

Mechanisms of β -lactam antibiotics resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from slaughter animals

Podkowik M., Bystróż J., Bania J., Krupa P., Department of Food Hygiene and Consumer Health, Wrocław University of Environmental and Life Sciences

This article aims at the analysis of β -lactams resistance mechanisms in *S.aureus* strains isolated from slaughter animals and their significance for public health. Staphylococci resistant to this group of chemotherapeutics fall into three main categories, namely: MRSA, BORSA and MODSA. MRSA harbour the *mecA* gene encoding penicillin binding protein (PBP) called PB-P2a and show resistance to all clinically used β -lactam antibiotics. The MIC value for oxacillin of MRSAs is usually over 8 μ g/mL. Oxacillin resistance of BORSAs is related with the hyperproduction of β -lactamases. MODSAs exhibit resistance to oxacillin by the modification of PBP3 and PBP4 transpeptidases. In the last decade the livestock is considered as a considerable reservoir of resistant *S. aureus* strains. MRSA strains are mainly isolated from pigs. The predominant porcine MRSA genotype is ST398 which is genetically distinct from MRSA human isolates. The frequency of MRSAs in food of animal origin ranges from few to several dozen percent. It must be thus considered as a major vehicle for transmission for β -lactam resistant *S. aureus* in humans.

Keywords: MRSA, BORSA, MODSA, slaughter animals, public health.

Śród wielu gatunków gronkowców *Staphylococcus aureus* uważany jest za najbardziej chorobotwórczy dla ludzi i zwierząt. Drobnoustroj ten może być przyczyną m.in.: chorób skóry (ropnie, trądzik), układu oddechowego (zapalenie gardła, oskrzeli, płuc), układu moczowego (zapalenie cewki moczowej i pęcherza moczowego), zapalenia kości czy posocznicy. Rezerwuarem gronkowca złocistego są ludzie oraz zwierzęta, u których przejściowo lub stale kolonizuje błony śluzowe,

Gronkowce złociste odporne na β -laktamy – mechanizmy oporności, występowanie u zwierząt rzeźnych

Magdalena Podkowik, Jarosław Bystróż, Jacek Bania, Paweł Krupa

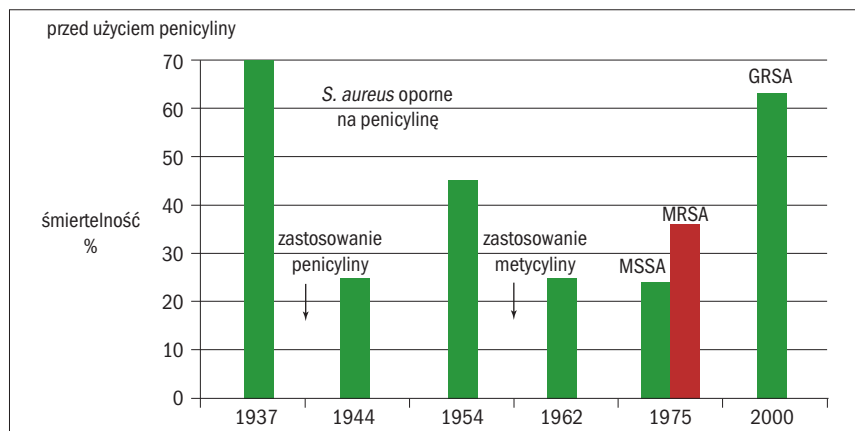
z Katedry Higieny Żywności i Ochrony Zdrowia Konsumenta Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu

głównie jamy nosowo-gardłowej. *Staphylococcus aureus* zanieczyszcza także produkty żywnościowe, stanowiąc jedną z głównych przyczyn zatruc pokarmowych ludzi w Polsce i na świecie.

W leczeniu zakażeń gronkowcowych klinicznie stosowanymi lekami z wyboru są antybiotyki β -laktamowe. Pierwsze β -laktamy (penicylina) wprowadzono do powszechnego użycia już w latach 40. ubiegłego wieku, początkowo uzyskując bardzo dobre efekty terapeutyczne, co przyczyniło się do wyraźnego spadku śmiertelności powodowanej zakażeniami gronkowcowymi (ryc. 1). Niestety, już w kilka lat później stwierdzono obecność szczepów *S. aureus* opornych na penicylinę, których niewrażliwość wynikała ze zdolności nadprodukcji penicylinaz (1). Szacuje się, że 95% szczepów *S. aureus* występujących obecnie w środowisku szpitalnym na świecie wykazuje oporność na penicylinę (2). Opracowane w latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku półsyntetyczne penicyliny, odporne na działanie penicylinaz, jak np. metycylina, przyniosły ponowną poprawę efektu terapeutycznego, jednakże już w 1961 r. stwierdzono obecność szczepów niewrażliwych na metycylinę, zwanych MRSA – methicillin-resistant *S. aureus* (3). W Polsce pierwsze MRSA wyisobniono w 1964 r., to jest jeszcze przed wprowadzeniem metycyliny do użytku w naszym kraju. Od tego czasu udział szczepów *S. aureus* opornych na β -laktamy

w populacji gronkowców złocistych stale wzrasta. W niektórych szpitalach w USA i Europie Zachodniej odsetek metycylino-opornych szczepów gronkowca sięga 90% (2). Zidentyfikowano także szczepy *S. aureus* odporne na glikopeptydy (GRSA – glycopeptide-resistant *S. aureus*), tj. antybiotyki rutynowo stosowane w leczeniu zakażeń MRSA. Obecnie śmiertelność wśród ludzi powodowana zakażeniami szczepami GRSA wynosi niemal 60%, co zbliża ją do poziomu sprzed okresu wprowadzenia do powszechnego użycia penicyliny (4; ryc. 1). W przypadku zakażeń szczepami GRSA lekami ostatniej szansy pozostają antybiotyki nowej generacji, tj. streptograminy – chinuprystyna z dalfoprystyną oraz oksazolidynony – linezolid (5).

Mechanizm działania antybiotyków β -laktamowych polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej gronkowców. W wyniku połączenia antybiotyku z transpeptydazami, biorącymi udział w transporcie prekursorów peptydoglikanu (mureiny) z cytoplazmy do błony komórkowej, dochodzi do zaburzenia syntezy peptydoglikanu, stanowiącego podstawowy składnik ściany komórkowej. W efekcie dochodzi do śmierci komórki. Antybiotyki β -laktamowe są inhibitorami zachowującymi się jak analogi substratowe D-alaninylo-D-alaninowego zakończenia peptydowego prekursora peptydoglikanu, wiążąc się do seryny w centrum aktywnym transpeptydazy. Transpeptydazy, ze względu na ich powinowactwo do antybiotyków β -laktamowych, nazwano białkami wiążącymi penicylinę (penicillin binding protein – PBP). Występują one w błonie cytoplazmatycznej wszystkich bakterii syntetyzujących mureinę, zarówno Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych. Liczba i rodzaj PBP jest różny u poszczególnych gatunków bakterii i wynosi od 3 do 10. Gronkowiec złocisty produkuje 4 rodzaje białek wiążących penicylinę – od PBP1 do PBP4, wykazujących zróżnicowane powinowactwo do β -laktamów (2). Inaktywacja PBP przez antybiotyki prowadzi do lizy komórki, która w przypadku bakterii Gram-dodatnich (w tym gronkowców) spowodowana jest aktywacją autolizyn, a w przypadku bakterii Gram-ujemnych pęknięciem komórki



Ryc. 1. Śmiertelność (w%) ludzi powodowana zakażeniami gronkowcowymi w latach 1937–2000. GRSA – Glycopeptide Resistant *S. aureus*, MSSA – Methicillin Susceptible *S. aureus*, MRSA – Methicillin Resistant *S. aureus*

w wyniku wzrostu ciśnienia osmotycznego (6). Szczepy gronkowców wrażliwe na antybiotyki β-laktamowe określa się, jako MSSA (methicillin-susceptible *S. aureus*).

Gronkowce złociste wykształciły różne mechanizmy oporności na β-laktamy i z tego względu rozróżniane są szczepy:

- 1) MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) określane także, ze względu na wycofanie z klinicznego użycia metycyliny, jako ORSA (oxacillin-resistant *S. aureus*),
- 2) BORSA (borderline oxacillin-resistant *S. aureus*),
- 3) MODSA (modified *S. aureus*).

Methicillin-resistant *S. aureus*

Oporność szczepów MRSA determinowana jest obecnością genu *mecA*, kodującego dodatkowe białko wiążące penicylinę, zwane PBP2a lub PBP2'. Białko PBP2a charakteryzuje się niskim powinowactwem do antybiotyków β-laktamowych i przejmuje funkcję białek PBP gronkowca złocistego, po ich inaktywacji przez te antybiotyki. Produkcja białka PBP2a umożliwia szczepom *S. aureus* prawidłowy przebieg syntezy peptydoglikanu, sieciowania ściany komórkowej i rozwoju populacji bakteryjnej, mimo obecności w środowisku β-laktamów. Szczepy MRSA wykazują oporność na wszystkie klinicznie stosowane β-laktamy, przy czym większość z nich to także szczepy wielolekooporne, niewrażliwe na wiele innych grup antybiotyków (5). W ostatnim okresie zaobserwowano, iż zjawisko narastania oporności na antybiotyki β-laktamowe jest nie tylko efektem ich bezpośredniego stosowania, lecz także użycia innych antybiotyków czy środków dezynfekcyjnych. Wykazano, że szczepy MRSA odporne na chlorek benzalkoniowy wykazują znacznie wyższą oporność na oksacylinę niż szczepy MRSA wrażliwe na ten środek dezynfekcyjny. Badania wartości MIC oksacyliny (najmniejsze stężenie hamujące – minimal inhibitory concentration) wykazały, iż w szczepach MRSA wrażliwych na chlorek benzalkoniowy wynosiła ona 16 µg/ml, podczas gdy MRSA odporne na chlorek benzalkoniowy charakteryzowały się wartością MIC w zakresie 128–512 µg/ml (2).

Gen *mecA* wchodzi w skład większego elementu genetycznego zwanego staphylococcal chromosomal cassette – SCC. Element ten zawiera, oprócz genu *mecA*, także geny rekombinaz, geny regulujące aktywność *mecA* oraz region *j* (junkyard). Obecnie opisanych jest jedenaście allotypów SCC*mec*, oznaczonych kolejno I – XI, różniących się sekwencją genu *mecA* oraz typem genów rekombinaz (<http://www.scmec.org>). Badania typów kaset, w kombinacji z określeniem genotypu MLST (określanie sekwencji wielu loci – multilocus sequence typing) wykazały, iż dystrybucja wielu klonów MRSA ma charakter

geograficznie ograniczony, jednakże niektóre z nich, np. MRSA CC22 (należące do kompleksu klonalnego – clonal complex 22), posiadające allotyp SCC*mecIV* oraz MRSA CC239, SCC*mecIII*, wykazują większą zdolność do rozprzestrzeniania się w środowisku, gdyż identyfikowane są w różnych regionach świata (7, 8). Podstawowym rezerwuarem MRSA jest środowisko szpitalne, a wewnątrzszpitalna transmisja antybiotykoo-pornych szczepów HA-MRSA (MRSA nabytych w warunkach szpitalnych – hospital acquired MRSA) z człowieka na człowieka uważana jest za główne źródło rozprzestrzeniania się patogenu (9). W ostatnich latach zaobserwowano także wzrost zachorowań związanych z CA-MRSA (MRSA nabytych w społeczności pozaszpitalnej – community acquired MRSA), mających miejsce w domach opieki społecznej, ośrodkach zdrowia, przedszkolach czy szkołach. Zakażenia wywołane przez CA-MRSA charakteryzują się ciężkim przebiegiem, wynikającym z dużej zjadliwości tych szczepów, spowodowanej m.in. wytwarzaniem leukocydyny PVL (panton valentine leukocidin), odpowiedzialnej za powstawanie np. zmian martwiczych skóry oraz martwiczego zapalenia płuc. Za potencjalną drogę rozprzestrzeniania się tego typu zakażeń uważa się bliski kontakt z osobą będącą nosicielem MRSA. Obecność szczepów MRSA stwierdzana jest także u zwierząt, w tym gospodarskich, a także w żywności, co szerzej zostanie przedstawione w dalszej części pracy.

Borderline oxacillin-resistant *S. aureus*

Szczepy *S. aureus*, zwane BORSA, wykazują oporność na metycylinę oraz inne β-laktamy, określaną mianem oporności granicznej (borderline resistance). Szczepy te nie posiadają genu *mecA*, a ich oporność, zazwyczaj niższa niż wywołana obecnością białka PBP2a, tłumaczona jest hiperprodukcją β-laktamaz (10). β-laktamazy to enzymy inaktywujące antybiotyki poprzez hydrolizę ich pierścienia β-laktamowego. Obecnie znanych jest niemal 300 różnych β-laktamaz, wytwarzanych zarówno przez bakterie Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie (11). W przypadku bakterii Gram-ujemnych uwalniane są one do przestrzeni peryplazmatycznej komórki, nie dopuszczając aktywnych cząsteczek antybiotyku do zlokalizowanych w błonie cytoplazmatycznej białek wiążących penicylinę. U bakterii Gram-dodatnich β-laktamazy uwalniane są poza komórkę, jednakże w przypadku szczepów *S. aureus* część z nich pozostaje związana z powierzchnią komórki, opłaszczając ją. Szczepy gronkowca złocistego wytwarzają kilka typów β-laktamaz, z których najlepiej poznano penicylinazy. Produkcja β-laktamaz u *S. aureus* kodowana jest najczęściej przez

SPRAWDZONA LINIA PRZECIWBIEGUNKOWA DLA CIELĄT



PRODUKTY DOSTĘPNE U LEKARZY WETERYNARII

ELEKTROLITY

HYDRO-DIARSTOP koncentrat 500 ml

- ✓ można podawać z wodą lub mlekiem
- ✓ 1 opakowanie = 20 litrów roztworu



HYDRO-DIARSTOP 100 ml

- ✓ + betaina i glicyna
- ✓ ekonomiczny i łatwy w użyciu
- ✓ 50 ml na 1-2 litry wody



NATURALNE PREPARATY PRZECIWBIEGUNKOWE

DIAR-STOP

- ✓ sprawdzony preparat przeciwbiegunkowy
- ✓ opakowania 150 g, 1 kg (proszek)



DIAR-STOP PLUS

- ✓ + probiotyk i elektrolity
- ✓ opakowania 1 kg (proszek)



ul. Magazynowa 1A, 07-417 Ostrołęka,
tel. +48 (29) 767 87 41; +48 (29) 760 56 60;
kom.: +48 603 999 268
www.jfarm.pl | e-mail: biuro@jfarm.pl



geny zlokalizowane na plazmidach, dlatego też jest cechą łatwo przekazywaną pomiędzy szczepami. Większość plazmidów kodujących β -laktamazy należy do plazmidów II klasy. Oprócz genów odpowiedzialnych za produkcję β -laktamaz plazmidy penicylinazowe mogą posiadać geny determinujące oporność na sole metali ciężkich czwartorzędowe związki amoniowe, antybiotyki (erytromycyna, kanamycyna) czy też bromek etydyne (2). Szczepy BORSA, podobnie jak MRSA, stanowią zagrożenie dla zdrowia człowieka, gdyż zidentyfikowano je jako czynnik etiologiczny, m.in. zapalenia skóry i płuc (12, 13).

Modified *S. aureus*

Szczepy MODSA nie posiadają genu *mecA*, a tym samym nie syntetyzują białka PBP2a oraz nie wykazują zdolności hiperprodukcji β -laktamaz. Ich oporność na β -laktamy wynika z modyfikacji białek PBP. Modyfikacja najczęściej dotyczy białek PBP3 i/ lub PBP4 i wywołana jest presją selekcyjną ze strony antybiotyku przyczyniającą się do mutacji genów kodujących białka PBP. Efektem jest pojawienie się białek wiążących penicylinę, wykazujących obniżone powinowactwo do antybiotyków β -laktamowych (2). Podobnie jak szczepy MRSA wykazują one oporność także w przypadku jednoczesnego stosowania antybiotyków β -laktamowych z inhibitorami β -laktamaz. Typ oporności MODSA stwierdzany jest rzadko, co prawdopodobnie wynika ze stosowanych metod detekcji, których podstawowym celem jest identyfikacja szczepów opornych na metycylinę, bez rozpatrywania czy w przypadku nie stwierdzenia genu *mecA* lub białka PBP2a, obserwowana oporność jest spowodowana hiperprodukcją β -laktamaz (BORSA) czy modyfikacją białka PBP (MODSA). Szczepy MODSA, podobnie jak BORSA, charakteryzują się niższą opornością na β -laktamy aniżeli gronkowce złociste produkujące białko PBP2a.

W badaniach fenotypowych w celu detekcji szczepów MRSA stosuje się testy dyfuzyjne z użyciem cefoksytyny (rekomendacja European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS, 2005 r.) oraz określa się wartości MIC dla oksacyliny (rekomendacja Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI, 2009 r.). Zgodnie z rekomendacją EARSS szczepy odporne na cefoksytynę w stężeniu 30 μg /krążek określa się, jako MRSA. W przypadku oksacyliny szczepy *S. aureus* uważa się za metycylino/oksacyliooporne, jeśli wartość MIC wynosi $\geq 8 \mu\text{g}/\text{ml}$. Znaną są jednak szczepy MRSA, dla których wartość MIC dla oksacyliny jest mniejsza niż 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Testy dyfuzyjne z użyciem cefoksytyny charakteryzuje wysoka

specyficzność i czułość, jednak najdokładniejszą metodą detekcji MRSA wciąż pozostaje wykrywanie obecności genu *mecA*. Często stosowaną alternatywą dla metod genetycznych, nie zawsze powszechnie stosowanych w laboratoriach szpitalnych, jest identyfikacja białka PBP2a metodami immunoenzymatycznymi.

Występowanie *S. aureus* opornych na β -laktamy u zwierząt gospodarskich

Pierwsza wzmianka o izolacji MRSA od zwierząt gospodarskich pochodzi już z 1972 r., kiedy szczep taki zidentyfikowano jako czynnik etiologiczny *mastitis* u krów (14). Jednak dopiero w ostatnim dziesięcioleciu zwrócono większą uwagę na zwierzęta gospodarskie, głównie trzodę chlewną, jako potencjalny rezerwuuar metycylinoopornych szczepów *S. aureus*. W odróżnieniu od szczepów izolowanych od ludzi (HA-MRSA, CA-MRSA), gronkowce złociste występujące u zwierząt gospodarskich określa się jako LA-MRSA (MRSA związane ze zwierzętami gospodarskimi – livestock associated MRSA). Badania monitorujące występowanie MRSA u trzody chlewnej, w środowisku fermy oraz u hodowców świń zainicjowano w Belgii i przedstawiono w sierpniu 2007 r. w raporcie Grupy Zadaniowej do spraw Zoonoz (Task Force on Zoonoses; 15). W badaniach tych wykazano, że wśród 1500 próbek, w których stwierdzono szczepy *S. aureus*, aż w 663 zidentyfikowano MRSA. Bezobjawowe nosicielstwo tego drobnoustroju wykryto u 37% hodowców świń i pracowników ferm trzody chlewnej. Badania mikrobiologiczne 540 świń przeprowadzone w ubojniach w Holandii wykazały 39% częstość izolacji MRSA (16). Kolejne badania wykonane w holenderskich fermach świń (tuczarnie, fermy zarodowe) wykazały, że 11% badanych zwierząt było nosicielami MRSA (17). Te alarmujące doniesienia skłoniły Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) do przeprowadzenia w 24 krajach europejskich, także w Polsce, badań monitoringowych dotyczących występowania szczepów MRSA w środowisku fermy trzody chlewnej. Szczepy MRSA zidentyfikowano w 17 krajach, a średni stopień kontaminacji wyniósł 22% i był znacząco wyższy w krajach o dużym zagęszczeniu ferm trzody chlewnej, w których stopień kontaminacji osiągał 50%. Wyższy odsetek izolacji zanotowano w tuczarniach niż w fermach zarodowych (15). Przeważającą liczbę szczepów zaliczono do jednego typu genetycznego ST398, należącego do kompleksu klonalnego CC398, odmiennego genotypowo od MRSA izolowanych wcześniej od ludzi. ST398 jest przypuszczalnie mniej wirulentny dla człowieka niż

typy MRSA pochodzenia ludzkiego, jednakże w Niemczech i Danii opisano przypadki szpitalnych i pozaszpitalnych zakażeń powodowanych jego obecnością, jak np. zapalenie płuc, wsierdza czy zakażenia ran (18). Wśród pozostałych genotypów MRSA, występujących jednakże w zdecydowanej mniejszości w stosunku do CC398, zidentyfikowano typy CC1, CC9 oraz CC97. Genotypy należące do CC1 są często izolowane ze środowiska szpitalnego, co może sugerować bezpośrednią ich transmisję z ludzi na zwierzęta. Możliwe jest także, że stwierdzone u zwierząt szczepy należące do CC1 są zaadaptowanymi do nowych gospodarzy gronkowcami złocistymi pochodzącymi od ludzi.

Obecność szczepów MRSA stwierdzano także u innych gatunków zwierząt gospodarskich, jednakże ze znacznie mniejszą częstością niż u trzody chlewnej (19). Jak wiadomo, *S. aureus* i inne gatunki gronkowców stanowią liczną mikroflorę mleka krów, niejednokrotnie wywołując kliniczne oraz podkliniczne *mastitis*. Obecność MRSA u bydła jest znacznie rzadziej stwierdzana niż u trzody chlewnej (20). Zdecydowana większość z nich sklasyfikowana jest do kompleksów klonalnych CC1, CC5 i CC8, a w mniejszym stopniu do CC398 (19). Potencjalny rezerwuuar MRSA stanowi także drób. Stosunkowo niewiele wiadomo na temat częstości występowania i genotypach metycylinoopornych szczepów *S. aureus* u drobiu (21, 22, 23). Lee w badaniach przeprowadzonych w Korei Płd. stwierdził obecność dwóch MRSA wśród 33 szczepów *S. aureus* wyizolowanych od kurcząt z objawami zapalenia stawów (21). Z kolei badania wykonane w 2006 r. w Belgii wykazały obecność dziesięciu MRSA wśród 81 szczepów *S. aureus* wyosobnionych ze steku zdrowych kurcząt (23). Badania genotypowe wykazały, iż metycylinooporne *S. aureus* wyosobnione od drobiu należą do jednego typu klonalnego, tj. CC398 (19). W badaniach własnych przeprowadzonych na 42 izolatach *S. aureus* wyosobnionych z narządów wewnętrznych i stawów drobiu, w których przyczyną upadków była posocznica oraz *arthritis*, żaden nie posiadał genu *mecA*. Większość analizowanych szczepów MSSA zakwalifikowaliśmy do CC5 oraz CC398 (24). Badania przeprowadzone przez innych autorów potwierdzają, że szczepy *S. aureus* CC5 są najczęściej stwierdzane wśród MSSA izolowanych od kurcząt (19). Liczba doniesień dotyczących występowania MRSA u drobiu nie jest jak dotąd wysoka. Jednak ze względu na intensywne stosowanie antybiotyków w fermach drobiu w celach terapeutycznych, a do 2006 r. także w paszach jako promotora wzrostu, można przypuszczać, iż rzeczywista częstość występowania MRSA u drobiu jest znaczna.

Występowanie *S. aureus* opornych na β -laktamy w żywności pochodzenia zwierzęcego

Występowanie antybiotykoopornych szczepów *S. aureus* stwierdzane jest także w produktach żywnościowych. Dlatego też brana jest pod uwagę możliwość, iż produkty spożywcze stanowią mogą wektor transmisji MRSA (25, 26). Częstość izolacji MRSA z żywności jest bardzo zróżnicowana i wynosi od kilku dziesiątych do kilkunastu procent. Najczęściej drobnoustroje te wyisobniano z mleka i jego przetworów (27, 28, 29) oraz z surowych produktów mięsnych (21, 30, 31, 32). Jak wspomniano, szczepy BORSA oraz MODSA stanowią czynnik sprawczy szpitalnych i pozaszpitalnych zakażeń ludzi (13, 33, 34). Niewiele wiadomo o ich występowaniu w żywności (35, 36, 37, 38). Ich dystrybucja, źródła pochodzenia i drogi rozprzestrzeniania się są słabo udokumentowane. W badaniach własnych (35) przeprowadzonych na 132 szczepach wyizolowanych z żywności wykazaliśmy obecność ośmiu izolatów (6%) opornych na oksacylinę w koncentracji typowej dla szczepów BORSA (MIC \leq 8 μ g/ml). Jeden z oksacylikoopornych szczepów *S. aureus*, wyizolowany z mielonego mięsa wieprzowego, posiadał gen *mecA*. Pozostałe pięć szczepów wyisobnionych z surowego mleka oraz

dwa izolaty z mięsa wieprzowego nie posiadały genu *mecA*. Wartość MIC tych szczepów wahała się w granicach 2–4 μ g/ml.

Zagrożenia związane z występowaniem opornego na antybiotyki β -laktamowe gronkowca złocistego w żywności należy rozpatrywać w kilku aspektach. Szczepy MRSA zanieczyszczające produkty spożywcze mogą stanowić, obok *C. difficile*, czynnik etiologiczny *enterocolitis* u ludzi poddawanych antybiotykoterapii. Zachwianie równowagi mikroflory jelitowej poprzez stosowanie leków o działaniu przeciwbakteryjnym wywołuje tzw. biegunkę poantybiotykową (antibiotic-associated diarrhea – AAD; 39, 40). Szacuje się, iż problem ten dotyczy nawet 29% hospitalizowanych pacjentów otrzymujących antybiotyki. AAD przyczynia się do znacznego wydłużenia czasu hospitalizacji, zwiększenia jej kosztów oraz wzrostu ryzyka rozprzestrzenienia się patogennych szczepów w środowisku szpitalnym (41, 42).

Wykazano, iż występujące w żywności szczepy *S. aureus* mogą, choć w rzadkich przypadkach, dotyczących głównie osób z upośledzoną odpornością, przenikać do krwiobiegu, stanowiąc ryzyko uogólnionych zakażeń (43, 44). Możliwość taką potwierdza opis przypadku wystąpienia u pacjenta posocznicy wywołanej przez pochodzący z żywności szczep MRSA. O ile metycylinooporność szczepu nie miała

wpływu na przełamanie bariery jelitowej, o tyle zadecydowała o poważnym przebiegu zakażenia i trudności w jej leczeniu (44).

Staphylococcus aureus uznawany jest za jedną z głównych przyczyn zachorowań przenoszonych drogą pokarmową. Gronkowcowe zatrucia pokarmowe, zaliczane do tej grupy schorzeń, wynikają ze spożycia żywności zanieczyszczonej wysoce stabilnymi enterotoksynami produkowanymi przez ten zarazek (45). Obecność genów enterotoksyn stwierdzono zarówno w genomach antybiotykoopornych, jak i wrażliwych szczepów gronkowca złocistego. Nic nie wskazuje na to, aby przebieg gronkowcowych zatruc pokarmowych miał się różnić w zależności od tego, czy czynnikiem etiologicznym jest MRSA, czy MSSA. Niektóre badania dowodzą jednak, iż metycylinooporne szczepy *S. aureus* wytwarzają enterotoksyny na niższym poziomie niż MSSA. Może to być związane z obciążeniem, jakie dla metabolizmu komórki bakteryjnej stanowi obecność kasety *SCCmec*, co w efekcie może wpływać na zmniejszenie ekspresji innych genów warunkujących patogenność gronkowca (46, 47).

Produkty spożywcze pochodzenia zwierzęcego uznawane są za jeden z rezerwarów antybiotykoopornych mikroorganizmów, które podczas przetwarzania żywności czy przygotowywania posiłków mogą

BOGACTWO DODATKÓW - MOC ENERGII

ENERGIA BOVI Pover Vet



Selen
8 mg

Niacyna
6000 mg

- ✓ wyjątkowo gęsty i odżywczy produkt energetyczny
- ✓ wyraźnie polepsza wskaźniki produkcyjne
- ✓ niacyna stymuluje rozwój mikroorganizmów w żwacu oraz podnosi poziom glukozy we krwi
- ✓ witamina E z selenem korzystnie wpływa na płodność zwierząt

Produkt dostępny wyłącznie u lekarzy weterynarii



być przenoszone na ludzi (48, 49). Żywność *per se* nie musi być źródłem zachorowań, nawet jeśli zawiera antybiotykooporne szczepy gronkowców. Może ona natomiast stanowić wektor transmisji patogennych szczepów na ludzi, zwłaszcza jeżeli warunki jej przygotowania do spożycia wymagają kontaktu z dłońmi.

Piśmiennictwo

- Spink W, Ferris V: Quantitative action of penicillin inhibitor from penicillin-resistant strain of *Staphylococcus*. *Science*, 1945, **102**, 102-121.
- Markiewicz Z, Kwiatkowski Z.A.: *Bakterie, antybiotyki, lekooporność*. Wyd. Nauk. PWN 2010.
- Jevons M.P.: Methicillin-resistant staphylococci. *Brit. Med. J.*, 1961, **1**, 24-25.
- Dancer S.J.: The effect of antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, **61**, 246-253.
- Jankowski A., Stefanik W.: Linezolid – nowy antybiotyk w leczeniu zakażeń wywołanych bakteriami Gram-dodatnimi. *Wiad. Lek.* 2006, **9-10**, 727-731.
- Rzewuska M.: Antybiotykoporność Gram-ujemnych pałeczek wytwarzających beta-laktamazy. *Życie Wet.* 2009, **85**, 199-205.
- Grundmann H., Aanensen D.M., van den Wijngaard C.C., Spratt B.G., Harmsen D., Friedrich A.W.: Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med.* 2010, **12**, e1000215.
- Harris S.R., Feil E.J., Holden M.T., Quail M.A., Nickerson E.K., Chantratita N., Gardete S., Tavares A., Day N., Lindsay J.A., Edgeworth J.D., de Lencastre H., Parkhill J., Peacock S.J., Bentley S.D.: Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. *Science* 2010, **327**, 469-474.
- Corrente M., Monno R., Totano M., Martella V., Buonavoglia D., Rizzo C., Ricci D., Rizzo G., Buonavoglia C.: Characterization of methicillin resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated at the Policlinico Hospital of Bari (Italy). *New Microbiol.* 2005, **28**, 57-65.
- Michel, Gutmann L.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *Lancet*. 1997, **349**, 1901-1906.
- Helfand M.S., Bonomo R.A.: Beta-lactamases: a survey of protein diversity. *Curr. Drug. Targets Infect. Disord.* 2003, **3**, 9-23.
- Balslev L., Bremmelgaard A., Sveigaard E., Havstrem J., Westh H.: An outbreak of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) in a dermatological unit. *Microbiol. Drug Resist.* 2005, **11**, 78-81.
- Nelson L., Cockram C.S., Lui G., Lam R., Lam E., Lai R., Ip M.: Community case of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Emerg. Infect. Dis.* 2006, **12**, 172-174.
- Devriese L.A., van Damme L.R., Fameree L.: Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis case. *Zentralbl. Veterinarmed. B* 1972, **19**, 598-605.
- Report of the Task Force on Zoonoses Data Collection on a proposal for technical specifications for a baseline survey on the prevalence of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in breeding pigs. *EFSA J* 2007, **129**, 1-14.
- de Neeling A.J., van den Broek M.J.M., Spalburg E.C., van Santen-Verheulvel M.G., Dam-Deisz W.D.C., Boshuizen H.C., van de Giessen A.W., van Duijkeren E., Huijsdens X.W.: High prevalence of methicillin resistance *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet. Microbiol.* 2007, **122**, 366-372.
- van Duijkeren E., Ikawaty R., Broekhuizen-Stins M.J., Jansen M.D., Spalburg E.C., de Neeling A.J., Allaart J.G., van Nes A., Wagenaar J.A., Fluit A.C.: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between different kinds of pig farms. *Vet. Microbiol.* 2008, **126**, 383-389.
- Wulf M., Voss A.: MRSA in livestock animals – an epidemic waiting to happen? *Clin. Microbiol. Infect.* 2008, **14**, 519-521.
- McCarthy A.J., Lindsay J.A., Loeffler A.: Are all methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) equal in all hosts? Epidemiological and genetic comparison between animal and human MRSA. *Vet. Dermatol.* 2012, **23**, e-54.
- Cohn L.A., Middleton J.R.: A veterinary perspective on methicillin-resistant staphylococci. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2010, **20**, 31-45.
- Lee J.H.: Methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003, **69**, 6489-6494.
- Leonard F.C., Markey B.K.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: A review. *Vet. J.* 2008, **175**, 27-36.
- Nemati M., Hermans K., Lipinska U., Denis O., Deplano A., Struelens M., Devriese L., Hasebrouck E.: Antimicrobial resistance of old and recent *Staphylococcus aureus* isolates from poultry: first detection of livestock-associated methicillin-resistant strain ST398. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, **163**, 740-743.
- Bystroń J., Podkowiak M., Piasecki T., Wieliczko A., Molenda J., Bania J.: Genotypes and enterotoxin genes content of *Staphylococcus aureus* isolated from poultry. *Vet. Microbiol.* 2010, **144**, 498-501.
- Podkowiak M., Bystroń J., Bania J.: Prevalence of antibiotic resistance genes in staphylococci isolated from ready-to-eat meat products. *Pol. J. Vet. Sci.* 2012, **15**, 233-237.
- Podkowiak M., Bystroń J., Bania J.: Genotypes, antibiotic resistance, and virulence factors of staphylococci from ready-to-eat food. *Foodborne Pathog. Dis.* 2012, **9**, 91-93.
- Kwon N.H., Park K.T., Moon J.S., Jung W.K., Kim S.H., Kim J.M., Hong S.K., Koo H.C., Joo Y.S., Park Y.H.: Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) characterization and molecular analysis for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and novel SCC*mec* subtype IVa isolated from bovine milk in Korea. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, **56**, 624-632.
- Moon J.S., Lee A.R., Kang H.M., Lee E.S., Kim M.N., Paik Y.H., Park Y.H., Joo Y.S., Koo H.C.: Phenotypic and genetic antibiogram of methicillin-resistant staphylococci isolated from bovine mastitis in Korea. *J. Dairy Sci.* 2007, **90**, 1176-1185.
- Normanno G., Corrente M., La Sandra G., Dambrosio A., Quaglia N.C., Parisi A., Greco G., Bellacchio A.L., Virgilio S., Celano G.V.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in foods of animal origin product in Italy. *Int. J. Food Microbiol.* 2007, **117**, 219-222.
- Kitai S., Shimizu A., Kawano J., Sato E., Nakano C., Uji T., Kitagawa H.: Characterization of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from retail raw chicken meat in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2005, **67**, 107-110.
- Pu S., Wang F., Ge B.: Characterization of toxin genes and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolates from Louisiana retail meats. *Foodborne Pathog. Dis.* 2011, **8**, 8299-8306.
- van Loo L., Diederer B., Savelkoul P., Woudenberg J., Roosendaal R., Van Belkum A., Den Toom N., Verhulst C., Van Keulen P., Kluytmans J.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat products, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 2007, **13**, 1753-1755.
- Balslev U., Bremmelgaard A., Sveigaard E., Havstrem J., Westh H.: An outbreak of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) in a dermatological unit. *Microb. Drug Resist.* 2005, **11**, 78-81.
- Kernode D.S., Classen D.C., Stratton C.W., Kaiser A.B.: Association of borderline oxacillin-susceptible strains of *Staphylococcus aureus* with surgical wound infections. *J. Clin. Microbiol.* 1998, **36**, 219-222.
- Bystroń J., Podkowiak M., Korzekwa K., Lis E., Molenda J., Bania J.: Characterization of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from food of animal origin. *J. Food Prot.* 2010, **73**, 1325-1327.
- Pereira V., Lopes C., Castro A., Silva J., Gibbs P., Teixeira P.: Characterization for enterotoxin production, virulence factors, and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolates from various foods in Portugal. *Food Microbiol.* 2009, **26**, 278-282.
- Perillo J., Ceccarelli D., Spagnoletti M., Lollai S., Cappuccinelli P., Colombo M.: Molecular characterization of enterotoxigenic and borderline oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* strains from ovine milk. *Food Microbiol.* 2012, **32**, 265-273.
- Pesavento G., Ducci B., Comodo N., Lo Nostro A.: Antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated from raw meat: A research for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Food Control* 2007, **18**, 196-200.
- Gravet A., Rondeau M., Harf-Monteil C., Grunenberger F., Monteil H., Scheffel J.M., Prévost G.: Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bi-component toxin LukE-LukD. *J. Clin. Microbiol.* 1999, **37**, 4012-4019.
- Lo T.S., Borhardt S.M.: Antibiotic-associated diarrhea due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009, **63**, 388-389.
- Boyce M.J., Havill N.L.: Nosocomial antibiotic-associated diarrhea associated with enterotoxin-producing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am. J. Gastroenterol.* 2005, **100**, 1828-1834.
- Flemming K., Ackermann G.: Prevalence of enterotoxin producing *Staphylococcus aureus* in stools of patients with nosocomial diarrhea. *Infect.* 2007, **35**, 356-358.
- Kotler D.P., Sandkovsky U., Schlievert P.M., Sordillo E.M.: Toxic shock-like syndrome associated with staphylococcal enterocolitis in an HIV-infected man. *Clin. Infect. Dis.* 2007, **44**, 121-123.
- Le Loir Y., Baron F., Gautier M.: *Staphylococcus aureus* and food poisoning. *Genet. Mol. Res.* 2003, **31**, 263-276.
- Collins J., Rudkin J., Recker M., Pozzi C., O'Gara J.P., Massey R.C.: Offsetting virulence and antibiotic resistance costs by MRSA. *ISME J.* 2010, **4**, 577-584.
- Otto M.: Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu. Rev. Microbiol.* 2010, **64**, 143-162.
- Kassem I.I.: 2011 Chinks in the armor: the role of the non-clinical environment in the transmission of *Staphylococcus* bacteria. *Am. J. Infect. Control.* 2011, **39**, 539-541.
- Weese J.S.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals. *ILAR J.* 2010, **51**, 233-244.