



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗ**  
**ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**

**ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ:**

**ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**

**ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ: 2021-2023**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

**«ΜΕΘΙΚΙΛΛΙΝΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΣ STAPHYLOCOCCUS  
PSEUDINTERMIDIUS (MRSP) & ΜΕΘΙΚΙΛΛΙΝΗ  
ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΣ STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)  
ΣΤΑ ΖΩΑ ΣΥΝΤΡΟΦΙΑΣ»**

**ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΤΣΑΟΥΣΗ**

**AM: MDY21086**

**Επιβλέπουσα: ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΑΝΔΗΛΑΡΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ  
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

**Αθήνα, Αύγουστος 2024**



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA  
SCHOOL OF PUBLIC HEALTH  
DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH POLICY**

**POSTGRADUATE PROGRAM IN PUBLIC HEALTH (MSc)**

**SPECIALIZATION:**

**INFECTIOUS DISEASES – PUBLIC HEALTH**

**LABORATORIES**

**ACADEMIC YEAR: 2021-2023**

**Master Thesis**

**THESIS TITLE**

**«METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS  
PSEUDINTERMIDIUS (MRSP) & METHICILLIN  
RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) IN  
COMPANION ANIMALS»**

**AIKATERINI TSAOUSI**

**MDY21086**

**Supervisor: GEORGIA MANDILARA, ASSISTANT  
PROFESSOR**

**Athens, AUGUST,2024**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗ**  
**ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**

**ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ:**

**ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ - ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**

**ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ: 2021-2023**

**ΤΙΤΛΟΣ ΜΔΕ**  
**ΜΕΘΙΚΙΛΛΙΝΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΣ STAPHYLOCOCCUS**  
**PSEUDINTERMIDIUS (MRSP) & ΜΕΘΙΚΙΛΛΙΝΗ**  
**ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΣ STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)**  
**ΣΤΑ ΖΩΑ ΣΥΝΤΡΟΦΙΑΣ**

**Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του**  
**Επιβλέποντα**

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική  
Επιτροπή:

<b>A/a</b>	<b>ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ/ΔΙΟΤΗΤΑ</b>	<b>ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
1	ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΑΝΔΗΛΑΡΑ	ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2	ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΠΑΠΑΔΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
3	ΜΑΡΙΕΤΤΑ ΚΟΝΤΑΡΙΝΗ	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ	

**ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ  
ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Αικατερίνη Τσαούση του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου mdy21086 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

*\*Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι ..... και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Η Δηλούσα

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα



***\* Εάν κάποιος επιθυμεί απαγόρευση πρόσβασης στην εργασία για χρονικό διάστημα 6-12 μηνών (embargo), θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η Επιβλέπων/ουσα Καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του I.A. (σελ. 6).***

Copyright© , «Αικατερίνη Τσαούση», «2024»

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα Διπλωματική Εργασία είναι αποτέλεσμα προσωπικής μου εργασίας και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο σχετικό τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

A handwritten signature in black ink, appearing to be the Greek letters 'Ε.Κ.' with a stylized flourish.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια, ο επιπολασμός των ανθεκτικών σε μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων, όπως ο *Staphylococcus aureus* (MRSA) και ο *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), έχει αυξηθεί σημαντικά με τη μετάδοσή τους μεταξύ ζώων συντροφιάς και ανθρώπων να αναδεικνύει την ανάγκη για στενή επιτήρηση και εμβάθυνση της κατανόησης της επιδημιολογίας τους. Η παρούσα εργασία εξετάζει τον επιπολασμό των MRSA και MRSP στα ζώα συντροφιάς, μελετώντας παράλληλα την επίδραση παραγόντων όπως το είδος ζώου, η κατάσταση της υγείας του και η χώρα διαμονής. Αναζητήθηκαν μελέτες στις βάσεις δεδομένων PubMed, Science Direct και Scopus και χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών Zotero για τη συγκέντρωση των εργασιών, τον εντοπισμό και την απομάκρυνση των διπλοεγγραφών. Στη συνέχεια, με βάση τα κριτήρια επιλεξιμότητας πραγματοποιήθηκε η τελική επιλογή ακολουθώντας δύο φάσεις απόρριψης και προέκυψαν εξήντα οκτώ άρθρα, τα οποία στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση συστηματικών σφαλμάτων με τη χρήση του εργαλείου Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT). Από τις τελικώς επιλεγμένες μελέτες πραγματοποιήθηκε εξαγωγή δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του επιπολασμού και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI) ενώ με τη χρήση του τεστ  $\chi^2$  μελετήθηκε η επιρροή των επιλεγμένων παραγόντων στον επιπολασμό αυτό. Τα αποτελέσματα του συγκεντρωτικού επιπολασμού των MRSA και MRSP στα ζώα συντροφιάς ήταν παρόμοια με τιμές 4,76% (95% ΔΕ: 4,43 – 5,09) και 4,68% (95% ΔΕ: 4,17 – 5,19) αντίστοιχα. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν ωστόσο σε επιμέρους ομάδες είναι σημαντικές με τα αποτελέσματα της χρήσης του εργαλείου  $\chi^2$  να επιβεβαιώνουν τη σημασία και την επιρροή των μελετηθέντων παραγόντων (είδος ζώου, κατάσταση υγείας και περιοχή δειγματοληψίας). Η παρούσα εργασία αποτελεί μία πηγή πληροφοριών που μπορούν να αξιοποιηθεί τόσο για την απόκτηση μίας καθαρής εικόνας του επιπολασμού των σημαντικών αυτών βακτηρίων στα ζώα συντροφιάς όσο και για την εξαγωγή συμπερασμάτων για τους παράγοντες που τον επηρεάζουν και επομένως μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη κατάλληλων μέτρων περιορισμού.

**Λέξεις – κλειδιά:** MRSA, MRSP, ζώα συντροφιάς, ζωοανθρωπονόσοι

## ABSTRACT

In recent years, the prevalence of methicillin-resistant staphylococci, such as *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP), has increased significantly with their transmission between pets and humans highlighting the need for monitoring and deeper understanding of their epidemiology. This paper examines the prevalence of MRSA and MRSP in companion animals, while studying the influence of factors such as animal species, health status and country of residence. PubMed, Science Direct, and Scopus databases were searched for studies, and Zotero citation management software was used to collate papers, identify and remove duplicates. Then, based on the eligibility criteria, a final selection was made through two rejection phases, resulting in sixty-eight articles, which were then subjected to a systematic error assessment using the Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT). From the finally selected studies, data were extracted and used to calculate the prevalence and the corresponding 95% confidence intervals (CI), while the influence of selected factors on this prevalence was studied using the  $\chi^2$  test. The pooled MRSA and MRSP prevalence in companion animals were similar with values of 4.76% (95% CI: 4.43 – 5.09) and 4.68% (95% CI: 4.17 – 5.19 ) respectively. The differences observed however between individual groups are significant with the results of using the  $\chi^2$  tool confirming the importance and influence of the studied factors (animal species, health status and sampling area). The present work is a valuable source of information that can be used to obtain a clear picture of the prevalence of these important bacteria in companion animals and to learn more about the factors that influence it, therefore facilitating the development of appropriate control measures.

**Keywords:** MRSA, MRSP, companion animals, zoonosis



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	i
ABSTRACT.....	ii
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>	
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	iv
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ.....	v
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	vi
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	vii
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	2
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
Κεφάλαιο 1: Σταφυλόκοκκοι και τα είδη <i>Staphylococcus aureus</i> και <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> .....	5
1.1 Το γένος <i>Staphylococcus</i> .....	5
1.2 Το είδος <i>Staphylococcus aureus</i> .....	6
1.3 Το είδος <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> .....	7
1.4 Λοιμογόνι παράγοντες.....	8
1.5 Φορεία, λοιμώξεις και μετάδοση των <i>S. aureus</i> και <i>S.pseudintermedius</i> ...10	
Κεφάλαιο 2: Ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά: εμφάνιση, τυποποίηση και επιήρηση των MRSA και MRSP.....	18
2.1 Ιστορική αναδρομή της εμφάνισης MRSA και MRSP.....	18
2.2 Επιτήρηση των MRSA και MRSP – Μέθοδοι τυποποίησης.....	21
2.3 Διάκριση στελεχών MRSA.....	26
2.4 Αντοχή στα αντιβιοτικά και η σημασία των MRSA και MRSP.....	31
Κεφάλαιο 3: Ζωοανθρωπονόσοι και η περίπτωση των MRSA και MRSP.....	34
3.1 Σημασία ζωοανθρωπονόσων.....	34
3.2 Ο καίριος ρόλος των ζώων συντροφιάς.....	38
3.3 Ζωοανθρωπονοσογόνο δυναμικό.....	40
<b>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
Κεφάλαιο 4: Σκοπός και στόχοι.....	43
Κεφάλαιο 5: Μεθοδολογία.....	44
Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα.....	51
Κεφάλαιο 7: Συζήτηση.....	72
Κεφάλαιο 8: Συμπεράσματα – προτάσεις.....	78
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	80

## Κατάλογος πινάκων

ΤΙΤΛΟΣ	ΣΕΛΙΔΑ
<b>Πίνακας 5.1:</b> Ερωτήματα που αποτελούν τα μεθοδολογικά κριτήρια ποιότητας που χρησιμοποιεί το εργαλείο MMAT για την αξιολόγηση ποσοτικών περιγραφικών μελετών.	41
<b>Πίνακας 6.1:</b> Βασικές πληροφορίες (τίτλος, συγγραφείς, ημερομηνία δημοσίευσης, επιστημονικό περιοδικό) των 68 δημοσιεύσεων οι οποίες τελικά επιλέχθηκαν για να συμπεριληφθούν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.	48
<b>Πίνακας 6.2:</b> Στοιχεία και αποτελέσματα που εξήχθησαν από τις 68 δημοσιεύσεις οι οποίες τελικά επιλέχθηκαν για να συμπεριληφθούν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.	49
<b>Πίνακας 6.3:</b> Αποτελέσματα της αξιολόγησης MMAT για τις 68 επιλεγμένες μελέτες. Το πράσινο χρώμα αντιπροσωπεύει τη θετική απάντηση, το κόκκινο την αρνητική ενώ το κίτρινο δηλώνει ότι δεν διευκρινίζεται από την εκάστοτε μελέτη.	56
<b>Πίνακας 6.4:</b> Μέσοι όροι επιπολασμού των στελεχών MRSA και MRSP καθώς και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις ομαδοποιήσεις που δημιουργήθηκαν.	60
<b>Πίνακας 6.5:</b> Αποτελέσματα της δοκιμής $\chi^2$ για τους τρεις παράγοντες με βάση τους οποίους γίνανε οι ομαδοποιήσεις για τα στελέχη MRSA. Παρουσιάζονται οι τιμές του $\chi^2$ , οι βαθμοί ελευθερίας (df) αλλά και η τιμή σημαντικότητας (p).	62
<b>Πίνακας 6.6:</b> Αποτελέσματα της δοκιμής $\chi^2$ για τους τρεις παράγοντες με βάση τους οποίους γίνανε οι ομαδοποιήσεις για τα στελέχη MRSP. Παρουσιάζονται οι τιμές του $\chi^2$ , οι βαθμοί ελευθερίας (df) αλλά και η τιμή σημαντικότητας (p)	63

## Κατάλογος γραφημάτων

ΤΙΤΛΟΣ	ΣΕΛΙΔΑ
<b>Γράφημα 6.1:</b> Διάγραμμα ροής PRISMA για αναζήτηση ερευνών σε συστηματικές ανασκοπήσεις	46
<b>Γράφημα 6.2:</b> Διάγραμμα δάσους στο οποίο αποτυπώνονται οι μέσες τιμές και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την παρουσία των MRSP στελεχών στις επιλεγμένες μελέτες.. Στην τελευταία γραμμή (Summary) αποτυπώνεται ο συγκεντρωτικός επιπολασμός και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.	58
<b>Γράφημα 6.3:</b> Διάγραμμα δάσους στο οποίο αποτυπώνονται οι μέσες τιμές και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την παρουσία των MRSA στελεχών στις επιλεγμένες μελέτες.. Στην τελευταία γραμμή (Summary) αποτυπώνεται ο συγκεντρωτικός επιπολασμός και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τα στελέχη MRSA.	59
<b>Γράφημα 6.4:</b> Γράφημα στηλών όπου οπτικοποιούνται οι μέσοι όροι επιπολασμού των στελεχών MRSA (με μπλε χρώμα) και MRSP (με πορτοκαλί χρώμα) καθώς και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (γραμμή σφαλμάτων) για τις ομαδοποιήσεις που δημιουργήθηκαν με βάση το είδος και την κατάσταση υγείας του εξεταζόμενου είδους.	60
<b>Γράφημα 6.5:</b> Γράφημα στηλών όπου οπτικοποιούνται οι μέσοι όροι επιπολασμού των στελεχών MRSA (με μπλε χρώμα) και MRSP (με πορτοκαλί χρώμα) καθώς και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (γραμμή σφαλμάτων) για τις ομαδοποιήσεις που δημιουργήθηκαν με βάση την Ήπειρο διεξαγωγής των επιλεχθέντων μελετών.	61

## Κατάλογος εικόνων

ΤΙΤΛΟΣ	ΣΕΛΙΔΑ
<b>Εικόνα 3.1:</b> Τρόποι μετάδοσης ζωοανθρωπονοσογόνων νοσημάτων στον άνθρωπο	30
<b>Εικόνα 6.1:</b> Χάρτης στον οποίο οι μέσοι όροι επιπολασμού των στελεχών MRSA ομαδοποιήθηκαν με βάση την Ήπειρο διεξαγωγής της μελέτης και οπτικοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας διαφορετικό χρώμα ανάλογα με το εύρος στο οποίο ανήκουν.	61
<b>Εικόνα 6.2.</b> Χάρτης στον οποίο οι μέσοι όροι επιπολασμού των στελεχών MRSP ομαδοποιήθηκαν με βάση την Ήπειρο διεξαγωγής της μελέτης και οπτικοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας διαφορετικό χρώμα ανάλογα με το εύρος στο οποίο ανήκουν.	62

## Συντομογραφίες

- MGEs = Mobile genetic elements (κινητά γενετικά στοιχεία)
- TSS = Toxic shock syndrom (σύνδρομο τοξικής καταπληξίας)
- SSSS = Staphylococcal scalded skin syndrome (σύνδρομο σταφυλοκοκκικής επιδερμικής νεκρόλυσης)
- SSTIs = Skin and soft tissue infections (λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων)
- EFSA = European food safety authority (Ευρωπαϊκή αρχή για την ασφάλεια των τροφίμων)
- PBPs = Penicillin-binding proteins (πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες)
- MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *S. aureus*)
- MRSP = Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *S. pseudintermedius*)
- SCCmec = Staphylococcal cassette chromosome mec
- PFGE = Pulsed field gel electrophoresis (ηλεκτροφόρηση σε παλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο)
- MLST = Multilocus sequence typing (πολυτοπικός προσδιορισμός αλληλουχίας)
- ST = Sequence type (τύπος αλληλουχιών)
- PCR = Polymerase chain reaction (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης)
- VNTRs = Variable number of tandem repeats (μεταβλητός αριθμός διαδοχικών επαναλήψεων)
- HA-MRSA = Hospital associated – MRSA
- CC = Clone complex (κλωνικό σύμπλεγμα)
- CA-MRSA = Community associated MRSA
- ΠΟΥ = Παγκόσμιος οργανισμός υγείας
- FEDIAF = European pet food federation
- AVMA = American veterinary medical association
- PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
- MMAT = Mixed methods appraisal tool
- CI (ΔΕ) = Confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης)
- df = Degrees of freedom (βαθμοί ελευθερίας)

## Πρόλογος

Η επιλογή του θέματος της παρούσας διπλωματικής εργασίας προέκυψε από το έντονο προσωπικό μου ενδιαφέρον για την κτηνιατρική και την εν γένει αγάπη μου για τα ζώα συντροφιάς. Η αντοχή στα αντιβιοτικά, και ιδιαίτερα η εμφάνιση των ανθεκτικών σε μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων (MRSA και MRSP), είναι ένα ζήτημα που με απασχόλησε ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των σπουδών μου. Το αρχικό ερέθισμα για την ενασχόλησή μου με το συγκεκριμένο θέμα ήταν οι κλινικές μου εμπειρίες και οι σχετικές συζητήσεις με συναδέλφους και καθηγητές σχετικά με τις προκλήσεις που αντιμετωπίζουμε καθημερινά στη θεραπεία των ζώων.

Η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και κατανόηση της επιδημιολογίας των ανθεκτικών αυτών μικροοργανισμών έγινε σαφής μέσα από την παρακολούθηση των εξελίξεων στους τομείς τόσο της δημόσιας υγείας όσο και της κτηνιατρικής. Ο βασικός μου προβληματισμός επικεντρώνεται στη δυνατότητα πρόληψης της εξάπλωσης των ανθεκτικών μικροοργανισμών μεταξύ των ζώων και των ανθρώπων, καθώς και στις βέλτιστες πρακτικές θεραπείας. Η ανάληψη αυτού του θέματος αποτελεί επομένως για εμένα μία ευκαιρία να συμβάλλω στη βελτίωση της κατανόησης και την προσφορά γνώσης στους κτηνιάτρους, τους επαγγελματίες υγείας και τους ιδιοκτήτες ζώων για τη σημασία των ζώων συντροφιάς στα φλέγοντα ζητήματα των ζωοανθρωπονόσων και των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά μικροοργανισμών.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Γεωργία Μανδηλαρά, επίκουρη καθηγήτρια, για την πολύτιμη αρωγή της και την επιστημονική της καθοδήγηση για την συγγραφή της διπλωματικής μου εργασίας.

## Εισαγωγή

Η ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά από παθογόνους μικροοργανισμούς και η συνεχής ανάδυση νέων ζωοανθρωπονόσων αποτελούν φαινόμενα με παγκόσμιες επιπτώσεις, αποτελώντας κύριες προκλήσεις τόσο για την δημόσια υγεία όσο και για την κτηνιατρική. Η ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά από παθογόνους μικροοργανισμούς έχει επιταχυνθεί τα τελευταία χρόνια λόγω ενός συνδυασμού παραγόντων, με τον κυριότερο να αποτελεί η υπερβολική και λανθασμένη χρήση αντιβιοτικών κυρίως στην κλινική θεραπεία αλλά και στην κτηνοτροφία και την κτηνιατρική ζώων συντροφιάς, καθιστώντας τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια μία από τις πιο σοβαρές απειλές για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως που απειλεί να υπονομεύσει την πρόοδο δεκαετιών που έχει συντελεστεί στην καταπολέμηση των μολυσματικών ασθενειών. Η ανάδυση νέων ζωοανθρωπονόσων, ασθενειών δηλαδή που μπορούν να μεταδοθούν από τα σπονδυλωτά ζώα στον άνθρωπο και αντίστροφα, αποτελεί μία από τις κυριότερες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία, ενώ ενδεικτικό της μεγάλης σημασίας των ζωοανθρωπονόσων αποτελεί το γεγονός ότι ο ΠΟΥ εκτιμά ότι το 75 % των νέων ασθενειών που ανακαλύφθηκαν την τελευταία δεκαετία είναι ζωοανθρωπονοσογόνου προέλευσης. Οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι, όπως ο *Staphylococcus aureus* (MRSA) και ο *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) αποτελούν ένα πρόβλημα που βρίσκεται στο επίκεντρο και των δύο προαναφερθέντων φαινομένων.

Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στην μελέτη του επιπολασμού των βακτηρίων αυτών στα ζώα συντροφιάς και στη διερεύνηση της έκτασης του προβλήματος και των παραγόντων που το επηρεάζουν, εντασσόμενη στο επιστημονικό πεδίο της κτηνιατρικής επιδημιολογίας και της δημόσιας υγείας. Τα ζώα συντροφιάς συνεχώς αυξάνονται σε αριθμό και η σύνδεσή τους με τους ιδιοκτήτες τους γίνεται διαρκώς στενότερη, με το ρόλο τους ως φορείς και ενδεχόμενες πηγές μετάδοσης ανθεκτικών μικροοργανισμών να γίνεται όλο και σημαντικότερος για τη δημόσια υγεία. Εκτός από τους ιδιοκτήτες, αυξημένο κίνδυνο διατρέχουν και οι κτηνίατροι και άλλοι επαγγελματίες που έρχονται σε στενή επαφή με τα ζώα αυτά, με χώρους όπως κτηνιατρεία, κλινικές και ξενοδοχεία ζώων να αποτελούν πιθανές εστίες μόλυνσης. Ιδιαίτερα σε περιοχές όπου η χρήση των αντιβιοτικών είναι εκτεταμένη, η ανθεκτικότητα μπορεί να επεκταθεί με ταχύτητα,

καθιστώντας πολλές θεραπευτικές επιλογές αναποτελεσματικές, δημιουργώντας σημαντικά οικονομικά και υγειονομικά προβλήματα. Ως εκ τούτου, η κατανόηση του επιπολασμού των MRSA και MRSP στα ζώα συντροφιάς και των παραγόντων που συμβάλλουν στη διασπορά αυτή είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών ελέγχου και πρόληψης.

Για την υλοποίηση της εργασίας αυτής, στηριχθήκαμε σε εκτεταμένη ανασκόπηση της υπάρχουσας σχετικής βιβλιογραφίας. Οι προηγούμενες έρευνες έχουν αναδείξει τη σημασία των MRSA και MRSP τόσο σε νοσοκομειακό όσο και σε κοινοτικό περιβάλλον, με δεδομένα που προέρχονται από διάφορες γεωγραφικές περιοχές και είδη ζώων συντροφιάς. Παρά την ύπαρξη μίας πληθώρας τέτοιων μελετών, η πρωτοτυπία της παρούσας εργασίας έγκειται στη συνδυαστική ανάλυση δεδομένων από διαφορετικές πηγές και τοποθεσίες, προσφέροντας μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της κατάστασης, καλύπτοντας ένα σημαντικό κενό στη σύγχρονη βιβλιογραφία.

Η εργασία είναι οργανωμένη σε έξι κύριες ενότητες με κάθε ένα από αυτά να συμβάλλει στην ολοκληρωμένη κατανόηση του θέματος αλλά και των αποτελεσμάτων που παρήχθησαν:

**Γενικό μέρος:** Σε αυτό το μέρος παρουσιάζεται το γενικό πλαίσιο του θέματος και προσφέρονται όλες οι απαραίτητες πληροφορίες ώστε να διαμορφωθεί το κατάλληλο υπόβαθρο για την κατανόηση του προβλήματος, τη σημασία του για τη δημόσια υγεία αλλά και την αξιολόγηση των επόμενων ενοτήτων.

**Σκοπός και στόχοι:** Αποσαφηνίζονται οι σκοποί και οι στόχοι της εργασίας, οι οποίοι άλλωστε θα καθοδηγήσουν την ανάλυση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων, καθώς και την εξαγωγή των τελικών συμπερασμάτων.

**Μεθοδολογία:** Αναλύεται η μεθοδολογική προσέγγιση που ακολουθήθηκε για τη συλλογή και ανάλυση των δεδομένων. Περιγράφονται αναλυτικά τα κριτήρια επιλεξιμότητας των μελετών, η στρατηγική και οι πηγές αναζήτησης, η αξιολόγησή τους, η εξαγωγή των επιλεγμένων δεδομένων καθώς και οι μέθοδοι ανάλυσής τους

**Αποτελέσματα:** Παρουσιάζονται λεπτομερώς τα ευρήματα της έρευνας και περιλαμβάνονται στατιστικά δεδομένα, γραφήματα και πίνακες που απεικονίζουν τον



επιπολασμό των MRSA και MRSP στα ζώα συντροφιάς καθώς και τις ομαδοποιήσεις που έχουν πραγματοποιηθεί.

**Συζήτηση:** Εξετάζονται τα αποτελέσματα σε σχέση με τις υπάρχουσες γνώσεις και βιβλιογραφία, συζητούνται οι πιθανές αιτίες τους ενώ αναλύονται επίσης οι επιπτώσεις των ευρημάτων για τη δημόσια υγεία.

**Συμπεράσματα και προτάσεις:** Συνοψίζονται τα κύρια ευρήματα, επισημαίνονται τα δυνατά σημεία αλλά και οι αδυναμίες της εργασίας και αναφέρονται οι προτάσεις για τις κατευθύνσεις που θα μπορούσαν να ακολουθήσουν οι μελλοντικές έρευνες.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1: Σταφυλόκοκκοι και τα είδη *Staphylococcus aureus* και *Staphylococcus pseudintermedius*

#### 1.1 Το γένος *Staphylococcus*

Οι σταφυλόκοκκοι παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά σε ανθρώπινες πυογενείς βλάβες από τον Von Recklinghausen το 1871. Ο Pasteur απομόνωσε υγρές καλλιέργειες κόκκων από πύον και εμβολιάζοντάς τους σε κουνέλια κατάφερε να παράγει αποστήματα το 1880. Ο Sir Alexander Ogston, Σκωτσέζος χειρουργός, ένα χρόνο αργότερα καθιέρωσε οριστικά τον ρόλο των κόκκων ως αιτιολογικού παράγοντα των αποστημάτων και άλλων πυωδών βλαβών σε διάφορα είδη ζώων. Αυτός ήταν επίσης που έδωσε το όνομα *Staphylococcus* (από τις λέξεις σταφυλή και κόκκος) λόγω της τυπικής εμφάνιση των κόκκων του γένους σε βοτρυοειδείς ομάδες που μοιάζουν με τσαμπί από σταφύλια (Mustapha et al., 2014).

Τα βακτήρια του γένους *Staphylococcus* είναι θετικά κατά Gram, ακίνητα, στρογγυλού σχήματος με διάμετρο περίπου 0,5-1,5μm. Αποτελούν ιδιαίτερα ανθεκτικά βακτήρια, καθώς επιδεικνύουν υψηλή αντοχή σε δυσμενείς συνθήκες όπως οι υψηλές θερμοκρασίες και αλατότητες. Το γένος *Staphylococcus* ανήκει στην οικογένεια *Staphylococcaceae* και περιλαμβάνει 53 είδη και 28 υποείδη, με τους αριθμούς αυτούς να μεταβάλλονται συνεχώς όσο οι σύγχρονες μοριακές μέθοδοι ταξινόμησης επιτρέπουν την ακριβέστερη ταυτοποίησή τους (Khasarane et al., 2024).

Τα περισσότερα είδη είναι προαιρετικώς αναερόβια (εκτός από τα *Staphylococcus aureus* *subsp. anaerobius* και *Staphylococcus saccharolyticus*), και μπορούν να παράγουν καταλάση, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της δραστηριότητας των ουδετερόφιλων. Ένας από τους κλασσικούς διαχωρισμούς μεταξύ των ειδών του γένους *Staphylococcus* προέρχεται από την ικανότητά τους να παράγουν ή όχι πηκτάση (κοαγκουλάση), ένα ένζυμο το οποίο ευθύνεται για την πρόκληση θρομβώσεων καθώς προκαλεί πήξη του αίματος (Becker et al., 2014).

Οι σταφυλόκοκκοι είναι ευρέως διαδεδομένοι στη φύση αν και κυρίως εντοπίζονται ως μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος και των βλεννογόνων αδένων των θηλαστικών και των πτηνών. Έχουν ανιχνευθεί στο στόμα, το αίμα, στους μαστικούς

αδένες, στο ουρογεννητικό σύστημα και στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα διαφόρων ζώων (Mustapha et al., 2014).

## 1.2 Το είδος *Staphylococcus aureus*

Το 1884, ο γερμανός γιατρός Friedrich Julius Rosenbach ήταν ο πρώτος ο οποίος αναπτύσσοντας αποικίες σταφυλόκοκκων, περιέγραψε τη διαφορά που εντόπισε στο χρώμα των αποικιών που σχημάτιζαν. Το ένα είδος σχημάτιζε αποικίες χρυσοκίτρινου χρώματος και για το λόγο αυτό ονομάστηκε *Staphylococcus aureus* (από την λατινική λέξη «aurum» που σημαίνει χρυσός) ενώ το άλλο σχημάτιζε λευκές αποικίες και ονομάστηκε *Staphylococcus albus* («albus» στα λατινικά σημαίνει λευκός). Αργότερα το είδος *Staphylococcus albus* μετονομάστηκε σε *Staphylococcus epidermidis* λόγω της πολύ συχνής παρουσίας του στο ανθρώπινο δέρμα (Lycitra, 2013). Κάποια χρόνια αργότερα το 1903, οι Loeb et al., χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ορολογικής ταξινόμησης που είχε προταθεί ένα χρόνο νωρίτερα από τους Kolle & Otto, έδειξαν ότι το είδος *S. aureus* μπορούσε να προκαλέσει πήξη του πλάσματος εντός λίγων ωρών σε αντίθεση με το είδος *S. albus*.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι το ιδιαίτερο χρώμα των αποικιών του *S. aureus* οφείλεται στην ικανότητά του να παράγει καροτενοειδή, μία κατηγορία φυσικών χρωστικών οι οποίες έχουν χαρακτηριστικό χρώμα που ποικίλει από κίτρινο έως και κόκκινο (Maoka, 2020). Τα καροτενοειδή αποτελούν ισχυρές αντιοξειδωτικές ενώσεις και συστατικό μέρος της πλασματικής μεμβράνης του εν λόγω είδους. Αυτή η κατηγορία φυσικών χρωστικών και κυρίως η αντιοξειδωτική τους ικανότητα, θεωρείται ότι συμβάλει καταλυτικά στην έντονη παρατηρούμενη αντοχή του εν λόγω είδους σε μία ποικιλία περιβαλλοντικών καταπονήσεων όπως οι ακραίες θερμοκρασίες και η χαμηλή υγρασία παρά το γεγονός ότι δεν έχει την ικανότητα να παράγει σπόρια (Cebrián et al., 2007). Επίσης η υψηλή συγκέντρωση καροτενοειδών στη μεμβράνη οδηγεί σε αλλαγές στις φυσικοχημικές ιδιότητές της, και έχει συνδεθεί με αύξηση της αντοχής σε αντιβιοτικά αλλά και τη μόλυνση από φάγους (Zamudio-Chávez et al., 2023). Η πήξη του πλάσματος του αίματος οφείλεται σε ένα ένζυμο, την πηκτάση η οποία πυροδοτεί την ενεργοποίηση της προθρομβίνης που οδηγεί στον πολυμερισμό του ινώδους, με αποτέλεσμα τη σύνδεση των βακτηρίων στον δημιουργούμενο θρόμβο, επιτρέποντάς τους να διαφύγουν από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή (Javid et al., 2018).

Το βακτήριο *S.aureus* έχει όλα τα βασικά χαρακτηριστικά του γένους *Staphylococcus*, καθώς έχει σφαιρικό σχήμα, οργανώνεται σε βοτρυοειδείς ομάδες, παράγει το ένζυμο καταλάση και έχει την ικανότητα να αυξάνεται ταχύτατα κάτω από αερόβιες συνθήκες. Επίσης το είδος αυτό αποτελεί μέρος της ρινικής και δερματικής μικροχλωρίδας των υγιών ανθρώπων ενώ είναι και ένας παροδικός αποικιστής τόσο στις γάτες όσο και στους σκύλους (Costa et al., 2022). Ωστόσο, δρα πολύ συχνά ως ευκαιριακά παθογόνο προκαλώντας μία ποικιλία λοιμώξεων τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα συντροφιάς αποτελώντας έναν από τους κύριους παθογόνους σταφυλόκοκκους (Abdullahi et al., 2022).

### **1.3 Το είδος *Staphylococcus pseudintermedius***

Το είδος *S. pseudintermedius* απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1976, ωστόσο προσδιοριζόταν ως *S. intermedius* λόγω των μορφολογικών ομοιοτήτων μεταξύ των δύο ειδών (Hajek, 1976). Το 2005, χρησιμοποιώντας μια τεχνική υβριδισμού DNA σε απομονωμένα στελέχη *S. intermedius* που συλλέχθηκαν από ζώα, το *S. pseudintermedius* ταυτοποιήθηκε ως νέο είδος (Devriese et al., 2005).

Πλέον είναι γνωστό ότι τα στελέχη που ταξινομούσαν ως *S. intermedius*, με τη χρήση σύγχρονων μοριακών τεχνικών, επαναταξινομήθηκαν και αποτελούν την ομάδα *Staphylococcus intermedius* group (SIG), που αποτελείται από τέσσερα είδη θετικά στην πηκτάση (*S. delphini*, *S. intermedius*, *S. cornubiensis* και *S. pseudintermedius*) και ένα αρνητικό στη πηκτάση (*S. ursi*) (Carrol et al., 2021).

Το *S. pseudintermedius* είναι ένα προαιρετικά αναερόβιο, μη κινητό βακτήριο που στερείται της δυνατότητας σχηματισμού σπορίων. Εμφανίζεται κυρίως ως βοτρυοειδείς ομάδες κυττάρων, αλλά μπορεί επίσης να εντοπιστεί με τη μορφή μεμονωμένων ή δυάδων κόκκων. Το *S. pseudintermedius* εμφανίζει μικρές μπλε αποικίες στο CHROMagar Staph aureus και μικρές, κρεμώδεις γκρι προς λευκές, στρογγυλές αποικίες διαμέτρου 1-3 mm με β-αιμόλυση σε άγαρ Columbia με αίμα προβάτου (Moses et al., 2022). Εκτός από τη μορφολογία των αποικιών που δίνουν στο άγαρ, ορισμένες βιοχημικές δοκιμές όπως η παραγωγή ακετοΐνης, το τεστ υαλουρονιδάσης, η ζύμωση μαννιτόλης, η ευαισθησία στην πολυμυξίνη B, η παραγωγή βήτα-γαλακτοσιδάσης και οι δοκιμές ζύμωσης υδατανθράκων

όπως μαννιτόλη, μαλτόζη και τρεαλόζη έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμες για τον εντοπισμό και την αναγνώριση τόσο του *S. pseudintermedius* όσο και του *S. aureus* (Moses et al., 2023).

Το *S. pseudintermedius* είναι σημαντικό μέλος της φυσιολογικής μικροχλωρίδας των σκύλων ενώ έχει επίσης απομονωθεί από γάτες χωρίς ωστόσο να είναι τόσο διαδεδομένο (Sasaki et al., 2007). Ωστόσο αποτελεί επίσης μείζον παθογόνο σε ζώα συντροφιάς και ειδικά σε σκύλους, όπου συνήθως εμπλέκεται σε μία ποικιλία λοιμώξεων (Grönthal et al., 2017). Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια αναφέρεται σε όλο και περισσότερες περιπτώσεις αποικισμού και λοιμώξεων στον άνθρωπο, κυρίως συνδεδεμένων με την ύπαρξη στενής επαφής με ζώα συντροφιάς (Asleh et al., 2022; Blondeau et al., 2021; Small et al., 2021).

#### 1.4 Λοιμογόνοι παράγοντες

Τόσο το *S. pseudintermedius* όσο και το *S. aureus* είναι εξοπλισμένα με μια ποικιλία παραγόντων λοιμογόνου δράσης που τα βοηθούν να υπερνικήσουν τα οπλοστάσια του ανοσοποιητικού συστήματος και να αυξήσουν περαιτέρω τη σοβαρότητα των λοιμώξεων στον μολυσμένο ξενιστή (Moses et al., 2022)

Οι περισσότεροι από τους παράγοντες λοιμογόνου δράσης του *S. pseudintermedius* είναι παρόμοιοι με αυτούς που περιγράφονται στο *S. aureus*, εξηγώντας έτσι την ομοιότητα στη σοβαρότητα των λοιμώξεων που προκαλούνται και από τα δύο αυτά είδη (Moses et al., 2023). Οι κυριότεροι αυτοί παράγοντες είναι οι εξής :

- Εντεροτοξίνες: Οι σταφυλοκοκκικές εντεροτοξίνες αποτελούν μία οικογένεια περισσότερων από 20 διαφορετικών εξωτοξινών που σχετίζονται λειτουργικά και συνδέονται με σημαντικές ανθρώπινες ασθένειες που περιλαμβάνουν τροφική δηλητηρίαση και σύνδρομο τοξικού σοκ (Pinchuk et al., 2010).
- Πηκτάση: Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η πηκτάση αποτελεί μία πρωτεΐνη, η οποία προκαλεί πήξη του πλάσματος μέσω της ενεργοποίησης της προθρομβίνη του ινωδογόνου προστατεύοντας το βακτήριο από την αντίχνευση από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή (Beça et al., 2015).
- Πρωτεΐνη A: Η πρωτεΐνη αυτή βρίσκεται στο κυτταρικό τοίχωμα του βακτηρίου και βασική λειτουργία της είναι η δέσμευση των ανοσοσφαιρινών (ιδίως των IgG), δρώντας ως αντι-φαγοκυτταρικός παράγοντας, εμποδίζοντας την αποτελεσματική

ενεργοποίηση του συστήματος ανοσολογικής απόκρισης του οικοδεσπότη (Balachandran et al., 2018).

- Αποφολιδωτικές τοξίνες: Οι αποφολιδωτικές τοξίνες διαταράσσουν τις διακυτταρικές συνδέσεις στην κοκκώδη στοιβάδα της επιδερμίδας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ερυθρότητας, φλεγμονής και απολέπισης του δέρματος, καθώς και ευαισθησίας του δέρματος στο άγγιγμα (Bukowski et al., 2018).
- Αιμολυσίνες: Αποτελούν εξωπρωτεΐνες που δρουν ως ενζυμικός παράγοντας που προκαλεί λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, οδηγώντας σε αιμόλυση τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση σημαντικών ποσοτήτων σιδήρου, που αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την ανάπτυξη των βακτηρίων (Kmieciak et al., 2016).
- Λευκοκτονίνη: Η λευκοκτονίνη αποτελείται από ένα σύμπλοκο πρωτεϊνών που έχουν τη δυνατότητα να δημιουργούν πόρους στις μεμβράνες των λευκοκυττάρων οδηγώντας σε εκτεταμένη βλάβη τους, μειώνοντας την ικανότητά τους να εκτελούν τις λειτουργίες τους και μειώνοντας την αποτελεσματικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος (Börjesson et al., 2015).

## **1.5 Φορεία, λοιμώξεις και μετάδοση των *S. aureus* και *S. pseudintermedius* σε ζώα και ανθρώπους**

### **1.5.1 Φορεία**

Στην περίπτωση του *S. aureus*, την κύρια φυσική δεξαμενή αποτελεί ο άνθρωπος στον οποίο μάλιστα μπορεί να αποικίσει πολλές και διαφορετικές περιοχές του σώματος. Η πλέον συχνή θέση αποικισμού είναι οι ρώθωνες, ακολουθούμενοι από άλλες σημαντικές θέσεις όπως το δέρμα, ο φάρυγγας και το περίνεο (Congdon et al., 2023). Με βάση τα αποτελέσματα χρόνιων ερευνών, έχουν εντοπιστεί τρία διαφορετικά πρότυπα φορείας: η μόνιμη, η παροδική και η πλήρης απουσία φορείας (Verhoeven et al., 2014). Οι μόνιμοι φορείς, όπως υποδηλώνει και το όνομά τους, φέρουν το *S. aureus* για μια εκτεταμένη περίοδο, συχνά για μήνες ή ακόμη και χρόνια και χαρακτηρίζονται γενικά από υψηλότερο βακτηριακό φορτίο αποτελούμενο συνήθως σταθερά από ένα στέλεχος, μεγαλύτερο κίνδυνο μετάδοσης καθώς και από μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης ενδογενούς μόλυνσης (Verhoeven et al., 2016). Οι παροδικοί φορείς, από την άλλη πλευρά, φέρουν το *S. aureus* παροδικά για μικρότερα χρονικά διαστήματα, εμφανίζουν μικρότερο φορτίο με τα στελέχη ωστόσο που ανιχνεύονται να ποικίλουν και εμφανίζουν μικρότερο δυναμικό

μετάδοσης (Rigaill et al., 2023). Σύμφωνα με σύγχρονες έρευνες το ποσοστό του υγιούς πληθυσμού που αποτελεί φορέα του *S. aureus* ποικίλει έντονα ανάμεσα στις διάφορες χώρες, με τα περισσότερα δεδομένα ωστόσο να το τοποθετούν μεταξύ 30 και 40 % στο γενικό σύνολο και με το μεγαλύτερο μέρος τους να αποτελείται από παροδικούς φορείς (Essigmann et al., 2022).

Παράλληλα με τον άνθρωπο, το *S. aureus* έχει επιτυχώς αποικίσει πολλά είδη ζώων με επακόλουθη προσαρμογή του μέσω απόκτησης ή/και απώλειας κινητών γενετικών στοιχείων (mobile genetic elements-MGEs) καθώς και την επιλογή ευνοϊκών μεταλλάξεων ανάλογα με τον εκάστοτε ξενιστή (Richardson et al., 2018). Η παρουσία του έχει αναφερθεί σε ζώα συντροφιάς (κυρίως σκύλους και γάτες), σε παραγωγικά ζώα (κυρίως αγελάδες και γουρούνια) ακόμα και σε είδη άγριων ζώων (όπως σκίουροι και άγριοι χοίροι) (Meemken et al., 2013; Peton & Le Loir, 2014; Simpson et al., 2013). Ενώ ο αποικισμός των ζώων συντροφιάς και των άγριων ζώων με *S. aureus* έχει συγκεντρώσει το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν είναι τόσο έντονος όσο παρατηρείται στον άνθρωπο, με τα ζώα συντροφιάς ειδικά να εμφανίζουν αποικισμό σε ποσοστά χαμηλότερα του 10% (Cuny et al., 2022). Τα παραγωγικά ζώα ωστόσο αποτελούν σαφώς περισσότερο μελετημένους ξενιστές, με μία πληθώρα ερευνών να αναφέρουν παρουσία στελεχών του βακτηρίου *S. aureus* στις αγελάδες σε ποσοστό που φτάνει το 35%, στα γουρούνια σε ποσοστό που φτάνει το 42% ενώ στα πουλερικά φτάνει έως και το 90% (Haag et al., 2019). Η αυξημένη παρουσία του σε αυτά τα είδη σε συνδυασμό με την ραγδαία αύξηση της κτηνοτροφίας έχει πιθανότατα μετατρέψει τα παραγωγικά ζώα στη δεύτερη μεγαλύτερη δεξαμενή *S. aureus* μετά τον άνθρωπο (Pal et al., 2021).

Με το είδος *S. pseudintermedius* να αναγνωρίζεται πλήρως μόλις το 2005, οι έρευνες που αναφέρονται στην εμφάνισή του είναι αρκετά σύγχρονες αλλά και πιο περιορισμένες σε αριθμό σε σχέση με τις αντίστοιχες του *S. aureus*. Το είδος αυτό εμφανίζει εκτενή παρουσία στους σκύλους με αρκετές μελέτες να αναφέρουν εμφάνισή του στο 46–92% των υγιών σκύλων, με την υψηλότερη εμφάνιση να παρουσιάζεται στο περίνεο, ακολουθούμενο από τον ρινικό και τον στοματικό βλεννογόνο (Iverson et al., 2015; Ma et al., 2020). Στις γάτες, αν και αποτελεί επίσης ένα συχνά εμφανιζόμενο βακτηριακό είδος, η παρουσία του είναι αρκετά χαμηλότερη από αυτή που παρατηρείται στους σκύλους, με τα ποσοστά εμφάνισης να ποικίλουν από 2 έως 30% στις υγιείς γάτες (Bierowiec et al.,

2021). Αν και δεν υπάρχουν επαρκείς έρευνες που να αναφέρουν την παρουσία του *S. pseudintermedius* σε παραγωγικά είδη, κάποιες έρευνες έχουν τεκμηριώσει την, αρκετά περιορισμένη, παρουσία του σε ιπποειδή (Ruscher et al., 2009; Stull et al., 2014).

Όσον αφορά στον αποικισμό του ανθρώπου, το *S. pseudintermedius* εμφανίζει αρκετά παρόμοια κατανομή με το *S. aureus*, με τους ρόθωνες να αποτελούν την πιο κοινή περιοχή αποικισμού σε αντίθεση με τον φάρυγγα και το περίνεο όπως συμβαίνει στα ζώα συντροφιάς (Somayaji et al., 2016). Το ποσοστό εμφάνισης ωστόσο είναι πολύ χαμηλότερο καθώς περιορίζεται σε ποσοστά χαμηλότερα του 5% στους υγιείς ανθρώπους, με τον άνθρωπο να μην αποτελεί φυσικό ξενιστή του είδους αυτού, με τον αποικισμό να είναι κυρίως παροδικός (Cunyu et al., 2022). Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι τα περιστατικά αποικισμού ανθρώπων παρουσιάζουν συνεχή άνοδο ενώ και στελέχη απομονωμένα από ανθρώπινες λοιμώξεις που αρχικά είχαν ταξινομηθεί ως *S. intermedius* και *S. aureus*, έχουν πλέον αναταξινομηθεί ως *S. pseudintermedius* με τη βοήθεια πιο εξελιγμένων μοριακών τεχνικών αναγνώρισης, αναδεικνύοντας την πιθανότητα υποτίμησης της εμφάνισης του είδους αυτού στον άνθρωπο ειδικά από παλαιότερες έρευνες (Moses et al., 2023).

### 1.5.2 Λοιμώξεις

Αν και όπως αναφέραμε τα *S. aureus* και *S. pseudintermedius* αποτελούν κομμάτι της φυσιολογικής μικροχλωρίδας των ανθρώπων και των ζώων συντροφιάς αντίστοιχα, αποτελούν επίσης δύο από τα σημαντικότερα παθογόνα βακτήρια που προκαλούν λοιμώξεις σε αυτούς τους οργανισμούς. Συνήθως οι λοιμώξεις ξεκινούν από την είσοδο των βακτηρίων αυτών σε περιοχές που δεν βρίσκονται κανονικά κυρίως μέσω ασυνεχειών του δέρματος ή των βλεννογόνων, με τη σοβαρότητα και την έντασή τους να έχει άμεση σχέση με την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή (Pollitt et al., 2018).

Το *S. aureus* αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ανθρώπινα παθογόνα καθώς μπορεί να προκαλέσει ένα φάσμα λοιμώξεων στον άνθρωπο που ποικίλει τόσο ως προς τα προσβαλλόμενα μέρη όσο και ως προς την βαρύτητά τους. Προκαλεί μια ποικιλία λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων, που κυμαίνονται από αρκετά ήπιες (π.χ. μολυσματικό κηρίο και θυλακίτιδα) έως και άμεσα απειλητικές για τη ζωή (π.χ.



ψευδάνθρακας), αποτελώντας έναν από τους κύριους παράγοντες τέτοιων λοιμώξεων ενώ αξίζει να σημειωθεί χαρακτηριστικά ότι αποτελεί το πιο κοινό παθογόνο που απομονώνεται από μετεγχειρητικές λοιμώξεις, δερματικά αποστήματα και φλεγμονώδη κυτταρίτιδα (Tong et al., 2015). Η επέκταση μιας εντοπισμένης λοίμωξης ή η είσοδος και μετέπειτα διασπορά του *S.aureus* στην κυκλοφορία του αίματος οδηγεί σε μία σειρά σοβαρών εν τω βάθει λοιμώξεων (Laurpland et al., 2013). Ενδεικτικά αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες βακτηραιμίας και λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας στις αναπτυγμένες χώρες καθώς και το πιο κοινό παθογόνο και στις τρεις μεγάλες κατηγορίες οστεοαρθρικής λοίμωξης, δηλαδή, οστεομυελίτιδα (OM), σηπτική αρθρίτιδα και λοίμωξη από προσθετικές αρθρώσεις (PJI), οι οποίες είναι ιδιαίτερες σοβαρές και δύσκολες στη θεραπεία τους (Clerc et al., 2011; Fowler et al., 2005 Inoue et al., 2013; Westberg et al., 2012). Μπορεί επίσης να επηρεάσει το αναπνευστικό σύστημα, καθώς έχει αναφερθεί ως ένα πιθανό αίτιο πνευμονίας στο γενικό πληθυσμό αλλά συνδέεται περισσότερο με λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος που εντοπίζονται σε νοσηλευόμενους ασθενείς (Tong et al., 2015). Η ιδιότητα του είδους αυτού να παράγει μία πληθώρα τοξινών, όπως έχει ήδη αναφερθεί, παίζει σημαντικό ρόλο σε κάποιες από τις προαναφερθείσες λοιμώξεις αλλά συνδέεται πιο έντονα με την εμφάνιση σταφυλοκοκκικής τροφικής δηλητηρίασης καθώς και δύο σημαντικών συνδρόμων, του συνδρόμου τοξικής καταπληξίας (Toxic shock syndrome-TSS) και του συνδρόμου σταφυλοκοκκικής επιδερμικής νεκρόλυσης (Staphylococcal scalded skin syndrome -SSSS) (Oliveira et al., 2018).

Στα ζώα το *S. aureus* αποτελεί έναν σημαντικό παθογόνο παράγοντα, καθώς μπορεί να προκαλέσει αρκετές λοιμώξεις, το είδος των οποίων διαφοροποιείται ανάλογα με το ζώο. Μία από τις πιο σημαντικές λοιμώξεις που προκαλεί, κυρίως λόγω του οικονομικού της αποτυπώματος, είναι η μαστίτιδα, μια σημαντική ασθένεια του μαστικού αδένου με σοβαρές επιπτώσεις τόσο για την υγεία του ζώου όσο και για την ποιότητα και ποσότητα του παραγόμενου γάλακτος, με το *S.aureus* να έχει αναφερθεί ως σημαντικός παράγοντας πρόκλησης μαστίτιδας σε μία ποικιλία ζώων όπως αγελάδες, πρόβατα και αίγες (Szweda et al., 2014; Vanderhaeghen et al., 2010). Η ποδοδερματίτιδα, μία χρόνια φλεγμονή που οδηγεί σε οίδημα των πελμάτων, και οι λοιμώξεις των αρθρώσεων αποτελούν τις πιο συχνές λοιμώξεις που προκαλεί το βακτηριακό αυτό είδος στα πουλερικά, ενώ στα κουνέλια έχει ανιχνευθεί κυρίως σε περιπτώσεις μαστίτιδας και δερματίτιδας (Butterworth et al., 2001; Viana et al., 2007). Τέλος, έχει απομονωθεί από διάφορες λοιμώξεις ζώων συντροφιάς, κυρίως σκύλους και γάτες, με τις κυριότερες να είναι οι δερματικές λοιμώξεις

όπως το πυόδερμα, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος όπως η κυστίτιδα και σπανιότερα αναπνευστικές λοιμώξεις όπως πνευμονίες, κυρίως σε περιβάλλοντα που εμφανίζεται μεγάλος συγχρωτισμός ζώων (Ruiz-Ripa et al., 2021).

Το *S. pseudintermedius*, ενώ αποτελεί μέρος του φυσιολογικού μικροβιώματος των σκύλων και των γατών, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποτελεί και ευκαιριακό παθογόνο βακτήριο που προκαλεί ένα ευρύ φάσμα λοιμώξεων με πολύ μεγαλύτερη εμφάνιση βέβαια στους σκύλους. Οι πιο συχνές εμφανίσεις του είδους αυτού σε ζώα συντροφιάς αφορούν δερματικές λοιμώξεις όπως θυλακίτιδες, με πιο χαρακτηριστική περίπτωση να αποτελεί το πυόδερμα (Van Duijkeren et al., 2011). Το πυόδερμα είναι μια από τις πιο κοινές βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος και εκδηλώνεται συνήθως με ερυθρότητα, δερματικές βλάβες, πόνο και φλεγμονή και πυροδοτείται από διάφορους παράγοντες όπως αλλεργικές δερματικές παθήσεις, εξωπαράσιτα και ενδοκρινοπάθειες. Αυτό ξεκινά τον αποικισμό του παθογόνου *S. pseudintermedius*, το οποίο είναι το πιο κοινό παθογόνο που σχετίζεται με δερματικές λοιμώξεις, και εμφανίζεται ως το κυρίαρχο παθογόνο σε έως και το 92% των περιπτώσεων του πυοδέρματος σε σκύλους (Bryan et al., 2012). Πρόσφατες έρευνες αναφέρουν το *S. pseudintermedius* ως το πιο κοινό είδος σταφυλόκοκκου σε ουρολοιμώξεις ζώων συντροφιάς, με τις λοιμώξεις αυτές να είναι πολύ κοινές σε σκύλους και γάτες με περίπου το 14% να προσβάλλονται από ουρολοίμωξη τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της ζωής τους (Marques et al., 2018). Η ωτίτιδα, είναι μια από τις πιο συχνές ασθένειες με πιθανές αιτίες της να αποτελούν η παρουσία ξένων σωμάτων (όπως τα άγανα), η παρουσία παρασίτων αλλά και η βακτηριακή φλεγμονή με το *S. pseudintermedius* να αποτελεί το πιο συχνό είδος που απομονώνεται σε τέτοιες περιπτώσεις από σκύλους (Bugden, 2013). Οι λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού είναι επίσης σχετικά συχνές και περιλαμβάνουν διάφορες ασθένειες συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής πνευμονίας με μια πληθώρα μελετών να έχουν αναφέρει αρκετά βακτηριακά είδη που σχετίζονται με λοιμώξεις του αναπνευστικού, ιδιαίτερα είδη σταφυλόκοκκου, συμπεριλαμβανομένου του *S. pseudintermedius*, που εντοπίστηκε σε σημαντικό αριθμό περιστατικών (Moyaert et al., 2019). Αρκετές έρευνες έχουν επίσης εντοπίσει αύξηση της συχνότητας του *S. pseudintermedius* στην αναπαραγωγική οδό και τους μαστικούς αδένες, με την παρουσία του σε αυτές τις περιοχές, να έχει σχετιστεί με ασθένειες συμπεριλαμβανομένης της πυομήτρας και της μαστίτιδας, αντίστοιχα (Maluping et al., 2014; Rota et al., 2015). Η παρουσία του *S. pseudintermedius* στα παραγωγικά ζώα είναι

πολύ λιγότερο μελετημένη, με πολύ σπάνια να γίνεται αναφορά πρόκλησης λοιμώξεων από αυτό το είδος, κυρίως σε περιπτώσεις μαστίτιδας σε αγελάδες (Pilla et al., 2013).

Όπως έχει αναφερθεί, το *S. pseudintermedius* είναι κυρίως γνωστό για τον ρόλο του στις λοιμώξεις των σκύλων και των γατών, αλλά έχουν πλέον καταγραφεί και περιπτώσεις λοιμώξεων στον άνθρωπο, με την εμφάνισή τους μάλιστα να αυξάνεται (Somayaji et al., 2016). Οι πιο συχνές εκδηλώσεις στους ανθρώπους είναι λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (Skin and soft tissue infections-SSTIs) με αρκετές από αυτές να συνδέονται με τραύματα από δάγκωμα σκύλου (Börjesson et al., 2015; Yarbrough et al., 2018). Επίσης, μία ποικιλία λοιμώξεων του αναπνευστικού (π.χ ιγμορίτιδα και πνευμονία) έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, με τις περισσότερες επιβεβαιωμένες περιπτώσεις να αφορούν περιστατικά ρινοκολπίτιδας (FERENCE et al., 2019). Τέλος, αρκετές αναφορές περιστατικών διήθησης του *S. pseudintermedius* στους ανθρώπους έχουν καταγραφεί, με περιστατικά βακτηραιμίας και ενδοκαρδίτιδας να παρατηρούνται κυρίως σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς (Riegel et al., 2011).

### 1.5.3 Μετάδοση

Τα *S. aureus* και *S. pseudintermedius* μεταδίδονται κυρίως μέσω άμεσης επαφής με μολυσμένα άτομα ή φορείς. Ο συνωστισμός σε συνδυασμό με τη συχνή σωματική επαφή, η κοινή χρήση μολυσμένων αντικειμένων και οι ελλειπείς συνθήκες υγιεινής αποτελούν παράγοντες που μπορούν να ευνοήσουν σημαντικά την μετάδοση των βακτηρίων αυτών (Procop et al., 2020). Επίσης η ύπαρξη εκδορών, πληγών και γενικά ασυνεχειών του δέρματος αυξάνει εκθετικά την πιθανότητα μετάδοσης (Van Duijkeren et al., 2011). Αν και λιγότερο συχνά, ορισμένα στελέχη *S. aureus* έχει αποδειχθεί ότι μπορούν να μεταδοθούν μέσω αερολύματος, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι κάτι τέτοιο είναι πιθανό και για το *S. pseudintermedius* (Crespo-Piazuelo & Lawlor, 2021; EFSA 2022).

Η δυνατότητα που έχουν αυτά τα δύο είδη να σχηματίζουν βιοφιλμ βοηθά επίσης στην έμμεση μετάδοσή τους μέσω του περιβάλλοντος. Τα βιοφιλμ είναι πυκνές κοινότητες μικροοργανισμών οι οποίες περιβάλλονται από ένα πολυμερές πολυσακχαριτικής κυρίως σύνθεσης που παράγεται από τους ίδιους τους μικροοργανισμούς και τους επιτρέπει να επιβιώνουν και να πολλαπλασιάζονται σε πολύ υψηλές πυκνότητες, καθιστώντας τα πιο ανθεκτικά στη δράση απολυμαντικών ουσιών. Ο μηχανισμός αυτός τους επιτρέπει να

διατηρούνται για μεγαλύτερα διαστήματα στο περιβάλλον, αυξάνοντας παράλληλα την πιθανότητα μεταφοράς τους τόσο σε άλλες επιφάνειες όσο και σε ξενιστές (Van Duijkeren et al., 2011).

Αξίζει να αναφερθεί ότι το *S. aureus* αποτελεί ένα από τα πιο διαδεδομένα βακτήρια που προκαλούν ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις και μεταφέρεται από αποικισμένους ή νοσούντες ασθενείς, οι οποίοι αποτελούν την κύρια δεξαμενή διασποράς του, μέσω κλινοσκεπασμάτων, κοινόχρηστων χώρων και ιατρικού εξοπλισμού (Dancer, 2008).

Τέλος, όπως έχει ήδη αναφερθεί τα δύο αυτά βακτηριακά είδη έχουν εντοπιστεί, με διαφορετική συχνότητα, τόσο στον άνθρωπο όσο και σε μία ποικιλία ζώων. Η μεταφορά τους μεταξύ ζώων και ανθρώπου αποτελεί ένα πολύ σημαντικό θέμα που αφορά τη Δημόσια Υγεία και για το λόγο αυτό θα αναπτυχθεί εκτενώς σε επόμενο σημείο της παρούσας εργασίας.



## **Κεφάλαιο 2: Ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά: εμφάνιση, τυποποίηση και επιτήρηση των MRSA και MRSP**

### **2.1. Ιστορική αναδρομή της εμφάνισης MRSA και MRSP**

Η πενικιλίνη ανακαλύφθηκε το 1928 από τον Alexander Fleming και θεωρούμενη ως ένα υπερ-φάρμακο για τη θεραπεία των λοιμώξεων τέθηκε γρήγορα στην παραγωγή. Στη δεκαετία του 1940 χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία μιας σειράς διαφορετικών λοιμώξεων, ενώ οδήγησε και στην ανάπτυξη άλλων αντιβιοτικών, όπως η στρεπτομυκίνη, η ερυθρομυκίνη, η τετρακυκλίνη και η αμοξικιλίνη (Mustapha et al., 2014). Μέσα σε λίγα χρόνια από την εισαγωγή της πενικιλίνης τη δεκαετία του 1940, αναφέρθηκαν τα πρώτα περιστατικά ανθεκτικού στην πενικιλίνη *S. aureus* (Costa et al., 2022). Η αντοχή επιτεύχθηκε μέσω της απόκτηση πλασμιδίων που περιείχαν το γονίδιο β-λακταμάσης (blaZ), το οποίο κωδικοποιεί το ένζυμο β-λακταμάση το οποίο έχει την ικανότητα να υδρολύει και να διασπάει τον δακτύλιο β-λακτάμης της πενικιλίνης και άλλων αντιβιοτικών της ίδιας οικογένειας, οδηγώντας στην αδρανοποίηση των εν λόγω αντιβιοτικών (Lowy et al., 2003). Ο δακτύλιος β-λακτάμης δρα μέσω δέσμευσης σε ειδικές πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες (PBPs) του βακτηρίου, εμποδίζοντας τον σχηματισμό των συνδέσεων ανάμεσα στις αλυσίδες τις πεπτιδογλυκάνης που οδηγεί σε αποικοδόμηση του κυτταρικού τοιχώματος και εν τέλει σε βακτηριακή λύση (Ghuysen, 1994). Η μεθικιλίνη, ένα αντιβιοτικό η δράση του οποίου δεν επηρεάζεται από τη δράση της β-λακταμάσης, αναπτύχθηκε το 1960, ωστόσο μέσα σε ένα μόλις χρόνο, το 1961 εμφανίστηκε το πρώτο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη στέλεχος *S. aureus* (MRSA) (Crespo-Piazuelo & Lawlor, 2021). Αυτή η νέα αντοχή οφείλεται στην απόκτηση του γονιδίου mecA, που κωδικοποιεί μία πενικιλινοδεσμευτική πρωτεΐνη (PBP2a), ελαφρώς διαφορετική από τις προηγούμενες καθώς εμφανίζει χαμηλή συγγένεια για τα β-λακταμικά αντιβιοτικά επιτρέποντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος του βακτηρίου παρά την παρουσία του αντιβιοτικού. Το γονίδιο αυτό εδράζεται σε ένα κινητό γενετικό στοιχείο που ονομάζεται σταφυλοκοκκική χρωμοσωμική κασέτα mec (Staphylococcal Cassette Chromosome mec, SCCmec) και κωδικοποιεί κυρίως γονίδια αντοχής σε αντιβιοτικά και λοιμογόνους παράγοντες (Peacock & Paterson, 2015). Αργότερα, και κυρίως στις δεκαετίες του 1980 και του 1990, τα στελέχη MRSA εξαπλώθηκαν σε όλο τον κόσμο συχνά φέροντας χαρακτηριστικά αντοχής σε μία ποικιλία αντιβιοτικών αποτελώντας

ακόμα και σήμερα έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων (Crespo-Piazuelo & Lawlor, 2021).

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο τμήμα της παρούσας εργασίας, το είδος *S. pseudintermedius* αποτελεί ένα είδος που χαρακτηρίστηκε ως τέτοιο τα τελευταία χρόνια επομένως είναι από δύσκολος έως αδύνατος ο ακριβής υπολογισμός της εμφάνισης του MRSP. Ωστόσο με τα διαθέσιμα δεδομένα, η εμφάνιση του MRSP αντιπροσωπεύει ένα σχετικά νέο πρόβλημα με την πρώτη παρατήρηση να πιθανολογείται το 1999 σε ένα σκύλο στις ΗΠΑ (Gortel et al. 1999) ενώ στην Ευρώπη, εμφάνισε γρήγορη αύξηση μετά τις πρώτες εμφανίσεις του το 2005–2006 (Ruscher et al., 2010). Αναφορικά με τους μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται η παρατηρούμενη αντοχή στα αντιβιοτικά φαίνονται να είναι πανομοιότυποι με αυτούς που εντοπίστηκαν στην περίπτωση των MRSA στελεχών καθώς σύμφωνα με πλήθος μελετών, η συντριπτική πλειοψηφία των απομονωμένων στελεχών MRSP εντοπίστηκαν να διαθέτουν τόσο το γονίδιο blaZ που κωδικοποιεί μια βήτα-λακταμάση στενού φάσματος όσο και τη σταφυλοκοκκική χρωμοσωμική κασέτα mec (SCCmec) με το γονίδιο mecA (Holmstrom et al., 2020). Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι μελέτες που ασχολήθηκαν με την προέλευση των στοιχείων SCCmec που παρατηρούνται στα στελέχη MRSP, υποδηλώνουν ότι μπορεί να προέρχονται ή να συνδέονται άμεσα με τα αντίστοιχα που παρατηρούνται στο *S. aureus* καθώς και άλλα θετικά στην πηκτάση είδη σταφυλόκοκκων (Loncaric et al., 2019). Τα τελευταία χρόνια, τα MRSP στελέχη έχουν γίνει παγκόσμιο πρόβλημα στην κτηνιατρική αγωγή μικρών ζώων καθώς τα διαθέσιμα αποτελεσματικά αντιβιοτικά ολοένα και λιγοστεύουν, καθώς τα στελέχη MRSP που απομονώνονται εμφανίζουν ανθεκτικότητα σε ένα ολοένα αυξανόμενο αριθμό και άλλων αντιβιοτικών (Grönthal et al., 2017).

Τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια αποτελούν ένα αναδυόμενο παγκόσμιο πρόβλημα και μία από τις τρεις σημαντικότερες απειλές για τη δημόσια υγεία στον 21ο αιώνα, η αντιμετώπιση του οποίου απασχολεί τις υγειονομικές αρχές παγκοσμίως με εκτιμήσεις από την Ευρωπαϊκή Ένωση να δείχνουν ότι κάθε χρόνο περισσότερα από 670.000 περιστατικά λοιμώξεων με περίπου 33.000 θανάτους οφείλονται σε τέτοιους μικροοργανισμούς (World Health Organization, 2022).

## 2.2. Επιτήρηση των MRSA και MRSP - Μέθοδοι τυποποίησης

Η ευρεία διασπορά, η μεγάλη ποικιλομορφία και τα σοβαρά προβλήματα που προκαλούν τα δύο υπό μελέτη βακτηριακά είδη οδήγησαν στην ανάγκη επιτήρησής τους μέσω της ανάπτυξης ενός συστήματος τυποποίησής τους. Η επιδημιολογική επιτήρηση αναφέρεται στη συστηματική συλλογή, ανάλυση και ερμηνεία δεδομένων σχετικά με την παρουσία και εξάπλωση των εν λόγω μικροοργανισμών στον πληθυσμό και συνδυάζεται με την εργαστηριακή επιτήρηση μέσω της οποίας με τη χρήση σύγχρονων εργαστηριακών μεθόδων πραγματοποιείται η ανίχνευση, αναγνώριση και ταυτοποίηση των υπό μελέτη μικροοργανισμών. Ο διαχωρισμός τους σε στελέχη είναι κρίσιμος για την ακριβέστερη παρακολούθηση της εξάπλωσής τους εντός των εγκαταστάσεων υγειονομικής περίθαλψης, των κοινοτήτων και των ζωικών πληθυσμών. Εντοπίζοντας τα πρότυπα κατανομής των διαφορετικών στελεχών μπορούν να εντοπιστούν με μεγαλύτερη ακρίβεια οι οδοί μετάδοσής τους και η σχετική τους αφθονία στον εκάστοτε υπό μελέτη πληθυσμό και να εφαρμοστούν στοχευμένες παρεμβάσεις για να αποτρέψουν την περαιτέρω διάδοσή τους. Η σημασία αυτών των μεθόδων γίνεται ιδιαίτερα αισθητή σε περιπτώσεις εκδήλωσης επιδημιών, όπου η ταχεία αναγνώριση των σχετιζόμενων στελεχών μπορεί να προσφέρει κρίσιμες πληροφορίες για τον προσδιορισμό της πηγής της μόλυνσης, της έκτασης της εστίας και των οδών μετάδοσης οδηγώντας στην εφαρμογή αποτελεσματικών μέτρων ελέγχου, (απομόνωση ασθενών, στοχευμένα πρωτόκολλα καθαρισμού και ιχνηλάτησης επαφών) για τον περιορισμό της περαιτέρω μετάδοσης (Pires dos Santos et al., 2016).

Η τυποποίηση επιτρέπει επίσης την συγκέντρωση χρήσιμων πληροφοριών για τα στελέχη όπως είναι οι παράγοντες λοιμογόνου δράσης τους και τα προφίλ μικροβιακής αντοχής τους, διαμορφώνοντας ανάλογα τις αποφάσεις κλινικής διαχείρισης που θα ακολουθηθούν από τις εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης και τις κτηνιατρικές κλινικές. Κατανοώντας ποια στελέχη κυκλοφορούν στο αντίστοιχο περιβάλλον τους, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης μπορούν να προσαρμόσουν τις στρατηγικές πρόληψης λοιμώξεων (εφαρμογή στοχευμένων πρωτοκόλλων αποαποικιοποίησης, ή ενίσχυση στοχευμένων πρακτικών περιβαλλοντικού καθαρισμού) και τη χορηγούμενη αντιμικροβιακή θεραπεία με σκοπό τη μείωση της μετάδοσης και των επιπτώσεων των παρατηρούμενων λοιμώξεων (Chanchaithong et al., 2014).



Τέλος, η τυποποίηση επιτρέπει την παρακολούθηση των προτύπων αντιμικροβιακής αντοχής μεταξύ των στελεχών MRSA και MRSP, διευκολύνοντας τον εντοπισμό αναδυόμενων μηχανισμών και προτύπων ανθεκτικότητας. Μπορούν να ερευνώνται οι αλλαγές που παρατηρούνται στα προφίλ αντοχής με την πάροδο του χρόνου, να αξιολογείται η αποτελεσματικότητα των χρησιμοποιούμενων θεραπευτικών σχημάτων και να ενισχύεται η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών (Schmitt et al., 2020).

Οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες μέθοδοι σύγχρονης μοριακής τυποποίηση των MRSA και MRSP είναι η ηλεκτροφόρηση σε παλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο (Pulsed Field Gel Electrophoresis, PFGE), η μέθοδος τυποποίησης πολυτοπικού προσδιορισμού αλληλουχίας (Multilocus Sequence Typing, MLST), η τυποποίηση σταφυλοκοκκικής χρωμοσωμικής κασέτας mec (SCCmec typing) και η τυποποίηση προσδιορισμού της αλληλουχίας του γονιδίου της πρωτεΐνης A (spa typing) (Mehndiratta & Bhalla, 2012).

### **2.2.1 Ηλεκτροφόρηση σε παλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο (PFGE)**

Η ηλεκτροφόρηση σε παλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο (PFGE) είναι ίσως η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική μοριακής τυποποίησης για τον χαρακτηρισμό στελεχών MRSA και MRSP. Η PFGE προσφέρει υψηλή διακριτική ισχύ, καθιστώντας την ένα πολύτιμο εργαλείο για την επιδημιολογική επιτήρηση και την παρακολούθηση των στελεχών τόσο σε περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης όσο και σε κτηνιατρικά περιβάλλοντα (Febler et al., 2018).

Για την χρήση της μεθόδου αυτής, αρχικά εξάγεται το γονιδιωματικό DNA του εκάστοτε στελέχους και στη συνέχεια επωάζεται με μία περιοριστική ενδονουκλεάση, ένα ένζυμο που έχει τη δυνατότητα να «κόβει» το DNA σε συγκεκριμένες θέσεις αναγνώρισης, δημιουργώντας έτσι ένα σύνολο θραυσμάτων DNA διαφορετικών μεγεθών. Τα θραύσματα αυτά στη συνέχεια διαχωρίζονται σε πήκτωμα αγαρόζης, με τη χρήση ενός εξειδικευμένου συστήματος ηλεκτροφόρησης με ηλεκτρόδια τοποθετημένα με τέτοιο τρόπο ώστε το ηλεκτρικό πεδίο που εφαρμόζεται να αλλάζει κατεύθυνση περιοδικά (παλμικό πεδίο), επιτρέποντας τον διαχωρισμό τους. Μετά την ηλεκτροφόρηση, τα θραύσματα DNA οπτικοποιούνται χρησιμοποιώντας τεχνικές χρώσης DNA (π.χ. βρωμιούχο αιθίδιο) με τα μοτίβα ζωνών που προκύπτουν να αντιπροσωπεύουν τα μοναδικά γονιδιωματικά

«μοριακά» αποτυπώματα κάθε στελέχους, το πρότυπο PFGE του. Αυτά τα μοτίβα αποτυπώνονται και μπορούν να αναλυθούν χρησιμοποιώντας εξειδικευμένο λογισμικό για την αξιολόγηση της γενετικής συγγένειας και τον υπολογισμό των συντελεστών ομοιότητας μεταξύ διαφορετικών στελεχών (Neoh et al., 2019).

Η μέθοδος αυτή προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα, όπως η υψηλή διακριτική ικανότητα, το χαμηλό κόστος, η υψηλή επαναληψιμότητα και η ικανότητα να αναλύει μεγάλα τμήματα DNA. Ωστόσο, εμφανίζει επίσης περιορισμούς, όπως ο σχετικά μεγάλος χρόνος διεκπεραίωσης, η τεχνική δυσκολία και η υποκειμενικότητα που υπεισέρχεται στον προσδιορισμό του αποτελέσματος.(Neoh et al., 2019).

### **2.2.2 Πολυτοπικός προσδιορισμός αλληλουχίας (MLST)**

Μία ακόμη πολύ διαδεδομένη μέθοδος για τον προσδιορισμό των διαφορετικών κλώνων είναι μέσω της μεθόδου πολυτοπικού προσδιορισμού αλληλουχίας (Multi Locus Sequence Typing-MLST). Η MLST είναι μία γονοτυπική μέθοδος η οποία βασίζεται στην ανάλυση της αλληλουχίας συντηρημένων (housekeeping) γονιδιακών τόπων. Η επιλογή αυτών των περιοχών οι οποίες εμφανίζουν γενικά χαμηλό ρυθμό μεταλλάξεων και μικρές πιθανότητες για οριζόντια μεταφορά, βοηθά στην απόκτηση μίας ξεκάθαρης εικόνας για την βιοποικιλότητα και τη φυλογένεση του είδους. Στην περίπτωση των MRSA και MRSP χρησιμοποιούνται επτά συντηρημένα γονίδια (housekeeping genes) τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα απαραίτητα για τον μεταβολισμό του βακτηρίου. Για κάθε ένα από τα επτά γονίδια η επιθυμητή περιοχή ενισχύεται μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), προσδιορίζεται η αλληλουχία της και στη συνέχεια συγκρίνεται με αντίστοιχες αλληλουχίες που βρίσκονται κατατεθειμένες σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Με βάση την ομοιότητα με τα κατατεθειμένα αλληλόμορφα, αποδίδεται ένας αριθμός αναγνώρισης αλληλομόρφου και ο συνδυασμός αυτών των επτά κωδικών δημιουργεί ένα τύπο αλληλουχιών (sequence type, ST). Όταν υπάρχουν πολυμορφισμοί σε λιγότερα από τρία γονίδια, τα STs θεωρούνται στενά συνδεδεμένα και μπορούν να ομαδοποιηθούν κάτω από το ίδιο κλωνικό σύμπλεγμα (clonal complex, CC) (Chambers & DeLeo, 2009).

Η μέθοδος αυτή προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένης της ευκολίας, της επαναληψιμότητας και της ικανότητας να δημιουργεί εύκολα συγκρίσιμα

αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων και ερευνητών. Ωστόσο, εμφανίζει και περιορισμούς, όπως η σχετικά χαμηλή διακριτική του ισχύς σε σύγκριση με άλλες μεθόδους τυποποίησης, όπως η αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος και επίσης παρέχει πληροφορίες μόνο σχετικά με τη γενετική παραλλαγή που εντοπίζεται στα γονίδια στόχους, περιορίζοντας την ικανότητά του να αναδεικνύει την πλήρη γονιδιωματική ποικιλομορφία των μελετώμενων στελεχών (Maiden et al., 2013).

### **2.2.3 Τυποποίηση σταφυλοκοκκικής χρωμοσωμικής κασέτας mec (SCCmec typing)**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η σταφυλοκοκκική χρωμοσωμική κασέτα mec (SCCmec) αποτελεί ένα κινητό γενετικό στοιχείο που ενσωματώνεται στο χρωμόσωμα των *S. aureus* και *S. pseudintermedius*, προσδίδοντας αντοχή στη μεθικιλίνη και άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Η τυποποίηση SCCmec περιλαμβάνει τον χαρακτηρισμό του στοιχείου αυτού με βάση τις παραλλαγές στη δομή, την οργάνωση και τη σύνθεσή του. Οι διαφορετικοί τύποι SCCmec καθορίζονται από τη παρουσία και τη δομική τάξη συγκεκριμένων γονιδίων στα συμπλέγματα mec και ανασυνδυασμού της χρωμοσωμικής κασέτας (ccf), ενώ οι υπότυποι καθορίζονται με βάση τους πολυμορφισμούς των τριών λεγόμενων περιοχών J, οι οποίες αποτελούν στοιχεία της κασέτας που μπορεί να φέρουν πρόσθετους καθοριστικούς παράγοντες μικροβιακής αντοχής. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην ενίσχυση και αλληλούχηση των προαναφερθέντων περιοχών μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) με τη χρήση κατάλληλων εκκινητών και στη συνέχεια τεχνικών αλληλούχησης. Σύμφωνα με τον συνδυασμό των αλληλομόρφων των γονιδίων ccf και mec, έχουν ήδη αναφερθεί 14 τύποι (I–XIV) SCCmec (Uehara, 2022).

Η τυποποίηση SCCmec προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητάς της να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη γενετική βάση της αντοχής στη μεθικιλίνη και τη χρησιμότητά της για την παρακολούθηση της επιδημιολογίας και της δυναμικής μετάδοσης των στελεχών MRSA και MRSP. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή έχει και περιορισμούς, όπως την αδυναμία της να αποτυπώσει την πλήρη γονιδιωματική ποικιλομορφία των στελεχών MRSA και MRSP, καθώς και εσφαλμένη εικόνα που δημιουργείται από την ικανότητα των στοιχείων SCCmec να υποστούν οριζόντια μεταφορά γονιδίων ή γεγονότα γενετικού ανασυνδυασμού. Συνήθως, ο τύπος SCCmec συνδυάζεται με άλλες μεθόδους τυποποίησης για να επιτευχθεί η διάκριση στενά συνδεδεμένων μεταξύ τους στελεχών (Hashemizadeh et al., 2019).

## 2.2.4 Τυποποίηση με προσδιορισμό της αλληλουχίας του γονιδίου της πρωτεΐνης A (spa typing)

Το γονίδιο spa κωδικοποιεί τη σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη A, η οποία είναι μία πρωτεΐνη συνδεδεμένη στην πεπτιδογλυκάνη του κυτταρικού τοιχώματος των *S. aureus* και *S. pseudintermedius*. Το γονίδιο αυτό αποτελείται από μία περιοχή που σχετίζεται με τη σύνθεση του τμήματος της πρωτεΐνης που δεσμεύεται στο Fc τμήμα των ανοσοσφαιρινών και από την περιοχή X η οποία περιέχει έναν μεταβλητό αριθμό διαδοχικών επαναλήψεων (variable number of tandem repeats, VNTRs), με αποτέλεσμα την ύπαρξη εκτεταμένης ποικιλομορφίας μεταξύ διαφορετικών στελεχών. Η τυποποίηση spa εκμεταλλεύεται αυτή τη μεταβλητότητα ενισχύοντας την περιοχή X χρησιμοποιώντας εκκινητές που στοχεύουν διατηρημένες περιοχές που υπάρχουν πλησίον της περιοχής αυτής. Η αλληλούχιση της περιοχής X αποκαλύπτει τόσο ένα μοτίβο στην παρουσία και τον αριθμό των επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών που παρατηρούνται όσο και πιθανές σημειακές μεταλλάξεις που συμβαίνουν σε αυτή την περιοχή. Σε κάθε μοναδικό μοτίβο επανάληψης εκχωρείται ένας αντίστοιχος τύπος spa, που τυπικά υποδηλώνεται με ένα αριθμητικό αναγνωριστικό (π.χ. spa type 001, spa type 002, κ.λπ.) (Bartels et al., 2014).

Το βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι βασίζεται σε ένα δομικό γονίδιο, το οποίο συσσωρεύει σημειακές μεταλλάξεις με αργούς ρυθμούς, ενώ αντίθετα η απώλεια ή ο διπλασιασμός των επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών πραγματοποιούνται με γρήγορο ρυθμό. Έτσι, η μελέτη του μπορεί να φανερώσει διαφοροποιήσεις που οφείλονται σε γρήγορες και πρόσφατες αλλαγές αλλά και σε συσσωρευμένες αλλαγές σε μεγαλύτερο βάθος χρόνου μεταξύ των στελεχών. Ωστόσο, η εξάρτησή αυτής της μεθόδου από έναν μόνο γενετικό τόπο, ενέχει την αδυναμία να εντοπίσει την πλήρη γονιδιωματική ποικιλομορφία των στελεχών MRSA και MRSP (Votintseva et al., 2014).

## 2.3 Διάκριση στελεχών MRSA

Τα στελέχη MRSA θέτουν μία σημαντική πρόκληση στον έλεγχο των λοιμώξεων τόσο του ανθρώπου όσο και των ζώων εδώ και αρκετά χρόνια και συνδέονται με μία ποικιλία λοιμώξεων εμφανιζόμενα σε μία ποικιλία διαφορετικών περιβαλλόντων και ξενιστών

(Abdullahi et al., 2022). Οι διαφορές αυτές οδήγησαν στον διαχωρισμό των στελεχών αυτών σε 3 κύριες κατηγορίες.

### **2.3.1 Σχετιζόμενα με νοσοκομείο MRSA (Hospital-associated/ hospital-acquired MRSA, HA-MRSA)**

Όπως προαναφέρθηκε, η εμφάνιση του MRSA μπορεί να ανιχνευθεί στη δεκαετία του 1960 όταν η μεθικιλίνη, ένα ημι-συνθετικό αντιβιοτικό β-λακτάμης ανθεκτικό στην β-λακταμάση, εισήχθη για τη θεραπεία των λοιμώξεων από *S. aureus*. Ωστόσο, μέσα σε ένα χρόνο από την εισαγωγή του, άρχισαν να εμφανίζονται στελέχη *S. aureus* ανθεκτικά στη μεθικιλίνη, σηματοδοτώντας την έναρξη της εμφάνισης των MRSA στελεχών. Αυτά τα πρώιμα στελέχη MRSA συσχετίστηκαν κυρίως με περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης όπως νοσοκομεία, εγκαταστάσεις μακροχρόνιας φροντίδας και κλινικές καθώς εμφανίζονταν κυρίως σε νοσηλευόμενους ασθενείς, με αποτέλεσμα να ονομαστούν Hospital Associated/ hospital-acquired MRSA (HA-MRSA). Παράγοντες που συνέβαλαν και ακόμα συμβάλλουν στην συνεχιζόμενη παρουσία και την εξάπλωση των HA-MRSA σε αυτά τα περιβάλλοντα περιλαμβάνουν την υπερβολική χρήση αντιβιοτικών, τα ανεπαρκή μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων και την συσσώρευση ασθενών με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (Silva et al., 2022).

Τα στελέχη αυτά εμφανίζουν κατά κανόνα αντοχή σε πολλά φάρμακα και φέρουν σταφυλοκοκκικές χρωμοσωμικές κασέτες *mec* (SCC*mec*) μεγάλου μεγέθους που ανήκουν συχνότερα στους τύπους I, II και III (Saïd-Salim et al., 2003). Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν στελέχη ποκίλων κλωνικών συμπλεγμάτων (CC), με τα CC5 και CC8 να αποτελούν τα πιο διαδεδομένα παγκοσμίως και περιλαμβάνουν πολλούς διαφορετικούς τύπους αλληλουχιών (ST's) που είναι ευρέως διαδεδομένοι σε όλο τον κόσμο (Lakhundi & Zhang, 2018). Επίσης σχετίζεται κυρίως με μια σειρά νοσοκομειακών λοιμώξεων, που μπορεί να επηρεάσουν διάφορα μέρη του σώματος και μπορεί να εκδηλωθούν με διαφορετικούς τρόπους ανάλογα με το ιστορικό των ασθενών και το κλινικό πλαίσιο. Οι πιο κοινές λοιμώξεις είναι οι λοιμώξεις χειρουργικών τραυμάτων, η βακτηριαίμια, η πνευμονία και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (Alrabiah et al., 2016).

Παρά τις προόδους που έχουν συντελεστεί στην χρήση αντιβιοτικών και στα μέτρα ελέγχου εξάπλωσης των λοιμώξεων, ο επιπολασμός των στελεχών HA-MRSA παραμένει

μια σημαντική ανησυχία, προκαλώντας αύξηση του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο, του κόστους υγειονομικής περίθαλψης καθώς και της παρατηρούμενης νοσηρότητας και θνησιμότητας. Επιπλέον, η εμφάνιση νέων μηχανισμών ανθεκτικότητας, κυρίως μέσω της απόκτησης κινητών γενετικών στοιχείων που κωδικοποιούν πρόσθετα γονίδια ανθεκτικότητας σε αντιβιοτικά, περιπλέκει περαιτέρω τις θεραπευτικές επιλογές και υπογραμμίζει την επείγουσα ανάγκη για αποτελεσματικές στρατηγικές για την καταπολέμηση των λοιμώξεων από HA-MRSA (Henderson & Nimmo, 2018). Τα στελέχη HA-MRSA είναι από τους πιο συχνούς μικροοργανισμούς που προκαλούν ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, με το *S. aureus* να είναι υπεύθυνο για το 18,5% επεισοδίων πνευμονίας και 12% των λοιμώξεων του κυκλοφορικού συστήματος σε μονάδες εντατικής θεραπείας στα ευρωπαϊκά νοσοκομεία με το 20% των εντοπισμένων στελεχών να είναι MRSA (ECDC, 2019).

### **2.3.2 Σχετιζόμενα με την κοινότητα MRSA (Community-associated MRSA, CA-MRSA)**

Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας 1990, οι εμφανιζόμενες λοιμώξεις που προκαλούνταν από MRSA περιορίζονταν σε μεγάλο βαθμό όπως προαναφέρθηκε σε περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης, προσβάλλοντας κυρίως άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα ή αυτά που υποβάλλονταν σε χειρήσεις. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 ωστόσο, λοιμώξεις από MRSA άρχισαν να εμφανίζονται στην κοινότητα σε άτομα που δεν είχαν καμία επαφή με το περιβάλλον του νοσοκομείου. Η εμφάνιση αυτών των νέων MRSA στελεχών, τα οποία εξαπλώθηκαν γρήγορα μεταξύ του γενικού πληθυσμού χωρίς να έχουν κάποια σχέση με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης οδήγησε στην ονομασία τους ως σχετιζόμενα με την κοινότητα MRSA (Community Associated MRSA, CA-MRSA) (Liu et al., 2016).

Αρχικά θεωρήθηκε ότι τα στελέχη CA-MRSA μεταφέρθηκαν στην κοινότητα από το νοσοκομειακό περιβάλλον, αλλά τελικά αποδείχτηκε ότι τα περισσότερα ανήκουν σε ξεχωριστές γενετικές σειρές καθώς αναπτύχθηκαν ανεξάρτητα από τα HA-MRSA. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται και στις διαφορές που εμφανίζονται μεταξύ των δύο αυτών ομάδων καθώς τα CA-MRSA φέρουν τους μικρότερου μεγέθους SCCmec τύπους IV και V, δεν εμφανίζουν ανθεκτικότητα σε πολλά αντιβιοτικά, ωστόσο φαίνεται να είναι πιο μολυσματικά λόγω της έκφρασης παραγόντων λοιμογόνου δράσης που αυξάνουν το

παθογόνο δυναμικό τους (Otto, 2012). Πλέον τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι τα CA-MRSA στελέχη εμφανίστηκαν μέσω της οριζόντιας μεταφοράς των SCCmec τύπων IV και V στο γονιδίωμα ήδη ευρέως διαδεδομένων στην κοινότητα ευαίσθητων στη μεθικιλίνη στελεχών *S. aureus* (Chambers & DeLeo, 2009).

Τα στελέχη CA-MRSA αποτελούν την κύρια αιτία λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών ιστών (Skin and soft tissue infection, SSTI) σε κατά τα άλλα υγιή άτομα, με τις λοιμώξεις αυτές να είναι συνήθως μέτριας σοβαρότητας και συχνά εμφανίζονται ως επώδυνες, κόκκινες, διογκωμένες βλάβες που μπορεί να περιέχουν πύον. Επίσης σπανιότερα προκαλούν οστεομυελίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα, βακτηριαιμία και πνευμονία (Otto, 2012). Η εμφάνιση των στελεχών αυτών στην Ευρώπη εμφανίζει έντονες διαφοροποιήσεις μεταξύ των χωρών καθώς σε 9 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης εμφανίζει ποσοστό <5% ενώ σε 10 χώρες στην ευρύτερη περιοχή (συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας) εμφανίζει ποσοστό >25% (World Health Organization, 2022).

### **2.3.3 Σχετιζόμενα με την κτηνοτροφία MRSA (Livestock-associated MRSA, LA-MRSA)**

Ενώ οι δύο προαναφερθείσες κατηγορίες στελεχών προκαλούσαν ασθένειες στον άνθρωπο, αποικισμός και μόλυνση από MRSA αναφέρθηκαν για πρώτη φορά σε ζώα στις αρχές της δεκαετίας του 1970, όταν εντοπίστηκαν σε βοοειδή που έπασχαν από μαστίτιδα. Τα στελέχη αυτά χαρακτηρίστηκαν ως σχετιζόμενα με την κτηνοτροφία MRSA (Livestock-associated MRSA, LA-MRSA) και από τότε απομονώθηκαν από πολλά ακόμη παραγωγικά ζώα όπως οι χοίροι, τα πουλερικά και τα πρόβατα (Bernier-Lachance et al., 2020). Τα περισσότερα LA-MRSA ανήκουν στο CC 398 που εμφανίστηκε πρώτη φορά σε χοίρους στην Ευρώπη μεταξύ 2003 και 2005, και έκτοτε έχει ανιχνευθεί σε μία ποικιλία παραγωγικών ζώων σε όλο τον κόσμο (Goerge et al., 2017).

Η μη ορθολογική χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων στη ζωική παραγωγή τόσο για θεραπευτικούς όσο και για προληπτικούς λόγους, η εκβιομηχάνιση της κτηνοτροφίας και η αύξηση των μεγεθών των μονάδων εκτροφής συσχετίστηκε σε μεγάλο βαθμό με την εμφάνιση των MRSA στα παραγωγικά ζώα με παράγοντες (Graveland et al., 2011; Van et al., 2020). Έχει προταθεί ότι τα LA-MRSA εμφανίστηκαν λόγω κάποιας προσαρμογής των MRSA ανθρώπινης προέλευσης στο νέο ξενιστή, τα ζώα, γεγονός που οδήγησε στην

απώλεια ορισμένων παραγόντων λοιμογόνου δράσης (όπως η PVL και άλλες τοξίνες) και, από την άλλη, στην απόκτηση νέων κινητών γενετικών στοιχείων και γονιδίων ανθεκτικότητας σε αντιβιοτικά όπως το *mecA* και το *tetM* (Yu et al., 2021). Για το λόγο αυτό, τα απομονωμένα στελέχη LA-MRSA είναι γενετικά διακριτά από τα ανθρώπινα απομονωμένα στελέχη και η ομάδα αυτή πέρα από τους ξενιστές που πρόσβαλε είχε και άλλα χαρακτηριστικά που την διαφοροποιούσαν από τις άλλες δύο προαναφερθείσες ομάδες. Τα στελέχη αυτά δεν μπορούν να τυποποιηθούν με τη χρήση της περιοριστικής ενδονουκλεάσης SmaI με τη μέθοδο PFGE, οι σταφυλοκοκκικές κασέτες SCC<sub>mec</sub> που εντοπίζονται σε αυτά τα στελέχη είναι διαφορετικές από εκείνες που βρίσκονται στα CA-MRSA και HA-MRSA στελέχη και σπάνια διαθέτουν γονίδια τα οποία κωδικοποιούν τοξίνες (π.χ. εντεροτοξίνες) (Petinaki & Spiliopoulou, 2012).

Ο επιπολασμός των LA-MRSA στα παραγωγικά ζώα μπορεί να ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη γεωγραφική θέση, τις κτηνοτροφικές πρακτικές και το μέγεθος της κτηνοτροφικής μονάδας. Ωστόσο, μελέτες έχουν παράσχει ορισμένες εκτιμήσεις για τον επιπολασμό στους πληθυσμούς των παραγωγικών ζώων με τους χοίρους να εμφανίζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά που έφταναν ακόμα και το 80% σε κάποιες περιπτώσεις, τα πουλερικά παρουσίαζαν μία εμφάνιση της τάξης του 30% ενώ στις αγελάδες και τα πρόβατα δεν ξεπερνούσε το 10%, με τα ζώα αυτά να αντιπροσωπεύουν επί του παρόντος τη μεγαλύτερη δεξαμενή MRSA μετά τα νοσοκομεία (Ballhausen et al., 2014).

Ενώ από την διάκριση των τριών αυτών ομάδων δίνεται η εικόνα ύπαρξης σαφών διαχωριστικών ορίων μεταξύ τους, τα τελευταία χρόνια η εικόνα αυτή αλλάζει. Σημειώνεται αύξηση στον αριθμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων από CA MRSA, κλώνοι HA-MRSA είναι υπεύθυνοι για λοιμώξεις στην κοινότητα ενώ κλώνοι LA-MRSA έχουν ανιχνευθεί τόσο σε ασθενείς όσο και σε υγιείς ανθρώπους. Αυτή η αλλαγή στην επιδημιολογία του MRSA έχει εγείρει σοβαρές ανησυχίες καθώς καθίσταται πλέον δύσκολος ο καθορισμός του ορίου της μετάδοσης μεταξύ νοσοκομείων, κοινότητας και ζώων (Silva et al., 2022).

## **2.4 Αντοχή στα αντιβιοτικά και η σημασία των MRSA και MRSP**



Τα αντιβιοτικά αποτέλεσαν μια από τις μεγαλύτερες ιατρικές εξελίξεις του 20ου αιώνα, φέρνοντας επανάσταση στη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων και σώζοντας αμέτρητες ζωές. Ωστόσο, από την ανακάλυψη ακόμα των αντιβιοτικών, τα βακτήρια έχουν επιδείξει μια αξιοσημείωτη ικανότητα να αναπτύσσουν μηχανισμούς αντίστασης, καθιστώντας αναποτελεσματικές τις κάποτε αποτελεσματικές θεραπείες (Salam et al., 2023). Αυτό το φαινόμενο έχει επιταχυνθεί τα τελευταία χρόνια λόγω ενός συνδυασμού παραγόντων, με τον κυριότερο να αποτελεί η υπερβολική και λάθος χρήση αντιβιοτικών κυρίως στην κλινική θεραπεία αλλά και στην κτηνοτροφία και την κτηνιατρική ζώων συντροφιάς. Σημαντικούς λόγους επίσης αποτελούν οι ανεπαρκείς πρακτικές ελέγχου των λοιμώξεων, η έλλειψη επενδύσεων για την ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών παραγόντων και η ευκολότερη και μαζικότερη μετακίνηση ανθρώπων και ζώων καθιστώντας τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια μία από τις πιο σοβαρές απειλές για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως που απειλεί να υπονομεύσει την πρόοδο δεκαετιών στην καταπολέμηση των μολυσματικών ασθενειών (Dadgostar, 2019).

Οι συνέπειες της ανάπτυξης αντοχής στα αντιβιοτικά είναι εκτεταμένες και πολύ σοβαρές καθώς οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Είναι ενδεικτικό ότι χωρίς τη λήψη επαρκών προληπτικών μέτρων, εκτιμάται ότι μέχρι το 2050 ο αριθμός των θανάτων που συνδέονται άμεσα με μικροοργανισμούς ανθεκτικούς στα αντιβιοτικά προβλέπεται να αυξηθεί σε περίπου 10 εκατομμύρια ετησίως καθιστώντας τους μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως (Tang et al., 2023). Εκτός όμως από τους θανάτους που προκαλούν, οι οργανισμοί αυτοί ακόμα και σε καταστάσεις που δεν αποβαίνουν μοιραίες παρατείνουν τη νοσηλεία και επομένως την παραμονή στο νοσοκομείο και επιβαρύνοντας σημαντικά τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης σε παγκόσμια κλίμακα αυξάνοντας παράλληλα σημαντικά το κόστος υγειονομικής περίθαλψης, με προβλέψεις για το έτος 2050 να κάνουν λόγο για οικονομικό αντίκτυπο που θα φτάνει ακόμα και το 1,1 % του παγκόσμιου ΑΕΠ (Patel et al., 2023).

Στην καρδιά αυτής της κρίσης βρίσκονται τα στελέχη MRSA τα οποία παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο, με τα στελέχη MRSP ωστόσο να συγκεντρώνουν με τη σειρά τους όλο και περισσότερη προσοχή (Salam et al., 2023). Αρκετά από αυτά τα στελέχη πέρα από την αντοχή στη μεθικιλίνη έχουν αποκτήσει επίσης μηχανισμούς αντοχή έναντι πολλών αντιβιοτικών, με αυτά τα «υπερβακτηρίδια» (superbugs) να αποτελούν μια τρομερή

πρόκληση τόσο για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης όσο και για τους ερευνητές, καθώς συνεχίζουν να εξαπλώνονται και να προσαρμόζονται ως απάντηση στην επιλεκτική πίεση που ασκείται από τη μεγάλη χρήση αντιβιοτικών (Tang et al., 2023). Πέρα όμως από τις λοιμώξεις που προκαλούν αυτοί οι οργανισμοί υπάρχει ένας ακόμη λόγος για τον οποίο συγκεντρώνουν τόσο μεγάλο ενδιαφέρον και αποτελεί το σημαντικό τους ρόλο στην ανάπτυξη επίκτητης αντοχής στα αντιβιοτικά. Η επίκτητη αντοχή στα αντιβιοτικά οφείλεται, τις περισσότερες φορές στα βακτήρια, στην απόκτηση εξωγενούς γενετικού υλικού από άλλα βακτήρια, με τα γονίδια *mec* (*mecA*, *mecB*, *mecC* και *mecD*) που όπως αναφέραμε ευθύνονται για την αντίσταση στη μεθικιλίνη στα στελέχη MRSA και MRSP να παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον (Ali et al., 2018). Επομένως, υπάρχει έντονη ανησυχία για την πιθανή οριζόντια μετάδοση των γονιδίων *mec* τόσο των MRSA όσο και των MRSP σε ευαίσθητα στελέχη άλλων ειδών *Staphylococcus* spp. αποτέλεσμα οι φορείς να μπορούν να θεωρηθούν ως μία σημαντική δεξαμενή για τη διάδοση όχι μόνο βακτηριακών στελεχών αλλά και γονιδίων αντοχής (Lee et al., 2018).

Η αντοχή στα αντιβιοτικά δεν γνωρίζει σύνορα με τα ανθεκτικά βακτήρια να μπορούν να εξαπλωθούν γρήγορα πέρα από τα διεθνή σύνορα, υπερβαίνοντας τα γεωγραφικά όρια ακόμα και μεταξύ διαφορετικών ειδών δυσκολεύοντας τον περιορισμό τους. Αυτή η έντονη διασύνδεση υπογραμμίζει την ανάγκη για συντονισμένες προσπάθειες σε τοπικό, εθνικό και διεθνές επίπεδο για την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση της απειλής της αντοχής στα αντιβιοτικά. για την επιτυχή συμμετοχή σε αυτό το πρόγραμμα. Για το λόγο αυτό ο Παγκόσμιος οργανισμός Υγείας (WHO) σε στενή συνεργασία με τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών (FAO) και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας των Ζώων (OIE) ανέπτυξαν το «One Health Concept», μια ολιστική και διεπιστημονική προσέγγιση που λειτουργεί σε τοπικό, περιφερειακό, εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο για την επίτευξη της βέλτιστης υγείας για τους ανθρώπους, τα ζώα και το περιβάλλον, μέσω συνδυασμένων προσπαθειών από όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη (Salam et al., 2023).

Ένα πολύ σημαντικό ζήτημα στο οποίο, μέσω της λογικής του «One Health Concept», έχει μετατοπιστεί η προσοχή από τους ανθρώπινους είναι η σημασία των ζώων στην ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά καθώς υπολογίζεται ότι το 73% περίπου όλων των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται παγκοσμίως χρησιμοποιούνται σε ζώα εκτροφής ενώ με την αύξηση του αριθμού των ζώων συντροφιάς, η κτηνιατρική χρήση αντιμικροβιακών σε

αυτά τα ζώα αυξάνεται αισθητά (Tang et al., 2023). Η σημασία των ζώων γίνεται ακόμα μεγαλύτερη λόγω των ολοένα και συχνότερα παρατηρούμενων μεταφορών στελεχών MRSA και MRSP μεταξύ ζώων και ανθρώπου (Gilbert et al., 2021). Το πολύ σημαντικό αυτό θέμα θα αναλυθεί στο επόμενο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας.

## **Κεφάλαιο 3: Ζωοανθρωπονόσοι και η περίπτωση των MRSA και MRSP**

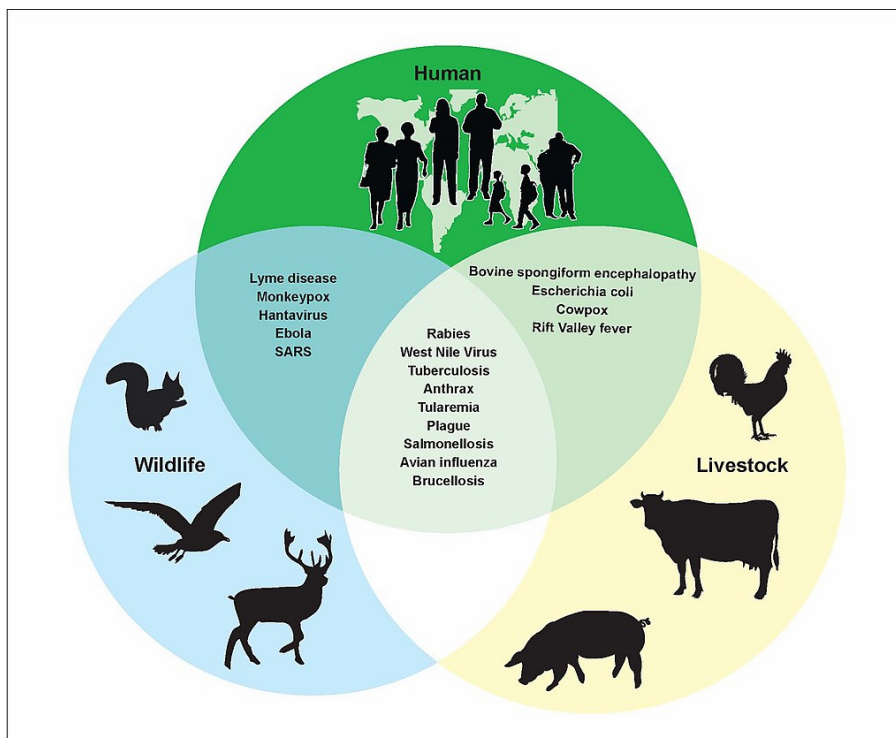
### **3.1 Σημασία ζωοανθρωπονόσων**

Ως ζωοανθρωπονόσος, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ορίζεται οποιαδήποτε ασθένεια μπορεί να μεταδοθεί από τα σπονδυλωτά ζώα στον άνθρωπο και αντίστροφα και μπορεί να προκληθεί από μία ποικιλία παθογόνων όπως βακτήρια, ιοί και παράσιτα. Τέτοιες ασθένειες συντροφεύουν σταθερά τον ανθρώπινο πολιτισμό σε όλη την ιστορία του, με μεγάλες επιδημίες που εκτείνονται από τη βουβωνική πανώλη έως πιο πρόσφατα περιστατικά όπως η γρίπη των πτηνών και ο COVID-19 να υπογραμμίζουν την κρίσιμη σημασία της κατανόησης και της διαχείρισης των ζωοανθρωπονόσων για τη δημόσια υγεία (Dafale et al., 2020). Ενδεικτικό της μεγάλης σημασίας των ζωοανθρωπονόσων αποτελεί το γεγονός ότι ο ΠΟΥ εκτιμά ότι το 61% όλων των ανθρώπινων ασθενειών είναι ζωοανθρωπονοσογόνου προέλευσης, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται ακόμη περισσότερο στο 75 % για τις νέες ασθένειες που ανακαλύφθηκαν την τελευταία δεκαετία (Ahmed et al., 2019).

Η διασύνδεση μεταξύ ανθρώπων, ζώων και περιβάλλοντος αποτελεί το θεμέλιο της διατήρησης και της μετάδοσης των ζωοανθρωπονόσων. Τα παθογόνα μπορούν να μεταφερθούν μεταξύ των διαφόρων ξενιστών χρησιμοποιώντας διάφορες οδούς, με τις πιο σημαντικές να αποτελούν μέσω της άμεσης επαφής, της κατανάλωσης μολυσμένων τροφίμων ή νερού και της μετάδοσης μέσω ενδιάμεσων ξενιστών όπως τα έντομα (Rees et al., 2021). Η συντριπτική πλειοψηφία των ζωοανθρωπονοσογόνων παθογόνων που προκαλούν έντονη ανησυχία, εντοπίζονται σε παραγωγικά ζώα (όπως οι χοίροι και τα βοοειδή) καθώς και σε είδη άγριων ζώων (ιδίως νυχτερίδες και πρωτεύοντα) ενώ αυξάνεται όλο και περισσότερο η ανησυχία για τον ρόλο των ζώων συντροφιάς. Δυστυχώς οι εξελίξεις των τελευταίων ετών με την έντονη αστικοποίηση, αποψίλωση των δασών, κλιματική αλλαγή και παγκοσμιοποίηση επιδεινώνουν περαιτέρω τον κίνδυνο ζωοανθρωπονοσογόνων εστιών αλλοιώνοντας τα οικοσυστήματα και διευκολύνοντας την εξάπλωση των παθογόνων μικροοργανισμών (Johnson et al., 2020). Η ταχέως αυξανόμενη παγκόσμια ζήτηση για ζωικά προϊόντα έχει οδηγήσει στον υψηλότερο συνολικό πληθυσμό παραγωγικών ζώων που έχει καταγραφεί ποτέ και εξακολουθεί να αυξάνεται, με

ταυτόχρονη επέκταση των συστημάτων «εντατικής» κτηνοτροφίας. Αυτά τα συστήματα συνδέονται με παράγοντες όπως η υψηλή πυκνότητα των εκτρεφόμενων ζώων, οι κακές συνθήκες υγιεινής και η χαμηλή γενετική ποικιλότητά τους, που επιτείνουν την μετάδοση αλλά και την ανάδυση νέων ζωοανθρωπονοσογόνων παραγόντων. Τέλος, η δραματική επέκταση της χρήσης γης για τις ανάγκες της κτηνοτροφίας σε συνδυασμό με την εντονότερη αστικοποίηση οδηγεί στον κατακερματισμός των φυσικών οικοτόπων με αποτέλεσμα τόσο τα παραγωγικά ζώα όσο και τα ζώα συντροφιάς και οι άνθρωποι να συνδέονται στενότερα με πληθυσμούς άγριων ζώων (Bartlett et al., 2022).

**Εικόνα 3.1:** Τρόποι μετάδοσης ζωοανθρωπονοσο-γόνων νοσημάτων στον άνθρωπο



Source: GAO analysis of USGS data (data); Art Explosion (images).

Ο αντίκτυπος των ζωοανθρωπονόσων στη δημόσια υγεία είναι τεράστιος με έναν από τους πιο σημαντικούς να είναι η σημαντική απειλή που θέτουν για την ανθρώπινη υγεία. Σημαντικές ζωοανθρωπονόσοι περιλαμβάνουν τη λύσσα, την καμπυλοβακτηριδίαση, τη βρουκέλλωση, τη λιστερίωση, τη σαλμονέλωση και τη γρίπη των πτηνών. Οι ζωοανθρωπονόσοι μπορούν να εκδηλωθούν με ένα ευρύ φάσμα κλινικών συμπτωμάτων που μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, πονοκέφαλο, μυϊκούς πόνους, κόπωση, αναπνευστικά συμπτώματα (όπως βήχας και δύσπνοια), γαστρεντερικά συμπτώματα (όπως ναυτία, έμετος και διάρροια), εξάνθημα, νευρολογικά συμπτώματα και αιμορραγικές εκδηλώσεις. Επίσης, η σοβαρότητα αυτών των συμπτωμάτων μπορεί να ποικίλλει ευρέως

από ήπια έως σοβαρή, με ορισμένες λοιμώξεις να προκαλούν επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή. Ενώ ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν ήπια συμπτώματα ή ακόμη και να είναι ασυμπτωματικοί φορείς του παθογόνου, άλλα μπορεί να αναπτύξουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές που απαιτούν νοσηλεία και εντατική ιατρική φροντίδα. Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν τη σοβαρότητα της ασθένειας περιλαμβάνουν τη λοιμογόνο δράση του παθογόνου, την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή, τις υποκείμενες παθήσεις και την ηλικία (Meslin, 2006). Ενδεικτικό του μεγέθους του προβλήματος είναι ότι έχει υπολογιστεί ότι 13 ζωοανθρωπονόσοι ευθύνονται για 2,4 δισεκατομμύρια περιπτώσεις ανθρώπινων ασθενειών και 2,2 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, με τη συντριπτική πλειοψηφία να εμφανίζεται σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (Chomel, 2014). Η κατάσταση αυτή επιδεινώνεται από καταστάσεις πανδημιών με τον ΠΟΥ πριν από το 2019, να κηρύσσει πέντε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης διεθνών ανησυχιών για τη Δημόσια Υγεία (PHEIC), την πανδημία γρίπης H1N1 (2009), του ιού πολιομυελίτιδας (2014), της νόσου του ιού Έμπολα στη Δυτική Αφρική (2014), της νόσου του ιού Ζίκα (2016) και της νόσου του ιού Έμπολα στη Λαϊκή Δημοκρατία του Κονγκό (2019), με το έκτο περιστατικό στα τέλη του 2019, η πανδημία του κορωνοϊού COVID-19, να προκαλεί μέχρι το τέλος Ιουνίου 2021 περίπου 180 εκατομμύρια κρούσματα και 3,9 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως παρά τα μέτρα προστασίας που χρησιμοποιήθηκαν (Dong & Soong, 2021). Επιπλέον, πρέπει να τονιστεί η σοβαρή διατάραξη των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης που προκαλείται, με όλες τις επακόλουθες συνέπειες, ιδιαίτερα σε ευάλωτες κοινότητες με περιορισμένη πρόσβαση σε ιατρική περίθαλψη και υποδομές υγιεινής.

Οι ζωοανθρωπονόσοι προκαλούν επίσης τεράστιες οικονομικές ζημιές λόγω της απώλειας άρρωστων ζώων και της μείωσης της παραγωγής, του αυξημένου κόστους πρόληψης και θεραπείας, καθώς και των οικονομικών επιπτώσεων σε τομείς όπως το εμπόριο και ο τουρισμός. Όλοι αυτοί οι αλληλένδετοι παράγοντες καθιστούν αρκετά δύσκολη την εκτίμηση του κόστους με ακρίβεια, με τα σύγχρονα εργαλεία ωστόσο να επιτρέπουν μία πιο ξεκάθαρη και αντιπροσωπευτική εικόνα. Ενδεικτικά η χρηματική επιβάρυνση λόγω της κυστικής εχينوκοκκίασης έχει υπολογιστεί παγκοσμίως σε 4,1 δισεκατομμύρια δολάρια ενώ το αντίστοιχο ποσό για τη λύσσα ξεπερνάει ετησίως τα 4 δισεκατομμύρια δολάρια ενώ η επίδραση που είχε η επιδημία της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας των βοοειδών στην οικονομία του Ηνωμένου Βασιλείου, ξεπέρασε τα 5 δισεκατομμύρια δολάρια (Cascio et al., 2011; Chomel, 2014). Φυσικά τα ποσά αυτά είναι πολύ μικρότερα από αυτά που

προκλήθηκαν από τη μεγαλύτερη πανδημία έως σήμερα, αυτή του COVID-19 που έχει προκαλέσει οικονομικές απώλειες ύψους τρισεκατομμυρίων δολαρίων αλλάζοντας εντελώς την αντίληψη του φυσιολογικού παγκοσμίως (Dong & Soong, 2021).

Επιπλέον, οι ζωοανθρωπονόσοι μπορούν να διαταράξουν τα οικοσυστήματα επηρεάζοντας την υγεία και την αφθονία των πληθυσμών της άγριας πανίδας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ζωοανθρωπονόσοι μπορούν να προκαλέσουν εκτεταμένη θνησιμότητα μεταξύ των ευπαθών ζωικών ειδών, οδηγώντας σε μείωση του πληθυσμού ή ακόμη και σε τοπικές εξαφανίσεις. Αυτή η απώλεια της βιοποικιλότητας μπορεί να έχει κλιμακωτές επιπτώσεις στη δυναμική του οικοσυστήματος, αλλάζοντας τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ειδών, τα τροφικά πλέγματα διαταράσσοντας τις οικολογικές ισορροπίες και τη σταθερότητα του οικοσυστήματος (McMahon et al., 2018). Τέλος, οι ζωοανθρωπονόσοι αποτελούν σημαντικό παράγοντα μεταφοράς γονιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά. Τα τελευταία χρόνια όπως έχουμε ήδη αναφέρει, λόγω της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών πολλοί ζωοανθρωπονοσογόνοι μικροοργανισμοί έχει αναφερθεί ότι φέρουν γονίδια ανθεκτικότητας σε αντιβιοτικά. Η άμεση ή έμμεση επαφή των κτηνοτρόφων, των ιδιοκτητών αλλά και των κτηνιάτρων τόσο παραγωγικών όσο και ζώων συντροφιάς αυξάνει την πιθανότητα μετάδοσης ανθεκτικών στα αντιβιοτικά μικροοργανισμών στον ανθρώπινο πληθυσμό. Μία ακόμη πολύ πιθανή οδός μετάδοσης είναι μέσω της τροφικής αλυσίδας, με τους ανθρώπους να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο έκθεσης σε γονίδια ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά ζωικής προέλευσης μέσω της κατάποσης τροφών όπως το γάλα, τα αυγά και το κρέας με τα λιγότερο επεξεργασμένα ή ακατέργαστα τρόφιμα να αποτελούν τα πλέον επικίνδυνα λόγω του υψηλότερου μικροβιακού φορτίου που περιέχουν (Dafale et al., 2020).

Η έκθεση της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων και του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων η οποία παρουσιάζει τα αποτελέσματα της παρακολούθησης και επιτήρησης των ζωοανθρωπονόσων που πραγματοποιήθηκαν το 2022 σε 27 κράτη μέλη, το Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία) και 11 μη κράτη μέλη εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Ως πρώτη και δεύτερη πιο συχνή ζωοανθρωπονόσος στον άνθρωπο καταγράφηκαν η καμπυλοβακτηρίωση και η σαλμονέλωση αντίστοιχα, με τον αριθμό των κρουσμάτων να παραμένει σταθερός σε σύγκριση με το 2021. Η λιστερίωση και οι λοιμώξεις από τον ιό του Δυτικού Νείλου οδήγησαν στις περισσότερες νοσηλείες και τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας με τις αναφορές μάλιστα για τα κρούσματα

μόλυνσης από τον ιό του Δυτικού Νείλου να εμφανίζουν αύξηση άνω του 600% σε σύγκριση με το 2021. Στην ΕΕ, ο αριθμός των τροφιμογενών επιδημιών, κρουσμάτων, νοσηλειών και θανάτων ήταν υψηλότερος το 2022 από ό,τι το 2021 με τον αριθμό θανάτων από επιδημίες μάλιστα να είναι ο υψηλότερος που αναφέρθηκε ποτέ στην ΕΕ τα τελευταία 10 χρόνια, και προκλήθηκαν κυρίως από τη λιστέρια και σε μικρότερο βαθμό από τη σαλμονέλα.

### **3.2 Ο καίριος ρόλος των ζώων συντροφιάς**

Ενώ στην περίπτωση των ζωοανθρωπονόσων έχει μελετηθεί εκτενώς ο ρόλος των παραγωγικών ζώων, η σημασία των ζώων συντροφιάς έχει συγκεντρώσει την προσοχή των ερευνητών κυρίως τα τελευταία χρόνια. Τα ζώα συντροφιάς έχουν αποκτήσει σημαντική θέση στη σύγχρονη κοινωνία μας, ενώ από τα μέσα του 20ου αιώνα, έχουν αυξηθεί δραστικά σε αριθμό και πλέον θεωρούνται όλο και περισσότερο μέλη της οικογένειας. Περιλαμβάνουν πλέον ένα ευρύ φάσμα ειδών που περιλαμβάνει σκύλους, γάτες, τρωκτικά, ερπετά, πτηνά και ψάρια, με τις γάτες και τους σκύλους ωστόσο να παραμένουν με διαφορά τα πιο συχνά από όλα με εκτιμώμενο πληθυσμό, που ξεπερνάει τα 230 εκατομμύρια στην Ευρώπη και τα 145 εκατομμύρια στις ΗΠΑ, με το 46% και το 56% των νοικοκυριών αντίστοιχα να διαθέτει τουλάχιστον ένα από τα δύο αυτά είδη (FEDIAF, 2022; AVMA, 2022).

Η αυξημένη δημοτικότητα αλλά κυρίως η πολύ στενή επαφή των ζώων αυτών με τους ιδιοκτήτες τους αλλά και με τους εργαζόμενους του κτηνιατρικού τομέα έχει ενισχύσει τους φόβους για τη μετάδοση ζωοανθρωπονόσων. Είναι χαρακτηριστικά τα αποτελέσματα της έρευνας των Overgaauw et al. (2020), καθώς το 50% των ιδιοκτητών επιτρέπουν στα κατοικίδια να γλείφουν τα πρόσωπό τους, το 45–60% των σκύλων και γατών επιτρέπεται να ανεβαίνουν στο κρεβάτι και το 18–30% κοιμούνται με τον ιδιοκτήτη τους στο κρεβάτι. Πολλοί παθογόνοι μικροοργανισμοί όπως βακτήρια, ιοί και μύκητες μπορούν να μεταδοθούν πολύ εύκολα μέσω της στενής επαφής μεταξύ των οικογενειακών κατοικίδιων ζώων και των ανθρώπων που προσφέρει ευνοϊκές προϋποθέσεις για μετάδοση μέσω άμεσης επαφής ή εμμέσως μέσω των κοινόχρηστων χώρων του οικιακού περιβάλλοντος (Westgarth et al., 2008).



Μια ποικιλία μολυσματικών ασθενειών (ιογενείς, βακτηριακές, παρασιτικές και μυκητιακές) που μπορούν να προσβάλουν και τον άνθρωπο όπως η βρουκέλλωση, η ερλιχίωση, η νόσος του Lyme και η σταφυλοκοκκίαση (MRSA, MRSP) έχουν εντοπιστεί σε ζώα συντροφιάς (Halsby et al., 2014). Είναι πολύ σημαντικό να τονιστεί ότι πολλά άτομα αφού μολυνθούν από κάποιο ζωοανθρωπονοσογόνο μικροοργανισμό δεν θα εμφανίσουν κανένα σύμπτωμα, καθιστώντας τους φορείς οι οποίοι μπορεί να μεταφέρουν τους μικροοργανισμούς αυτούς σε ομάδες ατόμων που εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις λοιμώξεις όπως μικρά παιδιά (ηλικία < 5 ετών), ηλικιωμένοι (ηλικία ≥ 65 ετών), ασθενείς με μειωμένη ανοσία και έγκυες γυναίκες (Overgaauw et al., 2020).

Συμπερασματικά, ο ρόλος των ζώων συντροφιάς, ιδιαίτερα των σκύλων και των γατών, ενώ συχνά υποτιμάται, είναι ιδιαίτερος σημαντικός καθώς τις τελευταίες δεκαετίες, περνούν συχνότερα τη ζωή τους σε εσωτερικούς χώρους σε πολύ στενή επαφή με τους ιδιοκτήτες τους και συχνά φέρουν ένα σημαντικό αριθμό ζωοανθρωπονοσογόνων μολυσματικών ασθενειών, καθώς και ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων, που μπορούν να μεταδοθούν τόσο άμεσα όσο και έμμεσα (Baede et al., 2017).

### **3.3 Ζωοανθρωπονοσογόνο δυναμικό MRSA και MRSP, με έμφαση στα ζώα συντροφιάς**

Η εξάπλωση των ζωοανθρωπονοσογόνων παθογόνων και των γονιδίων ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά αποτελούν ένα πολύ σημαντικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία με τα MRSA και MRSP να βρίσκονται στο επίκεντρο και των δύο αυτών προβλημάτων και τα ζώα συντροφιάς να αποτελούν μία υποτιμημένη αλλά πολύ σημαντική δεξαμενή των δύο αυτών ειδών (Bhat, 2021).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τόσο τα στελέχη MRSP όσο και τα MRSA αποτελούν ευκαιριακά παθογόνα με έντονο ζωοανθρωπονοσογόνο δυναμικό με ιδιαίτερη σημασία τόσο για την κτηνιατρική όσο και τη δημόσια υγεία. Τα MRSP ανιχνεύονται κυρίως σε σκύλους, αλλά έχουν απομονωθεί επίσης από γάτες και ανθρώπους ενώ αντιθέτως, τα MRSA αποτελούν ένα σημαντικό ανθρώπινο παθογόνο, αλλά έχουν εντοπιστεί επίσης σε ζώα συντροφιάς. Αν και ο επιπολασμός μεταξύ σκύλων και γατών ποικίλλει, οι διαφορές αποτυπώνονται ξεκάθαρα στα ποσοστά αποικισμού καθώς τα στελέχη MRSP εμφανίζουν εύρος 3–34% στους σκύλους και 4–19% στις γάτες με τα αντίστοιχα ποσοστά για τα

στελέχη MRSA να κυμαίνονται μεταξύ 0,5–9% στους σκύλους και 0–4% στις γάτες (Rynhoud et al., 2021). Τόσο τα MRSA όσο και τα MRSP μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα συντροφιάς, με τη σοβαρότητά τους να επηρεάζεται από την αντοχή των εκάστοτε στελεχών στα αντιβιοτικά και από την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή.

Ο άνθρωπος αποτελεί την κύρια δεξαμενή των στελεχών MRSA με την εμφάνισή τους σε σκύλο να αναφέρεται για πρώτη φορά στη Νιγηρία το 1972 και σε γάτα το 1988, αλλά δεν ήταν ιδιαίτερα διαδεδομένη μέχρι το 1999, με στελέχη MRSA να απομονώνονται ωστόσο όλο και περισσότερο από περιπτώσεις μόλυνσης σε ζώα συντροφιάς, ιδιαίτερα τις δύο τελευταίες δεκαετίες (Pomba et al., 2017). Ένα από τα σημαντικότερα αποτελέσματα των ερευνών αυτών είναι ότι τα στελέχη MRSA που απομονώθηκαν από ζώα συντροφιάς (κυρίως από γάτες και σκύλους) είναι διαφορετικά από αυτά που απομονώθηκαν από παραγωγικά ζώα καθώς ενώ στην πρώτη περίπτωση τα στελέχη συνήθως είναι παρόμοια με τα ανθρώπινα στελέχη (τόσο HA-MRSA όσο και CA-MRSA), στη δεύτερη φαίνεται να ανήκουν σε κλώνους ειδικά προσαρμοσμένους στα ζώα αυτά (LA-MRSA), που όπως έχει ήδη αναφερθεί δεν σχετίζονται με τα πιο κοινά ανθρώπινα στελέχη (Ruiz-Ripa et al., 2021). Τα στελέχη MRSA που απομονώνονται από γάτες και σκύλους εμφανίζουν επίσης παρόμοια περιφερειακή κατανομή με αυτά που εμφανίζονται στους ανθρώπους, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τις ΗΠΑ όπου ο πιο κοινός τύπος MRSA που εντοπίζεται στα κατοικίδια είναι ίδιος με τον πιο κοινό κλώνο HA-MRSA που εντοπίζεται στους ανθρώπους ενώ η μετάδοση βακτηριακών στελεχών μεταξύ των ζώων συντροφιάς και των ιδιοκτητών τους καταδεικνύεται σε αρκετές περιπτώσεις όπου μοριακές αναλύσεις έχουν δείξει την παρουσία των ίδιων στελεχών MRSA σε κατοικίδια ζώα και ανθρώπους που ζουν στο ίδιο νοικοκυριό (Mustapha et al., 2014). Μία επίσης σημαντική πηγή μετάδοσης αποτελούν τα κτηνιατρεία καθώς αρκετές έρευνες αναφέρουν την απομόνωση ίδιων στελεχών από εργαζόμενους σε κτηνιατρεία και ζώα συντροφιάς που είτε νοσηλεύονται είτε νοσηλεύθηκαν εκεί πρόσφατα με τα ζώα συντροφιάς να γίνονται φορείς μόλυνσης για τους ιδιοκτήτες τους (Hemeg, 2021).

Η επικράτηση σε ζώα συντροφιάς των λοιμώξεων από στελέχη με κοινή γενεαλογία με τα ανθρώπινα έθεσε εύλογα το ερώτημα εάν οι σκύλοι και οι γάτες μπορεί να αποτελούν μια σημαντική δεξαμενή, με τα μέχρι τώρα δεδομένα να υποδεικνύουν ότι τα ζώα συντροφιάς φαίνεται να λειτουργούν ως μία μικρή δευτερεύουσα δεξαμενή των στελεχών αυτών, με

την κύρια δεξαμενή να παραμένει ο άνθρωπος, συμβάλλοντας ωστόσο σημαντικά στη διάδοση και ανακυκλοφορία τους (Hemeg, 2021).

Η κύρια δεξαμενή του MRSP είναι τα ζώα συντροφιάς και κυρίως οι σκύλοι σε αντίθεση με τα στελέχη MRSA των οποίων η κύρια δεξαμενή είναι ο άνθρωπος, ωστόσο, η ζωοανθρωπονοσογόνος μετάδοση του MRSP στον άνθρωπο είναι ιδιαίτερης σημασίας για την δημόσια υγεία, παρόλο που το *S. aureus* συγκεντρώνει επί του παρόντος μεγαλύτερο ενδιαφέρον λόγω των εντονότερων επιπτώσεών του στα συστήματα υγείας. Παρόλο που υπάρχουν ακόμα σχετικά λίγες αναφορές αποικισμού MRSP στον άνθρωπο, σταδιακά αναγνωρίζεται ως ένας αναδυόμενος κίνδυνος καθώς τα τελευταία χρόνια, υπάρχει μία αύξηση στον αριθμό αναφερόμενων περιστατικών με κοινό χαρακτηριστικό την στενή επαφή με ζώα συντροφιάς (Moses et al., 2023). Η αύξηση των νοικοκυριών που διαθέτουν κατοικίδια, η στενότερη επαφή των ιδιοκτητών με αυτά αλλά και η αύξηση της χρήσης κτηνιατρικών κλινικών θεωρούνται οι κυριότεροι παράγοντες αυτής της παρατηρούμενης αύξησης με τους ιδιοκτήτες κατοικίδιων, τους κτηνιάτρους και το λοιπό προσωπικό των κτηνιατρικών κλινικών να αποτελούν σχεδόν αποκλειστικά τα αναφερόμενα περιστατικά μόλυνσης ανθρώπων (Savini et al., 2013). Βασιζόμενοι σε αυτά τα δεδομένα, οι Moses et al. (2023) χρησιμοποίησαν γονιδιώματα στελεχών *S. pseudintermedius* που βρίσκονταν κατατεθειμένα σε δημόσιες βάσεις δεδομένων από το 1999 έως το 2019 και αν και τα διαθέσιμα γονιδιώματα απομονωμένα από άνθρωπο ήταν λίγα σε σύγκριση με αυτά που απομονώθηκαν από ζώα συντροφιάς, τα αποτελέσματα δείχνανε στενή σχέση ανάμεσα στις δύο κατηγορίες στελεχών, ενισχύοντας την υπόθεση μετάδοσης μεταξύ ανθρώπων και κατοικίδιων.

Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας για τις ανθρώπινες λοιμώξεις που προκαλούνται από *S. pseudintermedius* αναφέρουν περιστατικά λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων καθώς και μετεγχειρητικές λοιμώξεις, ειδικά σε νοσηλευόμενους ασθενείς που έχουν ή είχαν προηγούμενη επαφή με ζώα συντροφιάς. Η πιθανότητα μόλυνσης σχετίζεται άμεσα με την έκθεση σε ιατρικά περιβάλλοντα και τη στενή επαφή με μολυσμένα ζώα ενώ η βαρύτητα της παρατηρούμενης λοίμωξης επηρεάζεται από την ύπαρξη υποκείμενων νοσημάτων, την ηλικία και την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς (Pomba et al., 2017).

Ο σημαντικός ρόλος των ζώων συντροφιάς στη μετάδοση των δύο αυτών σταφυλόκοκκων στον άνθρωπο σε συνδυασμό με τη σπουδαία σημασία τους στην μετάδοση γονιδίων ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά αλλά και γενικότερα στη δημόσια υγεία αποτέλεσαν το έναυσμα για το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο 4: Σκοπός και στόχοι**

Κύριος σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της παρουσίας και της συχνότητας στελεχών MRSA και MRSP σε ζώα συντροφιάς. Μέσω της σύνθεσης των αποτελεσμάτων θα καταστεί δυνατό να ανιχνευθούν διαφορές στην παρουσία των στελεχών αυτών μεταξύ διαφορετικών ειδών αλλά και μεταξύ διαφορετικών χωρών αποκτώντας μία καλή εικόνα για τη διασπορά αλλά και τη δυναμική που εμφανίζουν. Επίσης θα μελετηθεί η συχνότητα εμφάνισης σε υγιή αλλά και άρρωστα ζώα και θα αναζητηθούν πιθανές διαφορές που μπορεί να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες για τον ρόλο των κτηνιατρικών στην εξάπλωση των στελεχών αυτών. Η καλύτερη κατανόηση τέτοιων παραγόντων που επηρεάζουν την κατανομή, την εμφάνιση και τη μετάδοση των εν λόγω στελεχών αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την ανάπτυξη κατάλληλων στρατηγικών αντιμετώπισής τους.

Για την ανάπτυξη της μεθοδολογίας και της γενικότερης δομής της παρούσας ανασκόπησης, χρησιμοποιήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Liberati et al., 2009).

## Κεφάλαιο 5: Μεθοδολογία

### 5.1 Κριτήρια επιλεξιμότητας

Τα κριτήρια που ορίστηκαν για την επιλογή των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση ήταν:

- Ημερομηνία δημοσίευσης την τελευταία 10ετία δηλαδή από το έτος 2014 (01/2014) έως και το έτος 2024 (05/2024) ώστε να συμπεριληφθούν οι πιο σύγχρονες πληροφορίες για το υπό μελέτη ερώτημα.
- Γλώσσα δημοσίευσης μόνο την αγγλική γλώσσα.
- Δημοσίευση σε ακαδημαϊκά περιοδικά τα οποία βασίζονται σε αξιολόγηση από ομότιμους (peer-review) έτσι ώστε να υπάρχει ένα επιπλέον επίπεδο αξιολόγησής τους αποτελώντας ένδειξη αυξημένης ποιότητας.
- Δημοσιεύσεις που αναφέρονται σε ζώα συντροφιάς και κυρίως σε σκύλους και γάτες που αποτελούν μακράν τα πιο διαδεδομένα και πολυπληθέστερα ζώα συντροφιάς.
- Δημοσιεύσεις που αναφέρουν και τεκμηριώνουν την ανίχνευση στελεχών *S. pseudintermedius* ή/και *S. aureus* τα οποία εμφανίζουν ανθεκτικότητα στη μεθικιλίνη.
- Το μέγεθος του δείγματος ήταν μεγαλύτερο από 20 ζώα ώστε να μπορεί να εξαχθεί ένα ασφαλέστερο συμπέρασμα το οποίο να μην οφείλεται σε πιθανά στατιστικά σφάλματα λόγω του μικρού μεγέθους εξεταζόμενο δείγμα.
- Πρωτογενείς έρευνες κυρίως κλινικές μελέτες έτσι ώστε να έχουμε μία πλήρη και καθαρή εικόνα για σημαντικά κομμάτια της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε.

Με την εφαρμογή των κριτηρίων αυτών αποκλείστηκαν δημοσιεύσεις με ημερομηνία δημοσίευσης πριν από το 2014, ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (review / meta-analysis), δημοσιεύσεις με αριθμό δείγματος μικρότερο των 20 καθώς και δημοσιεύσεις που αναφέρονταν σε ζώα που δεν αποτελούν ζώα συντροφιάς (π.χ. παραγωγικά ζώα) ή σε ευπαθή στη μεθικιλίνη στελέχη σταφυλοκόκκων (MSSA και MSSP). Τέλος αποκλείστηκαν πρακτικά συνεδρίων, ακαδημαϊκές εργασίες και γενικά οποιαδήποτε μορφή δεν αποτελούσε δημοσίευση σε peer-reviewed περιοδικό.

## 5.2 Στρατηγική αναζήτησης μελετών

Η αναζήτηση των σχετικών μελετών πραγματοποιήθηκε αποκλειστικά με τη χρήση ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων και μηχανών βιβλιογραφικής αναζήτησης και πιο συγκεκριμένα έγινε χρήση των PubMed, Science Direct και Scopus. Και στις τρεις πλατφόρμες χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά: “MRSA”, “MRSP”, “methicillin-resistant *S. pseudintermedius*”, “methicillin-resistant *S. aureus*”, “companion animals”, “dogs”, “cats” και “pets”. Πιο συγκεκριμένα, έγινε αναζήτηση δημοσιεύσεων οι οποίες περιέχουν τουλάχιστον μία από τις λέξεις MRSA ή MRSP ή methicillin-resistant *S. pseudintermedius* ή methicillin-resistant *S. aureus* σε συνδυασμό με τουλάχιστον μία από τις λέξεις companion animals ή dogs ή cats ή pets. Ωστόσο διαφορές στην αναγνώριση των αλγορίθμων αλλά και στα αυτοματοποιημένα εργαλεία φίλτρων που προσφέρουν οδήγησε στην ανάπτυξη διαφορετικών προσεγγίσεων για κάθε χρησιμοποιούμενη βάση.

Στην περίπτωση της βάσης PubMed επιλέχθηκαν εργασίες οι οποίες περιέχουν τις λέξεις MRSA ή MRSP ή methicillin-resistant *S. pseudintermedius* ή methicillin-resistant *S. aureus* και τουλάχιστον μία από τις λέξεις companion animals ή dogs ή cats ή pets με τη χρήση των εντολών OR και AND. Λόγω πολύ μεγάλου όγκου εργασιών μη σχετικών με το θέμα μας θεωρήθηκε καλύτερο να περιορίσουμε την ύπαρξη του συνδυασμού αυτών των λέξεων στον τίτλο ή στο abstract με την εντολή [Title/Abstract] έτσι ώστε να αυξηθεί σημαντικά η πιθανότητα να βρούμε εργασίες που να εστιάζουν στο θέμα που μας ενδιαφέρει. Επίσης με την εντολή NOT (Review[Publication Type]) απορρίπτουμε τις εργασίες που αποτελούν ανασκοπήσεις όπως αναφέρθηκε και στα κριτήρια επιλεξιμότητας. Με τον τρόπο αυτό παρήχθη ο ακόλουθος αλγόριθμος:

(MRSA[Title/Abstract] OR MRSP[Title/Abstract] OR "methicillin-resistant S. pseudintermedius"[Title/Abstract] OR "methicillin-resistant S. aureus"[Title/Abstract]) AND ("companion animals"[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR cats[Title/Abstract] OR pets[Title/Abstract]) NOT (Review[Publication Type])

Στη συνέχεια από τα αυτοματοποιημένα φίλτρα που προσφέρει η εν λόγω βάση επιλέχθηκαν η ημερομηνία δημοσίευσης να είναι από το 2014 και μετά και επίσης η γλώσσα συγγραφής να είναι τα αγγλικά.

Στην περίπτωση της βάσης Scopus επιλέχθηκε ο ίδιος συνδυασμός λέξεων κλειδιά με την ύπαρξή τους να περιορίζεται, για τους προαναφερθέντες λόγους, στον τίτλο, το abstract και τις λέξεις κλειδιά με την εντολή TITLE-ABS-KEY. Επίσης με την εντολή LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar") επιλέγονται οι εργασίες που έχουν δηλωθεί ως άρθρα σε ερευνητικά περιοδικά, με την εντολή PUBYEAR > 2013 AND PUBYEAR < 2025 επιλέχθηκε η ημερομηνία δημοσίευσης να είναι από το 2014 έως σήμερα και τέλος με την εντολή LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") επιλέχθηκαν οι δημοσιεύσεις που η γλώσσα συγγραφής να είναι τα αγγλικά. Με τον τρόπο αυτό παρήχθη ο ακόλουθος αλγόριθμος:  
TITLE-ABS-KEY ( MRSA OR MRSP OR "methicillin-resistant S. pseudintermedius" OR "methicillin-resistant S. aureus" ) AND ( "companion animals" OR dogs OR cats OR pets ) ) AND PUBYEAR > 2013 AND PUBYEAR < 2025 AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) )

Τέλος, στην περίπτωση της βάσης Science Direct σε συνδυασμό με την χρήση της επιλογής που δίνει η συγκεκριμένη βάση για ειδική αναζήτηση στον τίτλο, το abstract και τις λέξεις κλειδιά της δημοσίευσης (Title, abstract or author-specified keywords) χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος:

(MRSA OR MRSP OR "methicillin-resistant S. pseudintermedius" OR "methicillin-resistant S. aureus") AND (companion animals OR dogs OR cats OR pets)

Στη συνέχεια από τα αυτοματοποιημένα φίλτρα που προσφέρει η εν λόγω βάση επιλέχθηκαν η ημερομηνία δημοσίευσης να είναι από το 2014 και μετά και επίσης να επιλεγθούν μόνο δημοσιεύσεις πρωτογενούς έρευνας (research articles).

Η συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας στις προαναφερθείσες βάσεις δεδομένων πραγματοποιήθηκε από τις 15/04/2024 έως και τις 15/05/2024.

### **5.3 Διαδικασία τελικής επιλογής των μελετών και εξαγωγής δεδομένων**

Για την τελική επιλογή των μελετών που θα περιληφθούν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών Zotero για να πραγματοποιηθεί η συγκέντρωση των εργασιών και ο εντοπισμός και η απομάκρυνση των διπλοεγγραφών. Στη συνέχεια με βάση τα κριτήρια επιλεξιμότητας πραγματοποιήθηκε η τελική επιλογή ακολουθώντας δύο φάσεις απόρριψης, αρχικά μέσω αξιολόγησης του τίτλου και του abstract και σε δεύτερο χρόνο για τις έρευνες που δεν απορρίφθηκαν ακολούθησε αξιολόγηση του πλήρους κειμένου.

Για την καταγραφή των δεδομένων έγινε χρήση του προγράμματος Microsoft Office Excel μέσω της δημιουργίας πίνακα και για κάθε μία από τις επιλεγμένες εργασίες επιλέχθηκαν δέκα μεταβλητές για τις οποίες πραγματοποιήθηκε εξαγωγή δεδομένων και πιο συγκεκριμένα: οι συγγραφείς, η ημερομηνία δημοσίευσης, η χρονική διάρκεια της έρευνας, η χώρα διεξαγωγής, το μέγεθος δείγματος, το είδος ζώου, η κατάσταση της υγείας του ζώου, η μέθοδος δειγματοληψίας, το ποσοστό εμφάνισης MRSA ή/και MRSP, και τέλος οι μοριακοί τύποι των απομονωμένων στελεχών.

### **5.4 Αξιολόγηση των συστηματικών σφαλμάτων των επιλεγμένων μελετών**

Για την αξιολόγηση των συστηματικών σφαλμάτων χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) που επιτρέπει την αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας σε ποσοτικές περιγραφικές μελέτες, όπως είναι αυτές οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση (Hong et al., 2018). Αποτελείται από 7 ερωτήματα, δύο γενικά και πέντε ειδικά, σχετικά με το ερευνητικό ερώτημα, τα αποτελέσματα της έρευνας, τη διαδικασία δειγματοληψίας και την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος, την ορθότητα των μετρήσεων και την ανάλυση των δεδομένων (Πίνακας 5.1). Οι απαντήσεις στα κριτήρια της συγκεκριμένης κλίμακας είναι Ναι, Όχι ή Αδιευκρίνιστο χωρίς ωστόσο να υπολογίζεται κάποια συγκεκριμένη βαθμολογία για κάθε απάντηση, με τους δημιουργούς της να συνιστούν την χρήση και την παρουσίαση των αξιολογήσεων κάθε κριτηρίου ως μια περιγραφική ανάλυση της



ποιότητας των μελετών. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι εάν η απάντηση σε οποιοδήποτε από τα δύο πρώτα γενικά ερωτήματα είναι όχι, τότε δεν συνιστάται η χρήση του συγκεκριμένου εργαλείου.

**Πίνακας 5.1** Ερωτήματα που αποτελούν τα μεθοδολογικά κριτήρια ποιότητας που χρησιμοποιεί το εργαλείο MMAT για την αξιολόγηση ποσοτικών περιγραφικών μελετών.

Μεθοδολογικά κριτήρια ποιότητας	Απαντήσεις		
	Ναι	Όχι	Αδιευκρίνιστο
Υπάρχουν σαφή ερευνητικά ερωτήματα;			
Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν επιτρέπουν την απάντηση των ερευνητικών ερωτημάτων;			
Είναι η στρατηγική δειγματοληψίας κατάλληλη για την προσέγγιση του ερευνητικού ερωτήματος;			
Είναι το δείγμα αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού στόχου;			
Είναι κατάλληλες οι μετρήσεις;			
Είναι ο κίνδυνος μεροληψίας λόγω μη απάντησης χαμηλός;			
Είναι η στατιστική ανάλυση κατάλληλη για την απάντηση στο ερευνητικό ερώτημα;			

## 5.5 Στατιστική ανάλυση

Για κάθε επιλεγμένη μελέτη καταγράφηκε ο επιπολασμός των στελεχών MRSA και MRSP, και υπολογίστηκαν βάσει αυτών, τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI). Το διάστημα εμπιστοσύνης αποτελεί ένα εύρος τιμών που περιέχει τον πραγματικό μέσο όρο του πληθυσμού με δηλωμένη πιθανότητα (στην περίπτωσή μας 95%). Το εύρος του διαστήματος εμπιστοσύνης εξαρτάται τόσο από το επιλεγμένο επίπεδο εμπιστοσύνης όσο και από το μέγεθος του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη.

Σε όσες εργασίες δεν δινόταν ο επιπολασμός των υπό μελέτη βακτηρίων, υπολογίστηκε με τη χρήση του τύπου:  $p = x / N$

όπου:

- x είναι ο αριθμός των θετικών δειγμάτων
- N είναι το συνολικό μέγεθος του δείγματος

Ο τύπος υπολογισμού του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης είναι:

$$CI = p \pm 1.96 * \sqrt{\frac{p * (1 - p)}{N}}$$

όπου:

- $p$  είναι ο επιπολασμός
- 1.96 είναι ο συντελεστής που αντιστοιχεί στο 95% επίπεδο εμπιστοσύνης για την κανονική κατανομή.

Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε το τεστ  $\chi^2$  έτσι ώστε να μπορέσουμε να διαπιστώσουμε εάν παράγοντες, οι οποίοι έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία ότι επηρεάζουν τον επιπολασμό των υπό μελέτη βακτηρίων, δημιουργούν αντίστοιχες αλλαγές και στις εργασίες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Το τεστ  $\chi^2$  αποτελεί μια στατιστική δοκιμή που χρησιμοποιείται για να ελεγχθεί αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αναμενόμενων και των παρατηρούμενων συχνοτήτων σε μια κατηγορική κατανομή. Με τον τρόπο αυτό μπορούμε να κατανοήσουμε τη σχέση μεταξύ δύο κατηγορικών μεταβλητών και να καθορίσουμε εάν είναι ανεξάρτητες ή εάν συσχετίζονται επηρεάζοντας η μία την άλλη.

Ο τύπος για τον υπολογισμό της τιμής του  $\chi^2$  είναι:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E}$$

όπου:

- $O$  είναι οι παρατηρούμενες συχνότητες (observed frequencies) για κάθε κατηγορία.
- $E$  είναι οι αναμενόμενες συχνότητες (expected frequencies) για κάθε κατηγορία και οι οποίες υπολογίζονται με βάση τον τύπο  $E = (\text{σύνολο γραμμής} * \text{σύνολο στήλης}) / \text{ολικό σύνολο}$

Η τιμή του  $\chi^2$  συγκρίνεται με μια κρίσιμη τιμή από την κατανομή με  $df$  βαθμούς ελευθερίας για να καθοριστεί η στατιστική σημαντικότητα.

Οι βαθμοί ελευθερίας υπολογίζονται με τον τύπο:

$$df = (r-1) * (c-1)$$

όπου:

- $r$  είναι ο αριθμός των γραμμών στον πίνακα αμφίδρομης κατανομής.
- $c$  είναι ο αριθμός των στηλών στον πίνακα.

Αν η τιμή του  $\chi^2$  υπερβαίνει την κρίσιμη τιμή για το δεδομένο επίπεδο σημαντικότητας (π.χ., 0.05 για 95% επίπεδο εμπιστοσύνης), θεωρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αναμενόμενων και των παρατηρούμενων συχνοτήτων, γεγονός που υποδεικνύει την συσχέτιση μεταξύ των εξεταζόμενων παραγόντων.

## **Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα**

### **6.1 Επιλογή μελετών**

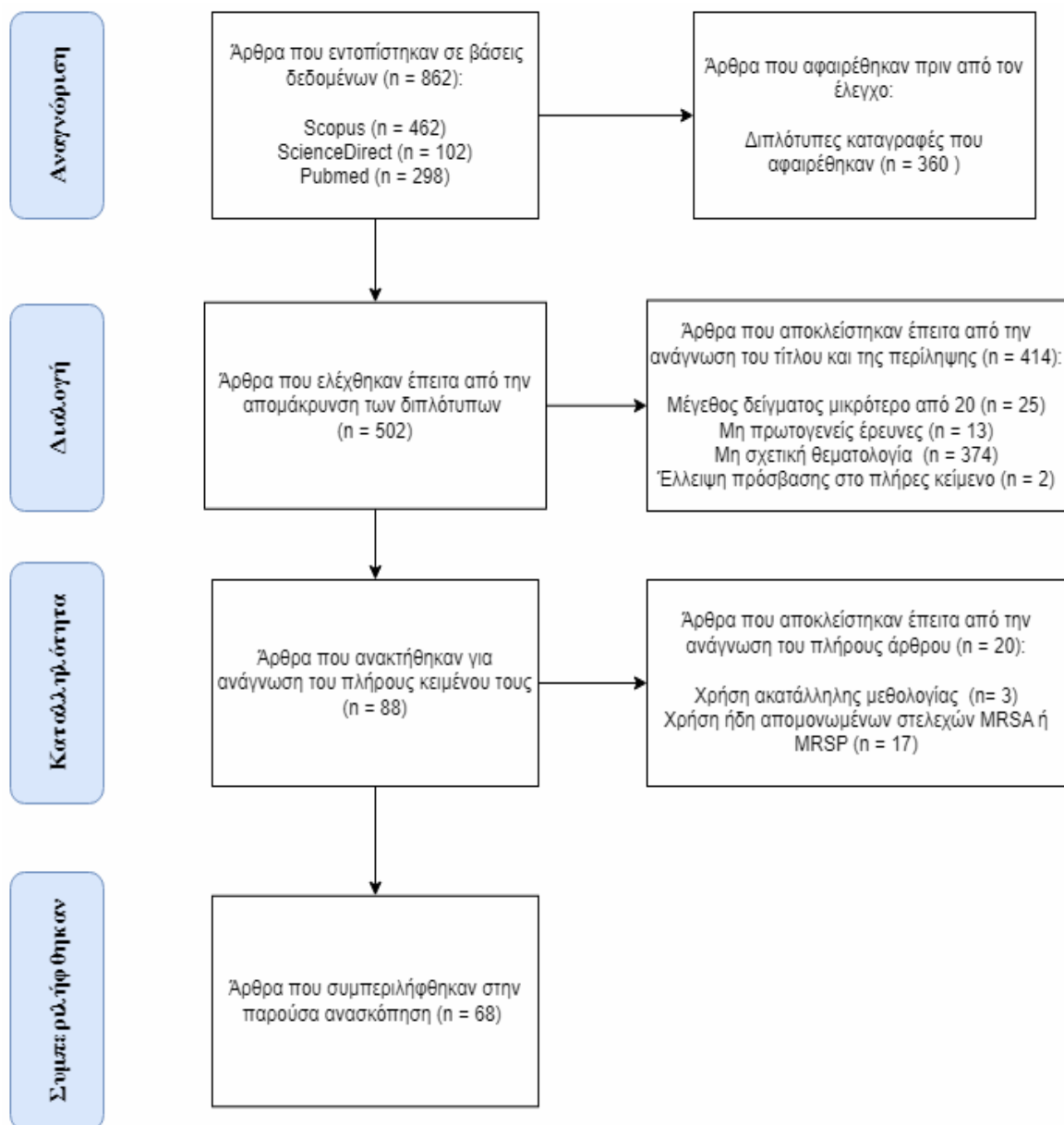
Ο αριθμός των ερευνών που αποκλείστηκε σε κάθε βήμα της διαδικασίας επιλογής σύμφωνα με τη διαδικασία που περιγράφηκε στο προηγούμενο τμήμα της παρούσας εργασίας, καθώς και ο τελικός αριθμός των μελετών που συμπεριλήφθηκαν, παρουσιάζονται με μεγαλύτερη ανάλυση στο Διάγραμμα ροής PRISMA (Διάγραμμα 6.1).

Με την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων εντοπίστηκαν 298 μελέτες από την Pubmed, 102 από την ScienceDirect και 462 από την Scopus. Με τη βοήθεια του προγράμματος Zotero πραγματοποιήθηκε η συγκέντρωση όλων αυτών των μελετών και η εύρεση διπλότυπων ερευνών με την αφαίρεσή τους να οδηγούμαστε από τις 862 συνολικά εισαγωγές στις 502 μοναδικές έρευνες.

Στη συνέχεια μέσω της ανάγνωσης του τίτλου και της περίληψης των ερευνών αυτών, 13 απορρίφθηκαν καθώς δεν αποτελούσαν πρωτογενείς έρευνες, 25 επειδή το μέγεθος δείγματος ήταν μικρότερο των 20, 2 λόγω έλλειψης πρόσβασης στο πλήρες κείμενο και 374 καθώς δεν είχαν σχετική θεματολογία. Μετά από τον αποκλεισμό αυτών των 414 άρθρων, για τα εναπομείναντα 88 άρθρα ακολούθησε ανάγνωση του πλήρους κειμένου. Μέσω αυτού του σταδίου αποκλείστηκαν 3 λόγω χρήσης ακατάλληλης μεθοδολογίας και 17 λόγω χρήσης ήδη απομονωμένων στελεχών και μη λήψη δειγμάτων από ζώα συντροφιάς. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν οι εργασίες των Viegas et al. (2022) και Smith et al. (2020) οι οποίες ενώ πληρούσαν όλα τα κριτήρια επιλεξιμότητας τα οποία είχαν τεθεί, η χρήση ήδη απομονωμένων στελεχών MRSA ή/και MRSP και επομένως η έλλειψη στοιχείων για τη δειγματοληψία αλλά και την παρουσία των στελεχών στον εξεταζόμενο πληθυσμό καθώς υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία μόνο για τα ζώα που έδωσαν θετικό αποτέλεσμα, οδήγησαν στην απόρριψή τους.

Όλη αυτή η διαδικασία διαλογής οδήγησε στην τελική επιλογή 68 άρθρων τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας που τέθηκαν στην παρούσα εργασία και τα οποία αξιολογήθηκαν στη συνέχεια για την μεθοδολογική τους ποιότητα και από τα οποία εξήχθησαν τα απαραίτητα δεδομένα.

**Γράφημα 6.1.** Διάγραμμα ροής PRISMA για αναζήτηση ερευνών σε συστηματικές ανασκοπήσεις



## 6.2 Εξαγωγή και καταγραφή δεδομένων

Για την εξαγωγή και την καταγραφή δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Microsoft Office Excel, στο οποίο δημιουργήθηκε ένα καινούργιο αρχείο και στο οποίο συμπληρώθηκαν όλα τα δεδομένα τα οποία κρίθηκαν απαραίτητα για τη συγκεκριμένη

έρευνα όπως αναλύθηκαν σε προηγούμενο κομμάτι. Σε αυτό περιλαμβάνονται 12 πεδία, τα οποία συμπληρώνονται κατάλληλα για κάθε ένα από τα 68 αρχεία και πιο συγκεκριμένα: ο τίτλος, οι συγγραφείς, η ημερομηνία δημοσίευσης, το επιστημονικό περιοδικό στο οποίο έγινε η δημοσίευση, η χρονική διάρκεια της έρευνας, η χώρα διεξαγωγής, το μέγεθος δείγματος, το είδος ζώου, η κατάσταση της υγείας του ζώου, το είδος του δείγματος που λήφθηκε, το ποσοστό εμφάνισης MRSA ή/και MRSP, και τέλος οι κυρίαρχοι μοριακοί τύποι των απομονωμένων στελεχών όπου αυτό καθίστατο δυνατό.

Για μεγαλύτερη ευκολία στην κατανόηση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων, στον Πίνακα 6.1 παρατίθενται συνοπτικά τα βασικά στοιχεία των δημοσιεύσεων (ο τίτλος, οι συγγραφείς, η ημερομηνία δημοσίευσης, το επιστημονικό περιοδικό) και στον Πίνακα 6.2 όλα τα στοιχεία και αποτελέσματα που εξήχθησαν για ανάλυση.

**Πίνακας 6.1.** Βασικές πληροφορίες (τίτλος, συγγραφείς, ημερομηνία δημοσίευσης, επιστημονικό περιοδικό) των 68 δημοσιεύσεων οι οποίες τελικά επιλέχθηκαν για να συμπεριληφθούν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Τίτλος	Συγγραφείς	Έτος δημοσίευσης	Περιοδικό
Clonal relatedness of coagulase-positive staphylococci among healthy dogs and dog-owners in Spain. Detection of multidrug-resistant-MSSA-CC398 and novel linezolid-resistant-MRSA-CC5	Abdullahi et al.	2023	Frontiers in Microbiology
Characterization and antimicrobial susceptibility of coagulase-positive Staphylococcus isolated in a veterinary teaching hospital in Chile	Abusleme et al.	2022	Revista Argentina de Microbiología
Profile of Multidrug Resistance and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolated from cats in Surabaya, Indonesia	Afnani et al.	2022	Journal of Biological Diversity
Prevalence and multidrug-resistant profile of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius in dogs, cats, and pet owners in Malaysia	Afshar et al.	2023	Veterinary world
The Burden and Antibiogram of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus among Companion Animals with Respiratory Illness	Attia et al.	2021	Advances in Animal and Veterinary Sciences
Carriage rate and antibiotic susceptibility of coagulase-positive staphylococci isolated from healthy dogs in Victoria, Australia	Bean & Wigmore	2016	Australian veterinary journal
Epidemiology of Staphylococcus pseudintermedius in cats in Poland	Bierowiec et al.	2021	Scientific reports
Is the Colonisation of Staphylococcus aureus in Pets Associated with Their Close Contact with Owners?	Bierowiec et al.	2016	PLoS One
Prevalence and Risk Factors of Colonization with Staphylococcus aureus in Healthy Pet Cats Kept in the City Households	Bierowiec et al.	2016	BioMed research international
Prevalence and in vitro susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius (MRSP) from skin and nostrils of dogs with superficial pyoderma	Botoni et al.	2016	Pesquisa Veterinária Brasileira
Nasal carriage of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) among hospitalized dogs in Nueva Ecija, Philippines	Cardenio et al.	2020	Journal of Veterinary Medicine
Detection, molecular characterization, and antibiogram of multi-drug resistant and methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolated from pets and pet owners in Malaysia	Chai et al.	2021	Iranian journal of veterinary research
Antibiotic Susceptibility Pattern of Canine Coagulase Positive and Coagulase Negative Staphylococcus spp. in a Hot and Dry Region of India	Chaudhari et al.	2022	Topics in Companion Animal Medicine
Emergence of multidrug-resistant bacteria isolated from surgical site infection in dogs and cat.	Corsini et al.	2020	Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia
Colonization of Dogs and Their Owners with Staphylococcus aureus and Staphylococcus pseudintermedius in Households, Veterinary Practices, and Healthcare Facilities	Cuny et al.	2022	Microorganisms
Profile of antibiotic-resistant and presence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from nasal swab of dogs from several animal clinics in Surabaya, Indonesia	Decline et al.	2020	International Journal of One Health
Interspecies spread of Staphylococcus aureus clones among companion animals and human close contacts in a veterinary teaching hospital. A cross-sectional study in Greece	Drougka et al.	2016	Preventive veterinary medicine
Diversity and Risk Factors Associated with Multidrug and Methicillin-Resistant Staphylococci Isolated from Cats Admitted to a Veterinary Clinic in Eastern Province, Saudi Arabia	Elmoslemany et al.	2021	Antibiotics
Determination of methicillin resistance and some genotypic characteristics of staphylococci isolated from dogs and their owners	Findik et al.	2018	Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences
Epidemiology of methicillin resistant Staphylococcus pseudintermedius in guide dogs in Finland	Grönthal et al.	2015	Acta Veterinaria Scandinavica
Molecular characteristics of new clonal complexes of Staphylococcus pseudintermedius from clinically normal dogs	Han et al.	2018	Veterinary quarterly
Determination of phylogenetic relationships among methicillin-resistant Staphylococcus aureus recovered from infected humans and Companion Animals	Hemeg	2021	Saudi Journal of Biological Sciences
Methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains and their toxin genes in the nostrils of dogs and workers at an animal shelter	Huang & Chou	2019	Journal of applied microbiology
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage among veterinary staff and dogs in private veterinary clinics in Hokkaido, Japan	Ishihara et al.	2014	Microbiology and immunology
Characterization of methicillin-resistant Staphylococcus spp. isolated from dogs in Korea	Jang et al.	2014	Japanese Journal of Veterinary Research
Detection mecA gene and Staphylococcus aureus resistance to several antibiotics isolated from cat ear swabs at a veterinary hospital located at Surabaya – Indonesia	Kaben et al.	2024	Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science
Characterisation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical isolates from animals in New Zealand, 2012–2013, and subclinical colonisation in dogs and cats in Auckland	Karkaba et al.	2017	New Zealand Veterinary Journal
Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among non-hospitalized horses from Germany	Kaspar et al.	2019	One Health
Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among small companion animals in Germany	Kaspar et al.	2018	PLoS One
Methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius (MRSP) from healthy dogs in Norway – occurrence, genotypes and comparison to clinical MRSP	Kjellman et al.	2015	MicrobiologyOpen
Prevalence of Methicillin-Resistant Staphylococcus sp. (MRS) in Different Companion Animals and Determination of Risk Factors for Colonization with MRS	Loncaric et al.	2019	Antibiotics
Commensal Staphylococci Including Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus from Dogs and Cats in Remote New South Wales, Australia	Ma et al.	2020	Microbial ecology
An investigation of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius (MRSP) in domestic and shelter dogs in Montenegro (RS-Brazil)	Machado et al.	2017	Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal
Phenotypic and genotypic detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hunting dogs in Maiduguri metropolitan, Borno State, Nigeria	Mustapha et al.	2016	Veterinary world
Prevalence of antimicrobial-resistant staphylococci in nares and affected sites of pet dogs with superficial pyoderma	Nakaminami et al.	2021	Journal of Veterinary Medical Science
Comparison of the prevalence, antibiotic resistance patterns, and biofilm formation ability of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius in healthy dogs and dogs with skin infections	Naziri et al.	2023	Veterinary Research Communications

**Πίνακας 6.2.** Στοιχεία και αποτελέσματα που εξήχθησαν από τις 68 δημοσιεύσεις οι οποίες τελικά επιλέχθηκαν για να συμπεριληφθούν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Distribution and epidemiological relatedness of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> isolated from companion dogs, owners, and environments	Oh et al.	2020	Journal of Veterinary Medical Science
Comparative genomics of MRSA strains from human and canine origins reveals similar virulence gene repertoire	Penna et al.	2021	Scientific reports
Encoding Gene for Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) isolated from Nasal Swab of Dogs	Rahmaniar et al.	2020	The Indian Veterinary Journal,
Antimicrobial resistance and virulence profiling of <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> isolated from cats, Bangladesh	Rana et al.	2024	Veterinary Quarterly
Prevalence of coagulase-positive methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in dogs in Bangladesh	Rana et al.	2022	Veterinary medicine and science
Isolation of coagulase-positive staphylococci from bitches' colostrum and milk and genetic typing of methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> strains	Rota et al.	2015	BMC Veterinary Research
Carriage of critically important antimicrobial resistant bacteria and zoonotic parasites amongst camp dogs in remote Western Australian indigenous communities	Rusdi et al.	2018	Scientific reports
Characterization of <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> isolated from diseased dogs in Lithuania	Ruzauskas et al.	2016	Polish Journal of Veterinary Sciences
Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance patterns of methicillin-resistant staphylococci in Lithuanian pet animals	Ruzauskas et al.	2015	Acta Veterinaria Scandinavica
Epidemiology of methicillin resistant <i>Staphylococcus</i> species carriage in companion animals in the Greater Brisbane Area, Australia	Rynhoud et al.	2021	Research in Veterinary Science
Molecular Epidemiology of Clinical and Colonizing Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus</i> Isolates in Companion Animals	Rynhoud et al.	2021	Frontiers in Veterinary Science
Risk Factors, Genetic Diversity, and Antimicrobial Resistance of <i>Staphylococcus</i> spp. Isolates in Dogs Admitted to an Intensive Care Unit of a Veterinary Hospital	Santana et al.	2023	Antibiotics
Frequency and antimicrobial susceptibility of <i>staphylococcus pseudintermedius</i> in dogs with otitis externa	Scherer et al.	2018	Ciência Rural
Occurrence of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in pets and their owners in rural and urban communities in Trinidad	Scott et al.	2022	The Journal of Infection in Developing Countries
Exploring the Presence of Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)-Encoding Gene in Dogs' Nasal Swab Samples	Shah et al.	2023	Revista Electronica de Veterinaria
Genetic Analysis of <i>mecA</i> Gene of Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> from Human, Canine and Feline Origins	Shahin et al.	2023	Journal of Advanced Veterinary Research
Tracking Infection and Genetic Divergence of Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> at Pets, Pet Owners, and Environment Interface	Shoab et al.	2022	Frontiers in Veterinary Science
Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of <i>Staphylococcus aureus</i> from Hunters and Hunting Dogs	Silva et al.	2022	Pathogens
Molecular and phenotypic characterization of methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> from ocular surfaces of dogs and cats suffering from ophthalmological diseases	Soimala et al.	2020	Veterinary microbiology
Livestock, pets and humans as carriers of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and comparative evaluation of two PCR protocols for detection	Sonowal et al.	2023	Veterinary Research Forum
Determination of the frequency, species distribution and antimicrobial resistance of staphylococci isolated from dogs and their owners in Trinidad	Suepaul et al.	2021	PLoS One
The Diversity and Zoonotic Potential of <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in Humans and Pet Dogs in Trinidad and Tobago	Suepaul et al.	2023	Antibiotics
Genetic characterisation of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in pets and veterinary personnel in Iran: new insights into emerging methicillin-resistant <i>S. pseudintermedius</i> (MRSP)	Tabatabaei et al.	2019	Journal of global antimicrobial resistance
Genetic Characterization of Methicillin Resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in Dogs and Cats in Cyprus: Comparison of MRSP and MRSA Results	Tamakan & Gocmen	2022	Pakistan Journal of Zoology
Molecular study on methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> strains isolated from dogs and associated personnel in Jordan	Tarazi et al.	2015	Journal of Tropical Biomedicine
Investigation of antimicrobial susceptibility and genetic diversity among <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> isolated from dogs in Rio de Janeiro	Teixeira et al.	2023	Scientific Reports
Frequency, antimicrobial susceptibility and clonal distribution of methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in canine clinical samples submitted to a veterinary diagnostic laboratory in Italy: A 3-year retrospective investigation	Ventrella et al.	2017	Veterinary microbiology
Alarming proportions of Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) in wound samples from companion animals, Germany 2010-2012	Vincze et al.	2014	PLoS ONE
Detection of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and multidrug resistance isolated from cats in animal clinic at Sidoarjo District, East Java, Indonesia	Waruwu et al.	2023	Biodiversitas Journal of Biological Diversity
Carriage of <i>Staphylococcus</i> species in the veterinary visiting dog population in mainland UK: Molecular characterisation of resistance and virulence	Wedley et al.	2014	Veterinary Microbiology
Carriage of <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> by clinically normal dogs in Canterbury, New Zealand	Wilkinson et al.	2023	New Zealand Veterinary Journal
Isolation and Antibiogram Profiles of <i>Staphylococcus aureus</i> Isolates from Cow milk and Dog samples	Zedan et al.	2023	Journal of Applied Veterinary Sciences

healthcare facilities. Microorganisms, 10(4), 677.

Βιβλιογραφική αναφορά	Χρονική διάρκεια	Χώρα διεξαγωγής	Είδος ζώου	Κατάσταση υγείας πληθυσμού	Είδος δείγματος	Μέγεθος δείγματος	Ποσοστά εμφάνισης		Κυρίαρχοι μοριακοί τύποι
							MRSA	MRSP	
Vincze, S., Stamm, I., Kopp, P. A., Hermes, J., Adlhoch, C., Semmler, T., ... & Walther, B. (2014). Alarming proportions of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) in wound samples from companion animals, Germany 2010–2012. <i>PLoS one</i> , 9(1), e85656.	2010 – 2012	Γερμανία	Σκύλος / Γάτα / Ιπποειδή	Ασθενής (μολυσμένες πληγές)	Πληγές	3479 / 1146 / 604	3,6% / 5,7% / 9,4%	-	ST22, ST5 / ST22, ST5 / ST398
Comparative genomics of MRSA strains from human and canine origins reveals similar virulence gene repertoire. <i>Scientific reports</i> , 11(1), 4724.	-	Ελλάδα	Σκύλος	Μικτός	Αυτί, μητή και σέρμα	334	2,70%	-	ST5, ST30
Naziří, Z., & Majlesi, M. (2023). Comparison of the prevalence, antibiotic resistance patterns, and biofilm formation ability of methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in healthy dogs and dogs with skin infections. <i>Veterinary Research Communications</i> , 47(2), 713-721.	-	Ιράν	Σκύλος	Μικτός (υγιής / ασθενής με δερματικές λοιμώξεις)	Δέρμα / Δέρμα προσβεβλημένο και υγιές	50 / 50	-	12% / 18%	-



Waruwu, Y. K. K., Khairullah, A. R., Effendi, M. H., Lukiswanto, B. S., Afnani, D. A., Kurniawan, S. C., ... & Ramandianto, S. C. (2023). Detection of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and multidrug resistance isolated from cats in animal clinic at Sidoarjo District, East Java, Indonesia. <i>Biodiversitas Journal of Biological Diversity</i> , 24(1).	Μάρτιος - Απρίλιος, 2022	Ινδονησία	Γάτα	Δεν αναφέρεται	Μύτη	100	4,00%	-	-
Chai, M. H., Sukiman, M. Z., Liew, Y. W., Shapawi, M. S., Roslan, F. S., Hashim, S. N., ... & Ghazali, M. F. (2021). Detection, molecular characterization, and antibiogram of multi-drug resistant and methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) isolated from pets and pet owners in Malaysia. <i>Iranian journal of veterinary research</i> , 22(4), 277.	-	Μαλαισία	Σκύλος / Γάτα	Δεν αναφέρεται	Μύτη και στόμα	30 / 40	6,7% / 0%	-	-
Findik, A., Ciftci, A., Onyay, T., Sezen, M. G., KOÇAK, Y., & Gülhan, T. (2018). Determination of methicillin resistance and some genotypic characteristics of staphylococci isolated from dogs and their owners. <i>Turkish Journal of Veterinary &amp; Animal Sciences</i> , 42(6), 549-555.	-	Τουρκία	Σκύλος	Υγιής	Μύτη και περίνεο	33	6,06%	3,03%	-
Hemeg, H. A. (2021). Determination of phylogenetic relationships among methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> recovered from infected humans and companion animals. <i>Saudi Journal of Biological Sciences</i> , 28(4), 2098-2101.	-	Σαουδική Αραβία	Σκύλος / Γάτα	Ασθενής (ωτίτιδα και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)	Μύτη και αυτιά	45 / 55	44,4% / 27,3%	-	-
Suerpaal, S., Georges, K., Unakal, C., Boyen, F., Sookhoo, J., Ashraf, K., ... & Butaye, P. (2021). Determination of the frequency, species distribution and antimicrobial resistance of staphylococci isolated from dogs and their owners in Trinidad. <i>PLoS One</i> , 16(7), e0254048.	Οκτώβριος 2016 – Οκτώβριος 2017	Τρινιδάδ	Σκύλος	Υγιής	Στόμα και μύτη	112	0,00%	-	-
Oh, J. Y., Chae, J. C., Han, J. I., Song, W. K., Lee, C. M., & Park, H. M. (2020). Distribution and epidemiological relatedness of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> isolated from companion dogs, owners, and environments. <i>Journal of Veterinary Medical Science</i> , 82(9), 1379-1386.	Ιανουάριος – Ιούνιος 2018	Νότια Κορέα	Σκύλος	Υγιής	Μύτη, μύτια, βουβωνική περιοχή και ορθό	72	5,60%	-	ST72
Elmoslemany, A., Elsohaby, I., Alorabi, M., Alkafafy, M., Al-Mari, T., Aldoweriej, A., ... & Fayed, M. (2021). Diversity and risk factors associated with multidrug and methicillin-resistant staphylococci isolated from cats admitted to a veterinary clinic in eastern province, Saudi Arabia. <i>Antibiotics</i> , 10(4), 367.	Ιανουάριος – Δεκέμβριος 2018	Σαουδική Αραβία	Γάτα	Μικτός (Υγιής / Ασθενής)	Πρωκτός, δέρμα, αυτί, μάτι και μύτη	209 / 191	1,4% / 6,3%	0% / 1,1%	ST5, ST80 / ST71
Corsini, C. M. M., Silva, V. O., Carvalho, O. V., Sepúlveda, R. V., Valente, F. L., Reis, E. C. C., ... & Borges, A. P. B. (2020). Emergence of multidrug-resistant bacteria isolated from surgical site infection in dogs and cats. <i>Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia</i> , 72, 1213-1220.	Αύγουστος 2010 – Ιούλιος 2011	Βραζιλία	Σκύλος / Γάτα	Μικτός	Μετεχειρηρική πληγή	354 / 47	0,50%	2,70%	-
Rahmaniar, R. P., Yunita, M. N., Effendi, M. H., & Yanestria, S. M. (2020). Encoding gene for methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) isolated from nasal swab of dogs. <i>The Indian Veterinary Journal</i> , 97(2), 37-40.	-	Ινδονησία	Σκύλος	Μικτός	Μύτη	85	29,41%	-	-
Grönthal, T., Ollilainen, M., Eklund, M., Piipainen, H., Gindonis, V., Junnila, J., ... & Rantala, M. (2015). Epidemiology of methicillin resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in guide dogs in Finland. <i>Acta Veterinaria Scandinavica</i> , 57, 1-10.	Φεβρουάριος – Νοέμβριος 2014	Φινλανδία	Σκύλος	Υγιής	Μύτη και στόμα / Περίνεο / Δερματικές πληγές (εάν υπάρχουν)	132	0% (95% CI: 0–3%)	3% (95% CI: 1–8%)	ST45, ST71
Rynthoud, H., Meier, E., Gibson, J. S., Price, R., Maguire, T., Farry, T., ... & Magalhães, R. J. S. (2021). Epidemiology of methicillin resistant <i>Staphylococcus</i> species carriage in companion animals in the Greater Brisbane Area, Australia. <i>Research in Veterinary Science</i> , 136, 138-142.	-	Αυστραλία	Σκύλος / Γάτα / Άλογο	Μικτός	Μύτη και ορθό	402 / 69 / 60	0% / 0% / 0%	8,7% / 0% / 0%	-
Bierowiec, K., Miszczyk, M., Korzeniowska-Kowal, A., Wzorek, A., Piórkarz, D., & Gamin, A. (2021). Epidemiology of <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in cats in Poland. <i>Scientific reports</i> , 11(1), 18898.	2013 – 2019	Πολωνία	Γάτα	Μικτός (υγιής / ασθενής με δερματικές λοιμώξεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ή επιπεφυκίτιδα)	Επιπεφυκτικός ράβδιος, περίνεο, πρωκτός και δερματικές αλλοιώσεις (μόνο στα ασθενή ζώα)	595 / 81	-	0,12% (95% CI: 0–0,47%) / 2,98% (95% CI: 0–9,52%)	ST71, ST551, ST1884, ST2044, ST2048
Shah, U. N., Debbarma, E., & Yadav, M. K. (2023). Exploring the Presence of Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)-Encoding Gene in Dogs' Nasal Swab Samples. <i>Revista Electronica de Veterinaria</i> , 24(2), 427-435.	-	Ινδία	Σκύλος	Μικτός	Μύτη	85	25,8%	-	-
Scherer, C. B., Botoni, L. S., Coura, F. M., Silva, R. O., Santos, R. D. D., Heinemann, M. B., & Costa-Val, A. P. (2018). Frequency and antimicrobial susceptibility of <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in dogs with otitis externa. <i>Ciência Rural</i> , 48, e20170738.	-	Βραζιλία	Σκύλος	Ασθενής (ωτίτιδα)	Αυτί	52	-	40,9% των απομονωμένων στελεχών	-
Ventrella, G., Moodley, A., Grandolfo, E., Parisi, A., Corrente, M., Buonavoglia, D., & Guardabassi, L. (2017). Frequency, antimicrobial susceptibility and clonal distribution of methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in canine clinical samples submitted to a veterinary diagnostic laboratory in Italy: A 3-year retrospective investigation. <i>Veterinary microbiology</i> , 211, 103-106.	Δεκέμβριος 2011 – Ιούλιος 2014	Ιταλία	Σκύλος	Ασθενής (δερματίτιδα, πυόδερμα, ωτίτιδα, κυστίτιδα, δερματικές βλάβες)	Δέρμα, αυτί, ουροποιητικό σύστημα, αναπνευστικό σύστημα, γεννητικό σύστημα	175	-	12,00%	ST71
Shahin, S., El Hani, M., Farghali, H. A., Soliman, S. O., Ezzelarab, M., & El Jakee, J. (2023). Genetic Analysis of mecA Gene of Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> from Human, Canine and Feline Origins. <i>Journal of Advanced Veterinary Research</i> , 13(9), 1782-1788.	Σεπτέμβριος 2021 – Ιούνιος 2022	Αίγυπτος	Σκύλος / Γάτα	Μικτός	Μύτη, στόμα, αυτί, δερματικές αλλοιώσεις	238 / 323	5,46% / 2,48%	-	-

Tabatabaei, S., Najjif, A., Badouei, M. A., Salehi, T. Z., Tamai, I. A., Khaksar, E., ... & Ghazisaedi, F. (2019). Genetic characterisation of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in pets and veterinary personnel in Iran: new insights into emerging methicillin-resistant <i>S. pseudintermedius</i> (MRSP). <i>Journal of global antimicrobial resistance</i> , 16, 6-10.	Νοέμβριος 2012 – Μάρτης 2013	Ιράν	Σκύλος / Γάτα	Υγιής	Ρώθωνες και περίνεο	49 / 26	4,1% / 0%	22,45% / 19,2%	-
Tamakan, H., & Gocmen, H. (2022). Genetic characterization of methicillin resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in dogs and cats in Cyprus: comparison of MRSP and MRSA results. <i>Pakistan Journal of Zoology</i> , 54, 1511-1519	-	Κύπρος	Σκύλος / Γάτα	Ασθενής (μισοί με ωτίτιδα, μισοί με πυόδερμα)	Προσβεβλημένη περιοχή (Αυτί και δέρμα αντίστοιχα)	25, 25 / 25, 25	0%, 0% / 4%, 8%	0%, 8% / 0%, 4%	-
Drougka, E., Foka, A., Koutinas, C. K., Jelastopulu, E., Giomezis, N., Farmaki, O., ... & Spiliopoulou, I. (2016). Interspecies spread of <i>Staphylococcus aureus</i> clones among companion animals and human close contacts in a veterinary teaching hospital. A cross-sectional study in Greece. <i>Preventive veterinary medicine</i> , 126, 190-198.	Απρίλιος 2012 - Δεκέμβριος 2013	Ελλάδα	Σκύλος	Ασθενής (Δερματικές ασθένειες, χρόνιες ασθένειες, ορθοπαιδικά προβλήματα)	Μήτη και βουβωνική περιοχή	92	11,96%	-	ST80, ST398
Teixeira, I. M., de Moraes Assumpção, Y., Paletta, A. C. C., Aguiar, L., Guimarães, L., da Silva, I. T., ... & Penna, B. (2023). Investigation of antimicrobial susceptibility and genetic diversity among <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> isolated from dogs in Rio de Janeiro. <i>Scientific Reports</i> , 13(1), 20219.	Ιούλιος 2016 – Ιούνιος 2017	Βραζιλία	Σκύλος	Μικτός (Ασθενής με πυόδερμα, ωτίτιδα ή ουρολοίμωξη / Υγιής)	Προσβεβλημένη περιοχή για ασθένειες (δέρμα, αυτί ή ούρα) / Μύτη, στόμα και περίνεο	99 / 35	-	16,16% / 5,71%	ST71
Bieronić, K., Pionecza-Janećko, K., & Rybka, K. (2016). Is the colonisation of <i>Staphylococcus aureus</i> in pets associated with their close contact with owners?. <i>PLoS One</i> , 11(5), e0156052.	Ιανουάριος 2013 – Νοέμβριος 2014	Πολωνία	Γάτα	Υγιής	Επιπεφυκότας, ρώθωνες, πρωκτός και περίνεο	78	10,21% (95% CI: 3,85 – 17,95%)	-	-
Zedan, A., Alatfeehy, N., & Marouf, S. (2023). Isolation and Antibiogram Profiles of <i>Staphylococcus aureus</i> Isolates from Cow milk and Dog samples. <i>Journal of Applied Veterinary Sciences</i> , 8(1), 38-44.	-	Αίγυπτος	Σκύλος	Ασθενής	Μύτη / Κόλπος	80 / 90	7,5% / 8,89%	-	-
Rota, A., Corró, M., Drigo, I., Bortolami, A., & Börjesson, S. (2015). Isolation of coagulase-positive staphylococci from bitches' colostrum and milk and genetic typing of methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> strains. <i>BMC Veterinary Research</i> , 11, 1-7.	Ιούλιος 2012 – Ιούλιος 2013	Ιταλία	Σκύλος	Υγιής (Θηλακιά που γέννησαν)	Γάλα	27	29,70%	-	ST258
Sonowal, D., Ghatak, S., Barua, A. G., Kandhan, S., Hazarika, R. A., Sen, A., ... & Hussain, P. (2023). Livestock, pets and humans as carriers of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and comparative evaluation of two PCR protocols for detection. In <i>Veterinary Research Forum</i> (Vol. 14, No. 7, p. 351). Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.	-	Ινδία	Σκύλος	Μικτός	Μύτη / Δερματίτιδα / Απάστημα	107 / 21 / 27	0% / 14,29% / 37%	-	-
Ishihara, K., Sato, M., Shimokubo, N., Muramatsu, Y., Maetani, S., & Tamura, Y. (2014). Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> carriage among veterinary staff and dogs in private veterinary clinics in Hokkaido, Japan. <i>Microbiology and immunology</i> , 58(3), 149-154.	Απρίλιος – Ιούνιος 2008	Ιαπωνία	Σκύλος	Μικτός	Στόμα	292	1,03%	-	ST5
Kjellman, E. E., Slettemeås, J. S., Small, H., & Sunde, M. (2015). Methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (MRSP) from healthy dogs in Norway—occurrence, genotypes and comparison to clinical MRSP. <i>Microbiology open</i> , 4(6), 857-866.	Φεβρουάριος - Απρίλιος 2013	Νορβηγία	Σκύλος	Υγιής	Στόμα και περίνεο	189	-	2,65%	ST252, ST71
Huang, T. M., & Chou, C. C. (2019). Methicillin-sensitive and methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> strains and their toxin genes in the nostrils of dogs and workers at an animal shelter. <i>Journal of applied microbiology</i> , 126(6), 1899-1909.	-	Ταϊβάν	Σκύλος	Υγιής	Ρώθωνες	441	1,59%	-	ST508, ST59
Soimala, T., Lübke-Becker, A., Hanke, D., Eichhorn, I., Feßler, A. T., Schwarz, S., & Eule, J. C. (2020). Molecular and phenotypic characterization of methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> from ocular surfaces of dogs and cats suffering from ophthalmological diseases. <i>Veterinary Microbiology</i> , 244, 108687.	Σεπτέμβριος 2015 – Νοέμβριος 2016	Γερμανία	Σκύλος / Γάτα	Ασθενής (οφθαλμικές λοιμώξεις)	Μάτι	72 / 24	-	4,17% / 0%	ST71
Han, J. I., Rhim, H., Yang, C. H., & Park, H. M. (2018). Molecular characteristics of new clonal complexes of <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> from clinically normal dogs. <i>Veterinary quarterly</i> , 38(1), 14-20.	Ιούνιος 2013 – Φεβρουάριος 2014	Νότια Κορέα	Σκύλος	Υγιής	Μύτη	119	-	16,81%	ST365
Rynhoud, H., Forde, B. M., Beatson, S. A., Abraham, S., Meler, E., Soares Magalhaes, R. J., & Gibson, J. S. (2021). Molecular epidemiology of clinical and colonizing methicillin-resistant <i>Staphylococcus</i> isolates in companion animals. <i>Frontiers in Veterinary Science</i> , 8, 620491.	Νοέμβριος 2015 – Δεκέμβριος 2017	Αυστραλία	Σκύλος / Γάτα	Υγιής	Μύτη και ορθό	470 / 208	0% / 0%	8,62% / 4,33 %	ST496, ST749
Tarazi, Y. H., Almajali, A. M., Ababneh, M. M. K., Ahmed, H. S., & Jaran, A. S. (2015). Molecular study on methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> strains isolated from dogs and associated personnel in Jordan. <i>Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine</i> , 5(11), 902-908.	Μάρτιος – Οκτώβριος 2009	Ιορδανία	Σκύλος	Δεν αναφέρεται	Μύτη	150	5,30%	-	-
Cardenio, P. A., Rafael, R. B., Cabansag, Y. C., & Yambot, A. V. (2020). Nasal carriage of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) among hospitalized dogs in Nueva Ecija, Philippines. <i>Philippine Journal of Veterinary Medicine</i> , 57(1).	-	Φιλιππίνες	Σκύλος	Ασθενής (δερματικές και αναπνευστικές λοιμώξεις)	Μύτη	50	2,00%	-	-
Scott, N., Seeraj, C., Satram, B., Sandy, N. M., Seuradge, K., Seerattan, B., ... & Adesiyun, A. (2022). Occurrence of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in pets and their owners in rural and urban communities in Trinidad. <i>The Journal of Infection in Developing Countries</i> , 16(09), 1458-1465.	-	Τρινιδάδ	Σκύλος	Υγιής	Μύτη	95	6,32%	-	-

Mustapha, M., Bukar-Kolo, Y. M., Geidam, Y. A., & Gulani, I. A. (2016). Phenotypic and genotypic detection of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in hunting dogs in Maiduguri metropolitan, Borno State, Nigeria. <i>Veterinary world</i> , 9(6), 501.	-	Νιγηρία	Σκύλος	Υγιής	Μύτη, περίνεο	211,205	23,7%, 14,7%	-	-
Botoni, L. S., Scherer, C. B., Silva, R. O., Coura, F. M., Heinemann, M. B., Paes-Leme, F. O., & Costa-Val, A. P. (2016). Prevalence and in vitro susceptibility of methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (MRSP) from skin and nostrils of dogs with superficial pyoderma. <i>Pesquisa Veterinária Brasileira</i> , 36, 1178-1180.	-	Βραζιλία	Σκύλος	Ασθενής (πυόδερμα)	Ρώθωνες, δερματικές βλαβές	43	39,53%	-	-
Afshar, M. F., Zakaria, Z., Cheng, C. H., & Ahmad, N. I. (2023). Prevalence and multidrug-resistant profile of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in dogs, cats, and pet owners in Malaysia. <i>Veterinary world</i> , 16(3), 536.	Αύγουστος 2020 – Μάρτης 2021	Μαλαισία	Σκύλος / Γάτα	Υγιής	Στόμα	77 / 50	0% / 2%	1,3% / 2%	ST789 / ST45
Bierowicz, K., Płoneczka-Janecko, K., & Rypula, K. (2016). Prevalence and risk factors of colonization with <i>Staphylococcus aureus</i> in healthy pet cats kept in the city households. <i>BioMed research international</i> , 2016.	Ιανουάριος 2013 – Νοέμβριος 2014	Πολωνία	Γάτα	Υγιής	Επιπεφυκότας, ρώθωνες, πρωκτός και περίνεο	415	6,63% (CI: 3,59 – 10,31%)	-	-
Nakaminami, H., Okamura, Y., Tanaka, S., Wajima, T., Murayama, N., & Noguchi, N. (2021). Prevalence of antimicrobial-resistant staphylococci in nares and affected sites of pet dogs with superficial pyoderma. <i>Journal of Veterinary Medical Science</i> , 83(2), 214-219.	Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2011 / Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2014	Ιαπωνία	Σκύλος	Ασθενής (πυόδερμα)	Μύτη / Δερματική αλλοίωση	125 / 108	1,6% / 0%	14,4% / 25,9%	ST5 / -
Rana, E. A., Islam, M. Z., Das, T., Dutta, A., Ahad, A., Biswas, P. K., & Barua, H. (2022). Prevalence of coagulase-positive methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in dogs in Bangladesh. <i>Veterinary medicine and science</i> , 8(2), 498-508.	Ιανουάριος – Ιούλιος 2018	Μπαγκλαντές	Σκύλος	Μικτός (Ασθενής / Υγιής)	Στόμα, περίνεο και σημεία μόλυνσης εάν υπάρχουν (δερματικές πληγές, απόστημα ή αυτί)	150 (73 / 77)	8,7% (95% CI: 5,0%–14,4%)	6% (95% CI: 3%–11,2%)	-
Loncaric, I., Tichy, A., Handler, S., Szostak, M. P., Tickert, M., Diab-Elschahawi, M., ... & Künzel, F. (2019). Prevalence of methicillin-resistant <i>Staphylococcus sp.</i> (MRS) in different companion animals and determination of risk factors for colonization with MRS. <i>Antibiotics</i> , 8(2), 36.	-	Αυστρία	Σκύλος / Γάτα	Υγιής	Μύτη	126 (79 / 47)	0% / 0%	2,53% / 0%	-
Ruzauskas, M., Couto, N., Kerziene, S., Siugzdiniene, R., Klimiene, I., Virgalis, M., & Pomba, C. (2015). Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance patterns of methicillin-resistant staphylococci in Lithuanian pet animals. <i>Acta Veterinaria Scandinavica</i> , 57, 1-7.	2012–2014	Λιθουανία	Σκύλος, Γάτα / Σκύλες	Ασθενής (δερματικές λοιμώξεις, ωτίτιδα, γαστρεντερίτιδα και λοιμώξεις του αναπνευστικού / πυομήτρα, κολπίτιδα, υπογονιμότητα, πρόωρος τοκετός, αποβολές)	Προσβεβλημένη περιοχή / Κόλπος	345, 40 / 105	0%, 0% / 0%	1,45%, 7,5% / 7,62%	-
Decline, V., Effendi, M. H., Rahmania, R. P., Yanestria, S. M., & Harijani, N. (2020). Profile of antibiotic-resistant and presence of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> from nasal swab of dogs from several animal clinics in Surabaya, Indonesia. <i>International Journal of One Health</i> , 6(1), 90-94.	-	Ινδονησία	Σκύλος	Δεν αναφέρεται	Μύτη	50	28,00%	-	-
Afnani, D. A., Fath, N., Effendi, M. H., Tyasningsih, W., Khairullah, A. R., Kurniawan, S. C., ... & Riwu, K. H. P. (2022). Profile of multidrug resistance and methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) isolated from cats in Surabaya, Indonesia. <i>Biodiversitas Journal of Biological Diversity</i> , 23(11).	Μάιος 2022 - Ιούλιος 2022	Ινδονησία	Γάτα	Δεν αναφέρεται	Μύτη	150	2,60%	-	-
Santana, J. A., Paraguassu, A. O., Santana, R. S. T., Xavier, R. G. C., Freitas, P. M. C., Abujale, F. F., ... & Silva, R. O. S. (2023). Risk Factors, Genetic Diversity, and Antimicrobial Resistance of <i>Staphylococcus</i> spp. Isolates in Dogs Admitted to an Intensive Care Unit of a Veterinary Hospital. <i>Antibiotics</i> , 12(3), 621.	Αύγουστος 2018 – Απρίλιος 2019	Βραζιλία	Σκύλος	Ασθενής (εισαχθέντες σε μονάδες εντατικής θεραπείας)	Μύτη, ορθό και μασχάλη	51	5,90%	21,60%	ST71
Attia, A. R., Abdel-Moem, K. A., Zaher, H. M., & Samir, A. (2021). The burden and antibiogram of methicillin-resistant <i>Staphylococcus Aureus</i> among companion animals with respiratory illness. <i>Adv. Anim. Vet. Sci.</i> , 9(10), 1655-1659.	-	Αίγυπτος	Σκύλος / Γάτα / Άλογο	Ασθενής (αναπνευστικά προβλήματα)	Μύτη	41 / 45 / 48	2,4% / 0% / 8,3%	-	-
Suepaul, S., Stegger, M., Boyen, F., Georges, K., & Butaye, P. (2023). The diversity and zoonotic potential of <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in humans and pet dogs in Trinidad and Tobago. <i>Antibiotics</i> , 12(8), 1266.	-	Τρινιδάδ	Σκύλος	Υγιής	Μύτη, Στόμα, δέρμα της κολοκακής χώρας	27	-	7,41%	ST71, ST45
Shoab, M., Aqib, A. I., Ali, M. M., Ijaz, M., Sattar, H., Ghaffar, A., ... & Pu, W. (2022). Tracking infection and genetic divergence of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> at pets, pet owners, and environment interface. <i>Frontiers in Veterinary Science</i> , 9, 900480.	-	Πακιστάν	Γάτα	Δεν αναφέρεται	Μύτη	150	33,33%	-	-
Kaspar, U., von Lützu, K., Schlattmann, A., Rösler, U., Köck, R., & Becker, K. (2019). Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among non-hospitalized horses from Germany. <i>One Health</i> , 7, 100091.	Μάιος 2015 – Μάιος 2016	Γερμανία	Άλογο	Υγιής	Μύτη και περιπρωτική περιοχή	223	0,90%	-	ST398
Kaspar, U., von Lützu, A., Schlattmann, A., Roesler, U., Köck, R., & Becker, K. (2018). Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among small companion animals in Germany. <i>PLoS One</i> , 13(12), e0208364.	Μάιος 2015 – Μάιος 2016	Γερμανία	Σκύλος / Γάτα	Μικτός	Μύτη, στόμα, περιπρωτική περιοχή	192 / 74	2,6% (2,08%, 1,05%, 0%) / 2,7% (1,35%, 2,7%, 0%)	-	ST398
Machado, A. B., Machado, M. F. R., & Picoli, S. U. (2017). An investigation of methicillin-resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (MRSP) in domestic and shelter dogs in Montenegro (RS-Brazil). <i>Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal</i> , 18, 542-548.	Αύγουστος – Οκτώβριος 2015	Βραζιλία	Σκύλος	Υγιής	Μύτη και περιπρωτική περιοχή	99	-	0,00%	-

### 6.3 Αξιολόγηση συστηματικών σφαλμάτων

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, για την αξιολόγηση των συστηματικών σφαλμάτων χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Mixed Methods Apraisal Tool (MMAT) το οποίο χρησιμοποιεί 7 ερωτήματα, δύο γενικά και πέντε ειδικά, σχετικά με το ερευνητικό ερώτημα, τα αποτελέσματα της έρευνας, τη διαδικασία δειγματοληψίας και την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος, την ορθότητα των μετρήσεων και την ανάλυση των δεδομένων.

Σε όλες τις μελέτες οι δύο πρώτες γενικές ερωτήσεις είχαν θετική απάντηση με αποτέλεσμα όλες οι έρευνες να αξιολογηθούν με βάση τα πέντε επακόλουθα ερωτήματα. Σε 13 από τις επιλεγείσες έρευνες (Abdullahi et al., 2023; Bean & Wigmore, 2016; Chaudhari et al. 2022; Hemeg, 2021; Jang et al., 2014; Kaben et al., 2024; Kaspar et al., 2018; Oh et al., 2021; Rusdi et al., 2018; Shoaib et al., 2022; Suepaul et al., 2021; Suepaul et al., 2023) δεν διευκρινίζεται εάν υπάρχει κάποιος κίνδυνος μεροληψίας λόγω της επιλογής συμμετοχής ή όχι στην έρευνα από τους ιδιοκτήτες των ζώων, χωρίς ωστόσο να κρίνεται ότι θα μπορούσε με κάποιο τρόπο να επηρεάζει τα αποτελέσματα τα οποία εξάγονται και για το λόγο αυτό δεν απορρίπτονται οι εν λόγω έρευνες. Στις εργασίες των Rahmaniar et al. (2020), Rynhoud et al. (2021 a) και Shah et al. (2023) ενώ χρησιμοποιήθηκαν μικτοί πληθυσμοί, δεν διευκρινίστηκε το ποσοστό των άρρωστων και των υγιών ζώων με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την παρουσία των υπό μελέτη βακτηρίων στις δύο αυτές κατηγορίες και να χρησιμοποιηθούν μόνο τα αποτελέσματα που εξήχθησαν για το συνολικό μικτό δείγμα.

Επιπρόσθετα, ζητήματα με την αντιπροσωπευτικότητα του χρησιμοποιούμενου δείγματος λόγω χαμηλού αριθμού ζώων εντοπίστηκαν σε 4 από τις μελέτες που εξετάστηκαν. Στην περίπτωση των Loncaric et al. (2019) και Ruzauskas et al. (2015) ο αριθμός κουνελιών και ινδικών χοιριδίων να κρίνεται ιδιαίτερα μικρός ώστε να μπορεί να εξαχθεί ένα ασφαλές και αντιπροσωπευτικό αποτέλεσμα με αποτέλεσμα τα αποτελέσματα για αυτά τα είδη να μην συμπεριληφθούν στην παρούσα εργασία. Η ίδια απόφαση λήφθηκε για τα αποτελέσματα των γατών στην μελέτη των Drougka et al. (2016) και των σκύλων στη μελέτη των Rota et al. (2015) όπου μάλιστα εκτός από το μικρό πληθυσμό δείγματος, οι σκύλοι που επιλέχθηκαν ανήκαν μόνο σε 3 διαφορετικά νοικοκυριά.

Με την επιλογή και τη δειγματοληψία να μην εμφανίζουν προβλήματα, 5 έρευνες εμφάνισαν ωστόσο προβλήματα στις μετρήσεις και την επεξεργασία που ακολούθησε ώστε να προκύψουν τα τελικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα οι Rana et al. (2022) και Shahin et al. (2023) δεν δίνουν σαφή στοιχεία για την παρουσία στελεχών MRSA στα υγιή ή ασθενή ζώα και την παρουσία στελεχών MRSP ανάλογα με την παρατηρούμενη ασθένεια του ζώου αντίστοιχα, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται μόνο τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα. Επίσης οι Botoni et al. (2016) ενώ πραγματοποίησαν δειγματοληψίες σε δύο διαφορετικές περιοχές τα αποτελέσματα αναφέρονταν στο συνολικό τους δείγμα και ως τέτοια αξιοποιήθηκαν. Οι άλλες δύο μελέτες εμφάνισαν μεγαλύτερες ασυνέπειες που οδήγησαν στη μη χρήση των αποτελεσμάτων τους. Οι Corsini et al. (2020) παρουσιάζουν τα αποτελέσματά τους για το σύνολο των ζώων από τα οποία έγινε λήψη δείγματος ενώ αποτελούνται από σκύλους και γάτες χωρίς να δίνονται οι απαραίτητες πληροφορίες για την εξαγωγή αποτελεσμάτων για το κάθε είδος ξεχωριστά. Τέλος οι Scherer et al. (2018) παρουσιάζουν το ποσοστό των MRSP στελεχών στο σύνολο των απομονομένων στελεχών χωρίς να αναφέρουν τον αριθμό των ζώων στα οποία εντοπίστηκαν, καθιστώντας με αυτό τον τρόπο αδύνατο τον υπολογισμό του επιπολασμού των ανθεκτικών αυτών βακτηρίων στον πληθυσμό. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 6.3) παρουσιάζονται οι απαντήσεις στα ερωτήματα που τίθενται από το εργαλείο MMAT για όλες τις μελέτες που αξιολογήθηκαν.

**Πίνακας 6.3.** Αποτελέσματα της αξιολόγησης MMAT για τις 68 επιλεγμένες μελέτες. Το πράσινο χρώμα αντιπροσωπεύει τη θετική απάντηση, το κόκκινο την αρνητική ενώ το κίτρινο δηλώνει ότι δεν διευκρινίζεται από την εκάστοτε μελέτη.

Μελέτη	Υπάρχουν σαφή ερευνητικά ερωτήματα;	Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν επιτρέπουν την απάντηση των ερευνητικών ερωτημάτων;	Είναι η στρατηγική δειγματοληψίας κατάλληλη για την προσέγγιση του ερευνητικού ερωτήματος;	Είναι το δείγμα αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού στόχου;	Είναι κατάλληλες οι μετρήσεις;	Είναι ο κίνδυνος μεροληψίας λόγω μη απάντησης χαμηλός;	Είναι η στατιστική ανάλυση κατάλληλη για την απάντηση στο ερευνητικό ερώτημα;
Abdullahi et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Abusleme et al., 2022	●	●	●	●	●	●	●
Afnani et al., 2022	●	●	●	●	●	●	●
Afshar et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Attia et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●
Bean & Wigmore, 2016	●	●	●	●	●	●	●
Bierowiec et al., 2016 a	●	●	●	●	●	●	●
Bierowiec et al., 2016 b	●	●	●	●	●	●	●
Bierowiec et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●
Botoni et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●
Cardenio et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●
Chai et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●
Chaudhari et al. 2022	●	●	●	●	●	●	●
Corsini et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●
Cuny et al., 2022	●	●	●	●	●	●	●
Decline et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●
Drougka et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●
Elmoslemany et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●
Findik et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●
Grönthal et al., 2015	●	●	●	●	●	●	●
Han et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●
Hemeg, 2021	●	●	●	●	●	●	●
Huang & Chou, 2019	●	●	●	●	●	●	●
Ishihara et al., 2014	●	●	●	●	●	●	●
Jang et al., 2014	●	●	●	●	●	●	●
Kaben et al., 2024	●	●	●	●	●	●	●

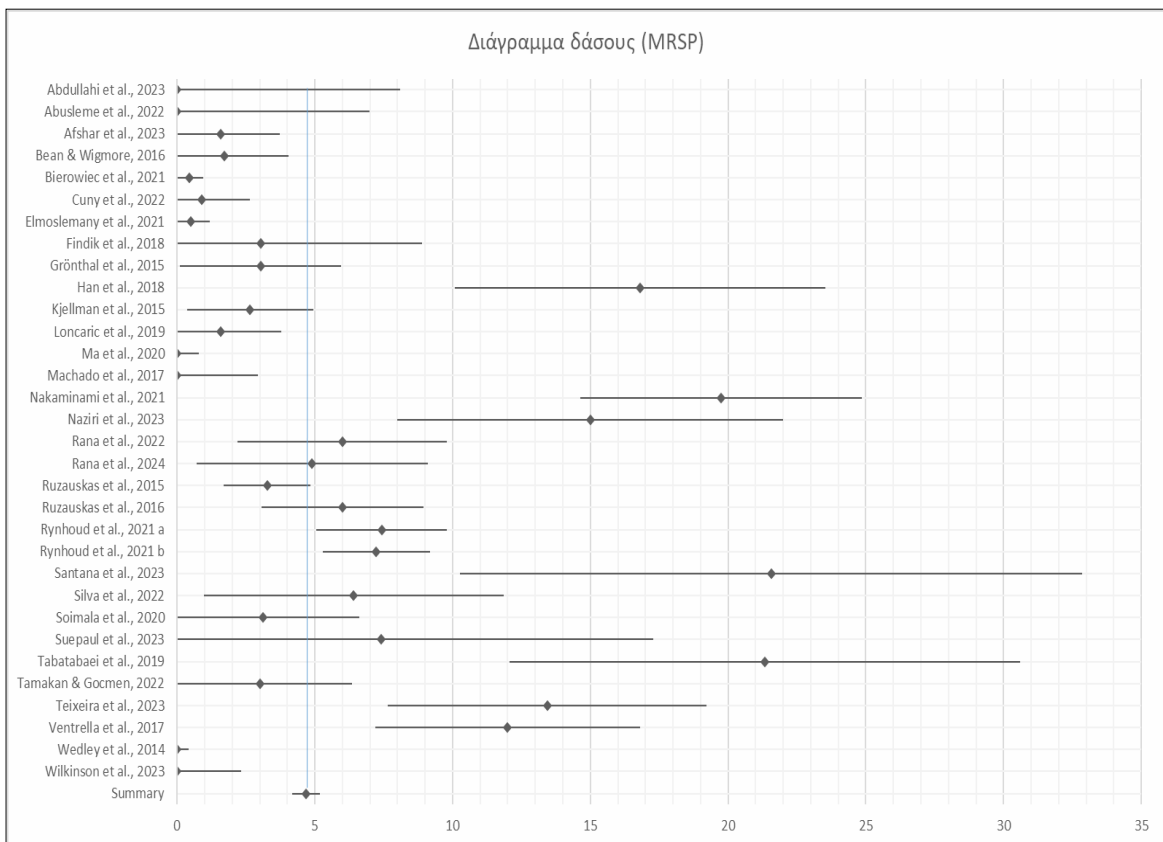
Karkaba et al., 2017	●	●	●	●	●	●	●
Kaspar et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●
Kaspar et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●
Kjellman et al., 2015	●	●	●	●	●	●	●
Loncaric et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●
Ma et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●
Machado et al., 2017	●	●	●	●	●	●	●
Mustapha et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●
Nakaminami et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●
Naziri et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Oh et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●
Penna et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●
Rahmaniar et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●
Rana et al. 2024	●	●	●	●	●	●	●
Rana et al., 2022	●	●	●	●	●	●	●
Rota et al., 2015	●	●	●	●	●	●	●
Rusdi et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●
Ruzauskas et al., 2015	●	●	●	●	●	●	●
Ruzauskas et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●
Rynhoud et al., 2021 a	●	●	●	●	●	●	●
Rynhoud et al., 2021 b	●	●	●	●	●	●	●
Santana et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Scherer et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●
Scott et al., 2022	●	●	●	●	●	●	●
Shah et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Shahin et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Shoab et al., 2022	●	●	●	●	●	●	●
Silva et al. 2022	●	●	●	●	●	●	●
Soimala et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●
Sonowal et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Suepaul et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●
Suepaul et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Tabatabaei et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●
Tamakan & Gocmen, 2022	●	●	●	●	●	●	●
Tarazi et al., 2015	●	●	●	●	●	●	●
Teixeira et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Ventrella et al., 2017	●	●	●	●	●	●	●
Vincze et al. 2014	●	●	●	●	●	●	●

Waruwu et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Wedley et al., 2014	●	●	●	●	●	●	●
Wilkinson et al, 2023	●	●	●	●	●	●	●
Zedan et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●

## 6.4 Ανάλυση αποτελεσμάτων

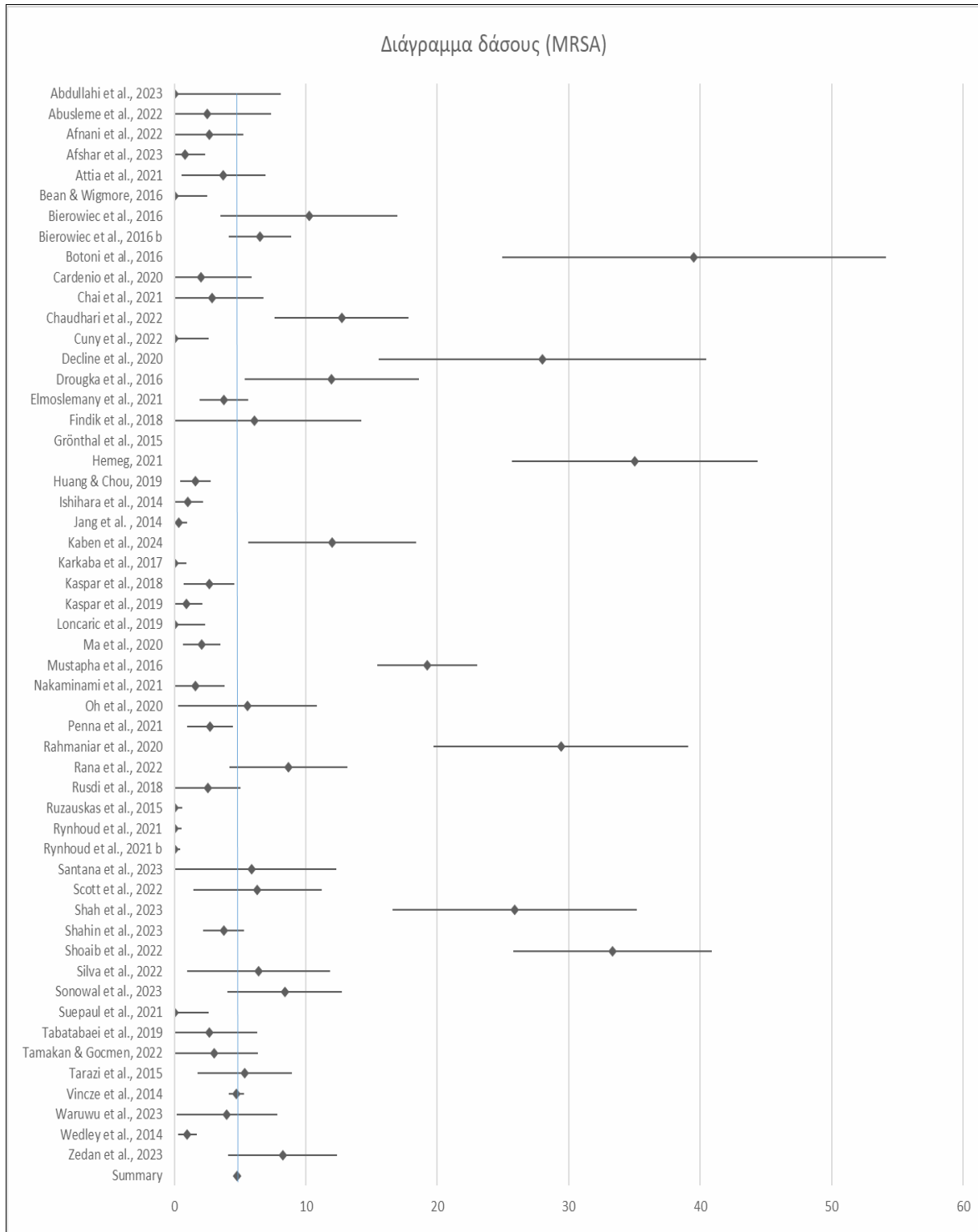
Ο συγκεντρωτικός επιπολασμός και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης τα οποία υπολογίστηκαν για το MRSP ήταν 4,68% (95% ΔΕ: 4,17 – 5,19) ενώ για το MRSA ήταν 4,76% (95% ΔΕ: 4,43 – 5,09). Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ο υπολογισμός του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για την παρουσία των MRSP και MRSA σε όλες τις έρευνες που κρίθηκαν επαρκείς μετά από την αξιολόγηση συστηματικών σφαλμάτων και αποτυπώνονται με τη μορφή διαγραμμάτων δάσους στα γραφήματα 6.1 και 6.2 που ακολουθούν.

**Γράφημα 6.2.** Διάγραμμα δάσους στο οποίο αποτυπώνονται οι μέσες τιμές και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την παρουσία των MRSP στελεχών στις επιλεγμένες μελέτες.. Στην τελευταία γραμμή (Summary) αποτυπώνεται ο συγκεντρωτικός επιπολασμός και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.





**Γράφημα 6.3.** Διάγραμμα δάσους στο οποίο αποτυπώνονται οι μέσες τιμές και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την παρουσία των MRSA στελεχών στις επιλεγμένες μελέτες. Στην τελευταία γραμμή (Summary) αποτυπώνεται ο συγκεντρωτικός επιπολασμός και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τα στελέχη MRSA.



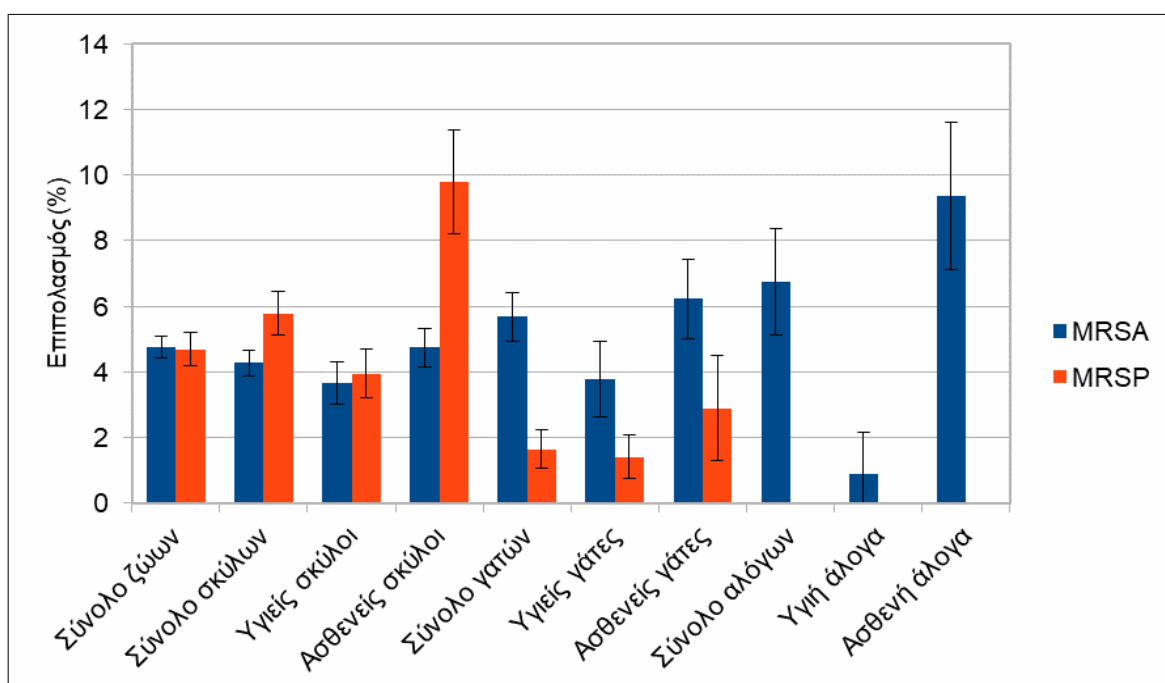
Στη συνέχεια με βάση τους παράγοντες που είχαν επισημανθεί από τη βιβλιογραφία, δημιουργήθηκαν οι κατάλληλες ομαδοποιήσεις για τις οποίες υπολογίσθηκαν οι μέσοι όροι

του επιπολασμού των στελεχών MRSA και MRSP καθώς και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν παρουσιάζονται τόσο με τη μορφή πίνακα όσο και με τη μορφή εικόνων και γραφημάτων για την καλύτερη οπτικοποίησή τους.

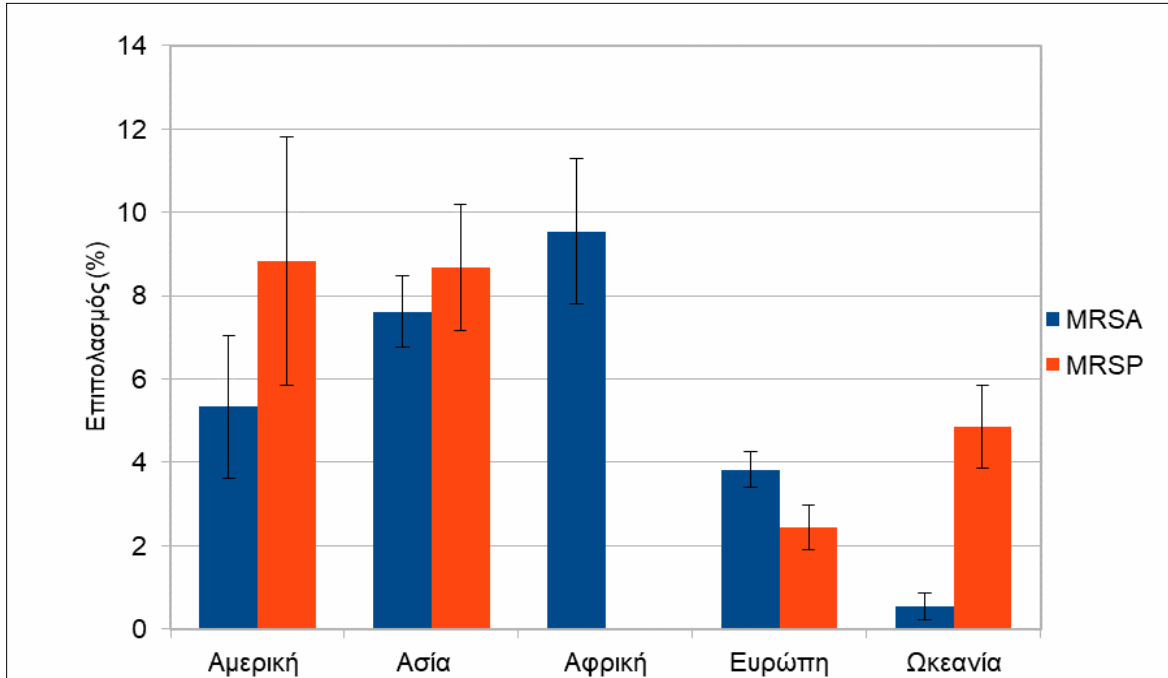
**Πίνακας 6.4.** Μέσοι όροι επιπολασμού των στελεχών MRSA και MRSP καθώς και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για τις ομαδοποιήσεις που δημιουργήθηκαν.

Ομαδοποίηση	Επιπολασμός MRSA (%)	95% ΔΕ	Επιπολασμός MRSP (%)	95% ΔΕ
Σύνολο ζώων	4,76	4,43 – 5,09	4,68	4,17 – 5,19
Σύνολο σκύλων	4,27	3,89 – 4,65	5,78	5,13 – 6,44
Υγιείς σκύλοι	3,65	3 – 4,29	3,94	3,2 – 4,68
Ασθενείς σκύλοι	4,74	4,14 – 5,34	9,79	8,21 – 11,37
Σύνολο γατών	5,69	4,95 – 6,43	1,64	1,05 – 2,23
Υγιείς γάτες	3,78	2,61 – 4,94	1,41	0,74 – 2,07
Ασθενείς γάτες	6,22	5,01 – 7,43	2,89	1,28 – 4,5
Σύνολο αλόγων	6,74	5,13 – 8,34	-	-
Υγιή άλογα	0,9	0 – 2,13	-	-
Ασθενή άλογα	9,36	7,12 – 11,59	-	-
Αμερική	5,33	3,64 – 7,03	8,83	5,86 – 11,8
Ασία	7,61	6,75 – 8,47	8,66	7,16 – 10,17
Αφρική	9,54	7,81 – 11,27	-	-
Ευρώπη	3,83	3,41 – 4,25	2,45	1,91 – 2,99
Ωκεανία	0,55	0,24 – 0,86	4,85	3,85 – 5,84

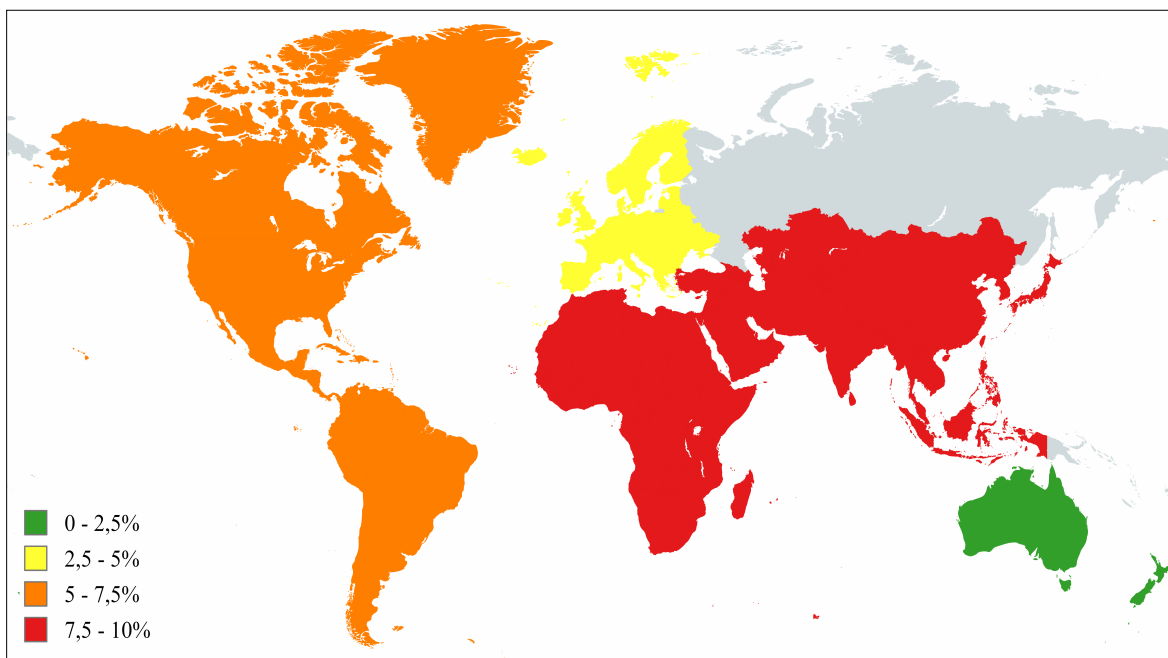
**Γράφημα 6.4.** Γράφημα στηλών όπου οπτικοποιούνται οι μέσοι όροι επιπολασμού των στελεχών MRSA (με μπλε χρώμα) και MRSP (με πορτοκαλί χρώμα) καθώς και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (γραμμή σφαλμάτων) για τις ομαδοποιήσεις που δημιουργήθηκαν με βάση το είδος και την κατάσταση υγείας του εξεταζόμενου είδους.



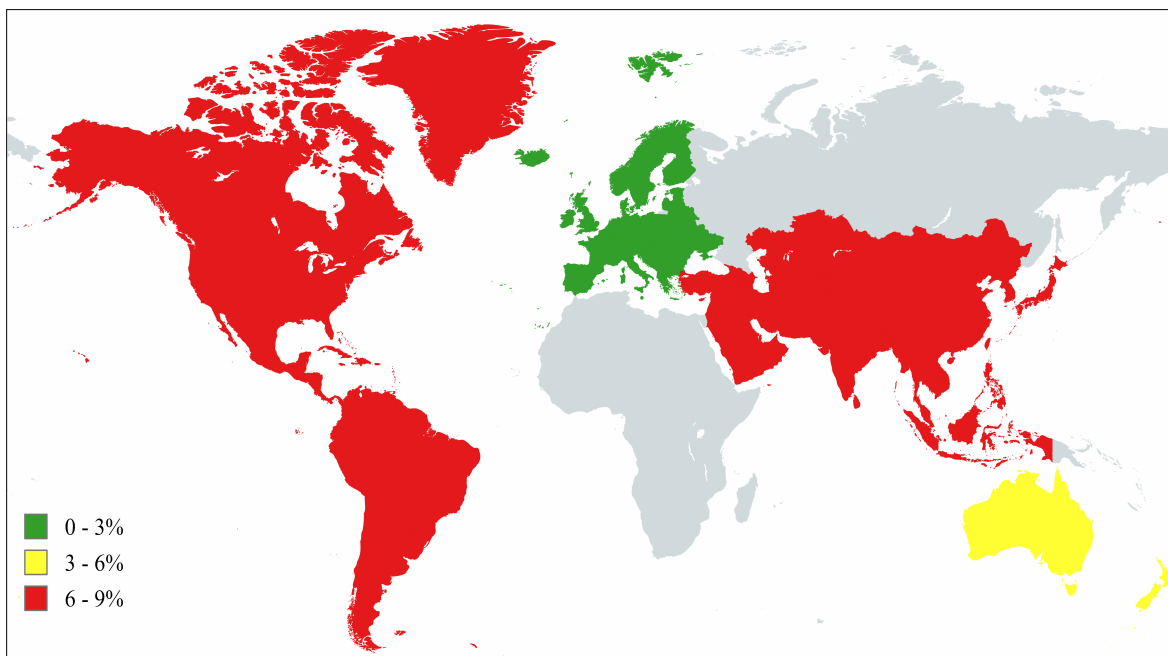
**Γράφημα 6.5.** Γράφημα στηλών όπου οπτικοποιούνται οι μέσοι όροι επιπολασμού των στελεχών MRSA (με μπλε χρώμα) και MRSP (με πορτοκαλί χρώμα) καθώς και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (γραμμή σφαλμάτων) για τις ομαδοποιήσεις που δημιουργήθηκαν με βάση την Ήπειρο διεξαγωγής των επιλεγθέντων μελετών.



**Εικόνα 6.1.** Χάρτης στον οποίο οι μέσοι όροι επιπολασμού των στελεχών MRSA ομαδοποιήθηκαν με βάση την Ήπειρο διεξαγωγής της μελέτης και οπτικοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας διαφορετικό χρώμα ανάλογα με το εύρος στο οποίο ανήκουν.



**Εικόνα 6.2.** Χάρτης στον οποίο οι μέσοι όροι επιπολασμού των στελεχών MRSP ομαδοποιήθηκαν με βάση την Ήπειρο διεξαγωγής της μελέτης και οπτικοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας διαφορετικό χρώμα ανάλογα με το εύρος στο οποίο ανήκουν.



Για τα αποτελέσματα τα οποία λήφθηκαν και παρουσιάστηκαν πιο πάνω, πραγματοποιήθηκε η δοκιμή  $\chi^2$  έτσι ώστε να διαπιστωθεί εάν οι διαφορές οι οποίες παρατηρούμε μεταξύ των ομαδοποιήσεων είναι στατιστικά σημαντικές. Όπως φαίνεται και στους πίνακες που ακολουθούν και παρουσιάζονται τα κύρια στοιχεία της δοκιμής αυτής, οι παράγοντες που επιλέξαμε επηρεάζουν τον επιπολασμό τόσο των MRSA όσο και των MRSP στελεχών.

**Πίνακας 6.5.** Αποτελέσματα της δοκιμής  $\chi^2$  για τους τρεις παράγοντες με βάση τους οποίους γίνανε οι ομαδοποιήσεις για τα στελέχη MRSA. Παρουσιάζονται οι τιμές του  $\chi^2$ , οι βαθμοί ελευθερίας (df) αλλά και η τιμή σημαντικότητας (p).

Παράγοντας ομαδοποίησης	$\chi^2$	df	p	Συμπέρασμα
Είδος ζώου	21,02	2	2,72E-05	Στατιστικά σημαντική
Κατάσταση υγείας	23,23	1	1,44E-06	Στατιστικά σημαντική
Περιοχή μελέτης	221,35	4	9,59E-47	Στατιστικά σημαντική

**Πίνακας 6.6.** Αποτελέσματα της δοκιμής  $\chi^2$  για τους τρεις παράγοντες με βάση τους οποίους γίνανε οι ομαδοποιήσεις για τα στελέχη MRSP. Παρουσιάζονται οι τιμές του  $\chi^2$ , οι βαθμοί ελευθερίας (df) αλλά και η τιμή σημαντικότητας (p).

Παράγοντας ομαδοποίησης	$\chi^2$	df	p	Συμπέρασμα
Είδος ζώου	50,14	1	1,43E-12	Στατιστικά σημαντική
Κατάσταση υγείας	68,13	1	1,52E-16	Στατιστικά σημαντική
Περιοχή μελέτης	233,72	3	2,17E-50	Στατιστικά σημαντική

## Κεφάλαιο 7: Συζήτηση

### 7.1. Επιπολασμός MRSA και MRSP σε ζώα συντροφιάς και παράγοντες που τον επηρεάζουν

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση είχε ως σκοπό την μελέτη της παρουσίας των στελεχών MRSA και MRSP σε ζώα συντροφιάς, καθώς και να διερευνηθεί ο ρόλος βασικών παραγόντων (είδος ζώου, κατάσταση υγείας και γεωγραφική κατανομή) στην κατανομή, την εμφάνιση και τη μετάδοση των εν λόγω στελεχών αποτελώντας κρίσιμο παράγοντα για την ανάπτυξη κατάλληλων στρατηγικών αντιμετώπισής τους.

Τα αποτελέσματα του συγκεντρωτικού επιπολασμού των MRSA και MRSP στα ζώα συντροφιάς ήταν παρόμοια, με τις τιμές που υπολογίστηκαν να είναι 4,76% (95% ΔΕ: 4,43 – 5,09) και 4,68% (95% ΔΕ: 4,17 – 5,19) αντίστοιχα. Πρέπει ωστόσο να επισημάνουμε ότι ενώ οι τιμές αυτές είναι αρκετά κοντινές, οι διαφορές που παρατηρούνται σε επιμέρους ομάδες είναι σημαντικές και για αυτό το λόγο κρίνεται αναγκαίο να γίνει μία σε μεγαλύτερο βάθος ανάλυσή τους.

Όσον αφορά τον επιπολασμό των MRSA στελεχών αξίζει να αναφερθεί ότι στην περίπτωση των σκύλων ο παρατηρούμενος επιπολασμός ήταν 4,27% (95% ΔΕ: 3,89 – 4,65), εντός του εύρους που αναφέρεται από τους Rynhoud et al. (2021) σε αντίθεση με την αντίστοιχη τιμή που υπολογίστηκε για τις γάτες, 5,69% (95% ΔΕ: 4,95 – 6,43) και η οποία είναι υψηλότερη από την ανώτερη τιμή που αναφέρεται από τους ίδιους συγγραφείς (4%). Η αυξημένη αυτή τιμή οφείλεται πιθανώς στον αυξημένο αριθμό ασθενών γατών οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν από τις έρευνες που επιλέχθηκαν για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση και οι οποίες εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερη παρουσία στελεχών MRSA (6,22%) σε σχέση με το μέσο όρο που υπολογίστηκε για τις υγιείς γάτες (3,78%). Επίσης η χρήση μίας ποικιλίας περιοχών δειγματοληψιών από τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι φυσιολογικό να οδηγήσει σε αυξημένο αριθμό θετικών περιστατικών σε αντίθεση με μελέτες που χρησιμοποιούν μεμονωμένες και πιο περιορισμένες σε αριθμό περιοχές δειγματοληψίας (Afshar et al., 2023).

Στην περίπτωση του επιπολασμού των MRSP στελεχών τα αποτελέσματα συμφωνούν πλήρως με την πιο σύγχρονη βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα, ο παρατηρούμενος επιπολασμός στους σκύλους ήταν 5,78% (95% ΔΕ: 5,13 – 6,44) εντός του εύρους 3 – 34% που αναφέρεται στις περισσότερες σύγχρονες μελέτες (Rynhoud et al., 2021). Επίσης παρατηρείται ότι σε συμφωνία με τη σύγχρονη βιβλιογραφία (Lynch & Helbig, 2021), ο επιπολασμός στους ασθενείς σκύλους στην παρούσα ανασκόπηση ήταν υπερδιπλάσιος (9,79%) από τον αντίστοιχο στους υγιείς σκύλους (3,94%). Στις γάτες, ο παρατηρούμενος επιπολασμός (1,64%) είναι αρκετά χαμηλότερος από τον αντίστοιχο των σκύλων και σε πλήρη ταύτιση με τη σχετική βιβλιογραφία εντός του εύρους 0 – 4% που αναφέρεται στις περισσότερες μελέτες (Rana et al., 2024).

Σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν επίσης και μεταξύ των διαφορετικών Ηπείρων σε σχέση με την παρουσία τόσο των MRSA όσο και των MRSP στελεχών. Τα στελέχη MRSA εμφανίζουν τον μικρότερο επιπολασμό στην Ωκεανία με τιμή 0,55% (95% ΔΕ: 0,24 – 0,86) η οποία είναι σύμφωνη με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία που αναφέρει επίσης χαμηλές τιμές που δεν ξεπερνούν το 2,6% (Karkaba et al., 2017; Ma et al., 2020). Η Ωκεανία εμφανίζει τις χαμηλότερες τιμές επιπολασμού γεγονός που εξηγείται από τη γεωγραφική της απομόνωση αλλά και τις αρκετά αυστηρές ρυθμίσεις για την ορθή χρήση αντιβιοτικών. Για την Ευρώπη και την Αμερική αναφέρθηκαν ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης MRSA, 3,83% (95% ΔΕ: 3,41 – 4,25) και 5,33% (95% ΔΕ: 3,64 – 7,01) αντίστοιχα, τα οποία βρίσκονται εντός των ορίων 1 – 4% (Loeffler et al., 2011; Walther et al., 2017) και 0 – 6% (Morris et al., 2006; Weese & Van Duijkeren, 2010) αντίστοιχα, που αναφέρονται σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε αυτές τις Ηπείρους. Τέλος, οι υψηλότερες τιμές εμφανίζονται στην Ασία και την Αφρική (7,61% (95% ΔΕ: 6,75 – 8,47%) και 9,54% (95% ΔΕ: 7,81 – 11,27) αντίστοιχα) και είναι σύμφωνες με τιμές που έχουν αναφερθεί από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στις περιοχές αυτές. Ενδεικτικά τιμές μεταξύ 3 – 9% έχουν αναφερθεί για την Αφρική (Abdel Moein et al., 2012; Elnageh et al., 2020) με τις αντίστοιχες τιμές για την Ασία να ποικίλουν σημαντικά από 8 – 20% (Aklilu et al., 2010; Decline et al., 2020). Οι ιδιαίτερα αυξημένες τιμές στις δύο αυτές Ηπείρους συχνά αποδίδονται στα λιγότερα αναπτυγμένα μέτρα αποστείρωσης ειδικά στα κτηνιατρεία αλλά και στην λιγότερο ελεγχόμενη χρήση αντιβιοτικών που οδηγούν στην ευκολότερη ανάπτυξη και μετάδοση ανθεκτικών βακτηρίων.

Ελαφρώς διαφορετική εικόνα παρατηρείται στον επιπολασμό των MRSP στελεγχών. Η Ευρώπη και η Ωκεανία εμφάνισαν τα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης (2,45% (95% ΔΕ: 1,91 – 2,99%) και 4,85% (95% ΔΕ: 3,85 – 5,84) αντίστοιχα) πολύ κοντά στην τιμή του 2% (Gómez-Sanz et al., 2011; Kjellman et al., 2015) και 4% (Bean & Wigmore, 2016; Rynhoud et al., 2021) που κυμαίνονται οι μέσες τιμές που προκύπτουν από σύγχρονες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε αυτές τις περιοχές. Η Αμερική και η Ασία εμφανίζουν υψηλότερες τιμές επιπολασμού, 8,83% (95% ΔΕ: 5,86 – 11,8%) και 8,66% (95% ΔΕ: 7,16 – 10,17%) αντίστοιχα. Οι τιμές αυτές συνάδουν με την βιβλιογραφία που εμφανίζει διακυμάνσεις 3 – 8% (Gingrich et al., 2011; Weese & Van Duijkeren, 2010) και 6 – 9% (Feng et al., 2012; Rana et al., 2022) αντίστοιχα. Οι αυξημένες τιμές στις δύο αυτές Ηπείρους έχουν αποδοθεί κυρίως στην πιο ελαστική χρήση αντιβιοτικών στον κτηνιατρικό τομέα ειδικά σε σύγκριση με την Ευρώπη και την Ωκεανία καθώς και στον υψηλότερο αριθμό κατοικίδιων ζώων ανά νοικοκυριό αλλά και επισκέψεών τους σε κτηνιατρεία, ειδικά στη Βόρεια Αμερική, που διευκολύνουν αισθητά την μετάδοση.

Τέλος, η χρήση του εργαλείου του  $\chi^2$  οδήγησε στην επιβεβαίωση της σημασίας των μελετηθέντων παραγόντων (είδος ζώου, κατάσταση υγείας και περιοχή δειγματοληψίας) όπως τονίζεται και από πολλές από τις προαναφερθείσες μελέτες. Η τιμή σημαντικότητας (p) ήταν πολύ μικρότερη από 0,05 για όλους τους παράγοντες και στα δύο ανθεκτικά βακτήρια υποδηλώνοντας την πολύ μεγάλη επίδραση που έχουν στον παρατηρούμενο επιπολασμό τους.

## **7.2. Ισχυρά σημεία και περιορισμοί**

Η παρούσα μελέτη όπως και κάθε συστηματική ανασκόπηση εμφανίζει τόσο δυνατά σημεία όσο και κάποιους μεθοδολογικούς περιορισμούς που πολλές φορές προκύπτουν από την ίδια τη φύση του υπό μελέτη ερωτήματος.

Η χρήση αυστηρών κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού μελετών για τη χρήση τους στην παρούσα εργασία, οδηγεί στην αύξηση της ομοιογένειας των μελετών αυτών καθώς και στη χρήση της πλέον σύγχρονης και ενημερωμένης βιβλιογραφίας. Επιπρόσθετα η χρήση του εργαλείου Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) οδήγησε στην απομάκρυνση αποτελεσμάτων που θα μπορούσαν να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα της έρευνάς μας

λόγω ύπαρξης συστηματικών σφαλμάτων στις επιλεγμένες εργασίες. Αξίζει επίσης να επισημανθεί ότι όλες οι εργασίες οι οποίες εν τέλει συμπεριλήφθηκαν, είχαν πολύ καλά αποτελέσματα σύμφωνα με το εργαλείο MMAT υποδηλώνοντας τη χρήση ορθής μεθοδολογίας και αυξάνοντας την αξιοπιστία των παραχθέντων αποτελεσμάτων. Επίσης η εξαγωγή πλήθους δεδομένων από τις επιλεγμένες εργασίες και κύριως όσον αφορά τους παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στον επιπολασμό των υπό μελέτη βακτηρίων, βοήθησε σημαντικά στην ορθότερη ομαδοποίησή τους και την πιο στοχευμένη και αρτιότερη ανάλυση των αποτελεσμάτων τους. Τέλος η χρήση αξιόπιστων και διαδεδωμένων στατιστικών εργαλείων συνεπικουρούμενα από τη δοκιμή  $\chi^2$  οδήγησε στον ορθότερο συνδυασμό των δεδομένων και στην πληρέστερη αξιολόγησή τους.

Ωστόσο δεν θα μπορούσαμε να εξαλείψουμε πλήρως τους περιορισμούς που ανακύπτουν στην συγκεκριμένη εργασία. Η μελέτη του επιπολασμού των MRSA και MRSP στελεχών στα ζώα συντροφιάς παγκοσμίως δημιουργεί εξ αρχής κάποιους σημαντικούς περιορισμούς που προσπαθήσαμε όπως αναφέραμε να αντιμετωπίσουμε χωρίς ωστόσο αυτό να καθίσταται πάντα δυνατό. Αρχικά ενώ η χρήση τριών διαφορετικών μηχανών αναζήτησης και η τελική επιλογή 68 μελετών είναι μεγαλύτερη από αρκετές άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις, παραμένει μικρός σχετικά αριθμός ειδικά αν αναλογιστούμε το μέγεθος του πληθυσμού των ζώων συντροφιάς παγκοσμίως. Επίσης η έντονη επιρροή του επιπολασμού από γεωγραφικούς ή υγειονομικούς παράγοντες όπως τονίζεται επανειλημμένα στη βιβλιογραφία αλλά υποστηρίζεται και από την παρούσα εργασία δυσχεραίνει το έργο μας. Η αυξημένη έρευνα που πραγματοποιείται κυρίως στην Ευρώπη, την Ωκεανία και τη Βόρεια Αμερική οδηγεί στην παραγωγή και δημοσίευση σημαντικά περισσότερων ερευνών σε σχέση με την Ασία και την Αφρική, οδηγώντας στο σχηματισμό μίας αλλοιωμένης εικόνας σε παγκόσμιο επίπεδο. Είναι χαρακτηριστικό ότι στην παρούσα εργασία δεν συμπεριλήφθηκε ούτε μία εργασία από Αφρικανική χώρα που να ασχολείται με τον επιπολασμό των MRSP στελεχών σε ζώα συντροφιάς. Επιπρόσθετα, διαφορές παρατηρούνται ακόμα και εντός της ίδιας Ηπείρου με συγκεκριμένες χώρες να παράγουν σημαντικό αριθμό ερευνών και άλλες να μην εκπροσωπούνται καθόλου, περαιτέρω αυξάνοντας την μεροληψία των παρεχόμενων αποτελεσμάτων. Επίσης, η χρήση ερευνών από όλο τον κόσμο παρά τα αυστηρά κριτήρια ένταξης και τα εργαλεία αξιολόγησης που χρησιμοποιήσαμε, δεν μπορεί να μην εμπεριέχει την ύπαρξη ετερογένειας στη μεθοδολογία των ερευνών αυτών (π.χ. διαφορετικές τεχνικές ανίχνευσης, διαφορετικές μέθοδοι δειγματοληψίας, διαφορετική σύνθεση πληθυσμού



δείγματος) δημιουργώντας προβλήματα στην ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων. Τέλος, οι μεγάλες αυτές διαφορές οδηγούν αναπόφευκτα και σε μεγάλες διακυμάνσεις στα αποτελέσματα των μελετών (π.χ. διαφορές στους επιπολασμούς) δυσκολεύοντας την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων.

### **7.3. Συνεισφορά των αποτελεσμάτων στη Δημόσια Υγεία**

Όπως έχει ήδη τονιστεί από την εισαγωγή κιόλας της παρούσας εργασίας τα MRSA και MRSP στελέχη κρίνονται ιδιαίτερος σημαντικά για την Δημόσια Υγεία καθώς συνδέονται άρρηκτα με δύο από τα μεγαλύτερα προβλήματα που καλείται να αντιμετωπίσει τα επόμενα χρόνια, την αντίσταση στα αντιβιοτικά και τις ζωοανθρωπονόσους. Με τα ζώα συντροφιάς να αυξάνονται συνεχώς σε αριθμό και ταυτόχρονα η σχέση με τους ιδιοκτήτες τους να γίνεται όλο και στενότερη, η σημασία τους στην μεταφορά των βακτηρίων αυτών γίνεται πολύ μεγάλη. Η παρούσα εργασία, με τη χρήση της πλέον σύγχρονης βιβλιογραφίας προσφέρει σημαντικά στοιχεία για τον επιπολασμό των MRSA και MRSP σε ζώα συντροφιάς ενώ παράλληλα ερευνάται η επίδραση σημαντικών παραγόντων που την επηρεάζουν. Με αυτό τον τρόπο εκτός από τη γενική εικόνα για τη σημασία των ζώων συντροφιάς ως δεξαμενή των υπό μελέτη βακτηρίων, παρέχονται και σημαντικές πληροφορίες για τις παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ χωρών και ειδών. Γνωρίζοντας τις διαφορές αυτές μπορούν να εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα για την επιρροή που ασκούν διαφορετικοί παράγοντες, οδηγώντας και στην ανάπτυξη συγκεκριμένων μέτρων αντιμετώπισης. Επομένως η παρούσα εργασία αποτελεί μία πηγή πληροφοριών που μπορούν να αξιοποιηθούν τόσο για την απόκτηση μίας καθαρής εικόνας του επιπολασμού των σημαντικών αυτών βακτηρίων στα ζώα συντροφιάς όσο και για την εξαγωγή συμπερασμάτων για τους παράγοντες που τον επηρεάζουν και επομένως μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη κατάλληλων μέτρων για τον περιορισμό τους.

## **Κεφάλαιο 8: Συμπεράσματα - Προτάσεις**

### **8.1. Συμπεράσματα**

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει παρόμοια ποσοστά επιπολασμού για τα στελέχη MRSA και MRSP στα ζώα συντροφιάς παγκοσμίως. Ωστόσο οι τιμές αυτές διαφοροποιούνται έντονα μεταξύ υγιών και ασθενών ζώων, διαφορετικών ειδών και διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών. Οι υψηλότερες τιμές εμφανίζονται σε ασθενή ζώα και κυρίως σε χώρες της Ασίας και της Αφρικής όπου η μαζικότερη χρήση αντιβιοτικών και τα ελλιπέστερα μέτρα προστασίας διευκολύνουν την εξάπλωση των βακτηρίων αυτών. Τα στελέχη MRSA εμφανίζονται σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας συχνότερα στα άλογα και τις γάτες, με την εικόνα αυτή να ανατρέπεται στην περίπτωση των στελεχών MRSP όπου η παρουσία τους στους σκύλους είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των γατών. Παρά τις διαφορές αυτές, ο επιπολασμός και για τα δύο βακτήρια ήταν αξιοσημείωτος σε όλα τα είδη ζώων συντροφιάς και τις περιοχές που μελετήθηκαν τονίζοντας την ανάγκη ανάπτυξης μέτρων παρακολούθησης και περιορισμού της εξάπλωσής τους ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος που αποτελούν για τη Δημόσια Υγεία. Αξίζει να σημειωθεί η σημασία που μπορεί να διαδραματίσει για τη χώρα μας η χρήση του Εθνικού Μητρώου Ζώων Συντροφιάς, ενός εργαλείου που καταγράφει πληροφορίες για τα κατοικίδια ζώα, όπως τον ιδιοκτήτη τους, τον αριθμό μικροτσιπ, και το ιατρικό ιστορικό τους. Μέσω αυτού του μητρώου, μπορεί να γίνεται ταχύτατη και ολοκληρωμένη παρακολούθηση της εμφάνισης και της εξάπλωσης μικροοργανισμών όπως είναι τα MRSA και MRSP που απασχόλησαν την παρούσα εργασία. Επιπροσθέτως, η άμεση και γρήγορη πρόσβαση σε πληροφορίες τόσο για το ίδιο το ζώο (ηλικία, φύλο, περιοχή φιλοξενίας) όσο και για το ιατρικό του ιστορικό (κατάσταση υγείας, χρήση αντιβιοτικών, συμπτωματολογία) μπορεί να βοηθήσει σημαντικά τη μελέτη για τον πιθανό συσχετισμό μεταξύ των παραγόντων αυτών και της εμφάνισης των υπό μελέτη βακτηρίων.

### **8.2. Προτάσεις για μελλοντικές μελέτες**

Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να επικεντρωθούν στη μελέτη του επιπολασμού των MRSA και MRSP σε συγκεκριμένα είδη ζώων συντροφιάς ή περιοχές έτσι ώστε να μειωθεί η διακύμανση των δεδομένων και να οδηγηθούν σε πιο αξιόπιστα και ακριβή

αποτελέσματα. Εναλλακτικά, για την εξαγωγή πιο αντιπροσωπευτικών αποτελεσμάτων σε παγκόσμιο επίπεδο, κρίνεται απαραίτητη η χρήση περισσότερων βάσεων δεδομένων, μελετών και επομένως συνολικού μεγέθους δείγματος. Επίσης, ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα παρουσίαζε μία συνδυαστική μελέτη που θα ερευνούσε τον επιπολασμό τόσο σε ζώα συντροφιάς όσο και στους ιδιοκτήτες τους ώστε να μπορέσει να υπάρξει μία πιο ολοκληρωμένη εικόνα για τη δυνατότητα μετάδοσής τους. Τέλος, η εξαγωγή και η καταγραφή επιπρόσθετων δεδομένων από τις χρησιμοποιηθείσες μελέτες (π.χ. ηλικία ή φύλλο ζώου, αριθμός επισκέψεων στο κτηνιατρείο, προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών) θα μπορούσαν να δώσουν επιπλέον πληροφορίες για τις αιτίες των παρατηρούμενων διαφορών και μοτίβων στον επιπολασμό των MRSA και MRSP στελεχών.

## Βιβλιογραφικές αναφορές

Abdel Moein, K. A., El Hariri, M., & Samir, A. (2012). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen of pets in Egypt with a public health burden. *Transboundary and emerging diseases*, 59(4), 331-335.

Abdullahi, I. N., Zarazaga, M., Campaña Burguet, A., Eguizábal, P., Lozano, C., & Torres, C. (2022). Nasal *Staphylococcus aureus* and *S. pseudintermedius* carriage in healthy dogs and cats: a systematic review of their antibiotic resistance, virulence and genetic lineages of zoonotic relevance. *Journal of applied microbiology*, 133(6), 3368-3390.

Afshar, M. F., Zakaria, Z., Cheng, C. H., & Ahmad, N. I. (2023). Prevalence and multidrug-resistant profile of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in dogs, cats, and pet owners in Malaysia. *Veterinary world*, 16(3), 536.

Ahmed, S., Dávila, J. D., Allen, A., Haklay, M., Tacoli, C., & Fèvre, E. M. (2019). Does urbanization make emergence of zoonosis more likely? Evidence, myths and gaps. *Environment and urbanization*, 31(2), 443-460.

Aklilu, E., Zunita, Z., Hassan, L., & Chen, H. C. (2010). Phenotypic and genotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from dogs and cats at University Veterinary Hospital, Universiti Putra Malaysia.

Ali, T., Ali, I., Khan, N. A., Han, B., & Gao, J. (2018). The growing genetic and functional diversity of extended spectrum beta-lactamases. *BioMed research international*.

Alrabiah, K., Al Alola, S., Al Banyan, E., Al Shaalan, M., & Al Johani, S. (2016). Characteristics and risk factors of hospital acquired–methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) infection of pediatric patients in a tertiary care hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *International journal of pediatrics and adolescent medicine*, 3(2), 71-77.

American Veterinary Medical Association (AVMA) (2022) 2022 AVMA Pet Ownership and Demographics Sourcebook. American Veterinary Medical Association, *Veterinary Economics Division*.

Asleh, M., Feinstein, Y., Lazar, I., Rokney, A., Baum, M., Sagi, O., ... & Danino, D. (2022). Severe pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in an oncology patient: case report and literature review. *Microbial drug resistance*, 28(2), 222-228.

Baede, V. O., Broens, E. M., Spaninks, M. P., Timmerman, A. J., Graveland, H., Wagenaar, J. A., ... & Hordijk, J. (2017). Raw pet food as a risk factor for shedding of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in household cats. *PLoS One*, 12(11).

Balachandran, M., Bemis, D. A., & Kania, S. A. (2018). Expression and function of protein A in *Staphylococcus pseudintermedius*. *Virulence*, 9(1), 390-401.

Ballhausen, B., Jung, P., Kriegeskorte, A., Makgotlho, P. E., Ruffing, U., von Müller, L., ... & Bischoff, M. (2014). LA-MRSA CC398 differ from classical community acquired-MRSA and hospital acquired-MRSA lineages: functional analysis of infection and colonization processes. *International Journal of Medical Microbiology*, 304(7), 777-786.

Bartels, M. D., Petersen, A., Worning, P., Nielsen, J. B., Larner-Svensson, H., Johansen, H. K., ... & Westh, H. (2014). Comparing whole-genome sequencing with Sanger sequencing for spa typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology*, 52(12), 4305-4308.

Bartlett, H., Holmes, M. A., Petrovan, S. O., Williams, D. R., Wood, J. L., & Balmford, A. (2022). Understanding the relative risks of zoonosis emergence under contrasting approaches to meeting livestock product demand. *Royal Society Open Science*, 9(6), 211573.

- Bean, D. C., & Wigmore, S. M. (2016). Carriage rate and antibiotic susceptibility of coagulase positive staphylococci isolated from healthy dogs in Victoria, Australia. *Australian veterinary journal*, 94(12), 456-460.
- Beça, N., Bessa, L. J., Mendes, Â., Santos, J., Leite-Martins, L., Matos, A. J., & da Costa, P. M. (2015). Coagulase-positive Staphylococcus: prevalence and antimicrobial resistance. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 51(6), 365-371.
- Becker, K., Heilmann, C., & Peters, G. (2014). Coagulase-negative staphylococci. *Clinical microbiology reviews*, 27(4), 870-926.
- Bernier-Lachance, J., Arsenault, J., Usongo, V., Parent, É., Labrie, J., Jacques, M., ... & Archambault, M. (2020). Prevalence and characteristics of livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (LA-MRSA) isolated from chicken meat in the province of Quebec, Canada. *PLoS One*, 15(1), e0227183.
- Bhat, A. H. (2021). Bacterial zoonoses transmitted by household pets and as reservoirs of antimicrobial resistant bacteria. *Microbial Pathogenesis*, 155, 104891.
- Bierowiec, K., Miszczak, M., Korzeniowska-Kowal, A., Wzorek, A., Płókarz, D., & Gamian, A. (2021). Epidemiology of Staphylococcus pseudintermedius in cats in Poland. *Scientific reports*, 11(1), 18898.
- Blondeau, L. D., Rubin, J. E., Deneer, H., Kanthan, R., Sanche, S., Beshard, N., ... & Blondeau, J. M. (2020). Bacteremia with Staphylococcus pseudintermedius in a 4 month old pediatric oncology patient. *Journal of Chemotherapy*, 32(5), 260-262.
- Börjesson, S., Gómez-Sanz, E., Ekström, K., Torres, C., & Grönlund, U. (2015). Staphylococcus pseudintermedius can be misdiagnosed as Staphylococcus aureus in humans with dog bite wounds. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34, 839-844.

Bryan, J., Frank, L. A., Rohrbach, B. W., Burgette, L. J., Cain, C. L., & Bemis, D. A. (2012). Treatment outcome of dogs with methicillin resistant and methicillin susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* pyoderma. *Veterinary dermatology*, 23(4), 361-e65.

Bugden, D. L. (2013). Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from dogs with otitis externa in Australia. *Australian veterinary journal*, 91(1-2), 43-46.

Bukowski, M., Władyka, B., Dubin, A., & Dubin, G. (2018). The Staphylococcal Exfoliative Toxins. In *Pet-To-Man Travelling Staphylococci* (pp. 127-133). Academic Press.

Butterworth, A., Reeves, N. A., Harbour, D., Werrett, G., & Kestin, S. C. (2001). Molecular typing of strains of *Staphylococcus aureus* isolated from bone and joint lesions in lame broilers by random amplification of polymorphic DNA. *Poultry science*, 80(9), 1339-1343.

Carroll, K. C., Burnham, C. A. D., & Westblade, L. F. (2021). From canines to humans: Clinical importance of *Staphylococcus pseudintermedius*. *PLoS pathogens*, 17(12), e1009961.

Cascio, A., Bosilkovski, M., Rodriguez-Morales, A. J., & Pappas, G. (2011). The socioecology of zoonotic infections. *Clinical microbiology and infection*, 17(3), 336-342.

Cebrián, G., Sagarzazu, N., Pagán, R., Condón, S., & Mañas, P. (2007). Heat and pulsed electric field resistance of pigmented and non-pigmented enterotoxigenic strains of *Staphylococcus aureus* in exponential and stationary phase of growth. *International journal of food microbiology*, 118(3), 304-311.

Chambers, H. F., & DeLeo, F. R. (2009). Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9), 629-641.

Chanchaithong, P., Perreten, V., Schwendener, S., Tribuddharat, C., Chongthaleong, A., Niyomtham, W., & Prapasarakul, N. (2014). Strain typing and antimicrobial susceptibility of methicillin resistant coagulase positive staphylococcal species in dogs and people associated with dogs in Thailand. *Journal of applied microbiology*, 117(2), 572-586.

Chomel, B. B. (2014). Zoonoses. *Reference Module in Biomedical Sciences*.

Clerc, O., Prod'homme, G., Greub, G., Zanetti, G., & Senn, L. (2011). Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 66(5), 1168-1173.

Congdon, S. T., Guaglione, J. A., Ricketts, O. M., Murphy, K. V., Anderson, M. G., Trowbridge, D. A., ... & Silver, A. C. (2023). Prevalence and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* associated with a college-aged cohort: Life-style factors that contribute to nasal carriage. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1195758.

Costa, S. S., Ribeiro, R., Serrano, M., Oliveira, K., Ferreira, C., Leal, M., ... & Couto, I. (2022). *Staphylococcus aureus* causing skin and soft tissue infections in companion animals: Antimicrobial resistance profiles and clonal lineages. *Antibiotics*, 11(5), 599.

Crespo-Piazuelo, D., & Lawlor, P. G. (2021). Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) prevalence in humans in close contact with animals and measures to reduce on-farm colonisation. *Irish veterinary journal*, 74, 1-12.

Cuny, C., Layer-Nicolaou, F., Weber, R., Köck, R., & Witte, W. (2022). Colonization of dogs and their owners with *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in households, veterinary practices, and healthcare facilities. *Microorganisms*, 10(4), 677.

Dadgostar, P. (2019). Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infection and drug resistance*, 3903-3910.

Dafale, N. A., Srivastava, S., & Purohit, H. J. (2020). Zoonosis: an emerging link to antibiotic resistance under “one health approach”. *Indian journal of microbiology*, 60, 139-152.



Dancer, S. J. (2008). Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *The Lancet infectious diseases*, 8(2), 101-113.

Decline, V., Effendi, M. H., Rahmaniar, R. P., Yanestria, S. M., & Harijani, N. (2020). Profile of antibiotic-resistant and presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from nasal swab of dogs from several animal clinics in Surabaya, Indonesia. *International Journal of One Health*, 6(1), 90-94.

Devriese, L. A., Vancanneyt, M., Baele, M., Vaneechoutte, M., De Graef, E., Snauwaert, C., ... & Haesebrouck, F. (2005). *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 55(4), 1569-1573.

Dong, X., & Soong, L. (2021). Emerging and re-emerging zoonoses are major and global challenges for public health. *Zoonoses*, 1(1).

EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare), Nielsen SS, Bicout DJ, Calistri P, Canali E, Drewe JA, Garin-Bastuji B, Gonzales Rojas JL, Gortázar C, Herskin M, Michel V, Miranda Chueca MÁ, Padalino B, Pasquali P, Roberts HC, Spoolder H, Ståhl K, Velarde A, Viltrop A, Winckler C, Baldinelli F, Broglia A, Kohnle L and Alvarez J, (2022). Scientific Opinion on the assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): antimicrobial-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in dogs and cats. *EFSA Journal* 2022; 20(2):7080, 71 pp.

Elnageh, H. R., Hiblu, M. A., Abbassi, M. S., Abouzeed, Y. M., & Ahmed, M. O. (2020). Prevalence and antimicrobial resistance of *Staphylococcus* species isolated from cats and dogs. *Open Veterinary Journal*, 10(4), 452-456.

Essigmann, H. T., Hanis, C. L., DeSantis, S. M., Perkison, W. B., Aguilar, D. A., Jun, G., ... & Brown, E. L. (2022). Worsening glycemia increases the odds of intermittent but not persistent *Staphylococcus aureus* nasal carriage in two cohorts of Mexican American adults. *Microbiology Spectrum*, 10(3), e00009-22.

European Centre for Disease Prevention and Control. (2019). Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. ECDC Annual Epidemiological Report for 2017.

Feßler, A. T., Schuenemann, R., Kadlec, K., Hensel, V., Brombach, J., Murugaiyan, J., ... & Schwarz, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) among employees and in the environment of a small animal hospital. *Veterinary Microbiology*, 221, 153-158.

FEDIAF (European Pet Food Industry). <https://www.fediaf.org>

Ference, E. H., Danielian, A., Kim, H. W., Yoo, F., Kuan, E. C., & Suh, J. D. (2019). Zoonotic *Staphylococcus pseudintermedius* sinonasal infections: risk factors and resistance patterns. *International forum of allergy & rhinology*, 9(7), 724-729.

Feng, Y., Tian, W., Lin, D., Luo, Q., Zhou, Y., Yang, T., ... & Liu, J. H. (2012). Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in pets from South China. *Veterinary Microbiology*, 160(3-4), 517-524.

Fowler, V. G., Miro, J. M., Hoen, B., Cabell, C. H., Abrutyn, E., Rubinstein, E., ... & ICE Investigators, F. T. (2005). *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *Jama*, 293(24), 3012-3021.

Ghuysen, J. M. (1994). Molecular structures of penicillin-binding proteins and  $\beta$ -lactamases. *Trends in microbiology*, 2(10), 372-380.

Gilbert, W., Thomas, L. F., Coyne, L., & Rushton, J. (2021). Mitigating the risks posed by intensification in livestock production: the examples of antimicrobial resistance and zoonoses. *Animal*, 15(2), 100123.

Gingrich, E. N., Kurt, T., Hyatt, D. R., Lappin, M. R., & Ruch-Gallie, R. (2011). Prevalence of methicillin-resistant staphylococci in northern Colorado shelter animals. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23(5), 947-950.

Goerge, T., Lorenz, M. B., van Alen, S., Hübner, N. O., Becker, K., & Köck, R. (2017). MRSA colonization and infection among persons with occupational livestock exposure in Europe: prevalence, preventive options and evidence. *Veterinary microbiology*, 200, 6-12.

Gómez-Sanz, E., Torres, C., Lozano, C., Sáenz, Y., & Zarazaga, M. (2011). Detection and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in healthy dogs in La Rioja, Spain. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 34(5), 447-453.

Gortel, K., Campbell, K. L., Kakoma, I., Whittem, T., Schaeffer, D. J., & Weisiger, R. M. (1999). Methicillin resistance among staphylococci isolated from dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 60(12), 1526-1530.

Graveland, H., Duim, B., Van Duijkeren, E., Heederik, D., & Wagenaar, J. A. (2011). Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. *International Journal of Medical Microbiology*, 301(8), 630-634.

Grönthal, T., Eklund, M., Thomson, K., Piiparinen, H., Sironen, T., & Rantala, M. (2017). Antimicrobial resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* and the molecular epidemiology of methicillin-resistant *S. pseudintermedius* in small animals in Finland. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(4), 1021-1030.

Haag, A. F., Fitzgerald, J. R., & Penadés, J. R. (2019). *Staphylococcus aureus* in Animals. *Microbiology spectrum*, 7(3), 10-1128.

Hajek, V. (1976). *Staphylococcus intermedius*, a new species isolated from animals. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 26(4), 401-408.

Halsby, K. D., Walsh, A. L., Campbell, C., Hewitt, K., & Morgan, D. (2014). Healthy animals, healthy people: zoonosis risk from animal contact in pet shops, a systematic review of the literature. *PLoS One*, 9(2), e89309.

Hashemizadeh, Z., Hadi, N., Mohebi, S., Kalantar-Neyestanaki, D., & Bazargani, A. (2019). Characterization of SCCmec, spa types and Multi Drug Resistant of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates among inpatients and outpatients in a referral hospital in Shiraz, Iran. *BMC research notes*, *12*, 1-6.

Hemeg, H. A. (2021). Determination of phylogenetic relationships among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* recovered from infected humans and companion animals. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *28*(4), 2098-2101.

Henderson, A., & Nimmo, G. R. (2018). Control of healthcare-and community-associated MRSA: recent progress and persisting challenges. *British Medical Bulletin*, *125*(1), 25-41.

Holmstrom, T., David, L. A., da Motta, C. C., dos Santos, T. H., da Silva Coelho, I., de Oliveira Coelho, S. D. M., ... & de Souza, M. M. S. (2020). Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: An underestimated risk at pet clinic. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, *42*(1), e107420-e107420.

Hong, Q. N., Fàbregues, S., Bartlett, G., Boardman, F., Cargo, M., Dagenais, P., ... & Pluye, P. (2018). The Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) version 2018 for information professionals and researchers. *Education for information*, *34*(4), 285-291.

Inoue, S., Moriyama, T., Horinouchi, Y., Tachibana, T., Okada, F., Maruo, K., & Yoshiya, S. (2013). Comparison of clinical features and outcomes of *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. *Springerplus*, *2*, 1-7.

Iverson, S. A., Brazil, A. M., Ferguson, J. M., Nelson, K., Lautenbach, E., Rankin, S. C., ... & Davis, M. F. (2015). Anatomical patterns of colonization of pets with staphylococcal species in homes of people with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin or soft tissue infection (SSTI). *Veterinary microbiology*, *176*(1-2), 202-208.

Javid, F., Taku, A., Bhat, M. A., Badroo, G. A., Mudasir, M., & Sofi, T. A. (2018). Molecular typing of *Staphylococcus aureus* based on coagulase gene. *Veterinary world*, *11*(4), 423.

Johnson, C. K., Hitchens, P. L., Pandit, P. S., Rushmore, J., Evans, T. S., Young, C. C., & Doyle, M. M. (2020). Global shifts in mammalian population trends reveal key predictors of virus spillover risk. *Proceedings of the Royal Society B*, *287*(1924), 20192736.

Karkaba, A., Benschop, J., Hill, K. E., & Grinberg, A. (2017). Characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates from animals in New Zealand, 2012–2013, and subclinical colonisation in dogs and cats in Auckland. *New Zealand Veterinary Journal*, *65*(2), 78-83.

Khasapane, N. G., Nkhebenyane, J., Mnisi, Z., Kwenda, S., & Thekiso, O. (2024). Comprehensive whole genome analysis of *Staphylococcus aureus* isolates from dairy cows with subclinical mastitis. *Frontiers in Microbiology*, *15*, 1376620.

Kjellman, E. E., Slettemeås, J. S., Small, H., & Sunde, M. (2015). Methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from healthy dogs in Norway—occurrence, genotypes and comparison to clinical MRSP. *Microbiologyopen*, *4*(6), 857-866.

Kmieciak, W., Szewczyk, E. M., & Ciszewski, M. (2016). Searching for beta-haemolysin hlb gene in *Staphylococcus pseudintermedius* with species-specific primers. *Current microbiology*, *73*, 148-152.

Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clinical microbiology reviews*, *31*(4), 10-1128.

Laupland, K. B., Lyytikäinen, O., Sgaard, M., Kennedy, K. J., Knudsen, J. D., Ostergaard, C., ... & Schnheyder, H. C. (2013). The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clinical microbiology and infection*, *19*(5), 465-471.

Lee, C. H., Park, Y. K., Shin, S., Park, Y. H., & Park, K. T. (2018). Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* Isolated from Dogs in Veterinary

Hospitals in Korea. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 16(3).

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*, 151(4), W-65.

Licitra, G. (2013). Etymologia: staphylococcus. *Emerging Infectious Diseases*, 19(9), 1553.

Liu, Y., Xu, Z., Yang, Z., Sun, J., & Ma, L. (2016). Characterization of community-associated *Staphylococcus aureus* from skin and soft-tissue infections: a multicenter study in China. *Emerging microbes & infections*, 5(1), 1-11.

Loeffler, A., Pfeiffer, D. U., Lindsay, J. A., Magalhães, R. S., & Lloyd, D. H. (2011). Prevalence of and risk factors for MRSA carriage in companion animals: a survey of dogs, cats and horses. *Epidemiology & Infection*, 139(7), 1019-1028.

Loncaric, I., Lepuschitz, S., Ruppitsch, W., Trstan, A., Andreadis, T., Bouchlis, N., ... & Spergser, J. (2019). Increased genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from companion animals. *Veterinary microbiology*, 235, 118-126.

Lowy, F. D. (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*, 111(9), 1265-1273.

Lynch, S. A., & Helbig, K. J. (2021). The complex diseases of *Staphylococcus pseudintermedius* in canines: where to next?. *Veterinary sciences*, 8(1), 11.

Ma, G. C., Worthing, K. A., Ward, M. P., & Norris, J. M. (2020). Commensal staphylococci including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from dogs and cats in remote New South Wales, Australia. *Microbial ecology*, 79, 164-174.

Maiden, M. C., Van Rensburg, M. J. J., Bray, J. E., Earle, S. G., Ford, S. A., Jolley, K. A., & McCarthy, N. D. (2013). MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. *Nature Reviews Microbiology*, *11*(10), 728-736.

Maluping, R. R., Paul, N. C., & Moodley, A. (2014). Antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from veterinary clinical cases in the UK. *British Journal of Biomedical Science*, *71*(2), 55-57.

Maoka, T. (2020). Carotenoids as natural functional pigments. *Journal of natural medicines*, *74*(1), 1-16.

Marques, C., Belas, A., Franco, A., Aboim, C., Gama, L. T., & Pomba, C. (2018). Increase in antimicrobial resistance and emergence of major international high-risk clonal lineages in dogs and cats with urinary tract infection: 16 year retrospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *73*(2), 377-384.

McMahon, B. J., Morand, S., & Gray, J. S. (2018). Ecosystem change and zoonoses in the Anthropocene. *Zoonoses and Public Health*, *65*(7), 755-765.

Meemken, D., Blaha, T., Hotzel, H., Strommenger, B., Klein, G., Ehricht, R., ... & Kehrenberg, C. (2013). Genotypic and phenotypic characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from wild boars. *Applied and environmental microbiology*, *79*(5), 1739-1742.

Mehndiratta, P. L., & Bhalla, P. (2012). Typing of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a technical review. *Indian journal of medical microbiology*, *30*(1), 16-23.

Meslin, F. X. (2006). Impact of zoonoses on human health. *Vet Ital*, *42*(4), 369-379.

Morris, D. O., Rook, K. A., Shofer, F. S., & Rankin, S. C. (2006). Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003–04). *Veterinary dermatology*, *17*(5), 332-337.

Moses, I. B., Esimone, C. O., Iroha, I. R., Rubin, J. E., Sniatynsky, M. K., da Silva Ribeiro, Á. C., ... & Gales, A. C. (2022). Antibiotypes and high frequency of toxin genes in methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* from nares of dogs and dog guardians in Nigeria. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, *89*, 101870.

Moses, I. B., Santos, F. F., & Gales, A. C. (2023). Human colonization and infection by *Staphylococcus pseudintermedius*: An emerging and underestimated zoonotic pathogen. *Microorganisms*, *11*(3), 581.

Moyaert, H., de Jong, A., Simjee, S., Rose, M., Youala, M., El Garch, F., ... & Morrissey, I. (2019). Survey of antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from dogs and cats with respiratory tract infections in Europe: ComPath results. *Journal of applied microbiology*, *127*(1), 29-46.

Mustapha, M., Bukar-Kolo, Y. M., Geidam, Y. A., & Gulani, I. A. (2014). Review on Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Dogs and Cats. *International Journal of Animal and Veterinary Advances*, *6*(2), 61-73.

Neoh, H. M., Tan, X. E., Sapri, H. F., & Tan, T. L. (2019). Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE): A review of the “gold standard” for bacteria typing and current alternatives. *Infection, Genetics and Evolution*, *74*, 103935.

Oliveira, D., Borges, A., & Simões, M. (2018). *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases. *Toxins*, *10*(6), 252.

Otto, M. (2012). MRSA virulence and spread. *Cellular microbiology*, *14*(10), 1513-1521.

Overgaauw, P. A., Vinke, C. M., van Hagen, M. A., & Lipman, L. J. (2020). A one health perspective on the human–companion animal relationship with emphasis on zoonotic aspects. *International journal of environmental research and public health*, *17*(11), 3789.



- Pal, M., Gutama, K. P., & Koliopoulos, T. (2021). Staphylococcus aureus, an important pathogen of public health and economic importance: A comprehensive review. *Journal of Emerging Environmental Technologies and Health Protection*, 4(2), 17-32.
- Patel, J., Harant, A., Fernandes, G., Mwamelo, A. J., Hein, W., Dekker, D., & Sridhar, D. (2023). Measuring the global response to antimicrobial resistance, 2020–21: a systematic governance analysis of 114 countries. *The Lancet Infectious Diseases*, 23(6), 706-718.
- Peacock, S. J., & Paterson, G. K. (2015). Mechanisms of methicillin resistance in Staphylococcus aureus. *Annual review of biochemistry*, 84, 577-601.
- Petinaki, E., & Spiliopoulou, I. (2012). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus among companion and food-chain animals: impact of human contacts. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(7), 626-634.
- Peton, V., & Le Loir, Y. (2014). Staphylococcus aureus in veterinary medicine. *Infection, Genetics and Evolution*, 21, 602-615.
- Pilla, R., Bonura, C., Malvisi, M., Snel, G. G. M., & Piccinini, R. (2013). Methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius as causative agent of dairy cow mastitis. *Vet Rec*, 173(1), 19.
- Pinchuk, I. V., Beswick, E. J., & Reyes, V. E. (2010). Staphylococcal enterotoxins. *Toxins*, 2(8), 2177-2197.
- Pires dos Santos, T., Damborg, P., Moodley, A., & Guardabassi, L. (2016). Systematic review on global epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius: inference of population structure from multilocus sequence typing data. *Frontiers in microbiology*, 7, 1599.
- Pollitt, E. J., Szkuta, P. T., Burns, N., & Foster, S. J. (2018). Staphylococcus aureus infection dynamics. *PLoS pathogens*, 14(6), e1007112.

Pomba, C., Rantala, M., Greko, C., Baptiste, K. E., Catry, B., Van Duijkeren, E., ... & Törneke, K. (2017). Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(4), 957-968.

Procop, G. W., Church, D. L., Hall, G. S., & Janda, W. M. (2020). *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. Jones & Bartlett Learning.

Rana, E. A., Islam, M. Z., Das, T., Dutta, A., Ahad, A., Biswas, P. K., & Barua, H. (2022). Prevalence of coagulase positive methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in dogs in Bangladesh. *Veterinary medicine and science*, 8(2), 498-508.

Rana, E. A., Nizami, T. A., Islam, M. S., Sarker, S., Rahman, H., Hoque, A., & Rahman, M. (2024). Antimicrobial resistance and virulence profiling of *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from cats, Bangladesh. *Veterinary Quarterly*, 44(1), 1-11.

Rees, E. M., Minter, A., Edmunds, W. J., Lau, C. L., Kucharski, A. J., & Lowe, R. (2021). Transmission modelling of environmentally persistent zoonotic diseases: a systematic review. *The Lancet Planetary Health*, 5(7), 466-478.

Richardson, E. J., Bacigalupe, R., Harrison, E. M., Weinert, L. A., Lycett, S., Vrieling, M., ... & Fitzgerald, J. R. (2018). Gene exchange drives the ecological success of a multi-host bacterial pathogen. *Nature ecology & evolution*, 2(9), 1468-1478.

Riegel, P., Jesel-Morel, L., Laventie, B., Boisset, S., Vandenesch, F., & Prévost, G. (2011). Coagulase-positive *Staphylococcus pseudintermedius* from animals causing human endocarditis. *International Journal of Medical Microbiology*, 301(3), 237-239.

Rigaill, J., Gavid, M., Fayolle, M., Morgene, M. F., Lelonge, Y., Grattard, F., ... & Verhoeven, P. O. (2023). *Staphylococcus aureus* nasal colonization level and intracellular reservoir: a prospective cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 42(5), 621-629.

Rota, A., Corrà, M., Drigo, I., Bortolami, A., & Börjesson, S. (2015). Isolation of coagulase-positive staphylococci from bitches' colostrum and milk and genetic typing of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains. *BMC Veterinary Research*, *11*, 1-7.

Ruiz-Ripa, L., Simón, C., Ceballos, S., Ortega, C., Zarazaga, M., Torres, C., & Gómez-Sanz, E. (2021). *S. pseudintermedius* and *S. aureus* lineages with transmission ability circulate as causative agents of infections in pets for years. *BMC Veterinary Research*, *17*, 1-10.

Ruscher, C., Lübke-Becker, A., Wleklinski, C. G., Šoba, A., Wieler, L. H., & Walther, B. (2009). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae. *Veterinary microbiology*, *136*(1-2), 197-201.

Ruscher, C., Lübke-Becker, A., Semmler, T., Wleklinski, C. G., Paasch, A., Šoba, A., ... & Walther, B. (2010). Widespread rapid emergence of a distinct methicillin-and multidrug-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) genetic lineage in Europe. *Veterinary microbiology*, *144*(3-4), 340-346.

Rynhoud, H., Forde, B. M., Beatson, S. A., Abraham, S., Meler, E., Soares Magalhaes, R. J., & Gibson, J. S. (2021). Molecular epidemiology of clinical and colonizing methicillin-resistant *Staphylococcus* isolates in companion animals. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*, 620491.

Rynhoud, H., Meler, E., Gibson, J. S., Price, R., Maguire, T., Farry, T., ... & Magalhães, R. J. S. (2021). Epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus* species carriage in companion animals in the Greater Brisbane Area, Australia. *Research in Veterinary Science*, *136*, 138-142.

Saïd-Salim, B., Mathema, B., & Kreiswirth, B. N. (2003). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *24*(6), 451-455.

Salam, M. A., Al-Amin, M. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. A., & Alqumber, M. A. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare* 2023, 11, 1946.

Sasaki, T., Kikuchi, K., Tanaka, Y., Takahashi, N., Kamata, S., & Hiramatsu, K. (2007). Reclassification of phenotypically identified *Staphylococcus intermedius* strains. *Journal of clinical microbiology*, 45(9), 2770-2778.

Savini, V., Barbarini, D., Polakowska, K., Gherardi, G., Białecka, A., Kasprowicz, A., ... & Carretto, E. (2013). Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* infection in a bone marrow transplant recipient. *Journal of clinical microbiology*, 51(5), 1636-1638.

Schmitt, S., Stephan, R., Huebschke, E., Schaeffle, D., Merz, A., & Johler, S. (2020). DNA microarray-based characterization and antimicrobial resistance phenotypes of clinical MRSA strains from animal hosts. *Journal of veterinary science*, 21(4).

Silva, V., Monteiro, A., Pereira, J. E., Maltez, L., Igrejas, G., & Poeta, P. (2022). MRSA in humans, pets and livestock in Portugal: Where we came from and where we are going. *Pathogens*, 11(10), 1110.

Simpson, V. R., Davison, N. J., Kearns, A. M., Pichon, B., Hudson, L. O., Koylass, M., ... & Whatmore, A. M. (2013). Association of a lukM-positive clone of *Staphylococcus aureus* with fatal exudative dermatitis in red squirrels (*Sciurus vulgaris*). *Veterinary microbiology*, 162(2-4), 987-991.

Small, C., Beatty, N., & El Helou, G. (2021). *Staphylococcus pseudintermedius* bacteremia in a lung transplant recipient exposed to domestic pets. *Cureus*, 13(5).

Somayaji, R., Priyantha, M. A. R., Rubin, J. E., & Church, D. (2016). Human infections due to *Staphylococcus pseudintermedius*, an emerging zoonosis of canine origin: report of 24 cases. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 85(4), 471-476.

Smith, J. T., Amador, S., McGonagle, C. J., Needle, D., Gibson, R., & Andam, C. P. (2020). Population genomics of *Staphylococcus pseudintermedius* in companion animals in the United States. *Communications Biology*, 3(1), 282.

Stull, J. W., Slavić, D., Rousseau, J., & Weese, J. S. (2014). *Staphylococcus delphini* and methicillin-resistant *S. pseudintermedius* in horses, Canada. *Emerging infectious diseases*, 20(3), 485.

Szweda, P., Schielmann, M., Frankowska, A., Kot, B., & Zalewska, M. (2014). Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from cows with mastitis in eastern Poland and analysis of susceptibility of resistant strains to alternative nonantibiotic agents: lysostaphin, nisin and polymyxin B. *Journal of Veterinary Medical Science*, 76(3), 355-362.

Tang, K. W. K., Millar, B. C., & Moore, J. E. (2023). Antimicrobial resistance (AMR). *British Journal of Biomedical Science*, 80, 11387.

Tong, S. Y., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler Jr, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical microbiology reviews*, 28(3), 603-661.

Uehara, Y. (2022). Current status of staphylococcal cassette chromosome mec (SCC mec). *Antibiotics*, 11(1), 86.

Van, T. T. H., Yidana, Z., Smooker, P. M., & Coloe, P. J. (2020). Antibiotic use in food animals worldwide, with a focus on Africa: Pluses and minuses. *Journal of global antimicrobial resistance*, 20, 170-177.

Vanderhaeghen, W., Hermans, K., Haesebrouck, F., & Butaye, P. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in food production animals. *Epidemiology & Infection*, 138(5), 606-625.

Van Duijkeren, E., Catry, B., Greko, C., Moreno, M. A., Pomba, M. C., Pyörälä, S., ... & Törneke, K. (2011). Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, *66*(12), 2705-2714.

Verhoeven, P. O., Gagnaire, J., Botelho-Nevers, E., Grattard, F., Carricajo, A., Lucht, F., ... & Berthelot, P. (2014). Detection and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage: an update. *Expert review of anti-infective therapy*, *12*(1), 75-89.

Verhoeven, P. O., Gagnaire, J., Haddar, C. H., Grattard, F., Thibaudin, D., Afiani, A., ... & Berthelot, P. (2016). Identifying hemodialysis patients with the highest risk of *Staphylococcus aureus* endogenous infection through a simple nasal sampling algorithm. *Medicine*, *95*(14), e3231.

Viana, D., Selva, L., Segura, P., Penadés, J. R., & Corpa, J. M. (2007). Genotypic characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated from rabbit lesions. *Veterinary microbiology*, *121*(3-4), 288-298.

Viegas, F. M., Santana, J. A., Silva, B. A., Xavier, R. G. C., Bonisson, C. T., Câmara, J. L. S., ... & Silva, R. O. S. (2022). Occurrence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. in diseased dogs in Brazil. *PLoS One*, *17*(6), e0269422.

Votintseva, A. A., Fung, R., Miller, R. R., Knox, K., Godwin, H., Wyllie, D. H., ... & Walker, A. S. (2014). Prevalence of *Staphylococcus aureus* protein A (spa) mutants in the community and hospitals in Oxfordshire. *BMC microbiology*, *14*, 1-11.

Walther, B., Tedin, K., & Lübke-Becker, A. (2017). Multidrug-resistant opportunistic pathogens challenging veterinary infection control. *Veterinary microbiology*, *200*, 71-78.

Weese, J. S., & van Duijkeren, E. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Veterinary microbiology*, *140*(3-4), 418-429.

Westberg, M., Grøgaard, B., & Snorrason, F. (2012). Early prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention: 38 primary hip arthroplasties

prospectively recorded and followed for median 4 years. *Acta orthopaedica*, 83(3), 227-232.

Westgarth, C., Pinchbeck, G. L., Bradshaw, J. W., Dawson, S., Gaskell, R. M., & Christley, R. M. (2008). Dog human and dog dog interactions of 260 dog owning households in a community in Cheshire. *Veterinary Record*, 162(14), 436-442.

World Health Organization. (2022). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data*. World Health Organization. Regional Office for Europe.

Yarbrough, M. L., Lainhart, W., & Burnham, C. A. D. (2018). Epidemiology, clinical characteristics, and antimicrobial susceptibility profiles of human clinical isolates of *Staphylococcus intermedius* group. *Journal of clinical microbiology*, 56(3), 10-1128.

Yu, F., Cienfuegos-Gallet, A. V., Cunningham, M. H., Jin, Y., Wang, B., Kreiswirth, B. N., & Chen, L. (2021). Molecular evolution and adaptation of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) sequence type 9. *Msystems*, 6(3), 10-1128.

Zamudio-Chávez, L., Suesca, E., López, G. D., Carazzone, C., Manrique-Moreno, M., & Leidy, C. (2023). *Staphylococcus aureus* Modulates Carotenoid and Phospholipid Content in Response to Oxygen-Restricted Growth Conditions, Triggering Changes in Membrane Biphysical Properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14906.