, εκτός από την καναμυκίνη, στην οποία δεν εξετάστηκε. Όλα τα δείγματα από τα οποία απομονώθηκαν στελέχη του *S. xylosus* και εξετάστηκαν ήταν ευαίσθητα στην πενικιλίνη, την κλυδαμυκίνη, την οξακυλλίνη και την κεφοξιτίνη. Το 20,0% των δειγμάτων ήταν ευαίσθητα στο φουσιδικό οξύ και το 40,0% στην τετρακυκλίνη. Μόνο ένα δείγμα εξετάστηκε ως προς την ευαισθησία του στην καναμυκίνη και βρέθηκε ευαίσθητο σε αυτήν. Τα στελέχη του *S. intermedius* βρέθηκαν ευαίσθητα στην ερυθρομυκίνη, την κλυδαμυκίνη, την οξακυλλίνη, το φουσιδικό οξύ και την κεφοξιτίνη. Επιπλέον, το 33,3% των δειγμάτων ήταν ευαίσθητα στην τετρακυκλίνη και όλα τα δείγματα ήταν ανθεκτικά στην πενικιλίνη.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα αντιβιοτικά έναντι των οποίων τα διάφορα στελέχη *Staphylococcus* παρουσίασαν ανθεκτικότητα και ευαισθησία σε διάφορες έρευνες.

Πίνακας 21: Η ευαισθησία και η ανθεκτικότητα των βακτηρίων του γένους *Staphylococcus* σε διάφορα αντιβιοτικά

	Ανθεκτικότητα	Ευαισθησία
Abdelmoel Αίγυπτος	Πενικιλίνη Ερυθρομυκίνη Αμφικυλλίνη Οξακυλλίνη	Τετρακυκλίνη Κιπροφλοκαξίνη Γενταμυκίνη
El-Jakee Αίγυπτος	Οξυτετρακυκλίνη Ενροφλαξίνη	Κεφοπεραζόνη Κεφοξιτίνη
Loeffler Ην Βασίλειο	Μεθικιλίνη Κεφοξιτίνη Σιπροφλοξακίνη Αμφικυλλίνη	
Drougka Ελλάδα	Τετρακυκλίνη Ερυθρομυκίνη Καναμυκίνη Κλυδαμυκίνη Φουσιδικό οξύ Γενταμυκίνη	
Tiwari Ινδία	Πενικιλίνη Μεθικιλίνη Αμφικυλλίνη Αμοξικυλλίνη	Γκατιφλοξασίνη Τετρακυκλίνη Ερυθρομυκίνη Μεθικιλίνη

Gómez-Sanz Ισπανία	Ερυθρομυκίνη Πενικιλίνη Κλινδαμυκίνη Τετρακυκλίνη Στρεπτομυκίνη	
---	---	--

Όσον αναφορά στην ανθεκτικότητα και στην ευαισθησία των βακτηρίων στα αντιβιοτικά, τα δεδομένα είναι αρκετά, καθώς σε κάθε έρευνα οι ερευνητικές ομάδες χρησιμοποιούσαν διαφορετικές ενώσεις. Σε γενικές γραμμές, ο *S.aureus* παρουσίασε υψηλά ποσοστά ανθεκτικότητας και ευαισθησίας στα περισσότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν. Σε έρευνες που εξετάστηκε η ανθεκτικότητα των στελεχών του *S.aureus* έναντι της πενικιλίνης, τα αποτελέσματα παρουσίασαν ταύτιση. Όλα τα στελέχη εμφανίστηκαν ανθεκτικά στην πενικιλίνη, γεγονός, το οποίο δεν παρουσίασε ιδιαίτερη έκπληξη, καθώς θεωρούνταν αναμενόμενο από τους ερευνητές. Σε αρκετά μεγάλα ποσοστά, παρουσιάστηκε αντοχή έναντι και άλλων αντιβιοτικών, όπως της οξυτετρακυκλίνης, της ενροφλοξασίνης, της μεθικιλίνης, της ερυθρομυκίνης, της αμφικιλίνης, της αμοξικιλίνης και της κλινδαμυκίνης. Τα αντιβιοτικά, στα οποία ο *S.aureus* παρουσίασε μεγαλύτερη ευαισθησία, όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών, ήταν η τετρακυκλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η κεφοπεραζόνη και η κεφοξιτίνη. Προφανώς, στη λίστα των αντιβιοτικών, μπορούν να προστεθούν και άλλες ενώσεις, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα περισσότερων ερευνών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο *S.aureus* αποτελεί ένα από τα πιο συχνά απαντώμενα βακτήρια σε ανθρώπους και ζώα. Συνεχώς πραγματοποιούνται καινούργιες έρευνες, που ως στόχο έχουν την καλύτερη και πιο άμεση αντιμετώπιση των επιπτώσεών του στην υγεία των οργανισμών. Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν αρκετές έρευνες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με σκοπό να εξετάσουν και να διεξάγουν συμπεράσματα για τη συχνότητα εμφάνισης του *S.aureus* στον άνθρωπο και σε διάφορα είδη ζώων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η εμφάνιση του βακτηρίου σε ζώα, με τα οποία ο άνθρωπος έρχεται σε καθημερινή επαφή μαζί τους, όπως είναι τα κατοικίδια ή τα ζώα σε φάρμες.

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας διεξάγονται τα εξής συμπεράσματα:

- Τα περισσότερα δείγματα που συλλέχθηκαν, βρέθηκαν θετικά σε κάποιο είδος βακτηρίου. Για παράδειγμα, ο σκύλος, βρέθηκε θετικός στο *S. aureus* (20/100), όπως και ο άνθρωπος. Παρόλο δηλαδή που από τα πρόβατα λήφθηκε το μεγαλύτερο ποσοστό των δειγμάτων (117/344), εντούτοις εμφάνισαν μικρότερο ποσοστό μολυσμένων δειγμάτων, σε σχέση με το άλογο (37/344), τον άνθρωπο (74/344) και τη γάτα (22/344)
- Ο *S.aureus* ταυτοποιήθηκε σε χαμηλό ποσοστό σε δείγματα που συλλέχθηκαν από ζώα στην περιοχή της Θεσσαλίας. Το βακτήριο που απομονώθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό ήταν ο *S. sciuri*
- Τα στελέχη του *S.aureus* ταυτοποιήθηκαν μόνο σε δείγματα που προήλθαν από τον σκύλο, τον άνθρωπο και το άλογο
- Όλα τα θετικά δείγματα ήταν θετικά στην καταλάση, ενώ τα μισά περίπου ήταν θετικά στην πηκτάση. Τα περισσότερα θετικά δείγματα πηκτάσης προήλθαν από τη γάτα και την κατσίκα
- Τα μεγαλύτερα ποσοστά ευαισθησίας καταγράφηκαν έναντι της καναμυκίνης και της κεφοξιτίνης, ενώ το μικρότερο ποσοστό, έναντι της πενικιλίνης
- Τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής καταγράφηκαν έναντι της πενικιλίνης
- Τα στελέχη του *S.aureus* εμφάνισαν ευαισθησία έναντι των περισσότερων αντιβιοτικών, ενώ εμφάνισαν αντοχή έναντι της οξακυλλίνης, της κεφοξιτίνης και της πενικιλίνης

BIBΛIOΓPAΦIA

- [1] **Loir Y, Baron F, Gautier M.** “Staphylococcus aureus and food poisoning”, *Genetics and Molecular Research*.2003;2(1): 63–76
- [2] **Kadariya J, Smith T. C, Thapaliya D.** “Staphylococcus aureus and staphylococcal food-borne disease: an ongoing challenge in public health”, *Biomed Res Int*. 2014:9.
- [3] **Mead P. S, Slutsker L, Dietz V, McCaig L. F, Bresee J. S, Shapiro C, Griffin P. M, and Tauxe R. V.,** “Food-related illness and death in the United States”, *Emerg Infect Dis*. 1999: 5(5):607-625.
- [4] **Scallan E, Hoekstra R.M, Angulo F.J, Tauxe R.V, Widdowson M.A, Roy S.L, Jones J.L, and Griffin P.M.** “Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens”, *Emerg Infect Dis*. 2011: 17(1):7-15. doi: 10.3201/eid1701.P11101.
- [5] **WHO.** “WHO estimates of the global burden of foodborne diseases”. Available from:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200046/1/WHO_FOS_15.02_en_g.pdf?ua=1 [Accessed: 15th June 2017].
- [6] **Harris L.G, Foster S.J and Richards R.G.** “An introduction to Staphylococcus aureus, and techniques for identifying and quantifying S. aureus adhesins in relation to adhesion to biomaterials: review”, *Eur Cell Mater*. 2002: 31 (4):39-60.
- [7] **Prax M, Lee C.Y and Bertram R.** “An update on the molecular genetics toolbox for staphylococci”, *Microbiology*. 2013;159(3):421-435. doi: 10.1099/mic.0.061705-0.
- [8] **Adams M.R and Moss M.O.** “Bacterial agents of foodborne illness—Staphylococcus aureus”, *Food Microbiology*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2008.
- [9] **Stackebrandt E, Koch C, Gvozdiak O and Schumann P.** “Taxonomic dissection of the genus Micrococcus: Kocuria gen. nov., Nesterenkonia gen. nov., Kytococcus gen. nov., Dermacoccus gen. nov., and Micrococcus Cohn 1872 gen. emend”. *Int J Syst Bacteriol*. 1995;45(4):682-92.

- [10] **Foster T.** Medical Microbiology, 4th edition, Chapter 12: staphylococcus, Univ. of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
- [11] **Miljkovic-Selimovic et al.** “Staphylococcus aureus: immunopathogenesis and human immunity. *Acta facultatis medicae Naissensis*. 2015;32(4): 243-257.
- [12] **Rosenbach F.J.** “Micro-organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen”. J.F. Bergmann, Wiesbaden, Germany, 1884.
- [13] **Elek S.D.** “Staphylococcus pyogenes and its relation to disease”. Edinburgh E&S. Livingstone; 1959. <https://doi.org/10.1097/00000441-195910000-00017>.
- [14] **Kadariya J, Smith T.C, and Thapaliya D.** “Staphylococcus aureus and staphylococcal food-borne disease: an ongoing challenge in public health”. *BioMed research international*. 2014;2014.
- [15] **Chaibenjwong P, and Foster S.J.** “Desiccation tolerance in Staphylococcus aureus”. *Arch Microbiol*. 2011;193(2):125–35.
- [16] **Cabeen M.T and Jacobs-Wagner C.** “Bacterial cell shape”. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(8):601–10.
- [17] **Giesbrecht P, Wecke J and Reinicke B.** “On the morphogenesis of the cell wall of staphylococci”. *Int Rev Cytol*. 1976;44:225–318.
- [18] **Kenneth J.R, and Ray C.G.** Sherris Medical Microbiology, Sixth edition.
- [19] **Varki A, et al.** Eubacteria and Archaea, Essentials of Glycobiology. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2009.
- [20] **Wiley N.W, and Schneewind O.** “Surface Proteins of Gram-Positive Bacteria and Mechanisms of Their Targeting to the Cell Wall Envelope”. *Microbiology and molecular biology reviews*. 1999;63(1): 174-229.
- [21] **Xia G, Kohler T, and Peschel A.** “The wall teichoic acid and lipoteichoic acid polymers of Staphylococcus aureus”. *Int J Med Microbiol*. 2010;300(2-3):148–54.
- [22] **Weidenmaier C, and Peschel A.** “Teichoic acids and related cell-wall glycopolymers in Gram-positive physiology and host interactions”. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(4):276–87.
- [23] **Kohler T, et al.** “Teichoic acids, lipoteichoic acids and related cell wall glycopolymers of Gram-positive bacteria”. In: Moran A, Holst O,

- Brennan P, von Itzstein M, editors. *Microbial Glycobiology*. San Diego: Elsevier; 2009:pp. 75–91.
- [24] **Brown S, et al.** “Wall Teichoic Acids of Gram-Positive Bacteria”. *Annu Rev Microbiol*. 2014:67.
- [25] **Neuhaus F.C, and Baddiley J.** “A continuum of anionic charge: structures and functions of D-alanyl-teichoic acids in gram-positive bacteria”. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003;67(4):686–723.
- [26] **Brown S, Zhang Y.H, and Walker S.** “A revised pathway proposed for *Staphylococcus aureus* wall teichoic acid biosynthesis based on in vitro reconstitution of the intracellular steps”. *Chem Biol*. 2008;15(1):12–21.
- [27] **Swoboda J.G et al.** “Wall Teichoic Acid Function, Biosynthesis, and Inhibition”. *Chem biochem*. 2010;11(1), 35–45.
- [28] **Gorwitz R.J, Kruszon-Moran D, McAllister S.K, McQuillan G, McDougal L.K, Fosheim G.E, et al.** “Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004”. *J Infect Dis*. 2008;197(9):1226–34.
- [29] **Tong S.Y, Davis J.S, Eichenberger E, Holland T.L and Fowler V.G.** “*Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management”. *Clin Microbiol Rev*. 2015 :28(3):603–61.
- [30] **Laupland K.B, Lyytikäinen O, Søgaard M, Kennedy K.J, Knudsen J.D, Ostergaard C, et al.** “International Bacteremia Surveillance Collaborative. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study”. *Clin Microbiol Infect*. 2013 :19(5):465–71./
- [31] **Frimodt-Møller N, Espersen F, Skinhøj P, and Rosdahl V.T.** “Epidemiology of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1957 to 1990”. *Clin Microbiol Infect*. 1997 :3(3):297–305.
- [32] **Kobayashi S.D, Malachowa N, and DeLeo F.R.** “Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* abscesses”. *Am J Pathol*. 2015 :185(6):1518–27.
- [33] **de Kraker M.E, Jarlier V, Monen J.C, Heuer O.E, van de Sande N, and Grundmann H.** “The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System”. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):860–8.

- [34] **Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, and Limmathurotsakul D.** “Epidemiology, microbiology and mortality associated with community-acquired bacteremia in northeast Thailand: a multicenter surveillance study”. *PLoS One*. 2013;8(1):e54714.
- [35] **Berkley J.A, Lowe B.S, Mwangi I, Williams T, Bauni E, Mwarumba S, et al.** “Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya”. *N Engl J Med*. 2005 :352(1):39–47.
- [36] **Groome M.J, Albrich W.C, Wadula J, Khoosal M, and Madhi S.A.** “Community-onset Staphylococcus aureus bacteraemia in hospitalised African children: high incidence in HIV-infected children and high prevalence of multidrug resistance”. *Paediatr Int Child Health*. 2012;32(3):140–6.
- [37] **Sigaúque B, Roca A, Mandomando I, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, et al.** “Community-acquired bacteremia among children admitted to a rural hospital in Mozambique”. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 :28(2):108–13.
- [38] **Kirby W.M.** “Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci”. *Science*. 1944;99(2579):452–3.
- [39] **Grema H.A, et al.** “Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA): A Review Adv Anim”. *Vet Sci*. 2015;3(2):79–98.
- [40] **Cantes R, et al.** “Emerging Infections Program-Active Bacterial Core Surveillance MRSA Surveillance Investigators: national burden of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, United States 2011”. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1970–8.
- [41] **Kim J.Y.** “Understanding the Evolution of Methicillin-Resistant”. *Clin Microbiol Newsl*. 2009;31(3):17–23.
- [42] **Wielders C.L, Fluit A.C, Brisse S, Verhoef J, and Schmitz FJ.** “mecA gene is widely disseminated in Staphylococcus aureus population”. *J Clin Microbiol*. 2002;40(11):3970–5.
- [43] **Porrero M.C, Mentaberre G, Sánchez S, Fernández-Llarío P, Gómez-Barrero S, Navarro-Gonzalez N, et al.** “Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) carriage in different free-living wild animal species in Spain”. *Vet J*. 2013 :198(1):127–30.
- [44] **Naber C.K.** “Staphylococcus aureus bacteremia: epidemiology, pathophysiology, and management strategies”. *Clin Infect Dis*. 2009: 48(44): 231–7.

- [45] **Allard C, Carignan A, Bergevin M, Boulais I, Tremblay V, Robichaud P, et al.** “Secular changes in incidence and mortality associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Quebec, Canada, 1991-2005”. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(5):421–8.
- [46] **Wyllie D.H, Peto T.E, and Crook D.** “MRSA bacteraemia in patients on arrival in hospital: a cohort study in Oxfordshire 1997-2003”. *BMJ.* 2005;331(7523):992.
- [47] **Iowa State University.** “College of Veterinary Medicine, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* MRSA”. 2016. Available from:<http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/mrsa.pdf> [Accessed: 19/03/2020].
- [48] **Devriese L.A, Van Damme L.R, and Fameree L.** “Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases”. *ZentralblVeterinärmed B.* 1972;19(7):598–605.
- [49] **Klotz M, Zimmermann S, Opper S, Heeg K, and Mutters R.** “Possible risk for re-colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by faecal transmission”. *Int J Hyg Environ Health.* 2005;208(5):401–5.
- [50] **Dancer S.J.** “Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning”. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(2):101–13.
- [51] **Petinaki E, and Spiliopoulou I.** “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among companion and food-chain animals: impact of human contacts”. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(7):626–34.
- [52] **Smith J.L, Buchanan R.L, and Palumbo S.A.** “Effect of food environment on staphylococcal enterotoxin synthesis: a review”. *J Food Prot.* 1983;46(6):545–55.
- [53] **Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, and Wulf M.** “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming”. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1965–6.
- [54] **van Rijen M.M, Van Keulen P.H, and Kluytmans J.A.** “Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming”. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):261–3.

- [55] **Stein R.A.** “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—the new zoonosis”. *Int J Infect Dis.* 2009;13(3):299–301.
- [56] **Rich M, and Roberts L.** “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from companion animals”. *Vet Rec.* 2004 :154(10):310.
- [57] **Morgan M.** “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis?” *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1181–7.
- [58] **Waldvogel F.A.** “*Staphylococcus aureus* (including toxic shock syndrome)”. In: Douglas B, editor. Mandell. 3rd ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases.*1990: 1489–510.
- [59] **Pulido Pérez A, Baniandrés Rodríguez O, Ceballos Rodríguez M.C, Mendoza Cembranos M.D, Campos Domínguez M, and Suárez Fernández R.** “Skin infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical and microbiological characteristics of 11 cases”. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(2):150–8.
- [60] **Von Rittershain G.R.** “Die exfoliative dermatitis jungenersenglinge”. *Z Kinderheilkd.* 1878;2:3–23.
- [61] **Gemmell C.G.** “Staphylococcal scalded skin syndrome”. *J Med Microbiol.* 1995 :43(5):318–27.
- [62] **Ladhani S, Joannou C.L, Lochrie D.P, Evans R.W, and Poston S.M.** “Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded-skin syndrome”. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(2):224–42.
- [63] **Todd J, Fishaut M, Kapral F, and Welch T.** “Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I *Staphylococci*”. *Lancet.* 1978;2(8100):1116–8.
- [64] **Herzer C.M.** “Toxic shock syndrome: broadening the differential diagnosis”. *J Am Board Fam Pract.* 2001 :14(2):131–6.
- [65] **Issa N.C, and Thompson R.L.** “Staphylococcal toxic shock syndrome. Suspicion and prevention are keys to control”. *Postgrad Med.* 2001;110(4):55–6.
- [66] **Osterholm M.T, and Forfang J.C.** “Toxic-shock syndrome in Minnesota: results of an active-passive surveillance system”. *J Infect Dis.* 1982;145(4):458–64.

- [67] **Iwamoto K, Moriwaki M, Miyake R, and Hide M.** “Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity”. *Allergology International*. 2019;68(3):309-15.
- [68] **Kanafani Z.A, and Fowler V.G** “Staphylococcus aureus infections: new challenges from an old pathogen”. *EnfermInfecc Microbiol Clin*. 2006;24(3):182–93.
- [69] **Richards M.J, Edwards J.R, Culver D.H, and Gaynes R.P.** “National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States”. *Crit Care Med*. 1999;27(5):887–92.
- [70] **Safdar N, Crnich C.J, and Maki D.G.** “The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention”. *Respir Care*. 2005;50(6):725–39.
- [71] **Mattu A, et al.** Emergency medicine: avoiding the pitfalls and improving the outcomes. Malden (Mass): Blackwell Pub/BMJ Books. 2007: 63.
- [72] **Caputo G.M, Archer G.L, Calderwood S.B, DiNubile M.J, Karchmer A.W.** “Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. Clinical and microbiologic features”. *Am J Med*. 1987;83(4):619–25.
- [73] **Tuazon C.U, Cardella T.A, and Sheagren J.N.** “Staphylococcal endocarditis in drug users. Clinical and microbiologic aspects”. *Arch Intern Med*. 1975;135(12):1555–61.
- [74] **Bor D.H, Woolhandler S, Nardin R, Bruschi J, and Himmelstein D.U.** “Infective endocarditis in the U.S., 1998-2009: a nationwide study”. *PLoS One*. 2013;8(3):e60033.
- [75] **Brown P.D, and Levine D.P.** “Infective endocarditis in the injection drug user”. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(3):645–65.
- [76] **Tseng M.H, Lin W.J, Teng C.S, and Wang C.C.** “Primary sternal osteomyelitis due to community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: case report and literature review”. *Eur J Pediatr*. 2004;163(11):651–3.
- [77] **Bonatti H. et al.** “Sternal osteomyelitis complicating percutaneous coronary artery stenting”. *Wien KlinWochenschr*. 2004: 116(11-12):404-406.

- [78] **Morris JL, Letson HL, Elliott L, Grant AL, Wilkinson M, Hazratwala K, and McEwen P.** “Evaluation of bacteriophage as an adjunct therapy for treatment of peri-prosthetic joint infection caused by *Staphylococcus aureus*”. *PloS one*. 2019;14(12).
- [79] **Bakkali H, et al.** “Methicillin-resistant staphylococcus aureus meningitis associated with spondylodiscitis and psoas abscess in an immunocompetent patient American”. *J Intern Med*. 2014;2(6):109–12.
- [80] **Lin Y.C, and Peterson M.L.** “New insights into the prevention of staphylococcal infections and toxic shock syndrome”. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010;3(6):753–67.
- [81] **Haim M, Trost A, Maier C.J, Achatz G, Feichtner S, Hintner H, et al.** “Cytokeratin 8 interacts with clumping factor B: a new possible virulence factor target”. *Microbiology*. 2010 :156(12):3710–21.
- [82] **Björk I, Petersson B.A, and Sjöquist J.** “Some physiochemical properties of protein A from *Staphylococcus aureus*”. *Eur J Biochem*. 1972;29(3):579–84.
- [83] **Hallin M, Friedrich A.W, and Struelens MJ.** “spa typing for epidemiological surveillance of *Staphylococcus aureus*”. *Methods Mol Biol*. 2009;551:189–202.
- [84] **Movitz J.** “A study on the biosynthesis of protein A in *Staphylococcus aureus*”. *Eur J Biochem*. 1974;48(1):131–6.
- [85] **Movitz J.** “A study on the biosynthesis of protein A in *Staphylococcus aureus*”. *Eur J Biochem*. 1974;48(1):131–6.
- [86] **Shakeri F, Ghaemi E.A, and BabaiKochkaksaraei M.** “*Staphylococcus aureus* Typing by Digestion of Protein A Coding Gene Using Bsp143I”. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;7(6):e10320.
- [87] **Pauli N.T, Kim H.K, Falugi F, Huang M, Dulac J, Henry Dunand C, et al.** “*Staphylococcus aureus* infection induces protein A-mediated immune evasion in humans”. *J Exp Med*. 2014 :211(12):2331–9.
- [88] **Jönsson K, Signäs C, Müller H.P, and Lindberg M.** “Two different genes encode fibronectin binding proteins in *Staphylococcus aureus*. The complete nucleotide sequence and characterization of the second gene”. *Eur J Biochem*. 1991;202(3):1041–8.

- [89] **Roche F.M, Downer R, Keane F, Speziale P, Park P.W, and Foster T.J.** “The N-terminal A domain of fibronectin-binding proteins A and B promotes adhesion of *Staphylococcus aureus* to elastin”. *J Biol Chem.* 2004:279(37):38433–40.
- [90] **Wann E.R, Gurusiddappa S, and Hook M.** “The fibronectin-binding MSCRAMM FnbpA of *Staphylococcus aureus* is a bifunctional protein that also binds to fibrinogen”. *J Biol Chem.* 2000 :275(18):13863–71.
- [91] **Keane F.M, Loughman A, Valtulina V, Brennan M, Speziale P, and Foster T.J.** “Fibrinogen and elastin bind to the same region within the A domain of fibronectin binding protein A, an MSCRAMM of *Staphylococcus aureus*”. *Mol Microbiol.* 2007 :63(3):711–23.
- [92] **Burke F.M, McCormack N, Rindi S, Speziale P, and Foster T.J.** “Fibronectin-binding protein B variation in *Staphylococcus aureus*”. *BMC Microbiol.* 2010:10(1):160.
- [93] **Herman-Bausier P, Valotteau C, Pietrocola G, Rindi S, Alsteens D, Foster TJ, et al.** “Mechanical Strength and Inhibition of the *Staphylococcus aureus* Collagen-Binding Protein Can”. *MBio.* 2016:7(5):e01529–16.
- [94] **Jemima Beulin D.S, and Ponnuraj K.** “Steered molecular dynamics study reveals insights into the function of the repetitive B region of collagen- and fibrinogen-binding MSCRAMMs”. *J Biomol Struct Dyn.* 2016.
- [95] **Nilsson I.M, Patti J.M, Bremell T, Höök M, and Tarkowski A.** “Vaccination with a recombinant fragment of collagen adhesin provides protection against *Staphylococcus aureus*-mediated septic death”. *J Clin Invest.* 1998:101(12):2640–9.
- [96] **Patti J.M, Bremell T, Krajewska-Pietrasik D, Abdelnour A, Tarkowski A, Rydén C, et al.** “The *Staphylococcus aureus* collagen adhesin is a virulence determinant in experimental septic arthritis”. *Infect Immun.* 1994:62(1):152–61.
- [97] **Walsh E.J, Miajlovic H, Gorkun O.V, and Foster T.J.** “Identification of the *Staphylococcus aureus* MSCRAMM clumping factor B (ClfB) binding site in the alphaC-domain of human fibrinogen”. *Microbiology.* 2008:154(2):550–8.
- [98] **O’Brien L, Kerrigan S.W, Kaw G, Hogan M, Penadés J, Litt D, et al.** “Multiple mechanisms for the activation of human platelet aggregation by

Staphylococcus aureus: roles for the clumping factors ClfA and ClfB, the serine-aspartate repeat protein SdrE and protein A". *Mol Microbiol.* 2002;44(4):1033–44.

- [99] **McDevitt D, Francois P, Vaudaux P, and Foster T.J.** "Identification of the ligand-binding domain of the surface-located fibrinogen receptor (clumping factor) of Staphylococcus aureus". *Mol Microbiol.* 1995;16(5):895–907.
- [100] **McDevitt D, Nanavaty T, House-Pompeo K, Bell E, Turner N, McIntire L, et al.** "Characterization of the interaction between the Staphylococcus aureus clumping factor (ClfA) and fibrinogen". *Eur J Biochem.* 1997;247(1):416–24.
- [101] **Malachowa N, Kobayashi S.D, Porter A.R, Braughton K.R, Scott D.P, Gardner D.J, et al.** "Contribution of Staphylococcus aureus Coagulases and Clumping Factor A to Abscess Formation in a Rabbit Model of Skin and Soft Tissue Infection". *PLoS One.* 2016;11(6):e0158293.
- [102] **Lacey K.A, Geoghegan J.A, and McLoughlin R.M.** "The role of Staphylococcus aureus virulence factors in skin infection and their potential as vaccine antigens". *Pathogens.* 2016;5(1):22.
- [103] **Walsh E.J, O'Brien L.M, Liang X, Hook M, and Foster T.J.** "Clumping factor B, a fibrinogen-binding MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) adhesin of Staphylococcus aureus, also binds to the tail region of type I cytokeratin 10". *J Biol Chem.* 2004;279(49):50691–9.
- [104] **NíEidhin D, Perkins S, Francois P, Vaudaux P, Höök M, and Foster T.J.** "Clumping factor B (ClfB), a new surface-located fibrinogen-binding adhesin of Staphylococcus aureus". *Mol Microbiol.* 1998;30(2):245–57.
- [105] **Schneewind O, Fowler A, and Faull K.F.** "Structure of the cell wall anchor of surface proteins in Staphylococcus aureus". *Science.* 1995;268(5207):103–6.
- [106] **Abraham N.M, and Jefferson K.K.** "Staphylococcus aureus clumping factor B mediates biofilm formation in the absence of calcium". *Microbiology.* 2012;158(6):1504–12.

- [107] **Lang S, Livesley M.A, Lambert P.A, Littler W.A, and Elliott T.S.** “Identification of a novel antigen from *Staphylococcus epidermidis*”. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2000;29(3):213–20.
- [108] **Liu G.Y, Essex A, Buchanan J.T, Datta V, Hoffman H.M, Bastian J.F, et al.** “*Staphylococcus aureus* golden pigment impairs neutrophil killing and promotes virulence through its antioxidant activity”. *J Exp Med.* 2005;202(2):209–15.
- [109] **Clauditz A, Resch A, Wieland K.P, Peschel A, and Götz F.** “Staphyloxanthin plays a role in the fitness of *Staphylococcus aureus* and its ability to cope with oxidative stress”. *Infect Immun.* 2006;74(8):4950–3.
- [110] **Leejae S, Hasap L, and Voravuthikunchai S.P.** “Inhibition of staphyloxanthin biosynthesis in *Staphylococcus aureus* by rhodomyrton, a novel antibiotic candidate”. *J Med Microbiol.* 2013;62(3):421–8.
- [111] **Kahlon A.K, Roy S, and Sharma A.** “Molecular docking studies to map the binding site of squalene synthase inhibitors on dehydrosqualene synthase of *Staphylococcus aureus*”. *J Biomol Struct Dyn.* 2010;28(2):201–10.
- [112] **Costerton J.W, Irvin R.T, and Cheng K.J.** “The bacterial glycocalyx in nature and disease”. *Annu Rev Microbiol.* 1981;35(1):299–324.
- [113] **Roberts I.S.** “The biochemistry and genetics of capsular polysaccharide production in bacteria”. *Annu Rev Microbiol.* 1996;50(1):285–315.
- [114] **Gilbert I.** “Dissociation in an encapsulated staphylococcus”. *J Bacteriol.* 1931;21(3):157–60.
- [115] **Murphy E, Lin S.L, Nunez L, Andrew L, Fink P.S, Dilts D.A, et al.** “Challenges for the evaluation of *Staphylococcus aureus* protein based vaccines: monitoring antigenic diversity”. *Hum Vaccin.* 2011;7(1):51–9.
- [116] **Nanra J.S, Buitrago S.M, Crawford S, Ng. J, Fink P.S, Hawkins J, et al.** “Capsular polysaccharides are an important immune evasion mechanism for *Staphylococcus aureus*”. *Hum VaccinImmunother.* 2013;9(3):480–7.
- [117] **Verdier I, Durand G, Bes M, Taylor K.L, Lina G, Vandenesch F, et al.** “Identification of the capsular polysaccharides in *Staphylococcus aureus* clinical isolates by PCR and agglutination tests”. *J Clin Microbiol.* 2007;45(3):725–9.

- [118] **O’Riordan K, Lee J.C, and Lee J.C.** “Staphylococcus aureus capsular polysaccharides”. *Clin Microbiol Rev.* 2004:17(1):218–34.
- [119] **Phonimdaeng P, O’Reilly M, O’Toole P.W, and Foster T.J.** “Molecular cloning and expression of the coagulase gene of Staphylococcus aureus 8325-4”. *J Gen Microbiol.* 1988:134(1):75–83.
- [120] **McAdow M, Missiakas D.M, and Schneewind O.** “Staphylococcus aureus secretes coagulase and von Willebrand factor binding protein to modify the coagulation cascade and establish host infections”. *J Innate Immun.* 2012:4(2):141–8.
- [121] **Friedrich R, Panizzi P, Fuentes-Prior P, Richter K, Verhamme I, Anderson PJ, et al.** “Staphylocoagulase is a prototype for the mechanism of cofactor-induced zymogen activation”. *Nature.* 2003:425(6957):535–9.
- [122] **Watanabe S, Ito T, Takeuchi F, Endo M, Okuno E, and Hiramatsu K.** “Structural comparison of ten serotypes of staphylocoagulases in Staphylococcus aureus”. *J Bacteriol.* 2005:187(11):3698–707.
- [123] **Cheung A.I, Projan S.J, Edelstein R.E, and Fischetti V.A.** “Cloning, expression, and nucleotide sequence of a Staphylococcus aureus gene (fbpA) encoding a fibrinogen-binding protein”. *Infect Immun.* 1995:63(5):1914–20.
- [124] **Kawabata S, Morita T, Iwanaga S, and Igarashi H.** “Staphylocoagulase-binding region in human prothrombin”. *J Biochem.* 1985:97(1):325–31.
- [125] **Chavakis T, Preissner K.T, and Herrmann M.** “The anti-inflammatory activities of Staphylococcus aureus”. *Trends Immunol.* 2007:28(9):408–18.
- [126] **Cosgrove K, Coutts G, Jonsson I.M, Tarkowski A, Kokai-Kun J.F, Mond J.J, et al.** “Catalase (KatA) and alkyl hydroperoxide reductase (AhpC) have compensatory roles in peroxide stress resistance and are required for survival, persistence, and nasal colonization in Staphylococcus aureus”. *J Bacteriol.* 2007:189(3):1025–35.
- [127] **Laurent T.C, and Fraser J.R.** “Hyaluronan”. *FASEB J.* 1992:6(7):2397–404.
- [128] **Hynes W.L, and Walton S.L.** “Hyaluronidases of Gram-positive bacteria”. *FEMS Microbiol Lett.* 2000:183(2):201–7.

- [129] **Ibberson C.B, Jones C.L, Singh S, Wise M.C, Hart M.E, Zurawski D.V, et al.** “Staphylococcus aureus hyaluronidase is a CodY-regulated virulence factor”. *Infect Immun.* 2014;82(10):4253–64.
- [130] **Duran-Reynals F.** “Studies on a certain spreading factor existing in bacteria and its significance for bacterial invasiveness”. *J Exp Med.* 1933;58(2):161–81.
- [131] **Jaeger K.E, Ransac S, Dijkstra B.W, Colson C, van Heuvel M, and Missot O.** “Bacterial lipases”. *FEMS Microbiol Rev.* 1994;15(1):29–63.
- [132] **Sidebottom C.M, Charton E, Dunn P.P, Mycock G, Davies C, Sutton JL, et al.** “Geotrichumcandidum produces several lipases with markedly different substrate specificities”. *Eur J Biochem.* 1991;202(2):485–91.
- [133] **Sayari A, Agrebi N, Jaoua S, and Gargouri Y.** “Biochemical and molecular characterization of Staphylococcus simulans lipase”. *Biochimie.* 2001;83(9):863–71.
- [134] **Cadieux B, Vijayakumaran V, Bernards M.A, McGavin M.J, and Heinrichs D.E.** “Role of lipase from community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus strain USA300 in hydrolyzing triglycerides into growth-inhibitory free fatty acids”. *J Bacteriol.* 2014;196(23):4044–56.
- [135] **Xie W, Khosasih V, Suwanto A, and Kim H.K.** “Characterization of lipases from Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis isolated from human facial sebaceous skin”. *J Microbiol Biotechnol.* 2012;22(1):84–91.
- [136] **Rollof J, Braconier J.H, Söderström C, and Nilsson-Ehle P.** “Interference of Staphylococcus aureus lipase with human granulocyte function”. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1988;7(4):505–10.
- [137] **Kwieceński J, Jacobsson G, Karlsson M, Zhu X, Wang W, Bremell T, et al.** “Staphylokinase promotes the establishment of Staphylococcus aureus skin infections while decreasing disease severity”. *J Infect Dis.* 2013;208(6):990–9.
- [138] **Peetermans M, Vanassche T, Liesenborghs L, Claes J, Vande Velde G, Kwieceński J, et al.** “Plasminogen activation by staphylokinase enhances local spreading of S. aureus in skin infections”. *BMC Microbiol.* 2014;14(1):310.

- [139] **Kwiecinski J, Peetermans M, Liesenborghs L, Na M, Björnsdottir H, Zhu X, et al.** “Staphylokinase Control of Staphylococcus aureus Biofilm Formation and Detachment Through Host Plasminogen Activation”. *J Infect Dis.* 2016;213(1):139–48.
- [140] **Cunningham L, Catlin B.W, de Garilhe M.P.** “A deoxyribonuclease of *Micrococcus pyogenes*”. *J Am Chem Soc.* 1956;78(18):4642–4.
- [141] **Berends E.T, Horswill A.R, Haste N.M, Monestier M, Nizet V, von Köckritz-Blickwede M.** “Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps”. *J Innate Immun.* 2010;2(6):576–86.
- [142] **Mann E.E, Rice K.C, Boles B.R, Endres J.L, Ranjit D, Chandramohan L, et al.** “Modulation of eDNA release and degradation affects *Staphylococcus aureus* biofilm maturation”. *PLoS One.* 2009;4(6):e5822.
- [143] **Kiedrowski M.R, Kavanaugh J.S, Malone C.L, Mootz J.M, Voyich J.M, Smeltzer M.S, et al.** “Nuclease modulates biofilm formation in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”. *PLoS One.* 2011;6(11):e26714.
- [144] **Kiedrowski M.R, Crosby H.A, Hernandez F.J, Malone C.L, McNamara J.O, and Horswill A.R.** “*Staphylococcus aureus* Nuc2 is a functional, surface-attached extracellular nuclease”. *PLoS One.* 2014;9(4):e95574.
- [145] **Hu Y, Meng J, Shi C, Hervin K, Fratamico P.M, and Shi X.** “Characterization and comparative analysis of a second thermonuclease from *Staphylococcus aureus*”. *Microbiol Res.* 2013;168(3):174–82.
- [146] **Wandersman C.** “Secretion, processing and activation of bacterial extracellular proteases”. *Mol Microbiol.* 1989;3(12):1825–31.
- [147] **Mukherji R et al.** “Role of Extracellular Proteases in Biofilm Disruption of Gram Positive Bacteria with Special Emphasis on *Staphylococcus aureus* Biofilms”. *Enz Eng.* 2005: 4(1).
- [148] **Potempa J, Dubin A, Korzus G, and Travis J.** “Degradation of elastin by a cysteine proteinase from *Staphylococcus aureus*”. *J Biol Chem.* 1988;263(6):2664–7.

- [149] **Chen C, Krishnan V, Macon K, Manne K, Narayana S.V, and Schneewind O.** “Secreted proteases control autolysin-mediated biofilm growth of *Staphylococcus aureus*”. *J Biol Chem.* 2013;288(41):29440–52.
- [150] **Mootz J.M, Malone C.L, Shaw L.N, and Horswill A.R.** “Staphopains modulate *Staphylococcus aureus* biofilm integrity”. *Infect Immun.* 2013;81(9):3227–38.
- [151] **Cassat J.E, Hammer N.D, Campbell J.P, Benson M.A, Perrien D.S, Mrak L.N, et al.** “A secreted bacterial protease tailors the *Staphylococcus aureus* virulence repertoire to modulate bone remodeling during osteomyelitis”. *Cell Host Microbe.* 2013;13(6):759–72.
- [152] **Otto M.** “*Staphylococcus aureus* toxins”. *Curr Opin Microbiol.* 2014;17:32–7.
- [153] **Lindsay J.A, and Foster S.J.** “Interactive regulatory pathways control virulence determinant production and stability in response to environmental conditions in *Staphylococcus aureus*”. *Mol Gen Genet.* 1999;262(2):323–31.
- [154] **Shaw L, Golonka E, Potempa J, and Foster S.J.** “The role and regulation of the extracellular proteases of *Staphylococcus aureus*”. *Microbiology.* 2004;150(Pt 1):217–28.
- [155] **Plano LR.W.** “*Staphylococcus aureus* exfoliative toxins: How they cause disease”. *J of Investigative dermatology.* 2004: 122, 1070–1077.
- [156] **Ohbayashi T, Irie A, Murakami Y, Nowak M, Potempa J, Nishimura Y, et al.** “Degradation of fibrinogen and collagen by staphopains, cysteine proteases released from *Staphylococcus aureus*”. *Microbiology.* 2011;157(3):786–92.
- [157] **Monecke S, Müller E, Büchler J, Stieber B, and Ehrlich R.** “*Staphylococcus aureus* in vitro secretion of alpha toxin (hla) correlates with the affiliation to clonal complexes”. *PLoS One.* 2014;9(6):e100427.
- [158] **Bhakdi S, and Tranum-Jensen J.** “Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*”. *Microbiol Rev.* 1991;55(4):733–51.
- [159] **Menestrina G.** “Ionic channels formed by *Staphylococcus aureus* alpha-toxin: voltage-dependent inhibition by divalent and trivalent cations”. *J Membr Biol.* 1986: 90(177):190.
- [160] **Vandenesch F, Lina G, and Henry T.** “*Staphylococcus aureus* hemolysins, bi-component leukocidins, and cytolytic peptides: a redundant

- arsenal of membrane-damaging virulence factors?”. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:12–5.
- [161] **Huseby M, Shi K, Brown C.K, Digre J, Mengistu F, Seo K.S, et al.** “Structure and biological activities of β toxin from *Staphylococcus aureus*”. *J Bacteriol.* 2007;189(23):8719–26.
- [162] **Rogolsky M.** “Nonenteric toxins of *Staphylococcus aureus*”. *Microbiol Rev.* 1979;43(3):320–60.
- [163] **Tajima A, Iwase T, Shinji H, Seki K, and Mizunoe Y.** “Inhibition of endothelial interleukin-8 production and neutrophil transmigration by *Staphylococcus aureus* β -hemolysin”. *Infect Immun.* 2009;77(1):327–34.
- [164] **Verdon J, Girardin N, Lacombe C, Berjeaud J.M, and Héchard Y.** “delta-hemolysin, an update on a membrane-interacting peptide”. *Peptides.* 2009;30(4):817–23.
- [165] **Dinges M.M, Orwin P.M, and Schlievert P.M.** “Exotoxins of *Staphylococcus aureus*”. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(1):16–34.
- [166] **Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet J.C, Lina G, Bes M, et al.** “Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients”. *Lancet.* 2002;359(9308):753–9.
- [167] **Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter M.O, Gauduchon V, et al.** “Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia”. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1128–32.
- [168] **Bien J et al.** “Characterization of Virulence Factors of *Staphylococcus aureus*: Novel Function of Known Virulence Factors That Are Implicated in Activation of Airway Epithelial Proinflammatory Response”. *Journal of Pathogens.* 2011:2011:13.
- [169] **Dumont A.L, Nygaard T.K, Watkins R.L, Smith A, Kozhaya L, Kreiswirth B.N, et al.** “Characterization of a new cytotoxin that contributes to *Staphylococcus aureus* pathogenesis”. *Mol Microbiol.* 2011;79(3):814–25.
- [170] **DuMont A.L, Yoong P, Day C.J, Alonzo F, McDonald W.H, Jennings M.P, et al.** “*Staphylococcus aureus* LukAB cytotoxin kills human neutrophils by targeting the CD11b subunit of the integrin Mac-1”. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(26):10794–9.

- [171] **Ventura C.L, Malachowa N, Hammer C.H, Nardone G.A, Robinson M.A, Kobayashi S.D, et al.** “Identification of a novel *Staphylococcus aureus* two-component leukotoxin using cell surface proteomics”. *PLoS One*. 2010;5(7):e11634.
- [172] **Melehani J.H, James D.B, DuMont A.L, Torres V.J, and Duncan J.A.** “*Staphylococcus aureus* Leukocidin A/B (LukAB) Kills Human Monocytes via Host NLRP3 and ASC when Extracellular, but Not Intracellular”. *PLoS Pathog*. 2015;11(6):e1004970.
- [173] **Morinaga N, Kaihou Y, and Noda M.** “Purification, cloning and characterization of variant LukE-LukD with strong leukocidal activity of staphylococcal bi-component leukotoxin family”. *Microbiol Immunol*. 2003;47(1):81–90.
- [174] **Yoong P, and Torres V.J.** “The effects of *Staphylococcus aureus* leukotoxins on the host: cell lysis and beyond”. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16(1):63–9.
- [175] **Rooijackers S.H, Milder F.J, Bardoel B.W, Ruyken M, van Strijp J.A, and Gros P.** “Staphylococcal complement inhibitor: structure and active sites”. *J Immunol*. 2007;179(5):2989–98.
- [176] **Prat C, Haas P.J, Bestebroer J, de Haas C.J, van Strijp J.A, van Kessel K.P.** “A homolog of formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) inhibitor from *Staphylococcus aureus* (FPRL1 inhibitory protein) that inhibits FPRL1 and FPR”. *J Immunol*. 2009;183(10):6569–78.
- [177] **Yeaman M.R.** “Platelets: at the nexus of antimicrobial defence”. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(6):426–37.
- [178] **Sreeramkumar V, Adrover J.M, Ballesteros I, Cuartero M.I, Rossaint J, Bilbao I, et al.** “Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation”. *Science*. 2014;346(6214):1234–8.
- [179] **Posner M.G, Upadhyay A, Abubaker A.A, Fortunato T.M, Vara D, Canobbio I, et al.** “Extracellular Fibrinogen-binding Protein (Efb) from *Staphylococcus aureus* Inhibits the Formation of Platelet-Leukocyte Complexes”. *J Biol Chem*. 2016;291(6):2764–76.
- [180] **Haggar A, Flock J.I, and Norrby-Teglund A.** “Extracellular adherence protein (Eap) from *Staphylococcus aureus* does not function as a superantigen”. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(8):1155–8.

- [181] **Miethke T, Wahl C, Heeg K, Echtenacher B, Krammer P.H, and Wagner H.** “T cell-mediated lethal shock triggered in mice by the superantigen staphylococcal enterotoxin B: critical role of tumor necrosis factor”. *J Exp Med.* 1992:175(1):91–8.
- [182] **Herman A, Kappler J.W, Marrack P, and Pullen A.M.** “Superantigens: mechanism of T-cell stimulation and role in immune responses”. *Annu Rev Immunol.* 1991:9(1):745–72.
- [183] **Seth A, Stern L.J, Ottenhoff T.H, Engel I, Owen M.J, Lamb J.R, et al.** “Binary and ternary complexes between T-cell receptor, class II MHC and superantigen in vitro”. *Nature.* 1994:369(6478):324–7.
- [184] **Fast D.J, Schlievert P.M, and Nelson R.D.** “Toxic shock syndrome-associated staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins are potent inducers of tumor necrosis factor production”. *Infect Immun.* 1989:57(1):291–4.
- [185] **Jupin C, Anderson S, Damais C, Alouf J.E, and Parant M.** “Toxic shock syndrome toxin 1 as an inducer of human tumor necrosis factors and γ interferon”. *J Exp Med.* 1988:167(3):752–61.
- [186] **Proft T, and Fraser J.D.** “Bacterial superantigens”. *Clin Exp Immunol.* 2003:133(3):299–306.
- [187] **Ortega E, Abriouel H, Lucas R, and Gálvez A.** “Multiple roles of *Staphylococcus aureus* enterotoxins: pathogenicity, superantigenic activity, and correlation to antibiotic resistance”. *Toxins (Basel).* 2010:2(8):2117–31.
- [188] **Spaulding A.R, Salgado-Pabón W, Kohler P.L, Horswill A.R, Leung D.Y, and Schlievert P.M.** “Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins”. *Clin Microbiol Rev.* 2013:26(3):422–47.
- [189] **Pinchuk I.V, Beswick E.J, and Reyes V.E.** “Staphylococcal enterotoxins”. *Toxins (Basel).* 2010:2(8):2177–97.
- [190] **Argudín M.A, Mendoza M.C, and Rodicio M.R.** “Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins”. *Toxins (Basel).* 2010:2(7):1751–73.
- [191] **Lowy F.D.** “*Staphylococcus aureus* infections”. *N Engl J Med.* 1998:339(8):520–32.
- [192] **Foster T.J.** “Immune evasion by staphylococci”. *Nat Rev Microbiol.* 2005:3(12):948–58.

- [193] **Zygmunt D.J, Stratton C.W, and Kernodle D.S.** “Characterization of four β -lactamases produced by *Staphylococcus aureus*”. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(2):440–5.
- [194] **Lakshmi R, Nusrin K.S, Georgy S.A, and Sreelakshmi K.S.** “Role of Beta lactamases in antibiotic resistance: a review”. *Int Res J Pharm.* 2014;5(2):37–40.
- [195] **Riaz B, and Khatoon H.** “Evaluation of the use of cephalosporin antibiotics in pediatrics”. *J Appl Pharm Sci.* 2013;3(4):63–6.
- [196] **Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, and Tenover F.C.** “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility”. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40(1):135–6.
- [197] **Sievert D.M, Rudrik J.T, Patel J.B, McDonald L.C, Wilkins M.J, and Hageman J.C.** “Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006”. *Clin Infect Dis.* 2008;46(5):668–74.
- [198] **Gardete S, and Tomasz A.** “Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*”. *J Clin Invest.* 2014;124(7):2836–40.
- [199] **Howden B.P, Davies J.K, Johnson P.D, Stinear T.P, and Grayson M.L.** “Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications”. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):99–139.
- [200] **Weisblum B, Siddhikol C, Lai C.J, and Demohn V.** “Erythromycin-inducible resistance in *Staphylococcus aureus*: requirements for induction”. *J Bacteriol.* 1971;106(3):835–47.
- [201] **Pai M.P, Graci D.M, and Amsden G.W.** “Macrolide drug interactions: an update”. *Ann Pharmacother.* 2000;34(4):495–513.
- [202] **Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, Sautebin L, Rombolà L, Carnuccio R, et al.** “Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics”. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292(1):156–63.
- [203] **Carter A.P, Clemons W.M, Brodersen D.E, Morgan-Warren R.J, Wimberly B.T, and Ramakrishnan V.** “Functional insights from the structure of the 30S ribosomal subunit and its interactions with antibiotics”. *Nature.* 2000;407(6802):340–8.

- [204] **Chernyshev A, Fleischmann T, and Kohen A.** “Thymidyl biosynthesis enzymes as antibiotic targets”. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2007;74(2):282–9.
- [205] **Proctor R.A, and Proctor R.A.** “Role of folate antagonists in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection”. *Clin Infect Dis.* 2008;46(4):584–93.
- [206] **Oliphant C.M, and Green G.M.** “Quinolones: a comprehensive review”. *Am Fam Physician.* 2002;65(3):455–64.
- [207] **Hong H, Landauer M.R, Foriska M.A, and Ledney G.D.** “Antibacterial activity of the soy isoflavone genistein”. *J Basic Microbiol.* 2006;46(4):329–35.
- [208] **Ozçelik B, Kartal M, and Orhan I.** “Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids”. *Pharm Biol.* 2011;49(4):396–402.
- [209] **Verdrengh M, Collins L.V, Bergin P, and Tarkowski A.** “Phytoestrogen genistein as an anti-staphylococcal agent”. *Microbes Infect.* 200;6(1):86–92.
- [210] **Kurlenda J., and Grinholc M.** “Alternative therapies in *Staphylococcus aureus* diseases”, 2004;59(2), 171–184.
- [211] **Filipowicz N, Kamiński M, Kurlenda J, Asztemborska M, and Ochocka J.R.** “Antibacterial and antifungal activity of juniper berry oil and its selected components”. *Phytother Res.* 2003;17(3):227–31.
- [212] **Giacometti A, Cirioni O, Barchiesi F, and Scalise G.** “In-vitro activity and killing effect of polycationic peptides on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and interactions with clinically used antibiotics”. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000;38(2):115–8.
- [213] **Brunel J.M, Salmi C, Loncle C, Vidal N, and Letourneux Y.** “Squalamine: a polyvalent drug of the future?” *Curr Cancer Drug Targets.* 2005;5(4):267–72.
- [214] **Jablonski L.M, and Bohach G.A.** “*Staphylococcus aureus*. Food Microbiology Fundamentals and Frontiers (Doyle MP, Beuchat LR and Montville TJ, eds, 353-357”. 1997: American Society for Microbiology Press, Washington, DC.

- [215] **Hennekinne J.A, De Buyser M.L, and Dragacci S.** “Staphylococcus aureus and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation”. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(4):815–36.
- [216] **Scallan E, Jones T.F, Cronquist A, Thomas S, Frenzen P, Hoefler D, et al.** “FoodNet Working Group. Factors associated with seeking medical care and submitting a stool sample in estimating the burden of foodborne illness”. *Foodborne Pathog Dis.* 2006;3(4):432–8.
- [217] **Amson G.V, et al.** “Levantamento de dados epidemiológicos relativos à ocorrência/surtos de doença transmitidas por alimentos (DTAs) no Estado do Paraná - Brasil, no período de 1978 a 2000”. *CiencAgrotec.* 2006;30(6):1139–45.
- [218] **Lima G.C, Loiko M.R, Casarin L.S, and Tondo E.C.** “Assessing the epidemiological data of Staphylococcus aureus food poisoning occurred in the State of Rio Grande do Sul, Southern Brazil”. *Braz J Microbiol.* 2013;44(3):759–63.
- [219] **Johler S, Giannini P, Jermini M, Hummerjohann J, Baumgartner A, and Stephan R.** “Further evidence for staphylococcal food poisoning outbreaks caused by egc-encoded enterotoxins”. *Toxins (Basel).* 2015;7(3):997–1004.
- [220] **Eurosurveillance Editorial Team.** “The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and foodborne outbreaks in 2013”. 2015. *EFSA J*:13: 3991.
- [221] **Barber M.** “Methicillin-resistant staphylococci and hospital infection”. *Postgraduate medical journal.* 1964;40(1):178.
- [222] **Dack G. M.** “Staphylococcus Enterotoxin: A review”. *Jpn J Med Sci Biol.* 1968.
- [223] **Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, and Spratt BG.** “The evolutionary history of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)”. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2002 May 28;99(11):7687-92.
- [224] **Asao T, Kumeda Y, Kawai T, Shibata T, Oda H, Haruki K, et al.** “An extensive outbreak of staphylococcal food poisoning due to low-fat milk in Japan: estimation of enterotoxin A in the incriminated milk and powdered skim milk”. *Epidemiol Infect.* 2003;130(1):33–40.

- [225] **Schmid D, Fretz R, Winter P, Mann M, Höger G, Stöger A, et al.** “Outbreak of staphylococcal food intoxication after consumption of pasteurized milk products, June 2007, Austria”. *Wien KlinWochenschr.* 2009;121(3-4):125–31.
- [226] **Johler S, Tichaczek-Dischinger P.S, Rau J, Sihto H.M, Lehner A, Adam M, et al.** “Outbreak of Staphylococcal food poisoning due to SEA-producing *Staphylococcus aureus*”. *Foodborne Pathog Dis.* 2013;10(9):777–81.
- [227] **Ostyn A, De Buyser M.L, Guillier F, Groult J, Felix B, Salah S, et al.** “First evidence of a food poisoning outbreak due to staphylococcal enterotoxin type E, France, 2009”. *Euro Surveill.* 2010;15(13):19528.
- [228] **Pillsbury A, Chiew M, Bates J, and Sheppard V.** “An outbreak of staphylococcal food poisoning in a commercially catered buffet”. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2013;37(2):E144–8.
- [229] **Balaban N, and Rasooly A.** “Staphylococcal enterotoxins”. *Int J Food Microbiol.* 2000;61(1):1–10.
- [230] **Murray R.J.** “Recognition and management of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated disease”. *Intern Med J.* 2005;35(2):106–19.
- [231] **Holmberg S.D, and Blake P.A.** “Staphylococcal food poisoning in the United States. New facts and old misconceptions”. *JAMA.* 1984;251(4):487–9.
- [232] **Eisenberg M.S, Gaarslev K, Brown W, Horwitz M, and Hill D.** “Staphylococcal food poisoning aboard a commercial aircraft”. *Lancet.* 1975;2(7935):595–9.
- [233] **Montville T.J, and Matthews K.R.** “Food microbiology: An introduction”. 2nd ed. Washington (D.C.): ASM Press; 2008.
- [234] **Bennett S.D, Walsh K.A, and Gould L.H.** “Foodborne disease outbreaks caused by *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*—United States, 1998-2008”. *Clin Infect Dis.* 2013;57(3):425–33.
- [235] **FDA.** Bad bug book: Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. 2nd ed. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2012:87–92.

- [236] **Lues J.F, and van Tonder I.** “The occurrence of indicators bacteria on hands and aprons fo food handlers in the delicatessen sections of a retail group”. *Food Control*. 2007:18(4):326–32.
- [237] **Ayçiçek H, Aydoğan H, Küçükaraaslan A, Baysallar M, and Başustaoğlu A.C.** “Assessment of the bacterial contamination on hands of hospital food handlers”. *Food Control*. 2004:15(4):253–9.
- [238] **Jones S, Dupal P, Dumsday L, Hughes J, and Forster W.** “An SSR-based genetic linkage map for perennial ryegrass (*Loliumperenne* L.)”. *Theor Appl Genet*. 2002:105(4):577–84.
- [239] **Kitai S, Shimizu A, Kawano J, Sato E, Nakano C, Uji T, et al.** “Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from retail raw chicken meat in Japan”. *J Vet Med Sci*. 2005:67(1):107–10.
- [240] **Kwon N.H, Park K.T, Jung W.K, Youn H.Y, Lee Y, Kim S.H, et al.** “Characteristics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from chicken meat and hospitalized dogs in Korea and their epidemiological relatedness”. *Vet Microbiol*. 2006:117(2-4):304–12.
- [241] **de Boer E, Zwartkruis-Nahuis J.T, Wit B, Huijsdens X.W, de Neeling A.J, Bosch T, et al.** “Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat”. *Int J Food Microbiol*. 2009:134(1-2):52–6.
- [242] **Normanno G, Corrente M, La Salandra G, Dambrosio A, Quaglia N.C, Parisi A, et al.** “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy”. *Int J Food Microbiol*. 2007:117(2):219–22.
- [243] **Pu S, Han F, and Ge B.** “Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from Louisiana retail meats”. *Appl Environ Microbiol*. 2009:75(1):265–7.
- [244] **Hanson B.M, Dressler A.E, Harper A.L, Scheibel R.P, Wardyn S.E, Roberts L.K, et al.** “Prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on retail meat in Iowa”. *J Infect Public Health*. 2011:4(4):169–74.
- [245] **Bhargava K, Wang X, Donabedian S, Zervos M, de Rocha L, and Zhang Y.** “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in retail meat, Detroit, Michigan, USA”. *Emerg Infect Dis*. 2011:17(6):1135–7.

- [246] **O'Brien A.M, Hanson B.M, Farina S.A, Wu J.Y, Simmering J.E, Wardyn S.E, et al.** "MRSA in conventional and alternative retail pork products". *PLoS One*. 2012;7(1):e30092.
- [247] **Jackson C.R, Davis J.A, and Barrett J.B.** "Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from retail meat and humans in Georgia". *J Clin Microbiol*. 2013;51(4):1199–207.
- [248] **Sugiyama H, and Hayama T.** "Abdominal viscera as site of emetic action for staphylococcal enterotoxin in the monkey". *J Infect Dis*. 1965;115(4):330–6.
- [249] **Hu D.L, Zhu G, Mori F, Omoe K, Okada M, Wakabayashi K, et al.** "Staphylococcal enterotoxin induces emesis through increasing serotonin release in intestine and it is downregulated by cannabinoid receptor 1". *Cell Microbiol*. 2007;9(9):2267–77.
- [250] **Shupp J.W, Jett M, and Pontzer C.H.** "Identification of a transcytosis epitope on staphylococcal enterotoxins". *Infect Immun*. 2002;70(4):2178–86.
- [251] **Alber G, Scheuber P.H, Reck B, Sailer-Kramer B, Hartmann A, and Hammer D.K.** "Role of substance P in immediate-type skin reactions induced by staphylococcal enterotoxin B in unsensitized monkeys". *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(6 Pt 1):880–5.
- [252] **Jett M, Brinkley W, Neill R, Gemski P, and Hunt R.** "Staphylococcus aureus enterotoxin B challenge of monkeys: correlation of plasma levels of arachidonic acid cascade products with occurrence of illness". *Infect Immun*. 1990;58(11):3494–9.
- [253] **Scheuber P.H, Golecki J.R, Kickhöfen B, Scheel D, Beck G, and Hammer D.K.** "Skin reactivity of unsensitized monkeys upon challenge with staphylococcal enterotoxin B: a new approach for investigating the site of toxin action". *Infect Immun*. 1985;50(3):869–76.
- [254] **Scheuber P.H, Denzlinger C, Wilker D, Beck G, Keppler D, and Hammer D.K.** "Cysteinyl leukotrienes as mediators of staphylococcal enterotoxin B in the monkey". *Eur J Clin Invest*. 1987;17(5):455–9.
- [255] **Shanahan F, Denburg J.A, Fox J, Bienenstock J, and Befus D.** "Mast cell heterogeneity: effects of neuroenteric peptides on histamine release". *J Immunol*. 1985;135(2):1331–7.

- [256] **Orwin P.M, Fitzgerald J.R, Leung D.Y, Gutierrez J.A, Bohach G.A, and Schlievert P.M.** “Characterization of *Staphylococcus aureus* enterotoxin L”. *Infect Immun.* 2003;71(5):2916–9.
- [257] **Hovde C.J, Marr J.C, Hoffmann M.L, Hackett S.P, Chi Y.I, Crum K.K, et al.** “Investigation of the role of the disulphide bond in the activity and structure of staphylococcal enterotoxin C1”. *Mol Microbiol.* 1994;13(5):897–909.
- [258] **Hu D.L, Omoe K, Sashinami H, Shinagawa K, and Nakane A.** “Immunization with a nontoxic mutant of staphylococcal enterotoxin A, SEAD227A, protects against enterotoxin-induced emesis in house musk shrews”. *J Infect Dis.* 2009;199(3):302–10.
- [259] **De Buyser M.L, Dufour B, Maire M, and Lafarge V.** “Implication of milk and milk products in food-borne diseases in France and in different industrialised countries”. *Int J Food Microbiol.* 2001;67(1-2):1–17.
- [260] **de Buyser M.L, Dilasser F, Hummel R, and Bergdoll M.S.** “Enterotoxin and toxic shock syndrome toxin-1 production by staphylococci isolated from goat’s milk”. *Int J Food Microbiol.* 1987;5(4):301–9.
- [261] **Kitamoto M, Kito K, Niimi Y, Shoda S, Takamura A, Hiramatsu T, et al.** “Food poisoning by *Staphylococcus aureus* at a university festival”. *Jpn J Infect Dis.* 2009;62(3):242–3.
- [262] **Foschino R, Invernizzi A, Barucco R, and Stradiotto K.** “Microbial composition, including the incidence of pathogens, of goat milk from the bergamo region of italy during a lactation year”. *J Dairy Res.* 2002;69(2):213–25.
- [263] **Valle J, Gomez-Lucia E, Piriz S, Goyache J, Orden J.A, and Vadillo S.** “Enterotoxin production by staphylococci isolated from healthy goats”. *Appl Environ Microbiol.* 1990;56(5):1323–6.
- [264] **Adams M.R, and Moss M.O.** *Food Microbiology.* 3rd ed. The Royal Society of Chemistry: 2008.
- [265] **Genigeorgis C.A.** “Present state of knowledge on staphylococcal intoxication”. *Int J Food Microbiol.* 1989;9(4):327–60.
- [266] **Haines W.C, and Harmon L.G.** “Effect of selected lactic acid bacteria on growth of *Staphylococcus aureus* and production of enterotoxin”. *Appl Microbiol.* 1973;25(3):436–41.

- [267] **Hennekinne J.A, et al.** “Innovative contribution of mass spectrometry to characterise staphylococcal enterotoxins involved in food outbreaks”. *Appl Environ Microbiol.* 2009:75:882–4.
- [268] **Mossel D.A, and Van Netten P.** “Staphylococcus aureus and related staphylococci in foods-ecology, proliferation, toxinogenesis, control and monitoring”. *J Appl Bacteriol.* 1990:69:S123–45.
- [269] **Troller J.A, and Stinson J.V.** “Influence of water activity on growth and enterotoxin formation by Staphylococcus aureus in foods”. *J Food Sci.* 1975:40(4):802–4.
- [270] **Qi Y, and Miller K.J.** “Effect of low water activity on staphylococcal enterotoxin A and B biosynthesis”. *J Food Prot.* 2000:63(4):473–8.
- [271] **Gutierrez C, Abee T, and Booth I.R.** “Physiology of the osmotic stress response in microorganisms”. *Int J Food Microbiol.* 1995:28(2):233–44.
- [272] **Thota H, et al.** “Effects of temperature, pH and NaCl on production of staphylococcal enterotoxins E and F”. *Abstr Ann Meet Am Soc Microbiol.* 1973:1:11.
- [273] **Tatini S.R.** “Influence of food environments on growth of Staphylococcus aureus and production of various enterotoxins”. *J Milk Food Technol.* 1973:36(11):559–63.
- [274] **Bergdoll M.S.** “Staphylococcus aureus. Foodborne Bacterial Pathogens” (Doyle MP, ed), pp. 463–523. Marcel Dekker Inc., New York, Basel.2008.
- [275] **Minor T.E, and Marth E.H.** “Growth of staphylococcus aureus in acidifies pasteurized milk”. *J Milk Food Technol.* 1970:33(11):516–20.
- [276] **Cunha M.L, and Calsolari R.A.** “Toxigenicity in staphylococcal aureus and coagulase-negative staphylococci: epidemiological and molecular aspects”. *Microbiol Insights.* 2008:I:13–24.
- [277] **Schelin J, Wallin-Carlquist N, Cohn M.T, Lindqvist R, Barker G.C, and Rådström P.** “The formation of Staphylococcus aureus enterotoxin in food environments and advances in risk assessment”. *Virulence.* 201: 2(6):580–92.
- [278] **Schmitt M, Schuler-Schmid U, and Schmidt-Lorenz W.** “Temperature limits of growth, TNase and enterotoxin production of

- Staphylococcus aureus strains isolated from foods”. *Int J Food Microbiol.* 1990;11(1):1–19.
- [279] **Belay N, and Rasooly A.** “Staphylococcus aureus growth and enterotoxin A production in an anaerobic environment”. *J Food Prot.* 2002;65(1):199–204.
- [280] **Martin S.E, et al.** “Staphylococcus aureus. Foodborne Disease Handbook, Vol. 1 – Bacterial Pathogens”. Hui YH, Pierson MD & Gorham JR, eds, 345–381. Marcel Dekker Inc., New York, Basel.2001.
- [281] **Mossel D.A, Corry J.E, Struijk C.B, and Baird R.M.** “Essentials of the microbiology of foods. A Textbook for Advanced Studies”. Chichester: J. Wiley & Sons; 1995: 146–50.
- [282] **Evenson M.L, Hinds M.W, Bernstein R.S, and Bergdoll M.S.** “Estimation of human dose of staphylococcal enterotoxin A from a large outbreak of staphylococcal food poisoning involving chocolate milk”. *Int J Food Microbiol.* 1988;7(4):311–6.
- [283] **Funke G, and Funke-Kissling P.** “Performance of the new VITEK 2 GP card for identification of medically relevant gram-positive cocci in a routine clinical laboratory”. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):84–8.
- [284] **Lennette E.H, Balows A, Hausler W.J, and Shadomy HJ.** “Manual of clinical microbiology”. Washington (DC): American Society for Microbiology; 1985.
- [285] **Δημητρακόπουλος Γ.Ο.** “Ιατρική βακτηριολογία”. Ιατρικές Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδη. 1987.
- [286] **Wang N, Neilan A.M, and Klompas M.** “Staphylococcus intermedius infections: case report and literature review”. *Infect Dis Rep.* 2013;5(1):e3.
- [287] **Beims H, Overmann A, Fulde M, Steinert M, and Bergmann S.** “Isolation of Staphylococcus sciuri from horse skin infection”. *Open Vet J.* 2016;6(3):242–6.
- [288] **Yu D et al.** “Staphylococcus gallinarum Bacteremia in a Patient with Chronic Hepatitis B Virus Infection”. *Ann Clin Lab Sci Autumn.* 2008: 38(4): 401-404
- [289] **Mallet M, Loiez C, Melliez H, Yazdanpanah Y, Senneville E, and Lemaire X.** “Staphylococcus simulans as an authentic pathogenic agent of osteoarticular infections”. *Infection.* 2011;39(5):473–6.

- [290] **Otto M.** “Staphylococcus epidermidis—the ‘accidental’ pathogen”. *Nat Rev Microbiol.* 2009:7(8):555–67.
- [291] **Kelesidis T, and Tsiodras S.** “Staphylococcus intermedius is not only a zoonotic pathogen, but may also cause skin abscesses in humans after exposure to saliva”. *Int J Infect Dis.* 2010:14(10):e838–41.
- [292] **Rivera M, Dominguez M.D, Mendiola N.R, Roso G.R, and Quereda C.** “Staphylococcus lentus peritonitis: a case report”. *Perit Dial Int.* 2014:34(4):469–70.
- [293] **Al-Mathkhury H.J, et al.** “Pathological study on staphylococcus xylosus isolated from patients with urinary tract infections”. *Journal of Al-Nahrain University.* 2008:11(2):123–30.
- [294] **Gharsa H, Ben Slama K, Gómez-Sanz E, Lozano C, Zarazaga M, Messadi L, et al.** “Molecular characterization of Staphylococcus aureus from nasal samples of healthy farm animals and pets in Tunisia”. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015:15(2):109–15.
- [295] **Gómez-Sanz E, Torres C, Lozano C, and Zarazaga M.** “High diversity of Staphylococcus aureus and Staphylococcus pseudintermedius lineages and toxigenic traits in healthy pet-owning household members. Underestimating normal household contact?” *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2013:36(1):83–94.
- [296] **Faires M.C, Tater K.C, and Weese J.S.** “An investigation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in people and pets in the same household with an infected person or infected pet”. *J Am Vet Med Assoc.* 2009:235(5):540–3.
- [297] **Hanselman B.A, Kruth S.A, Rousseau J, and Weese J.S.** “Coagulase positive staphylococcal colonization of humans and their household pets”. *Can Vet J.* 2009:50(9):954–8.
- [298] **Weese J.S, Rousseau J, Traub-Dargatz J.L, Willey B.M, McGeer A.J, and Low D.E.** “Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in horses and humans who work with horses”. *J Am Vet Med Assoc.* 2005:226(4):580–3.
- [299] **El-Jakee J, et al.** “Characteristics of Staphylococcus aureus Strains Isolated from Human and Animal Sources”. *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.* 2008:4(2):221–9.

- [300] **Abdel-moein KA, et al.** “Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Emerging Pathogen of Pets in Egypt with a Public Health Burden”. *Transbound Emerg Dis.* 2011.
- [301] **Drougka E, Foka A, Koutinas C.K, Jelastopulu E, Giormezis N, Farmaki O, et al.** “Interspecies spread of *Staphylococcus aureus* clones among companion animals and human close contacts in a veterinary teaching hospital. A cross-sectional study in Greece”. *Prev Vet Med.* 2016;126:190–8.
- [302] **Vincze S, Stamm I, Kopp P.A, Hermes J, Adlhoch C, Semmler T, et al.** “Alarming proportions of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in wound samples from companion animals, Germany 2010-2012”. *PLoS One.* 2014;9(1):e85656.
- [303] **Loeffler A, Boag A.K, Sung J, Lindsay J.A, Guardabassi L, Dalsgaard A, et al.** “Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK”. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(4):692–7.