



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)**

**Τα Εντεροβακτηριδιοειδή ως  
αίτια τροφιμογενών λοιμώξεων**

**ΚΗΡΟΜΙΤΗ ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ**

Επιβλέπων Καθηγητής: Σακκάς Ηρακλής, Επίκουρος Καθηγητής

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)**

**Τα Εντεροβακτηριδιοειδή ως  
αίτια τροφιμογενών λοιμώξεων**

**ΚΗΡΟΜΙΤΗ ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ**

Επιβλέπων Καθηγητής: Σακκάς Ηρακλής, Επίκουρος Καθηγητής

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021

«Η έγκριση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

ΟΝΟΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ:

Κηρομίτη Σπυριδούλα

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ:

«Τα Εντεροβακτηριδιοειδή ως αίτια τροφιμογενών λοιμώξεων»

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ: 1-6-2021

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Σακκάς Ηρακλής, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Βιοπαθολογίας –  
Μικροβιολογίας και Υγιεινής

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Αγγελίδης Χαράλαμπος, Καθηγητής Βιολογίας, Διευθυντής του ΜΠΣ ΒΒΕ

Γκαρτζονίκα Κωνσταντίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (BBE)» με κατεύθυνση «Εφαρμοσμένη Βιοϊατρική» του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ. Αγγελίδα Χαράλαμπο, Καθηγητή Βιολογίας, κ. Γκαρτζονίκα Κωνσταντίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας και τον επιβλέποντα κ. Σακκά Ηρακλή, Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής Βιοπαθολογίας – Μικροβιολογίας και Υγιεινής, για την καθοδήγηση και την άμεση βοήθεια που μου παρείχαν κατά την διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας μου.

Ευχαριστώ, επίσης, την κ. Βεζυράκη Πατρώνα, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, για την άψογη συνεργασία και την πολύτιμη ευκαιρία που μου έδωσε να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα.

Ιωάννινα, Ιούνιος 2021

Σπυριδούλα Κηρομίτη

## Περιεχόμενα

Εισαγωγή .....	10
Κεφάλαιο 1. Τροφιμογενείς ασθένειες .....	11
1.1. Αίτια τροφιμογενών ασθενειών .....	13
Κεφάλαιο 2. Επιδημιολογικά δεδομένα.....	15
2.1. Επιδημιολογία τροφιμογενών ασθενειών .....	15
2.2. Συρροές τροφιμογενών λοιμώξεων .....	16
2.3. Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα.....	18
Κεφάλαιο 3. <i>Salmonella</i> .....	23
3.1. Μικροβιολογία.....	23
3.2. Ταξινόμηση.....	24
3.3. Επιδημιολογία.....	25
3.4. Παθογένεση και ασθένειες που προκαλούνται από τη σαλμονέλλα .....	27
3.5. Συμπτωματολογία .....	28
3.6. Διάγνωση .....	29
3.7. Υποπτα για <i>Salmonella</i> τρόφιμα .....	29
3.8. <i>Salmonella</i> και περιβάλλον.....	30
Κεφάλαιο 4. <i>Escherichia coli</i> .....	31
4.1. Ταξινόμηση.....	31
4.2. Επιδημιολογία.....	33
4.3. Συμπτωματολογία .....	34
4.4. Διάγνωση .....	36
4.5. Θεραπεία.....	36
4.6. Ανίχνευση σε προϊόντα ζωικής παραγωγής.....	37
Κεφάλαιο 5. <i>Shigella</i> .....	39
5.1. Ταξινόμηση.....	40
5.2. Επιδημιολογία.....	41

5.3. Συμπτώματα.....	42
5.4. Παθογένεση .....	43
5.5. Τοξίνες .....	43
5.6. Σιγκέλλωση και παράγοντες κινδύνου.....	44
Κεφάλαιο 6. <i>Yersinia</i> .....	47
6.1. Παθογόνα είδη .....	47
6.2. Ταξινόμηση.....	48
6.3. Χαρακτηριστικά εντεροπαθογόνων βακτηρίων <i>Yersinia</i> .....	50
6.4. Επιδημιολογία.....	50
6.5. Φυσικό περιβάλλον και μετάδοση της <i>Yersinia enterocolitica</i> .....	51
6.6. Συμπτωματολογία .....	52
6.7. Παράγοντες Μολυσματικότητας .....	53
6.8. Εξέλιξη της νόσου .....	54
6.9. Θεραπεία και Μικροβιακή Αντοχή.....	55
Κεφάλαιο 7. <i>Citrobacter</i> .....	56
7.1. Ταξινόμηση.....	56
7.2. <i>Citrobacter</i> και Ανθρώπινες Λοιμώξεις .....	56
7.3. Επιδημιολογία.....	57
Κεφάλαιο 8. Η μικροβιακή αντοχή ως πρόβλημα της ασφάλειας των τροφίμων .....	59
Κεφάλαιο 9. Εμβόλια.....	63
Κεφάλαιο 10. Νέες μέθοδοι αντιμετώπισης και πρόληψης των τροφιμογενών λοιμώξεων.....	67
10.1. Χρήση λυτικώνφάγων.....	67
10.2. Προβιοτικά.....	68
Κεφάλαιο 11. Νανοσωματίδια και παθογόνα βακτήρια που ευθύνονται για τροφιμογενείς λοιμώξεις.....	71
11.1. Νανοσωματίδια αργύρου .....	72
11.2. Άλλα είδη νανοσωματιδίων .....	73



11.3. Νανοσωματίδια και Εντεροβακτηριδιοειδή.....	74
11.3.1. <i>Salmonella</i> και νανοσωματίδια.....	74
11.3.2. <i>Escherichia coli</i> και νανοσωματίδια.....	74
11.3.3. <i>Shigella</i> , νανοσωματίδια και οργανικά οξέα .....	75
11.3.4. <i>Yersinia</i> και νανοσωματίδια.....	76
Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	77
Περίληψη .....	80
Abstract.....	81
Βιβλιογραφία .....	82
Ξένη Βιβλιογραφία .....	82
Ελληνική Βιβλιογραφία.....	98

## Εισαγωγή

Οι τροφιμογενείς λοιμώξεις παραμένουν ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο (Awol *et al*, 2019). Μέχρι σήμερα, έχουν προσδιοριστεί περισσότερες από 400 τροφιμογενείς λοιμώξεις, και τα κύρια αίτιά τους είναι τα βακτήρια, τα χημικά, τα παράσιτα και οι ιοί (Ali *et al*, 2016; Awol *et al*, 2019).

Παρόλο που στη σημερινή εποχή, θα αναμενόταν οι επιδημίες από τροφιμογενείς λοιμώξεις να έχουν ελαττωθεί λόγω της συνεχούς εξέλιξης της τεχνολογίας στη βιομηχανία των τροφίμων και των ολοένα αυξανόμενων γνώσεων Μικροβιολογίας, αυτό δεν συμβαίνει, αφενός λόγω της προσαρμογής των παθογόνων μικροβίων στις νέες πρακτικές που εφαρμόζονται κατά την επεξεργασία των τροφίμων, όπως είναι η αυξημένη θερμοκρασία και τα συντηρητικά, και αφετέρου εξαιτίας της μικροβιακής αντοχής που αποκτούν σε ολοένα μεγαλύτερο βαθμό τα βακτήρια (Παπαδοπούλου, 2006).

Έτσι, το παγκόσμιο βάρος της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τα ανθρώπινα εντερικά παθογόνα βακτήρια είναι τεράστιο, παρά την χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων, ενώ τα πιο συχνά εντεροβακτηριδιοειδή που επιμολύνουν συχνά το νερό και την τροφή είναι τα ακόλουθα: *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Yersinia*, *Citrobacter* και *Enterobacter* (Awol *et al*, 2019; Gut *et al*, 2018; Tan *et al*, 2013; Παπαδοπούλου, 2006)

Ο βασικός σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη των εντεροβακτηριδιοειδών ως αίτια των τροφιμογενών λοιμώξεων. Στο πλαίσιο αυτό, αναλύθηκαν ορισμένες βασικές πληροφορίες για τα 6 παραπάνω βασικά γένη της οικογένειας των εντεροβακτηριδιοειδών (*Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Yersinia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*), περιγράφηκε το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής και παρουσιάστηκαν ορισμένα από τα πιο πρόσφατα ευρήματα που αφορούν στους τρόπους αντιμετώπισης και πρόληψης των λοιμώξεων που προκαλούνται από τα βακτήρια αυτά, όπως είναι τα εμβόλια, οι φάγοι, τα προβιοτικά και τα νανοσωματίδια.

## Κεφάλαιο 1. Τροφιμογενείς ασθένειες

Οι τροφιμογενείς ασθένειες παραμένουν ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η πτωχή προσωπική υγιεινή και η κακή διαχείριση των τροφίμων ενδέχεται να οδηγήσουν σε σοβαρή ασθένεια (Awol *et al*, 2019). Σύμφωνα με το κέντρο ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων (“Center for Disease Control and Prevention”, CDC), έχουν προσδιοριστεί περισσότερες από 400 μολύνσεις που σχετίζονται με το φαγητό, μεταξύ των οποίων το 20% περίπου οφείλεται στους χειριστές των τροφίμων (Ali *et al*, 2016). Η διάδοση της ασθένειας μέσω των χειριστών τροφίμων είναι ένα συχνό και επίμονο πρόβλημα παγκοσμίως, καθώς οι χειριστές τροφίμων μπορεί να φέρουν ένα μεγάλο αριθμό εντεροβακτηρίων, τα οποία μεταφέρονται στους καταναλωτές προκαλώντας λοιμώξεις (Awol *et al*, 2019).

Οι τροφιμογενείς ασθένειες ορίζονται ως «οι ασθένειες που είναι γενικά τοξικής ή μολυσματικής φύσης και προκαλούνται από παράγοντες που εισέρχονται στο σώμα μέσω της κατάποσης τροφής». Τα κύρια αίτια των τροφιμογενών ασθενειών είναι τα βακτήρια, τα οποία ευθύνονται περίπου για το 66% του συνόλου των ασθενειών αυτών, τα χημικά, τα οποία ευθύνονται για το 26% των ασθενειών, τα παράσιτα και οι ιοί, που ευθύνονται για το 8% των ασθενειών (4% και 4%, αντίστοιχα) (Awol *et al*, 2019). Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι οι τροφιμογενείς λοιμώξεις διαφέρουν από τα τροφιμογενή νοσήματα (ή τροφιμογενείς ασθένειες), καθώς οι πρώτες οφείλονται στη μετάδοση μικροοργανισμών μέσω των τροφίμων, ενώ τα δεύτερα προκαλούνται από άλλους παράγοντες που εντοπίζονται στην τροφή, όπως είναι για παράδειγμα τα φυτοφάρμακα, τα αντιβιοτικά, οι ορμόνες και διάφορες χημικές ουσίες (Παπαδοπούλου, 2006).

Η τροφιμογενής λοίμωξη μπορεί να χαρακτηριστεί με ποικίλες ονομασίες, όπως «τροφική δηλητηρίαση», «τροφολοίμωξη», «σιτιογενής λοίμωξη» και ακόμα και στην πιο ήπια μορφή της, αποτελεί μία δυσάρεστη εμπειρία που όλοι οι άνθρωποι έχουν υποστεί τουλάχιστον μία φορά στη ζωή τους. Τα κυριότερα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν μία τροφική δηλητηρίαση είναι τα ακόλουθα (Παπαδοπούλου, 2006):

- Αφυδάτωση,
- Ναυτία,
- Κεφαλαλγία,
- Έμετος και
- Διαρροϊκές κενώσεις.

Μία τροφολοίμωξη μπορεί να διακριθεί σε τρεις βασικές κατηγορίες (Παπαδοπούλου, 2006):

- Στις τοξινολοιμώξεις ή τοξικές λοιμώξεις.  
 Η τοξική λοίμωξη προκαλείται από την κατανάλωση μολυσμένης με κάποιο μικροοργανισμό τροφή, ο οποίος μπορεί να συνθέσει τοξίνη όταν βρεθεί εντός του ανθρώπινου σώματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα της συγκεκριμένης κατηγορίας λοίμωξης είναι το *Clostridium perfringens*, που είναι συχνό αίτιο τοξινολοιμώξεων (Παπαδοπούλου, 2006).
- Στις τοξινώσεις ή τοξικώσεις, οι οποίες επίσης μπορούν να χαρακτηριστούν ως τροφοτοξινώσεις και τροφοτοξικώσεις, αντίστοιχα.  
 Η τροφοτοξίκωση ισοδυναμεί με την κατανάλωση μίας επικίνδυνης τοξίνης που έχει παραχθεί είτε πάνω είτε μέσα σε κάποιο τρόφιμο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα τροφοτοξίκωσης αποτελεί η λοίμωξη από τους τοξινογόνους μικροοργανισμούς *Clostridium botulinum* και *Staphylococcus aureus*, ενώ εκτός από τα βακτήρια, τροφοτοξίκωση μπορεί επίσης να προκληθεί και από διάφορες τοξικές χημικές ουσίες ή από μυκοτοξίνες. Ύστερα από την κατανάλωση της μολυσμένης τροφής, πραγματοποιείται απελευθέρωση της επικίνδυνης τοξίνης στο πεπτικό σύστημα και προκαλούνται τα ανάλογα συμπτώματα (Παπαδοπούλου, 2006).
- Στις λοιμώξεις (ή τροφολοιμώξεις).  
 Οι τροφολοιμώξεις οφείλονται στην κατανάλωση τροφίμων όπου εμπεριέχεται ένας παθογόνος μικροοργανισμός. Χαρακτηριστικό παράδειγμα τροφολοίμωξης αποτελεί η σαλμονέλλωση, δηλαδή η λοίμωξη από αρνητικά κατά Gram βακτήρια που ανήκουν στο γένος *Salmonella*, ενώ εκτός από τα βακτήρια, τροφολοίμωξη μπορεί να προκληθεί και από πρωτόζωα ή ιούς. Όταν καταναλώνεται η μολυσμένη τροφή, παρατηρείται εγκατάσταση και

πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού στον γαστρεντερικό σωλήνα με συνοδό νόσο. Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί μερικές φορές μεταφέρονται μέσω του κυκλοφορικού συστήματος και σε άλλους ιστούς και όργανα του ανθρώπινου σώματος (Παπαδοπούλου, 2006).

## 1.1. Αίτια τροφιμογενών ασθενειών

Σήμερα, υπάρχουν περισσότερες από 250 διαφορετικές τροφιμογενείς ασθένειες σε παγκόσμιο επίπεδο και οι περισσότερες από αυτές οφείλονται σε ένα πλήθος βακτηρίων, παρασίτων και ιών, ενώ ο μεγάλος αριθμός των υπεύθυνων μικροοργανισμών περιπλέκει ιδιαίτερα τη διαδικασία αντιμετώπισης των ασθενειών αυτών (Awol *et al*, 2019; Baker & The, 2018). Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι μικροοργανισμοί που μπορούν να μεταδοθούν τροφιμογενώς διακρίνονται σε εκείνους που απλώς μεταφέρονται από τα τρόφιμα που έχουν μολυνθεί και σε εκείνους που μπορούν και πολλαπλασιάζονται εντός των τροφίμων, είτε με παραγωγή τοξινών είτε όχι, οδηγώντας σε τροφιμογενείς λοιμώξεις με διαφορετική σοβαρότητα και συμπτωματολογία (Παπαδοπούλου, 2006).

Το παγκόσμιο βάρος της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τα ανθρώπινα εντερικά παθογόνα βακτήρια είναι τεράστιο, παρά την παρουσία αντιβιοτικών φαρμάκων (Gut *et al*, 2018). Κοινά βακτήρια που επιμολύνουν συχνά το νερό και την τροφή είναι τα ακόλουθα (Awol *et al*, 2019; Tan *et al*, 2013; Παπαδοπούλου, 2006):

- *Clostridium*
- *Shigella*
- *Salmonella*
- *Enterobacter*
- *Escherichia coli*
- *Yersinia*
- *Citrobacter*
- *Aeromonas*
- *Brucella*
- *Campylobacter*

➤ *Klebsiella*

Βέβαια, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η λοιμογόνος ικανότητα κάθε μικροοργανισμού εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό και από την ανοσολογική ικανότητα και αντίδραση του ξενιστή κι έτσι, πολλοί μικροοργανισμοί που θεωρούνται σήμερα αίτια των τροφιμογενών λοιμώξεων, είναι παθογόνοι ως επί το πλείστον για τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Λαμβάνοντας υπόψη τη διαρκή αύξηση του αριθμού των ανοσοκατεσταλμένων καθώς και των ηλικιωμένων ατόμων, γίνεται πιο εύκολα κατανοητός ο λόγος αύξησης των τροφιμογενών ασθενειών που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια, παρά τις συνεχείς εξελίξεις της επιστήμης, της τεχνολογίας και των τεχνικών επεξεργασίας των τροφίμων (Παπαδοπούλου, 2006).

## Κεφάλαιο 2 Επιδημιολογικά δεδομένα

### 2.1 Επιδημιολογία τροφιμογενών ασθενειών

Σήμερα, η διάρροια είναι ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας που ευθύνεται για περίπου 1,3 εκατομμύρια θανάτους σε ετήσια βάση, εκ των οποίων οι 500.000 περίπου αφορούν σε παιδιά. Παρά τη σημαντική μείωση στη σχετιζόμενη με τη διάρροια θνησιμότητα μέσα στην τελευταία δεκαετία, ο αριθμός των περιστατικών διάρροιας που εμφανίζονται ετησίως είναι ιδιαίτερα υψηλός (Baker & The, 2018). Από το έτος 2005 έως και το 2015, το ποσοστό θνησιμότητας λόγω διαρροϊκών ασθενειών μειώθηκε κατά 34,3% και 20,8% μεταξύ παιδιών και ενήλικων ατόμων, αντίστοιχα, λόγω κυρίως της εισαγωγής ενός εμβολίου για τον ροταϊό στα παιδιά, ωστόσο εξακολουθούν να υπάρχουν πολλά παθογόνα που προκαλούν διάρροια, και οδηγούν σε σημαντικά επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας (Hosangadi *et al*, 2017; Nisa *et al*, 2020).

Το 80% των διαρροϊκών ασθενειών σχετίζεται με την κατανάλωση μολυσμένης τροφής. Οι τροφιμογενείς ασθένειες είναι μία σοβαρή απειλή για τους ανθρώπους που ζουν στην Αφρική, αφού εκεί προκαλούν τεράστιες οικονομικές απώλειες και ένα αφόρητο βάρος στη δημόσια υγεία. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, κάθε χρόνο, περισσότερα από 91 εκατομμύρια άτομα στην Αφρική εμφανίζουν τέτοιου είδους ασθένειες, ενώ ο ετήσιος αριθμός των θανάτων που σημειώνονται λόγω των τροφιμογενών ασθενειών εκτιμάται περίπου στους 137.000 θανάτους (Awol *et al*, 2019).

Παρόλο που στη σημερινή εποχή, θα αναμενόταν οι επιδημίες από τροφιμογενείς λοιμώξεις να έχουν ελαττωθεί, και όχι να αυξάνονται, λόγω της συνεχούς εξέλιξης της τεχνολογίας στη βιομηχανία των τροφίμων και των ολοένα αυξανόμενων γνώσεων Μικροβιολογίας, αυτό δεν συμβαίνει, λόγω της προσαρμογής των παθογόνων μικροβίων στις νέες πρακτικές που εφαρμόζονται κατά την επεξεργασία των τροφίμων, όπως είναι η αυξημένη θερμοκρασία και τα συντηρητικά (Παπαδοπούλου, 2006).

## 2.2 Συρροές τροφιμογενών λοιμώξεων

Ως τροφιμογενής συρροή (ή έξαρση) ορίζεται «η παρουσία δύο ή περισσότερων περιστατικών παρόμοιας ασθένειας που προκύπτουν από την κατανάλωση ενός τροφίμου» (Dewe - Mattia *et al*, 2018). Παρόλο που ένα μικρό υποσύνολο ασθενειών σχετίζονται με αναγνωρισμένες συρροές, η μελέτη των δεδομένων που υπάρχουν για τις συρροές των διάφορων τροφιμογενών λοιμώξεων παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τα τροφιμογενή παθογόνα που προκαλούν ασθένειες και τις συνθήκες υπό τις οποίες τις προκαλούν, και κρίνεται αναγκαία για τον έλεγχο και την πρόληψη μελλοντικών εξάρσεων και λοιμώξεων (Dewe - Mattia *et al*, 2018).

Στις ΗΠΑ, οι συρροές των τροφιμογενών λοιμώξεων έχουν αναφερθεί από πολυάριθμες ερευνητικές ομάδες. Πριν από το έτος 1998, ο μέσος αριθμός των ετήσιων επιδημικών εξάρσεων τροφιμογενών λοιμώξεων ήταν 378, και ύστερα από το έτος αυτό, ο μέσος αριθμός αυτός ήταν ίσος με 1062. Σταδιακά, με την πάροδο των χρόνων, παρατηρήθηκε μία μείωση στο μέσο αριθμό των συρροών που περιοριζόνταν σε συγκεκριμένες πολιτείες, ενώ αυξήθηκε ο αριθμός των συρροών που αφορούσαν σε περισσότερες πολιτείες των ΗΠΑ (Jones & Yackley, 2018). Ακολούθως, κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ του έτους 2009 και 2015, το σύστημα επιτήρησης των εξάρσεων των τροφιμογενών λοιμώξεων έλαβαν συνολικά αναφορές για 5.760 εξάρσεις που οδήγησαν σε 100.939 ασθένειες, 5.699 νοσηλείες και 145 θανάτους. Μεταξύ των 2.953 εξάρσεων με μοναδική αιτιολογία, το πιο συχνό αίτιο μεταξύ των εντεροβακτηριδιοειδών ήταν η *Salmonella*, η οποία προκάλεσε το 30% των εξάρσεων και των 35% των σχετιζόμενων με τις εξάρσεις ασθενειών. Οι εξάρσεις που προκλήθηκαν από τα *STEC*, τη *Listeria* και τη *Salmonella* ήταν υπεύθυνες για το 82% όλων των νοσηλείων και το 82% όλων των θανάτων, και κοινά τρόφιμα που ήταν υπεύθυνα για τις λοιμώξεις αυτές ήταν τα ψάρια, τα γαλακτοκομικά και τα κοτόπουλα (Dewe - Mattia *et al*, 2018).

Στον Καναδά, από το 2008 έως και το 2018, παρατηρήθηκαν συνολικά 11 συρροές από *E. coli* O157:H7, οι οποίες συνδέθηκαν με τα πράσινα λαχανικά, ενώ τα περισσότερα περιστατικά παρατηρήθηκαν την άνοιξη και το φθινόπωρο (Coulombe *et al*, 2020).



Όσον αφορά στην Ευρώπη, κατά περιόδους έχουν ξεσπάσει διάφορες συρροές και σε διαφορετικές χώρες της συγκεκριμένης ηπείρου. Αρχικά, κατά το διάστημα 2001 έως και 2008, στο Ηνωμένο Βασίλειο, επισημάνθηκε ότι η *Salmonella* ήταν υπεύθυνη για το μεγαλύτερο αριθμό νοσηλειών (περίπου 2.490 εισαγωγές), ενώ ακολούθησε το *Escherichia coli* O157, το οποίο οδήγησε σε 2.233 εισαγωγές σε νοσοκομεία (O' Brien *et al*, 2016).

Στη Γαλλία, από το διάστημα 2008 έως και το έτος 2013, εντοπίστηκαν 15 βασικά παθογόνα που ήταν υπεύθυνα για τις τροφιμογενείς λοιμώξεις, εκ των οποίων τα 10 ήταν βακτήρια και αυτά ευθύνονταν για 2 περίπου εκατομμύρια ασθένειες. Η *Salmonella spp.*, το *Cambylobacter spp.* και ο νοροϊός ευθύνονταν για περισσότερο από το 70% του συνόλου των τροφιμογενών λοιμώξεων που σχετιζόνταν με νοσηλείες, ενώ οι περισσότεροι θάνατοι συνδέθηκαν με τα βακτήρια *Salmonella spp.* και *Listeria monocytogenes* (Van Cauteren *et al*, 2017).

Το 2011, ιδιαίτερο ενδιαφέρον προσέελκυσε η συρροή που προκλήθηκε στη Γερμανία από το βακτήριο *Escherichia coli* O104:H4, το οποίο μεταδόθηκε μέσω φρέσκων προϊόντων, ενώ από τον Νοέμβριο του 2009 έως τον Νοέμβριο του 2012, υπήρξαν επίσης συρροές λόγω της μετάδοσης άλλων παθογόνων (π.χ. *Shigella*) μέσω επίσης φρέσκων προϊόντων. Τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας καταγράφηκαν από το *Listeria monocytogenes*, ενώ ακολούθησαν το *EHEC* και η *Salmonella* (Yeni *et al*, 2016).

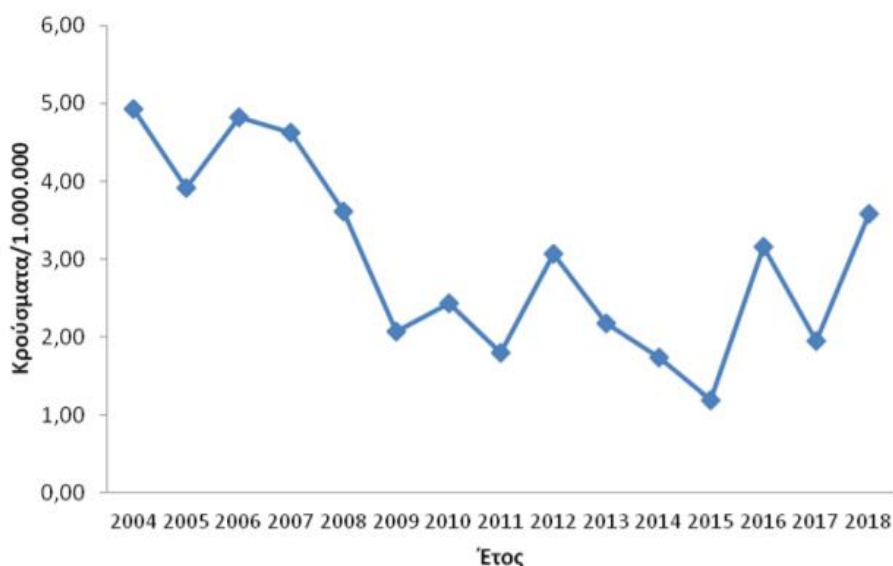
Το 2012, η Ελβετία βίωσε την πιο εκτεταμένη σχετιζόμενη με τα τρόφιμα συρροή που καταγράφηκε, και αφορούσε στη *Salmonella*. Η συρροή αυτή προκλήθηκε από καπνιστό σολομό και εντοπίστηκαν 1.149 περιστατικά, εκ των οποίων το 20% νοσηλεύτηκε και 4 άνθρωποι κατέληξαν (Suijkerbuijk *et al*, 2017).

Για το διάστημα 2012 έως 2016, εκτιμήθηκαν, κατά προσέγγιση, τα περιστατικά των τροφιμογενών λοιμώξεων, και βρέθηκε ότι ο πραγματικός αριθμός τους είναι 7 έως 11 φορές μεγαλύτερος από τον αριθμό των αναφερόμενων περιστατικών, ενώ τα πιο συχνά βακτήρια που ευθύνονται για τροφιμογενείς λοιμώξεις είναι το *Campylobacter*, με περίπου 100.000 περιστατικά ανά έτος, και ακολούθως η *Salmonella*, με 20.000 περιστατικά ανά έτος (Sundstrom, 2018).

Τέλος, από τον Νοέμβριο του 2013 έως και τον Ιανουάριο του 2014, υπήρξε μία μεγάλη συρροή σαλμονέλλωσης στη Γερμανία, η οποία οφειλόταν στο βακτήριο *Salmonella* Derby και επηρέασε 145 ηλικιωμένα άτομα. Πιθανή πηγή μόλυνσης ήταν το ωμό λουκάνικο χοιρινού κρέατος (Simon *et al*, 2018).

### 2.3 Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα

Στην Ελλάδα, κατά το διάστημα μεταξύ των ετών 2004 και 2018, καταγράφηκαν συνολικά 495 συρροές τροφιμογενών ή υδατογενών λοιμώξεων, με μέσο αριθμό δηλωμένων συρροών ίσο με 34 συρροές. Ο αριθμός των συρροών αυτών φάνηκε να είναι ιδιαίτερα αυξημένος κατά το καλοκαίρι, ιδίως τον Αύγουστο, ενώ κατά τον υπόλοιπο χρόνο, υπήρχε μία πτώση στον αριθμό των σχετικών συρροών. Βάσει των δηλωμένων περιστατικών, τα πιο συχνά βακτήρια που οφείλονταν για τις συρροές αυτές ήταν η *Salmonella*, κυρίως η *Salmonella enteritidis*, ενώ ακολούθησαν οι λοιμώξεις που οφείλονταν σε κάποιον ιό (ΚΕΕΛΠΝΟ, 2019a).



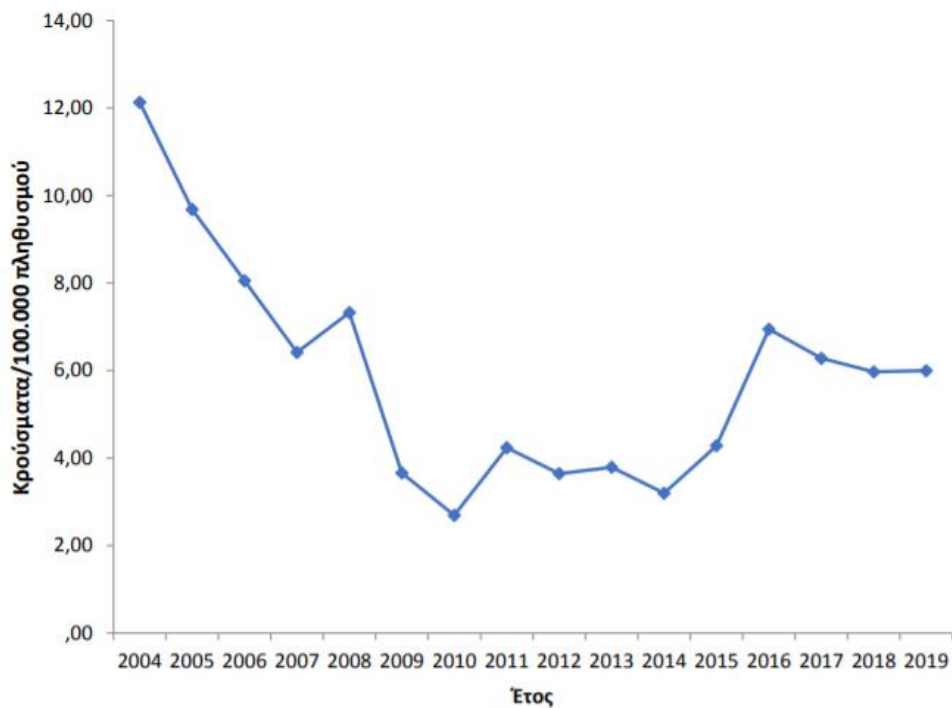
Εικόνα 1. Ετήσια επίπτωση των συρροών τροφιμογενών ή υδατογενών λοιμώξεων στην Ελλάδα (ανά 1.000.000 άτομα) (<https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/08/fwd-outbreaks-2004-2018-gr.pdf>).

Παθογόνος μικροοργανισμός*- Έτος	Αριθμός κρουσμάτων <sup>†</sup>	Αριθμός επιβεβ. κρουσμ <sup>‡</sup>	Περιφέρεια	Είδος μελέτης	Εμπλεκόμενο τρόφιμο
<i>Salmonella</i> spp. - 2004	17	4	Αττικής	Κοορτής	Τυρόπιτα
Άγνωστο - 2004	73	0	Κρήτης	Κοορτής	Κρέας μοσχαρίσιο
<i>S. Typhimurium</i> - 2004	37	35	Κρήτης	Ασθενών-μαρτύρων	Νερό
Άγνωστο - 2005	39	0	Θεσσαλίας	Κοορτής	Αυγό
<i>Salmonella</i> spp. - 2005	38	2	Στερεάς Ελλάδας & Εύβοιας	Κοορτής	Αρνί
<i>Salmonella</i> spp. - 2005	30	12	Αττικής	Κοορτής	Γλυκό
<i>S. Enteritidis</i> - 2005	67	11	Αττικής	Κοορτής	Αυγό
<i>S. Enteritidis</i> - 2005	133	70	Κρήτης	Ασθενών-μαρτύρων	Τυρί
<i>S. Arizonae</i> - 2006	31	6	Πελ/νήσου	Κοορτής	Συνοδευτικό πιάτο
<i>Brucella melitensis</i> - 2008	131	104	Ανατολικής Μακεδονίας Θράκης	Ασθενών-μαρτύρων	Φρέσκο τυρί
<i>Campylobacter jejuni</i> - 2009	54	54	Κρήτης	Ασθενών-μαρτύρων	Νερό
Άγνωστο - 2010	16	0	Κεντρικής Μακεδονίας	Κοορτής	Καρμπονάρα
Άγνωστο - 2010	62	0	Βορείου Αιγαίου	Κοορτής	Οστρακοειδή

Παθογόνος μικροοργανισμός*- Έτος	Αριθμός κρουσμάτων <sup>†</sup>	Αριθμός επιβεβ. κρουσμ <sup>‡</sup>	Περιφέρεια	Είδος μελέτης	Εμπλεκόμενο τρόφιμο
<i>Norovirus/ Adenovirus</i> - 2011	36	2	Αττικής	Ασθενών-μαρτύρων	Σαλάτα
<i>Norovirus/ Adenovirus</i> - 2012	80	4	Κεντρικής Μακεδονίας	Ασθενών-μαρτύρων	Νερό
<i>Rotavirus</i> - 2012	986	29	Θεσσαλίας	Ασθενών-μαρτύρων	Νερό
Άγνωστο - 2012	19	0	Αττικής	Κοορτής	Χοιρινό ρολό
Άγνωστο - 2013	8	0	Αττικής	Κοορτής	Γλυκό/σοκολατάκι
Άγνωστο - 2013	42	0	Αττικής	Κοορτής	Χοιρινό
Άγνωστο - 2014	13	0	Ιονίων Νήσων	Κοορτής	Μακαρόνια με κιμά
<i>Norovirus</i> - 2015	256	7	Κεντρικής Μακεδονίας	Ασθενών-μαρτύρων	Νερό
<i>S. Enteritidis</i> - 2016	23	6	Δυτικής Ελλάδας	Ασθενών-μαρτύρων	Μακαρόνια
<i>S. Enteritidis</i> - 2016	83	22	Στερεάς Ελλάδας & Εύβοιας	Ασθενών-μαρτύρων	Πένες με τυριά
<i>Salmonella</i> Typhimurium 1,4 [5],12:i:- -2017	40	40	Θεσσαλίας & Κεντρικής Μακεδονίας	Ασθενών-μαρτύρων	Χοιρινό (Γουρουνοπούλα)
<i>Salmonella</i> Typhimurium 1,4 [5],12:i:- -2017	42	42	Αττικής & Κεντρικής Μακεδονίας	Ασθενών-μαρτύρων	Γάλα Γλυκό
<i>S. Enteritidis</i> - 2018	15	7	Κεντρικής Μακεδονίας	Κοορτής	Γλυκό / τούρτα
Άγνωστο - 2018	24	0	Στερεά Ελλάδα	Κοορτής	Νερό

Εικόνα 2. Σύνοψη στοιχείων για συρροές τροφιμογενών νοσημάτων στην Ελλάδα, κατά το διάστημα 2004 έως 2018 (<https://eodv.gov.gr/wp-content/uploads/2019/08/fwd-outbreaks-2004-2018-gr.pdf>).

Εστιάζοντας στις τροφιμογενείς λοιμώξεις που οφείλονταν στα εντεροβακτηριοειδή, κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ των ετών 2004 έως 2019, καταγράφηκαν συνολικά 10.321 περιστατικά μη τυφο - παρατυφικής σαλμονέλλωσης, με τη μέση επίπτωση για τα έτη αυτά να ισούται με 5,9 / 100.000 άτομα του πληθυσμού. Μάλιστα, σημειώθηκε μία σημαντική τάση μείωσης της συχνότητας δήλωσης περιστατικών σαλμονέλλωσης (ΚΕΕΛΠΙΝΟ, 2019b).



Εικόνα 3. Επίπτωση μη τυφο – παρατυφικής σαλμονέλλωσης στην Ελλάδα από το 2004 έως και το 2019 (πηγή ΕΟΔΥ)

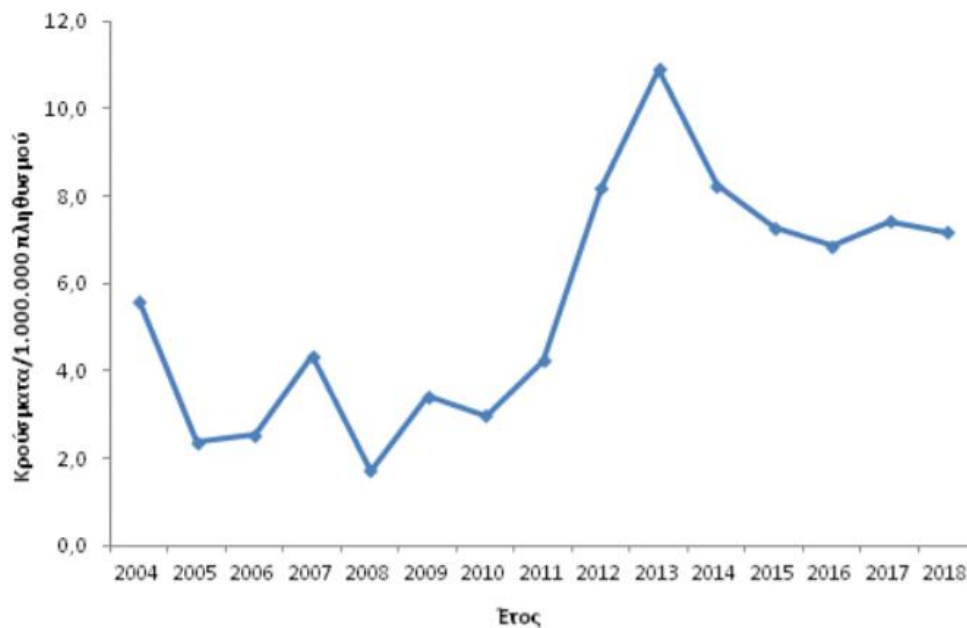
Όσον αφορά στο *Escherichia coli*, κατά το διάστημα μεταξύ των ετών 2004 και 2019, η μέση επίπτωση των τροφιμογενών λοιμώξεων λόγω EHEC ήταν ίση με 0,1 / 1.000.000 άτομα πληθυσμού. Συγκεκριμένα, κατά το διάστημα αυτό, εντοπίστηκαν συνολικά 21 περιστατικά, τα 10 εκ των οποίων ήταν άνδρες, μέσης ηλικίας 3,7 ετών (ΚΕΕΛΠΙΝΟ, 2019c).

Έτος	Αριθμός κρουσμάτων
2004	2
2005	0
2006	1
2007	1
2008	0
2009*	0
2010	1
2011	1
2012	0
2013	2
2014	1
2015	1
2016	2
2017	3
2018	1
2019	5
<b>Σύνολο</b>	<b>21</b>

\*Ο νέος ορισμός κρούσματος χρησιμοποιείται από το 2009

Εικόνα 4. Κατανομή κρουσμάτων λοιμώξεων από EHEC στην Ελλάδα (2004 – 2019) (<https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/05/ehc-2004-2019-gr.pdf>).

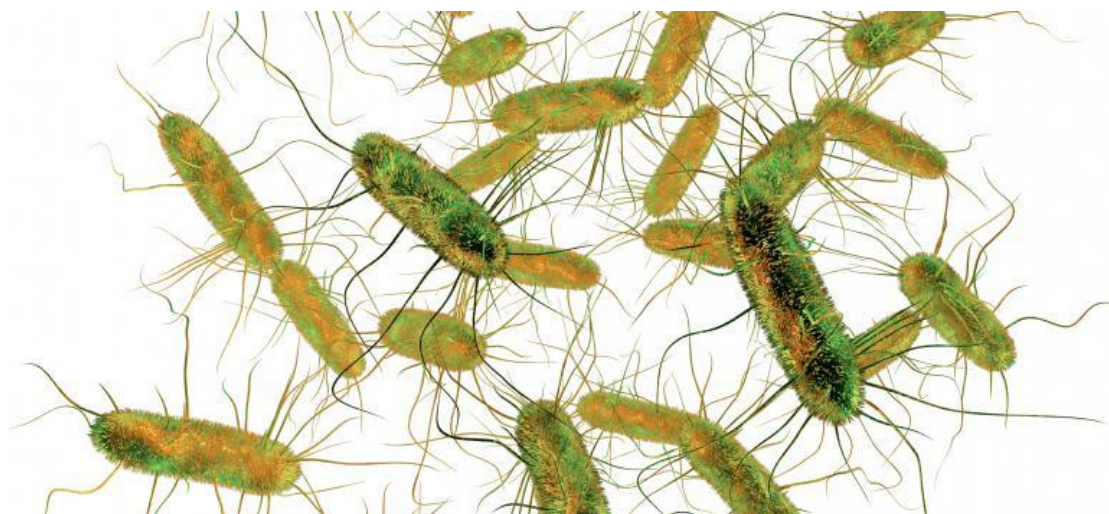
Τέλος, αναφορικά με τη *Shigella*, κατά το διάστημα μεταξύ των ετών 2004 και 2008, παρατηρήθηκε, κατά μέσο όρο, ετήσια επίπτωση σγκέλλωσης 5,6 περιστατικά ανά 1.000.000 άτομα του πληθυσμού, ενώ ο μέσος αριθμός των περιστατικών ήταν ίσος με  $60,8 \pm 29,4$ .



Εικόνα 5. Επίπτωση σγκέλλωσης στην Ελλάδα από το 2004 έως και το 2018 (<https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/08/sigkellosi-2004-2018-gr.pdf>).

## Κεφάλαιο 3. *Salmonella*

Παρόλο που έχουν εντοπιστεί πολλοί νέοι μικροβιολογικοί κίνδυνοι στα τρόφιμα, η *Salmonella* spp. παραμένει ένα από τα πιο συχνά παθογόνα που εντοπίζονται στα τρόφιμα παγκοσμίως. Σήμερα, έχουν ταυτοποιηθεί περισσότεροι από 2.600 ορότυποι. Τα βακτήρια αυτά είναι ευρέως διαδεδομένα στο περιβάλλον και εντοπίζονται τόσο στα οικίσματα όσο και στα άγρια ζώα (Maka & Popowska, 2016). Η σαλμονέλλα μπορεί να προσβάλει τους ανθρώπους κυρίως μέσω του νερού και της μολυσμένης τροφής, όπως τα αβγά, το χοιρινό, το κοτόπουλο, τα φρούτα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα λαχανικά και άλλα τρόφιμα (Yan *et al*, 2010). Το βακτήριο αυτό αποικίζει και πολλαπλασιάζεται στον εντερικό σωλήνα των ανθρώπων και των ζώων εκτροφής, ενώ τα έντομα και τα ερπετά μπορούν να δράσουν επίσης ως «δεξαμενές» σαλμονέλλας (Gut *et al*, 2018).



Εικόνα 6. *Salmonella* (<https://www.efsa.europa.eu/en/news/salmonella-most-common-cause-foodborne-outbreaks-european-union>).

### 3.1. Μικροβιολογία

Το γένος *Salmonella* είναι μέλος της οικογένειας Enterobacteriaceae και αποτελεί ένα αρνητικό κατά Gram βακτήριο που δε σχηματίζει σπόρια (Gut *et al*, 2018; Wen *et al*,

2017). Τα κύτταρα της σαλμονέλλας έχουν εύρος 0,5 έως 1,5  $\mu\text{m}$ , μήκος μεταξύ 2 και 5  $\mu\text{m}$ , ανάλογα με τον ορότυπο, και κινούνται μέσω ενός περιφερικού μαστιγίου, ενώ το γονιδίωμα κυμαίνεται μεταξύ 4.460 και 4.857kb. Πρόκειται για ένα λακτόζη αρνητικό, θετικό στη καταλάση και αρνητικό στην οξειδάση βακτήριο, που υδρολύει την ουρία, αποκαρβοξυλιώνει τη λυσίνη, παράγει υδροθειώδες, ενώ ορισμένα υποείδη ζυμώνουν τη λακτόζη (Andino & Hanning, 2015).

Το γένος *Salmonella* περιλαμβάνει δύο είδη: το είδος *Salmonella bongori* και το είδος *Salmonella enterica*. Το πρώτο είδος περιορίζεται ως επί το πλείστον στα ψυχρόαιμα ζώα και σπάνια προσβάλλει τους ανθρώπους, ενώ το είδος *Salmonella enterica* μπορεί να ταξινομηθεί σε επιμέρους υποείδη (I έως VI) και ορότυπους, βάσει διάφορων ορολογικών, αντιγονικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών (Wen *et al*, 2017).

Σήμερα, υπάρχουν περισσότεροι από 2.500 ορότυποι που περιγράφονται ως υποείδος I του είδους *Salmonella enterica* και περιλαμβάνουν περίπου όλους τους παθογόνους ορότυπους που είναι γνωστοί για τον άνθρωπο. Τα καλά αναγνωρισμένα παθογόνα στο συγκεκριμένο υποείδος περιλαμβάνουν την *Salmonella ser. enteritidis*, την *Salmonella ser. typhimurium*, την *Salmonella ser. typhi* και την *Salmonella ser. paratyphi*. Οι δύο τελευταίοι ορότυποι δεν έχουν άλλους φυσικούς ξενιστές εκτός από τον άνθρωπο, ενώ οι άλλοι ορότυποι μπορούν να προκαλέσουν μόλυνση στον άνθρωπο αλλά μπορούν να προσβάλουν και άλλα ζωικά είδη (Wen *et al*, 2017).

Η ονοματολογία της σαλμονέλλας μπορεί να προκαλέσει σημαντική σύγχυση στους κλινικούς ιατρούς, και για το λόγο αυτό, σε πρακτικό επίπεδο, η σαλμονέλλα διακρίνεται συνήθως ως τυφοειδής και ως μη τυφοειδής (Wen *et al*, 2017).

### **3.2. Ταξινόμηση**

Ανάλογα με το είδος στο οποίο είναι προσαρμοσμένες, οι σαλμονέλλες μπορούν να διακριθούν σε τρεις βασικές κατηγορίες (Παπαδοπούλου, 2006):

- Στις σαλμονέλλες που είναι προσαρμοσμένες μόνο στο ανθρώπινο είδος.



Οι σαλμονέλλες αυτής της κατηγορίας δεν είναι παθογόνες για τα ζώα, και για το λόγο αυτό, δεν μπορούν να μεταδοθούν μέσω τροφίμων ζωικής προέλευσης. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν, μεταξύ άλλων, η *S. Paratyphi*, *S. Typhi* και η *S. Sendai* και η μετάδοση πραγματοποιείται ως επί το πλείστον μέσω μολυσμένου νερού. Πρόκειται για βασικά αίτια υδατογενών επιδημιών, ενώ, σπανίως, είναι δυνατή η μετάδοση μέσω τροφίμων φυτικής προέλευσης, όπως είναι τα φρούτα και τα λαχανικά, που έχουν πλυθεί με μολυσμένο νερό. Αυτή η κατηγορία ευθύνεται για λοιμώξεις τυφοειδούς και παρατυφοειδούς πυρετού.

- Σαλμονέλλες που προσβάλλουν τόσο τον άνθρωπο όσο και τα ζώα.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν, μεταξύ άλλων, η *S. Enteritidis* και η *S. Typhimurium* και οι ορότυποι της εν λόγω κατηγορίας ευθύνονται για τη βρεφική διάρροια, τη διάρροια των ταξιδιωτών και την κλασική τροφική δηλητηρίαση από σαλμονέλλα.

- Σαλμονέλλες που προσβάλλουν ως επί το πλείστον τα πτηνά και τα ζώα.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν, μεταξύ άλλων, η *S. choleraesuis*, η *S. gallinarum* και η *S. abortus ovis* και σπάνια παρατηρείται προσβολή ανθρώπου από τους εν λόγω ορότυπους. Όταν, ωστόσο, παρατηρηθεί προσβολή του ανθρώπου, τα συμπτώματα είναι πολύ ήπια.

### 3.3. Επιδημιολογία

Η σαλμονέλλα αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας και ασφάλειας των τροφίμων, και αποτελεί ένα από τα πιο συχνά τροφικά παθογόνα σε παγκόσμιο επίπεδο (Maka & Popowska, 2016). Η μόλυνση από σαλμονέλλα προκαλεί περίπου 2,8 δισεκατομμύρια περιστατικά διάρροιας ετησίως, σε παγκόσμιο επίπεδο (Gut *et al*, 2018). Η τυφοειδής σαλμονέλλα (*Salmonella Typhi*), ο αιτιολογικός παράγοντας του τυφοειδούς πυρετού, προκαλεί περίπου 16 έως 33 εκατομμύρια μολύνσεις και 500.000 έως 600.000 θανάτους ετησίως, ενώ σε ετήσια

βάση, περίπου 94 εκατομμύρια περιστατικά γαστρεντερίτιδας προκαλούνται από μη τυφοειδή σαλμονέλλα σε παγκόσμιο επίπεδο, και ο αριθμός των θανάτων που προκαλούνται από τη σαλμονέλλα αυτή ανέρχεται περίπου στους 155.000 θανάτους (Gut *et al*, 2018; Wen *et al*, 2017). Τα πιο συχνά είδη που προκαλούν το 80% περίπου των περιστατικών γαστρεντερίτιδας στους ανθρώπους λόγω σαλμονέλλας είναι τα είδη *S. Typhimurium* και *S. Enteritidis* (Wen *et al*, 2017).

Στις χώρες υψηλού εισοδήματος, η μη τυφοειδής σαλμονέλλα προκαλεί μία αυτοπεριοριζόμενη εντεροκολίτιδα σε άτομα με ανοσοεπάρκεια, ενώ δευτερογενής βακτηριαμία συμβαίνει στο 5% των ασθενών, με τη θνητότητα να κυμαίνεται μεταξύ 1% και 5% (Crump *et al*, 2015). Ωστόσο, στους ανοσοκατεσταλμένους, μπορεί να προκληθεί και πρωτογενής βακτηριαμία με μη τυφοειδή σαλμονέλλα και η θνητότητα είναι σημαντικά υψηλότερη στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών (άνω του 21%) (Wen *et al*, 2017).

Στις ΗΠΑ, κάθε έτος, η μη τυφοειδής σαλμονέλλα προκαλεί περίπου 1 εκατομμύρια περιστατικά τροφιμογενών ασθενειών, δηλαδή περίπου το 11% του συνόλου όλων των τροφιμογενών ασθενειών, και αποτελεί το βασικό αίτιο νοσηλείας και θνησιμότητας λόγω κατανάλωσης μολυσμένης τροφής (Scallan *et al*, 2011). Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, το 2014, η *Salmonella* spp. ήταν το πιο συχνό παθογόνο που ανιχνευόταν στο κρέας των πουλερικών και λιγότερο συχνά εντοπιζόταν σε βοδινό ή χοιρινό κρέας. Μόνο το έτος αυτό, αναφέρθηκαν 88.715 επιβεβαιωμένα κρούσματα σαλμονέλλωσης στην Ευρωπαϊκή Ένωση και από αυτά τα περιστατικά, το 34,4% νοσηλεύτηκαν (EFSA & ECDC, 2015). Στην Αυστραλία, περισσότερο από το 1/3 των ασθενειών ή των μολύνσεων που προκαλούνται από το φαγητό οφείλονται στη σαλμονέλλα, και το 34% των τροφιμογενών αυτών ασθενειών οφείλονται κυρίως στον ορότυπο *Salmonella* Typhimurium (The Oz Food Net Working Group, 2012). Από το 2000 έως το 2013, καταγράφηκαν 127.195 περιστατικά μόλυνσης από σαλμονέλλα στην Αυστραλία, αλλά ο πραγματικός αριθμός των περιστατικών ήταν πολύ υψηλότερος, καθώς υπολογίζεται ότι για κάθε περιστατικό μόλυνσης από σαλμονέλλα που αναφέρεται, υπήρχαν περίπου 7 περιστατικά σαλμονέλλωσης στην κοινότητα που δεν είχαν καταγραφεί (Ford *et al*, 2016).

Αντίθετα, στις χώρες χαμηλού εισοδήματος, η μη τυφοειδής σαλμονέλλα αναγνωρίζεται ως ένα βασικό αίτιο σοβαρής εμπύρετης ασθένειας και αποτελεί ένα

από τα πιο συχνά απομονωθέντα παθογόνα τόσο στα ενήλικα άτομα όσο και στα παιδιά (Crump *et al*, 2015). Στην Αφρική, η μη τυφοειδής σαλμονέλλα παρουσιάζει θνησιμότητα άνω του 20%, αλλά το υψηλό αυτό ποσοστό δεν καταγράφεται αντίστοιχα και στην Ασία (Wen *et al*, 2017). Στην Αφρική, η επίπτωση των λοιμώξεων από σαλμονέλλα έχει επιδεινωθεί σημαντικά από τον υψηλό επιπολασμό των μολύνσεων από τον ιό HIV (Gut *et al*, 2018).

### **3.4. Παθογένεση και ασθένειες που προκαλούνται από τη σαλμονέλλα**

Ύστερα από την κατάποση του μολυσμένου νερού ή των μολυσμένων τροφίμων, η σαλμονέλλα αποικίζει τον ειλεό και το εγγύς κόλον (Gut *et al*, 2018). Σε υγιή άτομα, η μολυσματική δόση σαλμονέλλας που είναι ικανή να εδραιώσει τη μόλυνση στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου κυμαίνεται μεταξύ  $10^6$  και  $10^8$  κυττάρων ανά γραμμάριο τροφίμου, αλλά και μικρότερες συγκεντρώσεις του βακτηρίου μπορούν να προκαλέσουν ασθένεια σε συγκεκριμένες συνθήκες, καθώς και στους ηλικιωμένους και στα παιδιά (Antunes *et al*, 2016). Η σαλμονέλλα χρησιμοποιεί το μαστίγιό της για να κινηθεί και τη χημειοταξία για να στοχεύσει τα κύτταρα του εντέρου, ενώ, παράλληλα, έχουν εντοπιστεί και κυτταροτοξίνη και εντεροτοξίνη σε όλα τα υποείδη της σαλμονέλλας. Επίσης, η παθογένεση της σαλμονέλλας επηρεάζεται από πλασμιδιακούς και γονιδιακούς παράγοντες μολυσματικότητας (Gut *et al*, 2018).

Η μόλυνση των ανθρώπων με σαλμονέλλα οδηγεί σε τρεις βασικές μολυσματικές ασθένειες (Gut *et al*, 2018):

- Παρατυφοειδή πυρετό,
- Τυφοειδή πυρετό, και
- Μη τυφοειδή σαλμονέλλωση.

Παρόλο που κάθε στέλεχος μπορεί να προκαλέσει διαφορετικά συμπτώματα στους διάφορους ξενιστές, τα κυριότερα και πιο συχνά κλινικά συμπτώματα της σαλμονέλλωσης είναι τα ακόλουθα (Maka & Popowska, 2016):

- Ο κοιλιακός πόνος,
- Ο πυρετός,
- Ο έμετος, και
- Η διάρροια.

Το αυτοπεριοριζόμενο σύνδρομο γαστρεντερίτιδας που εκδηλώνεται με τα παραπάνω συμπτώματα έχει συνήθη περίοδο επώασης μεταξύ 4 και 72 ωρών και η θανατηφόρος έκβαση είναι σπάνια (Antunes *et al*, 2016). Οι μη τυφοειδείς λοιμώξεις από σαλμονέλλα περιορίζονται στη γαστρεντερίτιδα (διάρροια, έμετος, ναυτία) ή στην περιστασιακή βακτηριαμία και δεν είναι συνήθως θανατηφόρες, ενώ ο τυφοειδής και ο παρατυφοειδής πυρετός χαρακτηρίζονται από γαστρεντερίτιδα και από τα παρακάτω ευρήματα και συμπτώματα (Chong *et al*, 2017; Gut *et al*, 2018):

- Ανοσολογικά συμπτώματα
- Νευρολογικά συμπτώματα
- Λευκοπενία, και
- Σηψαιμία.

Η φύση της ασθένειας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως οι ακόλουθοι (Maka & Porowska, 2016):

- Η ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή,
- Η φυσιολογική εντερική χλωρίδα,
- Η μολυσματική δόση του παθογόνου και
- Ο τύπος του μολυσμένου φαγητού.

Η πιο σοβαρή κλινική μορφή σαλμονέλλωσης παρατηρείται στους ανοσοκατεσταλμένους, στα παιδιά και στους ηλικιωμένους (Maka & Porowska, 2016).

### **3.5. Συμπτωματολογία**

Ο τυφοειδής πυρετός χαρακτηρίζεται από συμπτώματα που εμφανίζονται γύρω στις 10 έως 14 ημέρες ύστερα από την μόλυνση. Τα βασικά συμπτώματα της εν λόγω ασθένειας περιλαμβάνουν το μη παραγωγικό βήχα, την κεφαλαλγία, την

ανορεξία, το επιγάστριο άλγος, τη δυσκοιλιότητα, τον πυρετό που φτάνει μέχρι και τους 40°C, ενώ σε μεταγενέστερα στάδια, παρατηρούνται σπληνομεγαλία, βραδυκαρδία, ερύθημα και διάρροια. Σε αντίθεση με τον τυφοειδή πυρετό, στους παρατύφους, τα συμπτώματα τείνουν να είναι πιο ελαφριά, αλλά εμφανίζονται νωρίτερα (Παπαδοπούλου, 2006).

Στην περίπτωση της σαλμονέλλωσης ή της τροφικής δηλητηρίασης από τη *S. Enteritidis*, η εμφάνιση των συμπτωμάτων πραγματοποιείται στις 12 έως 36 ώρες, και η περίοδος επώασης είναι πολύ μικρή (3 ώρες), ενώ ορισμένες φορές, φτάνει μέχρι και τις 72 ώρες (Παπαδοπούλου, 2006).

Τέλος, στην περίπτωση άλλων στελεχών σαλμονέλλας, η περίοδος επώασης διαφέρει σημαντικά βάσει του ορότυπου, ξεκινώντας από μία ημέρα και φτάνοντας μέχρι τις 12 ημέρες, ενώ μεγάλη ποικιλομορφία παρατηρείται και στα συμπτώματα (Παπαδοπούλου, 2006).

### **3.6. Διάγνωση**

Η διάγνωση της λοίμωξης από *Salmonella* στηρίζεται στις αιμοκαλλιέργειες, στις καλλιέργειες κοπράνων, στα κλινικά ευρήματα και λιγότερο στην οροαντίδραση Widal. Η απομόνωση της *Salmonella* από τα πιθανώς μολυσμένα τρόφιμα πραγματοποιείται με καλλιέργειες μετά από τον κατάλληλο προεμπλουτισμό και εμπλουτισμό, από βιοχημική ταυτοποίηση και από ορολογική τυποποίηση με αντιορούς (Παπαδοπούλου, 2006).

### **3.7. Ύποπτα για *Salmonella* τρόφιμα**

Η *Salmonella* μπορεί να απομονωθεί από μία μεγάλη ποικιλία τροφίμων, όπως είναι τα αυγά, τα νωπά κρέατα, το γάλα, τα οστρακοειδή, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, οι σάλτσες σαλατών, οι σαλάτες και τα γλυκίσματα. Η μετάδοση της *Salmonella* μπορεί να πραγματοποιηθεί με επιμόλυνση των παστεριωμένων, μαγειρεμένων ή θερμικά επεξεργασμένων τροφίμων από νωπά τρόφιμα που έχουν ήδη μολυνθεί, από μολυσμένα εργαλεία ή μολυσμένες επιφάνειες κοπής τροφίμων,

ενώ τα μακαρόνια, τα παγωτά και τα γλυκά μπορεί να μολυνθούν από ωμά αβγά που εμπεριέχονται σε αυτά (Παπαδοπούλου, 2006).

Για την πρόληψη της μόλυνσης από *Salmonella*, πρέπει να επιτυγχάνεται καλό ψήσιμο στα τρόφιμα, να τηρούνται αυστηρά όλοι οι κανόνες προσωπικής υγιεινής, και να απολυμαίνονται όλες οι επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα (Παπαδοπούλου, 2006).

### **3.8. *Salmonella* και περιβάλλον**

Σύμφωνα με σχετικές μελέτες, έχει αποδειχθεί η ύπαρξη ισχυρών σχέσεων μεταξύ της σαλμονέλλας και του περιβάλλοντος, ιδίως της θερμοκρασίας περιβάλλοντος. Η σαλμονέλλα είναι ευαίσθητη σε ειδικές κλιματολογικές συνθήκες αφού οι λοιμώξεις είναι πιο συχνές κατά την περίοδο του καλοκαιριού και στις υψηλές θερμοκρασίες, που ενισχύουν την ικανότητα πολλαπλασιασμού της (Lake, 2017).

## Κεφάλαιο 4. *Escherichia coli*

Το *Escherichia coli* αποτελεί το σημαντικότερο μέλος του γένους *Escherichia*, αρνητικών κατά Gram, ραβδόμορφων βακτηρίων που χαρακτηρίζονται από ποικίλα ενδαιτήματα και φυσιολογικά χαρακτηριστικά (Newell & LaRagione, 2018; Oloketuyi & Khan, 2017). Το βακτήριο *Escherichia coli* αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου των ανθρώπων και των ζώων, και πολλά στελέχη του βακτηρίου αυτού θεωρούνται ακίνδυνα για τον άνθρωπο. Ωστόσο, υπάρχουν και ορισμένα παθογόνα στελέχη που προκαλούν γαστρεντερίτιδα αλλά και εξωεντερικές λοιμώξεις όπως ουρολοιμώξεις, σηψαιμία και λοιμώξεις του ΚΝΣ (Yang *et al*, 2017).



Εικόνα 7. *Escherichia coli* (<https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/e-coli-and-foodborne-illness>).

### 4.1. Ταξινόμηση

Τα στελέχη του *Escherichia coli* που προκαλούν γαστρεντερίτιδα είναι τα πιο συχνά παθογόνα βακτήρια που οδηγούν σε διάρροια, ιδίως στις αναπτυσσόμενες

χώρες (Vendruscolo *et al*, 2017). Τα στελέχη αυτά καθίστανται παθογόνα μέσω της απόκτησης λοιμογόνων παραγόντων, όπως πλασμίδια, τρασποζόνια, βακτηριοφάγοι ή / και νησίδες παθογένειας (Oloketuyi & Khan, 2017). Βάσει των λοιμογόνων παραγόντων, το διαρροϊκό *Escherichia coli* μπορεί να ταξινομηθεί σε 5 βασικές κατηγορίες (Abri *et al*, 2019; Vendruscolo *et al*, 2017):

- Στα εντεροτοξιγόνα στελέχη *Escherichia coli* (“Enterotoxigenic *Escherichia coli*”, ETEC).

Τα στελέχη της συγκεκριμένης κατηγορίας αποτελούν το πιο σημαντικό αίτιο διάρροιας σε παιδική ηλικία, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς και στα ενήλικα άτομα που ταξιδεύουν από βιομηχανικές χώρες σε αυτόχθονες περιοχές. Οι λοιμογόνοι παράγοντες της κατηγορίας αυτής των βακτηρίων είναι οι θερμοσταθερές και οι ευμετάβλητες με τη θερμοκρασία εντεροτοξίνες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια St και Lt (Abri *et al*, 2019). Οι εντεροτοξίνες που παράγονται (STa, STb, LT) διεγείρουν την υπερέκκριση υγρών στο έντερο και ακολούθως, οδηγούν σε διάρροια (Jiang *et al*, 2019).

- Στα εντεροπαθογόνα στελέχη *Escherichia coli* (“Enteropathogenic *Escherichia coli*”, EPEC).

Τα στελέχη EPEC είναι ένας άλλος σημαντικός παθολογικός τύπος του είδους που αποτελεί βασικό αίτιο διάρροιας, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, και τα στελέχη αυτά διακρίνονται σε δύο ομάδες: στην τυπική μορφή EPEC (“typical EPEC”, tEPEC) και στην μη τυπική μορφή EPEC (“atypical EPEC”, aEPEC), με κριτήριο την παρουσία ειδικού πλασμιδίου προσκόλλησης (*Escherichia adherence factor*) (Abri *et al*, 2019; Canizalez – Roman *et al*, 2013). Τα στελέχη δεν εκκρίνουν τοξίνη, αλλά προσκολλώνται στο εντερικό βλεννογόνο και προκαλούν βλάβες προσκόλλησης και απέκκρισης (Jiang *et al*, 2019).

- Στα εντεροδιεισδυτικά στελέχη *Escherichia coli* (“Enteroinvasive *Escherichia coli*”, EIEC).

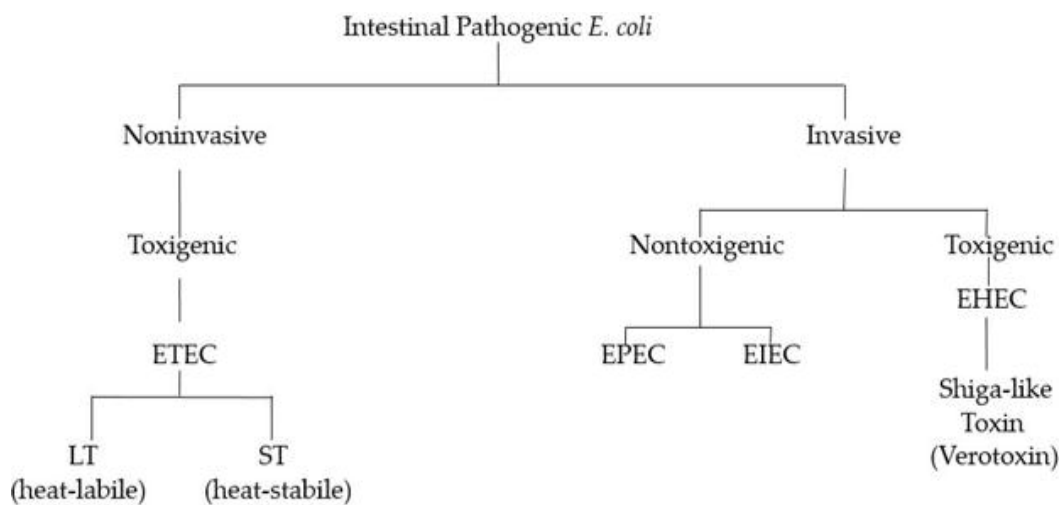


Επιδημιολογικά η διαρροϊκή νόσος από EIEC είναι σπάνια, ωστόσο εκτός από την ικανότητά τους να διεισδύουν στο επιθήλιο του παχέος εντέρου και να προκαλούν διάρροια, σε ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών προκαλούν δυσεντερική νόσο με πυρετό, κοιλιακό άλγος και παρουσία αίματος στα κόπρανα.

- Στα εντεροσυσσωρευτικά στελέχη *Escherichia coli* (“Enteroaggregative *Escherichia coli*”, EAEC).

Προκαλούν συνήθως χρόνια διαρροϊκό σύνδρομο με πυρετό, εμέτους, κοιλιακό άλγος και διάρροιες με φλεγμονώδη κύτταρα.

- Στα στελέχη *Escherichia coli* που παράγουν την τοξίνη Shiga (“Shiga toxin – producing *Escherichia coli*”, STEC). Ο πιο επικίνδυνος ορότυπος της συγκεκριμένης κατηγορίας *Escherichia coli* είναι ο ορότυπος O157:H7 (Παπαδοπούλου, 2006), ενώ οι ορότυποι εκτός του O157 είναι γνωστοί ως μη – O157 STEC (Rosa – Hernandez et al, 2018).



Εικόνα 8. Κατηγοριοποίηση στελεχών *Escherichia coli* (<https://www.intechopen.com/books/the-universe-of-escherichia-coli/-em-escherichia-coli-em-and-food-safety>).

## 4.2.Επιδημιολογία

Η διαρροϊκή νόσος είναι ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς σε παγκόσμιο επίπεδο, υπάρχουν περίπου 1,7 δισεκατομμύρια περιπτώσεις διαρροϊκής

νόσου ετησίως, ενώ ιδιαίτερο πρόβλημα εντοπίζεται και στις αναπτυσσόμενες χώρες (Abri *et al*, 2019; Yang *et al*, 2017).

Στις χώρες όπου είναι ενδημικά κάποια στελέχη *Escherichia coli*, τα παιδιά συνήθως μολύνονται πολλές φορές νωρίς στη ζωή τους και ακολούθως, αναπτύσσουν ανοσία. Σε παγκόσμιο επίπεδο, παρατηρούνται 220.000.000 περίπου περιστατικά λοίμωξης από το συγκεκριμένο βακτήριο και πάνω από 50.000 θάνατοι ετησίως, οι οποίοι συναντώνται κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες μεταξύ παιδιών ηλικίας μικρότερης από 5 ετών. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η μόλυνση με *Escherichia coli*, ιδίως με τα στελέχη ETEC, σχετίζεται κυρίως με εμφάνιση διαρροϊκής νόσου σε ταξιδιώτες, και συγκεκριμένα, σε επισκέπτες ενδημικών αναπτυσσόμενων χωρών, ενώ προκαλούνται περίπου 10.000.000 περιστατικά διαρροϊκής ασθένειας ετησίως. Τέλος, στις ΗΠΑ, ο αριθμός των περιστατικών που καταγράφονται από λοίμωξη από ETEC υπολογίζεται περίπου στα 40.000 περιστατικά ετησίως, με το 55% αυτών να σχετίζονται με διεθνή ταξίδια και το 45% των λοιμώξεων να αποκτώνται εγχώρια, μέσω τροφιμογενούς μετάδοσης (Buuck *et al*, 2020).

Η κατανάλωση μη ασφαλών τροφίμων δεν θέτει σε κίνδυνο μόνο την υγεία και τη ζωή των ανθρώπων, αλλά θέτει και σημαντικούς οικονομικούς κινδύνους. Για παράδειγμα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μόνο η επιδημία του *Escherichia coli* O104:H4 προκάλεσε μία απώλεια 1,3 δισεκατομμυρίων δολαρίων στους αγρότες και τις βιομηχανίες της Γερμανίας και χρειάστηκε χορήγηση 235 εκατομμυρίων από την Ευρωπαϊκή Ένωση ως βοήθεια έκτακτης ανάγκης (Yang *et al*, 2017).

### **4.3.Συμπτωματολογία**

Η λοίμωξη με παθογόνα *Escherichia coli* συνήθως προκαλεί σοβαρή διάρροια και συνοδά συμπτώματα τα οποία διαφέρουν ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκει το στέλεχος του βακτηρίου που προσβάλλει το άτομο κάθε φορά (Παπαδοπούλου, 2006).

Η λοίμωξη με ETEC χαρακτηρίζεται από υδαρή διάρροια που διαρκεί συνήθως από 3 έως 5 ημέρες, και η νοσηρότητα κυμαίνεται από ήπια και

αυτοπεριοριζόμενη έως και σοβαρή, που προσομοιάζει τη χολέρα. Τα ETEC μεταδίδονται μέσω της οδού κοπράνων – στόματος, συνήθως μέσω μολυσμένων τροφίμων ή νερού (Buuck *et al*, 2020). Τα στελέχη του *Escherichia coli* που ανήκουν στην κατηγορία ETEC προκαλούν συμπτώματα με σοβαρότητα μεταβαλλόμενη, ανάλογα με τις τοξίνες που παράγονται (Παπαδοπούλου, 2006). Συγκεκριμένα, τα συμπτώματα είναι συνήθως πιο σοβαρά όταν η θερμοσταθερή εντεροτοξίνη ST είναι παρούσα, είτε μόνη είτε μαζί με τη θερμοασταθή εντεροτοξίνη LT, σε σύγκριση μόνο με την παρουσία της LT (Buuck *et al*, 2020).

Η εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι οξεία και αιφνίδια, με βασικό χαρακτηριστικό την υδαρή διάρροια, χωρίς βλέννη ή αίμα, και συνοδεύεται από επιγαστρικό άλγος και έμετο. Συχνά προκαλείται αφυδάτωση, η οποία μπορεί να καθυστερήσει την θεραπεία ή να απειλήσει ακόμη και τη ζωή του ατόμου, ενώ σπάνια είναι η πυρεξία. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων παρατηρείται 12 έως 36 ώρες ύστερα από τη μόλυνση και η μέση διάρκειά τους είναι 1 έως 2 ημέρες (Παπαδοπούλου, 2006).

Τα στελέχη *Escherichia coli* που ανήκουν στην κατηγορία EPEC ευθύνονται για μεγάλο αριθμό περιστατικών βρεφικής διάρροιας, ενώ τα συμπτώματα κυμαίνονται από ήπιας έως πολύ σοβαρής και επικίνδυνης για τη ζωή του ατόμου μορφής, και εμφανίζονται σε 12 έως 36 ώρες μετά τη λοίμωξη. Τα βασικά συμπτώματα που συναντώνται είναι η υδαρής διάρροια με βλέννη και σπανιότερα, αίμα, ενώ πολλές φορές, εμφανίζονται ελαφρά πυρεξία και έμετος. Πολλές φορές, τα συμπτώματα διαρκούν για μεγάλο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα την πρόκληση οξέωσης, αφυδάτωσης και σοκ (Παπαδοπούλου, 2006).

Αντίθετα, τα βακτήρια που ανήκουν στην κατηγορία STEC οδηγούν σε δύο διαφορετικά είδη λοιμώξεων: το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και την αιμορραγική κολίτιδα. Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο εμφανίζεται με διάρροια, θρομβοκυτταροπενία, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ενώ πιο σπάνια, εντοπίζονται νευρολογικά συμπτώματα και πυρετός. Η αιμορραγική κολίτιδα οφείλεται σε αιμορραγία, διάβρωση και οίδημα του εντερικού βλεννογόνου, η περίοδος επώασης κυμαίνεται από 3 έως 8 ημέρες, σπανίως έως και 14 ημέρες, και τα συμπτώματα εμφανίζονται με έντονο και αιφνίδιο κοιλιακό άλγος, ακολουθούμενο από υδαρή διάρροια, έμετο και ναυτία, ενώ, στη συνέχεια,

παρατηρείται αιμορραγική διάρροια. Πυρετός παρατηρείται μόνο στα ηλικιωμένα άτομα, στα οποία και εντοπίζονται συχνά προβλήματα ως προς την ανάρρωση, ενώ στα υπόλοιπα άτομα, η ανάρρωση είναι εύκολη (Παπαδοπούλου, 2006).

Τέλος, τα EA – AggEC στελέχη προκαλούν διαρροϊκό σύνδρομο, με επίμονη και παρατεταμένη διάρροια, διάρκειας 2 εβδομάδων, εκ των οποίων μόνο το 10% των περιπτώσεων χαρακτηρίζονται από αιμορραγική διάρροια, ενώ τα στελέχη της κατηγορίας EIEC οδηγούν σε συμπτώματα παρόμοια με αυτά της σιγκέλλωσης, δηλαδή βλεννώδεις και αιμορραγικές κενώσεις, πυρετό, τεινεσμό και κολίτιδα (Παπαδοπούλου, 2006).

#### **4.4.Διάγνωση**

Η διάγνωση των λοιμώξεων που προκαλούνται από στελέχη του βακτηρίου πραγματοποιείται με καλλιέργεια και απομόνωση του βακτηρίου από τα μολυσμένα τρόφιμα, και επακόλουθη ταυτοποίηση και τυποποίηση του ορότυπου και στελέχους που είναι υπεύθυνο για τη μόλυνση (Παπαδοπούλου, 2006).

#### **4.5.Θεραπεία**

Η διαρροϊκή νόσος που προκαλείται από το παθογόνο *Escherichia coli* είναι μία κατάσταση που μπορεί να προληφθεί με βελτιωμένη περιβαλλοντική υγιεινή, ενώ, παράλληλα, μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά και να θεραπευθεί. Η θεραπεία της διαρροϊκής νόσου είναι γενικά αποτελεσματική με την από του στόματος επανυδάτωση και τη διατήρηση της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών μέσω της διατροφής. Επιπλέον, οι ασθενείς με σοβαρή αφυδάτωση μπορεί να χρειαστούν ενδοφλέβια επανυδάτωση και χρήση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων και αντιβιοτικών που στοχεύουν στην ανακούφιση του πόνου και επιβραδύνουν τα συμπτώματα. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι συγκεκριμένα παθογόνα στελέχη μπορεί να αποκτήσουν αντοχή έναντι των χορηγούμενων αντιβιοτικών (Yang *et al*, 2017).

#### 4.6. Ανίχνευση σε προϊόντα ζωικής παραγωγής

Δεδομένου ότι η απομόνωση του *Escherichia coli* είναι ευκολότερη από εκείνη άλλων εντερικών παθογόνων βακτηρίων, το καθιστά ένα δείκτη αναφοράς μόλυνσης των τροφίμων από μικροοργανισμούς που προέρχονται από τα κόπρανα. Τα μηρυκαστικά είναι μία βασική πηγή παθογόνων στελεχών *Escherichia coli*, ενώ τα διατροφικά προϊόντα ζωικής προέλευσης, όπως το γάλα και το φρέσκο κρέας, θεωρούνται κοινοί φορείς του *Escherichia coli*. Τα προϊόντα κρέατος μπορούν να επιμολυνθούν με ποικίλους τρόπους, όπως η άμεση επαφή με κόπρανα ή το τρίχωμα κατά τη σφαγή. Επιπλέον, τα προϊόντα κρέατος και το νωπό γάλα αποτελούν ένα πλούσιο θρεπτικό μέσο για πολλούς μικροοργανισμούς, ενώ η κακή υγιεινή κατά τη συλλογή και αποθήκευσή τους μπορεί να προκαλέσει επιμόλυνση. Δεδομένου, λοιπόν, ότι τα ζωικά προϊόντα αποτελούν βασικό μέρος της ανθρώπινης διατροφής, το παθογόνο *Escherichia coli* αποτελεί ένα βασικό αίτιο τροφιμογενών λοιμώξεων (Abri *et al*, 2019).

Όπως είναι αναμενόμενο, διαφορές εντοπίζονται και μεταξύ των διαφορετικών ομάδων *Escherichia coli* ως προς τα τρόφιμα από τα οποία μπορούν να απομονωθούν. Συγκεκριμένα, το εντεροτοξιγόνο *Escherichia coli* απομονώνεται από κρέατα, νερό, τυριά και γιαούρτια, το εντεροαιμορραγικό *Escherichia coli* απομονώνεται συνήθως από κρύα, προψημένα κρέατα, από μοσχαρίσιο πατέ, από γάλα που δεν έχει υποστεί παστερίωση, από μπιφτέκια, από ωμά κρέατα, και από άλλα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά. Το εντεροδιεισδυτικό *Escherichia coli* απομονώνεται κυρίως από μη επεξεργασμένα πόσιμα νερά και μαλακά τυριά, και σπάνια, από άλλα τρόφιμα. Ανεξαρτήτως κατηγορίας και στελέχους, η προστασία από τα παθογόνα στελέχη του *Escherichia coli* μπορεί να πραγματοποιηθεί με καλό ψήσιμο των κρεάτων, με παστερίωση των γαλακτοκομικών προϊόντων, με τήρηση των κανόνων προσωπικής υγιεινής και με αποφυγή κατανάλωσης ανεπεξέργαστου νερού (Παπαδοπούλου, 2006).



## Κεφάλαιο 5. *Shigella*

Η *Shigella* spp. αποτελεί ένα γένος διαρροϊκών παθογόνων που σχετίζονται στενά με το *Escherichia coli*. Οι παθογόνοι αυτοί μικροοργανισμοί έλαβαν το όνομά τους από τον Kiyoshi Shiga που απομόνωσε το πιο μολυσματικό είδος το 1898, τη *Shigella dysenteriae*, ως το βασικό αίτιο της βακτηριακής δυσεντερίας που ονομάζεται και ως σιγκέλλωση (Nisa *et al*, 2020; Schnupf & Sansonetti, 2019).

Τα βακτήρια του γένους *Shigella* spp. είναι αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια, που δεν σχηματίζουν σπόρια και προκαλούν διαρροϊκή νόσο στους ανθρώπους και σε άλλα πρωτεύοντα, μέσω της προσβολής του εντερικού επιθηλίου. Η διάδοση της μόλυνσης περιορίζεται γενικά στο εσωτερικό τοίχωμα του εντέρου, προκαλώντας φλεγμονή του εντέρου, έλκος του βλεννογόνου και απώλεια της λειτουργίας του εντερικού φραγμού (Schnupf & Sansonetti, 2019).

Τα παθογόνα στελέχη μεταδίδονται μέσω της οδού κοπράνων – στόματος ή μέσω της κατάποσης μολυσμένου νερού ή μολυσμένων τροφίμων (Schnupf & Sansonetti, 2019). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η *Shigella* spp. προκαλεί μία αυτοπεριοριζόμενη νόσο που μπορεί να θεραπευτεί αποτελεσματικά με από του στόματος αντιβιοτικά ή συμπτωματική θεραπεία, αλλά τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μία ιδιαίτερα ανησυχητική, σταθερή αύξηση στον αριθμό των περιστατικών σιγκέλλωσης που προκαλείται από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά στελέχη (Anderson *et al*, 2016).



Εικόνα 9. *Shigella* spp.

## 5.1. Ταξινόμηση

Η *Shigella* είναι μέλος της οικογένειας των αρνητικών κατά Gram Εντεροβακτηριδιοειδών (Enterobacteriaceae) (Baker & The, 2018). Το γένος *Shigella* αποτελείται από 4 βασικά είδη (Schnupf & Sansonetti, 2019):

- *Shigella sonnei*
- *Shigella boydii*
- *Shigella flexneri*
- *Shigella dysenteriae*

Κάθε είδος από τα παραπάνω αντιπροσωπεύει μία διαφορετική οροομάδα, με το είδος *Shigella sonnei* να αντιστοιχεί στην οροομάδα D, το *Shigella boydii* να αντιστοιχεί στην οροομάδα C, το *Shigella flexneri* να αντιστοιχεί στην οροομάδα B, και το *Shigella dysenteriae* να αντιστοιχεί στην οροομάδα A. Επιπλέον, καθένα από τα 4 αυτά είδη περιλαμβάνουν 15 έως 20 ορότυπους, με εξαίρεση το γένος *S. sonnei*, το οποίο έχει μόνο έναν ορότυπο. Ο μεγάλος αριθμός των ορότυπων αυτών αντανakλά την εκτεταμένη μεταβλητότητα του σωματικού αντιγόνου O του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) (Schnupf & Sansonetti, 2019).



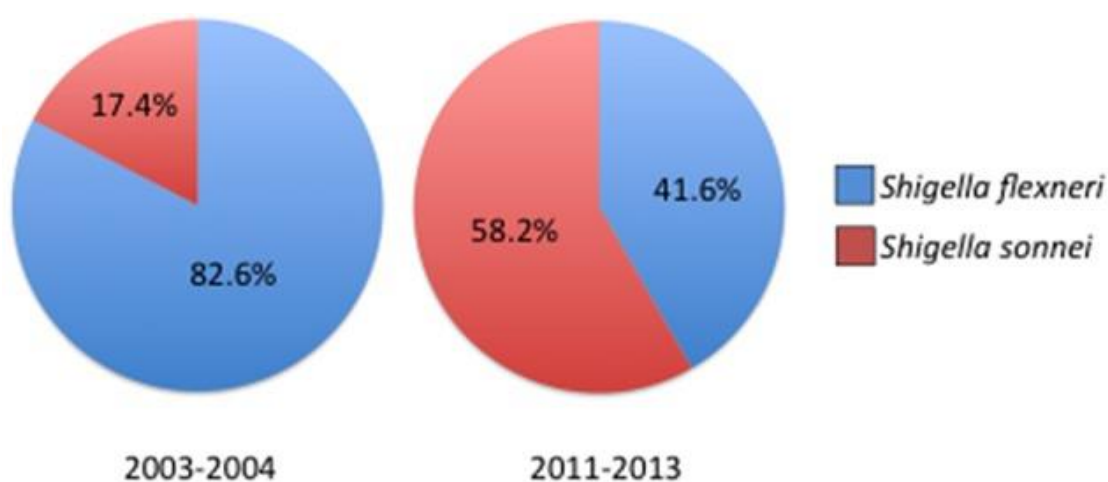
## 5.2.Επιδημιολογία

Η *Shigella* παρουσιάζει μία πολύ χαμηλή μολυσματική δόση, η οποία υπολογίζεται μεταξύ 10 και 100 βακτηρίων, και παραμένει ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με 125 - 165 εκατομμύρια περιστατικά να εμφανίζονται ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο (Schnupf & Sansonetti, 2019). Από το σύνολο των περιστατικών αυτών, το 1/3 αυτών σχετίζονται με ασθένειες σε παιδιά, και παράλληλα, καταγράφονται περίπου 100.000 θάνατοι, ιδίως για παιδιά ηλικίας 5 ετών και κάτω (Baker & The, 2018; Schnupf & Sansonetti, 2019).

Το γένος *Shigella* spp. είναι ενδημικό σε ένα μεγάλο αριθμό τροπικών και υποτροπικών περιοχών (Schnupf & Sansonetti, 2019). Η *Shigella*, μαζί με το εντεροτοξιγόνο *Escherichia coli*, προσδιορίζονται ως τα δύο κυρίαρχα βακτηριακά παθογόνα που σχετίζονται με τη διαρροϊκή νόσο (Baker & The, 2018). Η εμφάνιση της σιγκέλλωσης περιορίζεται κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου υπάρχει πτωχή υγιεινή και περιορισμένη διαθεσιμότητα πόσιμου νερού, με αποτέλεσμα την ευκολότερη μετάδοση της νόσου, και την ευκολότερη επιδείνωσή της, μέσω της κακής διατροφής (Schnupf & Sansonetti, 2019).

Τα 4 διαφορετικά είδη της *Shigella*, καθώς και οι ποικίλοι ορότυποί τους, παρουσιάζουν διαφορετική γεωγραφική κατανομή και επιδημιολογική σημασία (Baker & The, 2018). Το πιο συχνό, αλλά και ευρέως μελετημένο αίτιο της σιγκέλλωσης σε παγκόσμιο επίπεδο είναι το γένος *Shigella flexneri*, το οποίο αφορά στο 60% των συνολικών περιστατικών σιγκέλλωσης. Το *Shigella sonnei* είναι το πιο συχνό είδος που συνδέεται με τη διαρροϊκή ασθένεια στις βιομηχανικές χώρες, και αποτελεί βασικό αίτιο της διάρροιας των ταξιδιωτών, ενώ τα πιο συχνά και ενδημικά είδη για την Αφρική και τη Νότια Ασία είναι τα είδη *Shigella dysenteriae* και *Shigella boydii* (Kotloff *et al*, 2013; Schnupf & Sansonetti, 2019). Επιπλέον, τα βασικά αίτια του παγκόσμιου επιδημιολογικού φορτίου της σιγκέλλωσης είναι τα είδη *Shigella sonnei* και *Shigella flexneri*, τα οποία σχετίζονται με λοίμωξη κυρίως στις αναπτυσσόμενες και τις ανεπτυγμένες περιοχές, αντίστοιχα. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν την παρουσία του είδους *Shigella sonnei* σε χώρες με

οικονομικά μεταβατική κατάσταση, αντί του είδους *Shigella flexneri* ως κυρίαρχο αίτιο σιγκέλλωσης. Το φαινόμενο αυτό εναλλαγής των κυρίαρχων ειδών έχει καταγραφεί επανειλημμένως σε πολλές χώρες στην Ασία, όπως η Ταϊλάνδη, το Βιετνάμ και το Μπαγκλαντές (Baker & The, 2018). Η μεταβαλλόμενη αυτή επιδημιολογία επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι πολλοί ερευνητές έχουν υποστηρίξει ότι απαιτείται ένα τετραδύναμο εμβόλιο έναντι των *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri* 6, *Shigella flexneri* 3a και *Shigella flexneri* 2a, προκειμένου να παρέχει επαρκή κάλυψη και προστασία ενάντια στη σιγκέλλωση σε ενδημικές περιοχές (Anderson *et al*, 2016; Baker & The, 2018; Livio *et al*, 2014).



Εικόνα 10. Σύγκριση των αναφερόμενων ειδών *Shigella flexneri* και *Shigella sonnei* που απομονώθηκαν από δείγματα ασθενών μεταξύ των ετών 2003-2004 και 2011-2013 στην Κίνα (Anderson *et al*, 2016; Qiu *et al*, 2015).

### 5.3. Συμπτώματα

Η σιγκέλλωση μπορεί να έχει θανατηφόρο έκβαση σε άτομα πολύ νεαρής ηλικίας, σε ασθενείς που δεν έχουν πρόσβαση σε επαρκή ιατρική θεραπεία και στους ανοσοκατεσταλμένους. Τα κλινικά συμπτώματα της λοίμωξης κυμαίνονται μεταξύ ήπιας υδαρούς διάρροιας και αιμορραγικής, βλεννώδους διάρροιας, η οποία συνοδεύεται συχνά από πυρετό και επώδυνες κοιλιακές κράμπες. Το εύρος των κλινικών συμπτωμάτων σχετίζεται ισχυρά με το είδος του παθογόνου που προσβάλλει τον οργανισμό, καθώς και με την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς (Schnupf & Sansonetti, 2019).

Στα παιδιά, μία σημαντική επιπλοκή είναι το τοξικό megacolon, ενώ άλλες πιθανές επιπλοκές αποτελούν το αιμολυτικό – ουραιμικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, νεφρική ανεπάρκεια και μεταλοιμώδη αρθρίτιδα (Schnupf & Sansonetti, 2019; Sethuvel *et al*, 2016).

## **5.4. Παθογένεση**

Η συμπτωματολογία αποτελεί μία άμεση συνέπεια της εισβολής του βακτηρίου και της καταστροφής του εντερικού επιθηλίου. Το βακτήριο διεισδύει στο επιθήλιο μέσω των κυττάρων M που βρίσκονται στις πλάκες Peyer και επάγει τη φαγοκυττάρωση από μακροφάγα στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του εντέρου. Η *Shigella* ενεργοποιεί το θάνατο των μακροφάγων και αλληλεπιδρά με την βασοπλευρική μεμβράνη του επιθηλίου, διεγείροντας με αυτόν τον τρόπο, την πρόσληψή της μέσω της αναδιοργάνωσης του κυτταροσκελετού του κυττάρου ξενιστή. Όταν εισέλθουν στο επιθηλιακό κύτταρο, τα βακτήρια λύουν το φαγόσωμα που τα περικλείει και πολλαπλασιάζονται, πριν την ενδοκυτταρική διάδοσή τους σε γειτονικά κύτταρα, μέσω του πολυμερισμού της ακτίνης (Baker & The, 2018).

Βασικός παράγοντας που συμβάλλει στην παθογένεση είναι το μεγάλο μολυσματικό πλασμίδιο, το οποίο έχει μέγεθος μεγαλύτερο από 200kbp και κωδικοποιεί τρία συστήματα έκκρισης (“Type three Secretion System”, T3SS) και ένα σύνολο πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων διάφορων αντιγόνων του πλασμιδίου εισβολής (Baker & The, 2018).

## **5.5. Τοξίνες**

Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της σιγκέλλωσης είναι η παραγωγή αιματηρών κοπράνων σε συνδυασμό με κοιλιακούς κολικούς και πυρετό. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ένα πιο αρχικό στάδιο, υδαρούς διάρροιας, το οποίο προκαλείται εν μέρει από δύο τύπους τοξίνης που εκκρίνονται από διάφορα

στελέχη *Shigella* κατά τη διάρκεια της μόλυνσης (Belotserkovsky & Sansonetti, 2018).

Ο πρώτος τύπος τοξίνης περιλαμβάνει τις εντεροτοξίνες 1 και 2 (ShET1 και ShET2), οι οποίες κωδικοποιούνται από τα γονίδια *set1A* και *set1B*, αντίστοιχα. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός της δράσης τους είναι άγνωστος μέχρι σήμερα, η ShET2 φαίνεται ότι εκκρίνεται μέσω του T3SA (Farfan *et al*, 2011).

Μία άλλη τοξίνη που προκαλεί συσσώρευση των υγρών στον εντερικό αυλό είναι ο αυτομεταφορέας της πρωτεΐνης της σερίνης SigA, ο οποίος αναλαμβάνει τη διάσπαση της ενδοκυτταρικής α – φοδρίνης, μέσω της αλλαγής του κυτταροσκελετού των επιθηλιακών κυττάρων, αλλά και πάλι, ο ακριβής ρόλος του στην παραγωγή της υδαρούς διάρροιας δεν είναι γνωστός (Belotserkovsky & Sansonetti, 2018).

Σε αντίθεση με τις παραπάνω τοξίνες, η τοξίνη Shiga παράγεται αποκλειστικά από το βακτήριο *Shigella dysenteriae* τύπου 1. Η τοξίνη αυτή είναι υπερβολικά κυτταροτοξική έναντι ενός πλήθους κυτταρικών τύπων, όπως είναι τα νευρικά κύτταρα, τα λεμφοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα, και ευθύνεται για την ανάπτυξη αγγειακών βλαβών στους νεφρούς, στο παχύ έντερο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η τοξίνη Shiga διαθέτει μία δομή AB5 με μία ενζυματικά ενεργή υπομονάδα A και 5 υπομονάδες B (Belotserkovsky & Sansonetti, 2018). Οι υπομονάδες B συμμετέχουν στην πρόσδεση στον υποδοχέα της τοξίνης, στο γλυκολιπίδιο Gb3 (“Globotriaosylceramide”), διευκολύνοντας τη μεταφορά της υπομονάδας A μέσα στο κύτταρο. Ύστερα από την πρόσδεση στον υποδοχέα, η τοξίνη Shiga ακολουθεί το αντίθετο μονοπάτι του κυττάρου του ξενιστή για να φτάσει στο εμπλουτισμένο με ριβοσώματα ενδοπλασματικό δίκτυο, όπου οι υπομονάδες A αναστέλλουν τη σύνθεση των πρωτεϊνών, διασπώντας το 28SRNA στην 60S ριβοσωμική υπομονάδα, εμποδίζοντας έτσι την πρόσδεση του αμινοακυλο-μεταφορικού RNA (Belotserkovsky & Sansonetti, 2018; Tesh, 2010).

## 5.6. Σιγκέλλωση και παράγοντες κινδύνου

Μέχρι σήμερα, έχουν εντοπιστεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τη σιγκέλλωση. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι ακόλουθοι (Nisa *et al*, 2020):

- Η έκθεση στο παθογόνο και η περιβαλλοντική προσαρμοστικότητα.  
Η σιγκέλλωση μπορεί να μεταδοθεί μέσω της μολυσμένης τροφής και του μολυσμένου νερού. Μία μικρή δόση (10 έως 100 οργανισμοί) είναι επαρκής για τη μόλυνση, και το παθογόνο εκείνο με τη μεγαλύτερη προσαρμοστικότητα και αντοχή σε ακραίες περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως το οξύ περιβάλλον του στομάχου, είναι το είδος *Shigella flexneri* (Nisa *et al*, 2020; Schroeder & Hilbi, 2008). Επιπλέον, συγκεκριμένες περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως η υψηλή θερμοκρασία, συνδέονται με υψηλότερη επίπτωση της σιγκέλλωσης (Zhang *et al*, 2017).
  
- Η κακή διατροφή.  
Η κακή διατροφή αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου, καθώς η *Shigella* γενικά προκαλεί μία αυτοπεριοριζόμενη ασθένεια, ήπιας μορφής, αλλά σε άτομα που ακολουθούν πτωχή διατροφή, το βακτήριο αυτό φαίνεται πως ευθύνεται για σοβαρότερη κλινική νόσηση (Nisa *et al*, 2020).
  
- Η ηλικία.  
Αναμφισβήτητα, η σιγκέλλωση μπορεί να εντοπιστεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, αλλά οι ηλικιωμένοι άνθρωποι και τα παιδιά βρίσκονται σε πιο αυξημένο κίνδυνο (Nisa *et al*, 2020).
  
- Η πτωχή υγιεινή και οι συνθήκες συνωστισμού.  
Οι συνθήκες υπερβολικού συνωστισμού και η πτωχή υγιεινή συνδέονται άμεσα με την αυξημένη πιθανότητα μετάδοσης της *Shigella*. Για το λόγο αυτό, οι διάφορες επιδημίες σιγκέλλωσης προκύπτουν συνήθως σε κλειστές κοινότητες, όπως οι ψυχιατρικές μονάδες, οι φυλακές και τα κέντρα καθημερινής φροντίδας. Επιπλέον, συγκεκριμένες, καθημερινές ενέργειες που σχετίζονται με την πτωχή υγιεινή, όπως η μεταφορά τροφίμων με γυμνά χέρια, το μη τακτικό πλύσιμο των χεριών και η κατάσταση των νυχιών των χεριών, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο σιγκέλλωσης (Mama & Alemu, 2016).
  
- Το ταξίδι σε ενδημικές περιοχές.

Το ταξίδι σε περιοχές όπου ενδημεί κάποιο είδος *Shigella* είναι ένας βασικός παράγοντας κινδύνου, αφού αυξάνει την πιθανότητα μόλυνσης με το συγκεκριμένο βακτήριο (Nisa *et al*, 2020).

- Οι χρόνιες ασθένειες ή η ανοσοκαταστολή.  
Οι ασθενείς με χρόνιες ασθένειες, όπως ο καρκίνος και ο σακχαρώδης διαβήτης, αλλά και με ανοσοκαταστολή, είναι πιο ευάλωτοι απέναντι στη σιγκέλλωση, εμφανίζοντας μάλιστα υψηλότερα ποσοστά θνητότητας (Nisa *et al*, 2020).
  
- Η σεξουαλική επαφή.  
Τα βακτήρια που ανήκουν στο γένος *Shigella* μπορούν να μεταδοθούν και μέσω της σεξουαλικής επαφής, κυρίως μεταξύ των ομοφυλόφιλων ανδρών ενώ, παράλληλα, συγκεκριμένες συμπεριφορές και πρακτικές έχουν συνδεθεί με τη μετάδοση και νόσηση από το συγκεκριμένο παθογόνο (Wu *et al*, 2019).

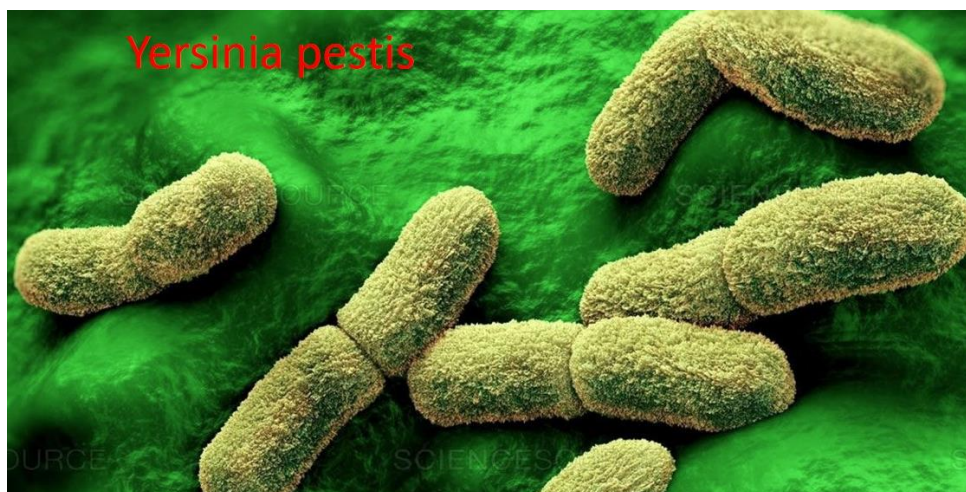
## Κεφάλαιο 6. *Yersinia*

### 6.1. Παθογόνα είδη

Τα βακτήρια του γένους *Yersinia* είναι μία μεγάλη ομάδα αρνητικών κατά Gram βακτηρίων που αποτελείται από 18 αναγνωρισμένα είδη (Chauhan *et al*, 2016). Από το σύνολο των ειδών αυτών, τρία είδη παθογόνων βακτηρίων προκαλούν νόσο στον άνθρωπο (Yang *et al*, 2018):

- *Yersinia pestis*,
- *Yersinia enterocolitica*, και
- *Yersinia pseudotuberculosis*.

Η *Yersinia pestis* είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της πανώλης, που μεταδίδεται συνήθως μέσω τσιμπημάτων ψύλλων και συντηρείται σε τρωκτικά, μολύνει τους περιφερικούς λεμφαδένες ή τους πνεύμονες προκαλώντας τη βουβωνική και πνευμονική μορφή της νόσου με ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά θνητότητας (Yang *et al*, 2018).



Εικόνα 12. *Yersinia pestis* (<https://www.onlinebiologynotes.com/yersinia-pestis-characteristics-habitat-and-virulence-factors/>).

Αντίθετα, τροφιμογενείς λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν τα δύο άλλα είδη, τα βακτήρια *Yersinia enterocolitica* και *Yersinia pseudotuberculosis* (Chauhan *et al*, 2016). Συγκεκριμένα, τα δύο αυτά είδη είναι εντερικά παθογόνα που απαντώνται συνήθως στο περιβάλλον και μπορούν να μεταδοθούν σε ξενιστές

θηλαστικά, μέσω της κατανάλωσης μολυσμένης τροφής ή νερού. Τα βακτήρια αυτά προκαλούν ένα μεγάλο εύρος γαστρεντερικών ασθενειών, από εντερίτιδα έως μεσεντερική λεμφαδενίτιδα (Yang *et al*, 2018).



Εικόνα 13. *Yersinia enterocolitica* (<https://www.cdc.gov/versinia/index.html>).



Εικόνα 14. *Yersinia pseudotuberculosis* (<https://www.sciencephoto.com/media/938244/view/versinia-pseudotuberculosis-bacteria-illustration>).

## 6.2. Ταξινόμηση

Βάσει των βιοχημικών και γενετικών τους χαρακτηριστικών, τα στελέχη της *Yersinia enterocolitica* ταξινομούνται σε 6 επιμέρους βιοτύπους (1A, 1B, 2, 3, 4 και 5) και σε περισσότερους από 70 ορότυπους (Li *et al*, 2018). Οι βιότυποι αυτοί διακρίνονται σε 3 βασικές κατηγορίες, ανάλογα με τις παθογόνες ιδιότητές τους (Gu *et al*, 2012):

- Μη παθογόνοι βιότυποι (1A),



- Ασθενώς παθογόνοι βιότυποι (2-5), και
- Υψηλά παθογόνοι βιότυποι (1B).

Από το σύνολο των ορότυπων, οι 11 από αυτούς σχετίζονται με την ανάπτυξη υερσινίωσης στους ανθρώπους και οι πιο συχνοί παθογόνοι ορότυποι που ευθύνονται για τη συγκεκριμένη νόσο και έχουν παράγοντες μολυσματικότητας είναι οι ορότυποι O:3, O:8 και O:9 (Chlebicz & Silizewska, 2018; Gu *et al*, 2012).

Ο βιότυπος 1A είναι συχνός στο περιβάλλον αλλά χαρακτηρίζεται από απουσία της πλειονότητας των δεικτών μολυσματικότητας και συνεπώς, θεωρείται μη παθογόνος. Οι ορότυποι της *Yersinia enterocolitica* ταξινομούνται βάσει της δομής του σωματικού αντιγόνου O του λιποπολυσακχαρίτη, και οι πιο παθογόνοι βιοορότυποι / ορότυποι, οι οποίοι ευθύνονται για την υψηλότερη επίπτωση της υερσινίωσης στην Ευρώπη, στην Κίνα, στην Ιαπωνία και στον Καναδά είναι οι ακόλουθοι (Chlebicz & Silizewska, 2018; Schaake *et al*, 2014):

- Ο βιοορότυπος 1B / O:8,
- Ο βιοορότυπος 4 / O:3,
- Ο βιοορότυπος 3 / O:3,
- Ο βιοορότυπος 2 / O:9, και
- Ο βιοορότυπος 2 / O:5.

Τα κλινικά απομονωθέντα από τον άνθρωπο στελέχη *Yersinia enterocolitica* ανήκουν κυρίως στους ορότυπους O:3 (Ευρωπαϊκό στέλεχος), O:9, O:8 (Αμερικάνικο στέλεχος) και O:5, αλλά οι ορότυποι αυτοί διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών χωρών και ηπείρων. Τα στελέχη που ανήκουν στο βιοορότυπο 4/O:3 είναι τα πιο συχνά ανιχνευόμενα παθογόνα στελέχη της *Yersinia enterocolitica* σε παγκόσμιο επίπεδο, και ο βιοορότυπος αυτός είναι και εκείνος που προκαλεί την υψηλότερη επίπτωση της υερσινίωσης στην Ευρώπη (Chlebicz & Silizewska, 2018; Li *et al*, 2018). Αντίθετα, στην Κίνα, πολύ συχνά στελέχη *Yersinia* είναι τα 1B/O:8, τα οποία αποτελούν τον πλέον παθογόνο βιοορότυπο, ενώ ο βιοορότυπος με τον υψηλότερο επιπολασμό στην Κίνα είναι ο 2/O:9 (Gu *et al*, 2012).

### 6.3. Χαρακτηριστικά εντεροπαθογόνων βακτηρίων *Yersinia*

Τα βακτήρια που ανήκουν στο γένος *Yersinia* είναι κοκκοβακτηρίδια, με μήκος 1 έως 3 μm, και εύρος 0,5 έως 0,8 μm. Παρουσιάζουν κινητικότητα σε θερμοκρασίες με εύρος 22 έως 30°C λόγω της παρουσίας ενός μαστιγίου στον ένα πόλο της βακτηριακής τους επιφάνειας, ενώ αντίθετα, στους 47°C, χάνουν την κινητικότητά τους (Chlebicz & Silizewska, 2018).

Είναι αρνητικά κατά Gram εντεροπαθογόνα που είναι θετικά στην καταλάση, δυνητικά αναερόβια, ψυχρόφιλα και μη σπορογόνα. Αναπτύσσονται σε θερμοκρασίες από 0 έως 45°C, ενώ η βέλτιστη θερμοκρασία ανάπτυξής τους είναι μεταξύ 25 και 32°C (Dekker & Frank, 2015). Σε συνθήκες ψύξης (4 έως 8°C), η *Yersinia enterocolitica* παράγει μία θερμοσταθερή τοξίνη, γεγονός που θέτει σοβαρούς κινδύνους μετά την κατανάλωση μολυσμένου φαγητού (Galindo *et al*, 2011). Τέλος, η ανάπτυξή τους μπορεί να ανασταλεί από την παρουσία οργανικών οξέων και από το χαμηλό pH (Chlebicz & Silizewska, 2018).

### 6.4. Επιδημιολογία

Το είδος *Yersinia enterocolitica* είναι το τρίτο πιο συχνά αναφερόμενο βακτηριακό παθογόνο ζωνοσόων που προκαλεί τροφιμογενείς λοιμώξεις στις ευρωπαϊκές χώρες (Li *et al*, 2018). Αντίθετα, οι λοιμώξεις που σχετίζονται με το είδος *Yersinia pseudotuberculosis* είναι σχετικά σπάνιες (Chlebicz & Silizewska, 2018).

Στις ΗΠΑ, η πλειοψηφία των λοιμώξεων που προκαλούνται από τα βακτήρια του γένους *Yersinia* οφείλεται στο είδος *Yersinia enterocolitica*, το οποίο επηρεάζει περίπου 100.000 άτομα σε ετήσια βάση, και προσβάλλει ως επί το πλείστον νεογνά και παιδιά κάτω των 5 ετών. Στην Ευρώπη, η *Yersinia enterocolitica* αποτελεί το 3<sup>ο</sup> αίτιο βακτηριακής λοίμωξης που προκαλεί διάρροια (Heine *et al*, 2019). Υψηλό επιπολασμό του συγκεκριμένου βακτηρίου παρουσιάζουν και οι αναπτυσσόμενες χώρες, ωστόσο, τα δεδομένα για τις περιοχές αυτές είναι σχετικά περιορισμένα (Heine *et al*, 2019; Saraka *et al*, 2017).



Εικόνα 15. Γεωγραφική κατανομή της υερσινιώσης (Shoaih *et al*, 2019).

Λόγω της συχνής λανθασμένης διάγνωσης, ο πραγματικός αριθμός των λοιμώξεων συχνά είναι υποεκτιμώμενος και παρά τις προσπάθειες βελτίωσης του ελέγχου τροφίμων και της υγιεινής, η επίπτωση παραμένει σταθερά υψηλή (Heine *et al*, 2019).

### 6.5. Φυσικό περιβάλλον και μετάδοση της *Yersinia enterocolitica*

Η *Yersinia enterocolitica* βρίσκεται παντού στη φύση, και κυρίως απομονώνεται από ένα μεγάλο εύρος χερσαίων οικοσυστημάτων και γλυκών υδάτων, όπως τα φυτά, το χώμα, τα ποτάμια, οι λίμνες, τα ρυάκια και τα πηγάδια (Terech-Majewska *et al*, 2016). Το βακτήριο αυτό έχει επίσης απομονωθεί από την εντερική οδό πολλών ειδών άγριων και μη ζώων, όπως τα ψάρια, τα πτηνά, οι ψύλλοι, τα ελάφια, τα βοοειδή, οι μύγες, τα πρόβατα, οι σκύλοι και οι γάτες (Stamm *et al*, 2013).

Οι χοίροι αποτελούν μία σημαντική δεξαμενή για τα παθογόνα στελέχη των ανθρώπων (Li *et al*, 2018).

Παρόλο που είναι γνωστό ότι η μετάδοσή της πραγματοποιείται μέσω της κατανάλωσης μολυσμένων τροφίμων και νερού, οι ακριβείς οδοί μετάδοσης μέσα στην τροφική αλυσίδα δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως μέχρι σήμερα. Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την παρουσία της *Yersinia enterocolitica* σε ένα μεγάλο εύρος τροφίμων, όπως τα αβγά, τα θαλασσινά, τα πουλερικά, το ωμό κρέας (χοιρινό, βόειο ή αρνίσιο κρέας), τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα λαχανικά (Li *et al*, 2018).

Η ικανότητα της *Yersinia enterocolitica* να επιβιώνει σε διάφορα περιβάλλοντα και να εντοπίζεται σε οικοσυστήματα νερού ή εδάφους, σε συνδυασμό με τα πτηνά, προσφέρουν πολλές ευκαιρίες στο συγκεκριμένο βακτήριο να εισέλθει στο φαγητό από τα υδάτινα περιβάλλοντα. Η μόλυνση του νερού μέσω των κοπράνων του ανθρώπου ή των ζώων στα περιβάλλοντα αυτά και η μετέπειτα επεξεργασία των θαλασσινών μπορεί να θέσει σε σοβαρό κίνδυνο τους καταναλωτές (Li *et al*, 2018).

## 6.6.Συμπτωματολογία

Η *Yersinia enterocolitica* προκαλεί κυρίως αυτοπεριοριζόμενη γαστρεντερίτιδα και σε πάνω από 50% των ασθενών εντεροκολίτιδα, αλλά σχετίζεται επίσης και με άλλα σοβαρά κλινικά σημεία και σύνδρομα, όπως η αντιδραστική αρθρίτιδα, η αιματουρία, η μεσεντέριος λεμφαδενίτιδα που μιμείται οξεία σκωληκοειδίτιδα και το οζώδες ερύθημα (Li *et al*, 2018). Αντίθετα η *Yersinia pseudotuberculosis*, μπορεί να προκαλέσει εντερική νόσο με παρόμοια συμπτωματολογία, η επίπτωσή της όμως είναι σπανιότερη (Chlebicz & Silizewska, 2018).

Η μολυσματική δόση του παθογόνου *Yersinia enterocolitica* είναι υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη άλλων παθογόνων βακτηρίων που εντοπίζονται στο φαγητό, και ανέρχεται περίπου στα 100 και πλέον κύτταρα. Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται μεταξύ 1 και 11 ημερών, συνήθως 3 έως 7 ημέρες (Chlebicz & Silizewska, 2018). Τα

συμπτώματα της νόσου μπορεί να είναι ήπια, αλλά σε εμφάνιση εντεροκολίτιδας τα συμπτώματα υφίστανται μετά από μία έως 3 εβδομάδες (Dekker & Frank, 2015).

Η υερσινίωση επηρεάζει δυνητικά όλους τους ανθρώπους, αλλά σε υψηλότερο κίνδυνο βρίσκονται οι ηλικιωμένοι, τα άτομα με μειωμένη ανοσολογική απόκριση και τα παιδιά ηλικίας 5 ετών και κάτω. Η συγκεκριμένη νόσος εκδηλώνεται με επιγαστρικό άλγος, πυρετό και διάρροια, συνήθως αιματηρή, ενώ στους ενήλικες, πολλές φορές μοιάζει με τη σκωληκοειδίτιδα. Σημαντικές επιπλοκές που προκύπτουν από τη υερσινίωση είναι οι ακόλουθες (Chlebicz & Silizewska, 2018; Dekker & Frank, 2015):

- Μυοκαρδίτιδα,
- Βακτηριαμία,
- Οστεοαρθρίτιδα,
- Οζώδες ερύθημα,
- Σήψη,
- Νεφρίτιδα,
- Πυώδης ηπατίτιδα,
- Ενδοκαρδίτιδα, και
- Ενδοκοιλιακό απόστημα.

Οι παραπάνω επιπλοκές πολλές φορές είναι πολύ σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και στον θάνατο (Heine *et al*, 2019). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί, ότι η μόλυνση με *Yersinia enterocolitica* σχετίζεται συχνά με μη ειδικά συμπτώματα, τα οποία συνδέονται περισσότερο με ασθένειες άλλης αιτιολογίας. Για το λόγο αυτό, πολλά περιστατικά υερσινίωσης στην πραγματικότητα υποδιαγιγνώσκονται (Chlebicz & Silizewska, 2018).

## **6.7. Παράγοντες μολυσματικότητας**

Παρά τις διαφορές στην οδό εισαγωγής στον οργανισμό, και τα τρία παθογόνα είδη *Yersinia* παρουσιάζουν λεμφοτροπισμό, δηλαδή μεταφέρονται με ταχύ ρυθμό στους λεμφαδένες ή στους λεμφοειδείς ιστούς και τους αποικίζουν. Στη συνέχεια

εξαπλώνονται συστηματικά μέσω της πρόσβασης στην κυκλοφορία του αίματος και του τροπισμού σε όργανα όπως το ήπαρ και ο σπλήνας (Davis, 2018).

Η μετάδοσή τους πραγματοποιείται κυρίως μέσω της εντεροστοματικής οδού, με την κατανάλωση μολυσμένων τροφίμων ή νερού (Li *et al*, 2018). Στη λοίμωξη και στην εξέλιξη της νόσου, καθώς και στην ικανότητα των βακτηρίων να επιβιώνουν και να πολλαπλασιάζονται στους ιστούς πολλαπλών ξενιστών, κατέχουν σημαντικό ρόλο διάφοροι, καλά χαρακτηρισμένοι παράγοντες μολυσματικότητας (Davis, 2018).

Η μολυσματικότητα βασίζεται στις ιδιότητες προσκόλλησης των βακτηρίων, και τα μόρια προσκόλλησης που διαμεσολαβούν για την προσκόλληση στους ιστούς του ξενιστή έχουν διερευνηθεί εδώ και αρκετές δεκαετίες. Οι πρώτες προσκολλητίνες της *Yersinia* ταυτοποιήθηκαν στη δεκαετία του 1980, και ήταν η invasion A (InvA) και η προσκολλητίνη A (adhesionA, YadA), ενώ, ακολούθως, προσδιορίστηκαν και άλλες προσκολλητίνες (Chauhan *et al*, 2016, Mühlenkamp *et al*, 2015), όπως η Ailη οποία προάγει την επιβίωση των βακτηρίων στην κυκλοφορία του αίματος και την αντίσταση στα ουδετερόφιλα (Davis, 2018).

Παρά τις διαφορές που εντοπίζονται σε επίπεδο παθογένεσης μεταξύ των διαφορετικών μολυσματικών ειδών της *Yersinia*, τα είδη αυτά έχουν ορισμένους κοινούς παράγοντες μολυσματικότητας, συμπεριλαμβανομένου του σιδηροφόρου συστήματος yersinia bactin (Ybtssystem) και ενός πλασμιδίου μολυσματικότητας, του pYV (Yang *et al*, 2018), το οποίο περιλαμβάνει δεκάδες γονίδια που κωδικοποιούν δομικά συστατικά ενός συστήματος έκκρισης τύπου III (T3SS), καθώς και πρωτεΐνες έναντι της ανοσιακής απάντησης των ξενιστών (Schwiesow *et al*, 2015; Yang *et al*, 2018).

## 6.8.Εξέλιξη της νόσου

Η *Yersinia* πολλαπλασιάζεται εξωκυτταρικά μέσα στους ιστούς των ξενιστών ώστε να δημιουργήσουν συστάδες βακτηριακών κλώνων, σχηματίζοντας περιοχές που χαρακτηρίζονται ως «πυοκοκκιώματα» (“pyogranulomas”) (Davis, 2018).

Η *Yersinia pseudotuberculosis* μολύνει τον τελικό ειλεό του λεπτού εντέρου και αποικίζει τους σχετιζόμενους με αυτό λεμφοειδείς ιστούς, όπως είναι οι

μεσεντέριοι λεμφαδένες και οι πλάκες Peyer. Στα υγιή άτομα, η αυξημένη παρουσία ουδετερόφιλων είναι συνήθως επαρκής για τον περιορισμό της αύξησης του αριθμού των βακτηρίων (Davis, 2018). Ωστόσο, στα ανοσοκατεσταλμένα άτομα ή σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση, τα βακτήρια μπορεί να περάσουν στη συστηματική κυκλοφορία και να εξαπλωθούν σε ιστούς όπως το ήπαρ και ο σπλήνας (Miller *et al*, 2016). Στους ιστούς αυτούς, τα βακτήρια πολλαπλασιάζονται και μπορούν να προκαλέσουν λοίμωξη που οδηγεί ακόμη και στον θάνατο (Davis, 2018). Επίσης, ο πολλαπλασιασμός των βακτηρίων στους ιστούς του εντέρου και η εξάπλωση στο τυφλό, μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνια λοίμωξη (Avican *et al*, 2015; Davis, 2018).

Η εξέλιξη της νόσου της *Yersinia enterocolitica* είναι παρόμοια με εκείνη της *Yersinia pseudotuberculosis*, ωστόσο, το πρώτο είναι ένα σχετικά συχνότερο αίτιο γαστρεντερίτιδας, σε αντίθεση με το δεύτερο, το οποίο προκαλεί λιγότερο συχνά λοίμωξη στους ασθενείς (Davis, 2018). Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η *Yersinia enterocolitica* συχνά αποικίζει πολλά διαφορετικά είδη ζώων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά έκθεσης μεταξύ των ανθρώπινων πληθυσμών, καθώς και στο ότι συνήθως προκαλεί έντονη φλεγμονώδη απόκριση που οδηγεί σε μεγαλύτερη νοσηρότητα (Davis, 2018; Syczylo *et al*, 2018).

## 6.9. Θεραπεία και Μικροβιακή Αντοχή

Για την αντιμετώπιση των τροφιμογενών λοιμώξεων από *Yersinia* συνιστάται η αντιβιοτική θεραπεία. Σύμφωνα με συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η θεραπεία με αντιβιοτικά περιλαμβάνει την κοτριμοξαζόλη, τη γενταμυκίνη, τη γλωραμφενικόλη και τις τετρακυκλίνες (Chlebicz & Silizewska, 2018). Ωστόσο, η επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά και σε συνδυασμό με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπρόσθετα η ικανότητα σχηματισμού βιοφίλμ, μειώνει την ευαισθησία των βακτηρίων και προάγει την επιλογή ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηριακών στελεχών (Heine *et al*, 2019). Τέλος, λόγω μεταλλάξεων στο βακτηριακό χρωμόσωμα, έχει αναπτυχθεί μικροβιακή αντοχή του βακτηρίου απέναντι στις φθοριοκινολόνες, σε κεφαλοσπορίνες, στην αμπικιλίνη, στην αμοξικιλίνη / κλαβουλανικό και στην τικαρκιλίνη (Frazao *et al*, 2017).

## Κεφάλαιο 7. *Citrobacter*

### 7.1. Ταξινόμηση

Το γένος *Citrobacter* αποτελείται από 11 διαφορετικά είδη αρνητικών κατά Gram, κινητών βακτηριδίων, τα οποία αξιοποιούν το κιτρικό ως τη μοναδική πηγή άνθρακα και είναι αρνητικά στην οξειδάση (Deveci & Coban, 2014). Κινούνται με τη χρήση περιφερικών μαστιγίων, ενώ το γένος προτάθηκε αρχικά το 1932 από τους Werkman & Gillen (Werkman & Gillen, 1932). Τα 11 είδη του γένους *Citrobacter* είναι τα ακόλουθα (Deveci & Coban, 2014; VasMarecos *et al*, 2012):

- *Citrobacter koseri* (ή *Citrobacter diversus*)
- *Citrobacter rodentium*
- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter amalonaticus*
- *Citrobacter braakii*
- *Citrobacter youngae*
- *Citrobacter farmer*
- *Citrobacter sedlakii*
- *Citrobacter wekmanii*
- *Citrobacter murliniae*
- *Citrobacter gillenbergii*

### 7.2 *Citrobacter* και Ανθρώπινες Λοιμώξεις

Η πλειοψηφία των κλινικών λοιμώξεων του ανθρώπου σχετίζεται με τα είδη *Citrobacter koseri* και *Citrobacter freundii*, ενώ τα πιο συχνά απομονωθέντα είδη από κλινικά δείγματα είναι τα ακόλουθα (Deveci & Coban, 2014):

- *Citrobacter koseri*
- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter amalonaticus*
- *Citrobacter braakii*



➤ *Citrobacter youngae*

Τα είδη του *Citrobacter* απαντώνται συνήθως σε τρόφιμα, στο έδαφος και στο νερό, και είναι ευκαιριακά παθογόνα που αποικίζουν το γαστρεντερικό σωλήνα των ανθρώπων και των ζώων. Παρόλο που τα στελέχη του *Citrobacter* αποικίζουν τον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα παραδοσιακά, θεωρείται ότι έχουν χαμηλό βαθμό μολυσματικότητας, ενώ είναι υπεύθυνα για διάφορους τύπους λοιμώξεων, όπως (Deveci & Coban, 2014; Samonis *et al*, 2009):

- κεντρικού νευρικού συστήματος,
- βακτηριαιμία,
- των οστών,
- των οφθαλμών,
- των μαλακών μορίων,
- του αναπνευστικού συστήματος,
- του δέρματος,
- του ουροποιητικού συστήματος, και
- ενδοκοιλιακές λοιμώξεις.

Το 50% περίπου των λοιμώξεων αφορούν στο ουροποιητικό σύστημα, ενώ δεν έχει παρατηρηθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων ειδών και του οργανοτροπισμού τους, με εξαίρεση τις λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος στα νεογνά, με κυριότερες τη μηνιγγίτιδα και τα αποστήματα του εγκεφάλου, οι οποίες προκαλούνται από το *Citrobacter koseri* (Deveci & Coban, 2014).

### 7.3.Επιδημιολογία

Τα είδη του γένους *Citrobacter* προκαλούν σοβαρές νοσοκομειακές λοιμώξεις, οι οποίες αντιπροσωπεύουν το 0,8% του συνόλου των λοιμώξεων από αρνητικά κατά Gram βακτήρια (Deveci & Coban, 2014). Παράλληλα, τα *Citrobacter* spp. αντιπροσωπεύουν το 3 έως 6% του συνόλου των απομονωθέντων βακτηρίων της οικογένειας Enterobacteriaceae στα νοσοκομεία, και από το σύνολό τους, το 20%

έως και 90% αντιστοιχούν στο *Citrobacter koseri* (Deveci & Coban, 2014; Samonis *et al*, 2009).

Το ποσοστό θνητότητας μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύονται με λοιμώξεις από *Citrobacter* υπολογίζεται στο 10%, ενώ αυξάνεται έως και 56% στους ασθενείς με βακτηραιμία (Mohanty *et al*, 2007).

## Κεφάλαιο 8. Η μικροβιακή αντοχή ως πρόβλημα της ασφάλειας των τροφίμων

Η μικροβιακή αντοχή αποτελεί ένα από τα βασικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας του αιώνα μας και θεωρείται ότι συνδέεται με παράγοντες που σχετίζονται με την υπερβολική ή κακή χρήση των αντιμικροβιακών καθώς και με την περιβαλλοντική ρύπανση. Η μη κατάλληλη και σωστή χρήση των αντιμικροβιακών και η ανάπτυξη αντοχής των εντεροβακτηριδιοειδών αποτελεί μία αυξανόμενη απειλή για τη δημόσια υγεία, οδηγώντας καθημερινά σε αύξηση νέων, ανθεκτικών σε πολλαπλά φάρμακα βακτηρίων και μεταβιβάσιμων γονιδίων αντοχής (Gu *et al*, 2018; Pornsukarom *et al*, 2018). Η μικροβιακή αντοχή απειλεί την παροχή ασφαλούς και αποτελεσματικής υγειονομικής περίθαλψης και αναμένεται να οδηγήσει σε περίπου 10 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, σε ετήσια βάση, πριν το έτος 2050. Παράλληλα, η αποτυχία των αντιβιοτικών φαρμάκων να αντιμετωπίσουν τα ανθεκτικά βακτήρια οδηγεί σε αυξημένη παραμονή των ασθενών στο νοσοκομείο, σε αυξημένη νοσηρότητα, σε αυξημένο κόστος φροντίδας υγείας και σε αυξημένη θνησιμότητα (Band *et al*, 2016).

Η μικροβιακή αντοχή έχει αναγνωριστεί επίσης ως μείζον πρόβλημα της ασφάλειας των τροφίμων από αντίστοιχους διεθνείς οργανισμούς (Maka & Popowska, 2016). Το πρόβλημα αυτό είναι πολύπλευρο και αφορά σε πολλούς τομείς, όπως η δημόσια υγεία, η παραγωγή τροφίμων, η κτηνοτροφία και η γεωργία. Η παγκοσμιοποίηση του εμπορίου, η οποία εξαρτάται από την κινητικότητα αγαθών, τροφίμων και ζώων, έχει αναπόφευκτα οδηγήσει στην ευρεία εξάπλωση των ανθεκτικών βακτηρίων και στη μεταφορά τους στους καταναλωτές σε ολόκληρο τον κόσμο (Maka & Popowska, 2016).

Μία άλλη διαδρομή της μεταφοράς της αντοχής είναι το περιβάλλον που μολύνεται καθημερινά από τη διάθεση υψηλών επιπέδων αντιβιοτικών και ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων. Ένα παράδειγμα αυτής της κατηγορίας αποτελεί η χρήση κοπριάς σε χοιροτροφεία, όπου χρησιμοποιούνται μεγάλες ποσότητες αντιβιοτικών, σε προληπτικές θεραπείες (Storteboom *et al*, 2010). Η μόλυνση των φρούτων και των λαχανικών μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της

επαφής με μολυσμένο νερό ή χώμα κατά την ανάπτυξη, και ακολούθως, τα ανθεκτικά βακτήρια μεταφέρονται μέσω της εντεροστοματικής οδού (Maka & Popowska, 2016).

Η μεταφορά των ανθεκτικών βακτηρίων από τα ζώα – τρόφιμα στον άνθρωπο πραγματοποιείται μέσω της τροφικής αλυσίδας. Ύστερα από την κατάποση του μολυσμένου τροφίμου, τα παθογόνα βακτήρια στο έντερο μπορούν να ανταλλάξουν κινητά γενετικά στοιχεία που μεσολαβούν στην αντοχή (Maka & Popowska, 2016).

Η εξάπλωση της αντοχής των βακτηρίων σε ορισμένα αντιβιοτικά είναι ένα πολύ ανησυχητικό γεγονός, καθώς οι μολύνσεις του ανθρώπου με ανθεκτικά εντερικά παθογόνα, όπως η *Salmonella* spp., σχετίζονται με παρατεταμένη νοσηρότητα, αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας και υψηλή θνησιμότητα. Σήμερα, πολλά εκτρεφόμενα ζώα και πολλά προϊόντα κρέατος συχνά περιέχουν γονίδια αντοχής ενάντια των βλακταμών 3<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> γενιάς, οι οποίες είναι αντιβιοτικά ευρείας χρήσης στην κλινική πράξη. Επιπλέον, στη βιομηχανία πουλερικών, χρησιμοποιούνται συχνά φθοριοκινολόνες, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανθεκτικών στις κινολόνες τροφιμογενών παθογόνων όπως *Salmonella* spp, και *E. coli* (Maka & Popowska, 2016).

Στα περιβάλλοντα που είναι ενδημικά στον τυφοειδή πυρετό, οι ιατροί συχνά συνταγογραφούν εμπειρικά αντιβιοτικά στους ασθενείς με κλινική υποψία τυφοειδούς πυρετού. Ωστόσο, επειδή τα συμπτώματα πολλών εμπύρετων ασθενειών μοιάζουν με εκείνα του τυφοειδούς πυρετού, στην πραγματικότητα, η πρακτική αυτή συνταγογράφησης οδηγεί σε άσκοπη θεραπευτική παρέμβαση και ακολούθως σε επιλεκτική πίεση για την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών *Salmonella* καθώς και σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα (Kaufhold *et al*, 2019).

Αρχικά, συγκεκριμένοι ορότυποι *Salmonella* εμφάνισαν αντοχή έναντι συγκεκριμένων αντιμικροβιακών, που τα τελευταία χρόνια έχει επεκταθεί σε περισσότερες κατηγορίες αντιβιοτικών. Για παράδειγμα, η *Salmonella* Typhimurium, η οποία εμφανίζει αντοχή στην αμπικιλίνη, στη χλωραμφενικόλη και στην τριμεθοπρίμη – σουλφαμεθοξαζόλη, την τελευταία δεκαετία, παρουσιάζει μειωμένη ευαισθησία έναντι και στη σιπροφλοξασίνη, ενώ απουσιάζουν οι κλινικές μελέτες για την εναλλακτική χρήση νέων αντιμικροβιακών (Tack *et al*, 2020).

Σήμερα, η ολοένα αυξανόμενη μικροβιακή αντοχή της *Salmonella* spp αποτελεί μείζον ζήτημα παγκόσμιας ανησυχίας, ιδιαίτερα σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου οι εμπειρικές από του στόματος θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες (Kariuki *et al*, 2019).

Σε ό,τι αφορά στη *Shigella*, η πλειοψηφία των λοιμώξεων είναι αυτοπεριοριζόμενες, αλλά σε σοβαρές περιπτώσεις, οι λοιμώξεις αυτές μπορούν να είναι θανατηφόρες, εάν δεν ληφθεί η κατάλληλη θεραπεία. Η θεραπεία ρουτίνας για τον περιορισμό της λοίμωξης, τη βέλτιστη ανάρρωση και τον περιορισμό της μετάδοσης περιλαμβάνει τη χρήση αντιβιοτικών. Τα πιο συχνά αντιμικροβιακά που επιλέγονται έναντι της *Shigella sonnei* είναι η τετρακυκλίνη, η στρεπτομυκίνη, η αμπικιλλίνη, η τριμεθοπρίμη και η σουλφοναμίδη (Shad & Shad, 2021).

Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, οι θεραπευτικές επιλογές μειώνονται ολοένα και περισσότερο λόγω της αυξανόμενης αντίστασης των βακτηρίων αυτών στα αντιμικροβιακά φάρμακα εκλογής (Baker & The, 2018). Η *Shigella* αναφέρεται ως το πρώτο βακτηριακό παθογόνο που βρέθηκε να είναι ανθεκτικό σε πολλαπλά αντιβιοτικά (Lampel *et al*, 2018). Σήμερα, στις περιπτώσεις των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά κοτριμοξαζόλη και αμπικιλλίνη στελεχών *S. sonnei*, συνήθως χρησιμοποιούνται η αζιθρομυκίνη και οι φθοριοκινολόνες (Tribble, 2017).

Η σιπροφλοξασίνη έχει προταθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως φάρμακο εκλογής για την αποτελεσματική θεραπεία της σιγκέλλωσης. Ωστόσο, η ευρεία χρήση της έχει οδηγήσει στην εμφάνιση αντοχής με την ριφαμυκίνη και την ριφαμιξίνη της ομάδας των ρυφαμυκινών να προτείνονται εναλλακτικά κυρίως στη διάρροια των ταξιδιωτών (Shad & Shad, 2021). Σε πρόσφατες μελέτες, η συστηματική χρήση της ριφαμυκίνης φαίνεται πως συνοδεύεται από μικρότερα ποσοστά απομονωθέντων ανθεκτικών εντεροπαθογόνων σε σχέση με τα αντίστοιχα ποσοστά που προκύπτουν μετά από τη θεραπεία με σιπροφλοξασίνη (Shad & Shad, 2021; Steffen *et al*, 2018).

Ένα άλλο πολυανθεκτικό εντεροβακτηριδιοειδές, το *Enterobacter* spp. αποτελεί αίτιο ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων με την κολιστίνη να προτείνεται ως θεραπευτική επιλογή τελευταίας γραμμής. Μάλιστα η αντοχή έναντι κεφαλοσπορινών αποτελεί μείζον πρόβλημα και στην κτηνιατρική πράξη, ενώ πολύ

συχνά απομονώνονται πολυανθεκτικά στελέχη *Enterobacter cloacae* από τρόφιμα (Almeida *et al*, 2018; Band *et al*, 2016).

## Κεφάλαιο 9. Εμβόλια

Όταν απουσιάζουν νέα αποτελεσματικά φάρμακα για τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια, η ανάπτυξη των εμβολίων αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη πρακτική για τον περιορισμό των σχετικών λοιμώξεων (Kariuki *et al*, 2019). Έτσι, ο εμβολιασμός αποτελεί μία πιθανή λύση στο πρόβλημα του τυφοειδούς πυρετού αλλά και στην επιλεκτική πίεση, μειώνοντας τον κίνδυνο των λοιμώξεων από ανθεκτικά βακτήρια. Η εισαγωγή συζευγμένων εμβολίων για τον τυφοειδή πυρετό (“Typhoid Conjugate Vaccines”, TCVs) (Laxminarayan *et al*, 2016), επέδειξε ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας έως 6 μηνών και πρόσφατα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνέστησε τη χρήση αυτών των εμβολίων στα παιδιά έως 6 μηνών στις ενδημικές χώρες (Kaufhold *et al*, 2019).

Σύμφωνα με πειραματικές προσομοιώσεις σε ζωικά μοντέλα, η αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης θα μπορούσε να μειώσει το συνολικό αριθμό των λοιμώξεων από ανθεκτικά βακτήρια καθώς και το συνολικό αριθμό των χρόνιων ασυμπτωματικών φορέων σαλμονέλλας (Kaufhold *et al*, 2019).

Μέχρι σήμερα, έχουν αναπτυχθεί και εξεταστεί πολυάριθμα διαφορετικού τύπου εμβόλια για την πρόληψη των λοιμώξεων από *Salmonella*, ωστόσο, ακόμα γίνονται προσπάθειες εύρεσης νέων, ασφαλών και αποτελεσματικών εμβολίων τόσο στην ιατρική όσο και στην κτηνιατρική πράξη με ιδιαίτερη έμφαση στην πτηνοτροφία (Li *et al*, 2020, Renu *et al*, 2020, Park *et al*, 2020, Gibani *et al*, 2019).

Ο εμβολιασμός θεωρείται η πιο αποτελεσματική και πρακτική μέθοδος για την πρόληψη της διάρροιας ETEC επειδή η εφαρμογή των συστημάτων υγιεινής και προμήθειας ασφαλούς πόσιμου νερού, η οποία θα μπορούσε να συμβάλει σημαντικά στην πρόληψη της διάρροιας λόγω των ETEC και άλλων εντερικών παθογόνων, δεν είναι εφικτή σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες (Seo & Zhang, 2020).

Μέχρι σήμερα, δεν έχει εγκριθεί ακόμη κανένα εμβόλιο για τα ETEC (Seo & Zhang, 2020). Χρήση εξασθενημένων ST και LT εντεροτοξινών σε εμβόλια, έχουν χρησιμοποιηθεί πειραματικά σε κλινικές μελέτες με αποτελεσματικότητα που φθάνει το 65,9% κυρίως σε εμβόλια με χρήση της θερμοευαίσθητης LTεντεροτοξίνης (Harro *et al*, 2019, Qadri *et al*, 2020, Zegeye *et al*, 2020).

Για την πρόληψη της σιγκέλλωσης, μέχρι σήμερα, δεν έχει αδειοδοτηθεί κανένα εμβόλιο, κυρίως λόγω του αυξημένου αριθμού των ορότυπων και των αντιγονικών διαφορών μεταξύ τους (Schnupf & Sansonetti, 2019). Η εξέλιξη της ανάπτυξης εμβολίων για τη *Shigella* είναι μία ιδιαίτερα δύσκολη διαδικασία για ποικίλους λόγους, όπως είναι οι ακόλουθοι (Barel & Mulard, 2019):

- Η απουσία εμπορικού ενδιαφέροντος.
- Η απουσία κατάλληλων ζωικών μοντέλων.
- Η απουσία σταθερών συσχετισμών (“correlates”) προστατευτικής ανοσίας.
- Η περιορισμένη γνώση και κατανόηση του μηχανισμού που διέπει την προστασία από τη σιγκέλλωση.

Παρά τις δυσκολίες αυτές, διεξάγονται διαρκείς προσπάθειες για την ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού και ασφαλούς εμβολίου για την πρόληψη της σιγκέλλωσης. Μεταξύ των στρατηγικών που διερευνώνται για το σκοπό αυτό ανήκουν παρεντερικά εμβόλια, από του στόματος εμβόλια με νεκρά βακτήρια και από του στόματος εμβόλια με ζωντανά, εξασθενημένα βακτήρια. Μάλιστα, τα τελευταία χρόνια, έχει προκύψει νέο ενδιαφέρον για την επιτάχυνση της ανάπτυξης των εμβολίων κατά της *Shigella* λόγω των πρόσφατων αναφορών για τα υψηλά επίπεδα σιγκέλλωσης, και των επιπτώσεών της (δυσεντερία και διάρροια) σε παιδιά κάτω των 5 ετών σε ενδημικές περιοχές σε ολόκληρο τον κόσμο. Ο επιπολασμός της νόσου και το υψηλό επιδημιολογικό φορτίο, η αυξανόμενη παρουσία και ανθεκτικών οροτύπων στα αντιβιοτικά και η εξάπλωσή τους σε ένα μεγαλύτερο πληθυσμιακό εύρος μέσω της διάρροιας των ταξιδιωτών, έχουν καταστήσει επιτακτική την ανάγκη εύρεσης ενός αποτελεσματικού εμβολίου για τη *Shigella* (Barel & Mulard, 2019; Launay *et al*, 2019; Nosrati *et al*, 2019; Camacho *et al*, 2013; Sethuvel *et al*, 2016).

Η προφυλακτική ανοσοποίηση, κυρίως των παιδιών και των ατόμων υψηλού κινδύνου, θα μπορούσε να συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της νοσηρότητας από *Yersinia enterocolitica*. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν έχει εγκριθεί κανένα εμβόλιο για την πρόληψη των λοιμώξεων που προκαλεί το συγκεκριμένο βακτήριο (Heine *et al*, 2019; Ain *et al*, 2018).

Οι Heine *et al* (2019) εξέτασαν την ανοσογονικότητα και την προστατευτική ικανότητα μίας συντηρημένης πρωτεΐνης, της πρωτεΐνης YopB του συστήματος



έκκρισης τύπου III του βακτηρίου, είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με LcrV, σε ενήλικα ποντίκια που ανοσοποιήθηκαν ενδορινικά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η χορήγηση μεμονωμένα της YopB ή της LcrV παρείχε μέτρια προστασία έναντι της από του στόματος μόλυνσης με το βακτήριο *Yersinia enterocolitica* (10% - 30%), ενώ ο συνδυασμός τους βελτίωσε σημαντικά την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού, επιτυγχάνοντας έως και 80% προστασία. Επιπλέον, ο συνδυασμός αυτός παρείχε πλήρη προστασία και έναντι της πνευμονικής μορφής της νόσου από *Yersinia pestis* (Heine *et al*, 2019).

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των υπογλήφιων εμβολίων για τα εντεροπαθογόνα και τα εντεροαιμορραγικά στελέχη *Escherichia coli* στα ζωικά μοντέλα ποντικών είναι δύσκολη λόγω της περιορισμένης παθογονικότητάς τους στα ποντίκια. Για το λόγο αυτό, συχνά χρησιμοποιείται ως μοντέλο για την ανάπτυξη των νέων εμβολίων για τα βακτήρια αυτά το παθογόνο βακτήριο *Citrobacter rodentium* (Takahashi *et al*, 2019). Ωστόσο, οι μελέτες που ευρετηριάζονται στις βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων είναι εξαιρετικά περιορισμένες.

Σε μια τέτοια μελέτη, οι Ferreira *et al* (2011), χρησιμοποίησαν τον *Lactobacillus casei* που εκφράζει ένα τμήμα της β – ιντιμίνης, *L. casei* – Int (cv), ως εμβόλιο «βλεννογόνου» (“mucosalvaccine”) στα ποντίκια, έναντι του εντερικού αποικισμού από το *Citrobacter rodentium*. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι τα εμβόλια που συντίθεται από *L. casei* που εκφράζει ιντιμίνη μπορούν να αποτελέσουν μία αρκετά υποσχόμενη προσέγγιση ανοσοποίησης για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από *Citrobacter rodentium* (Ferreira *et al*, 2011).

Οι Takahashi *et al* (2019) διερεύνησαν την προστατευτική επίδραση της από του στόματος χορήγησης του απενεργοποιημένου με φορμαλίνη *Citrobacter rodentium* (Fo–CR) σε δύο διαφορετικά στελέχη ποντικών, τα στελέχη C3H / HeN και C57BL / 6, τα οποία έχουν διαφορετικό βαθμό ευπάθειας στη μόλυνση από το συγκεκριμένο βακτήριο. Αποδείχθηκε ότι στα ποντίκια C57BL / 6, η χορήγηση Fo–CR επάγει σημαντικές βλεννογονικές και συστημικές αποκρίσεις αντισωμάτων, προάγει την εκρίζωση του βακτηρίου από το έντερο, και αναστέλλει την υπερπλασία του παχέος εντέρου. Συνεπώς, η από του στόματος χορήγηση του Fo – CR οδηγεί σε προστασία των ποντικών από τη λοίμωξη από το *Citrobacter rodentium* και συνεπώς,

θα μπορούσε να αποτελέσει στο μέλλον μία μέθοδο αναφοράς για την ανάπτυξη νέων εμβολίων, πιθανώς και έναντι άλλων παθογόνων του γένους *Citrobacter*, κυρίως των *Citrobacter koseri*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter braakii* και *Citrobacter youngae* (Takahashi *et al*, 2019; Ferreira *et al*, 2011).

## Κεφάλαιο 10. Νέες μέθοδοι αντιμετώπισης και πρόληψης των τροφιμογενών λοιμώξεων

Δεδομένης της συνεχώς αυξανόμενης ανάγκης διατήρησης της αποτελεσματικότητας των αντιμικροβιακών φαρμάκων και της μείωσης της μικροβιακής αντοχής στις λοιμώξεις του ανθρώπου, η αντιμικροβιακή χρήση στις γεωργικές και κτηνοτροφικές πρακτικές πρέπει να επαναξιολογηθεί (Pornsukarom *et al*, 2018). Καθώς οι παραδοσιακές μέθοδοι ελέγχου και επιτήρησης των τροφιμογενών λοιμώξεων φαίνεται πως υστερούν σε βασικά σημεία, νέες προσεγγίσεις στην καταπολέμηση των τροφιμογενών παθογόνων έρχονται στην επικαιρότητα (Oh & Park, 2017).

### 10.1. Χρήση λυτικών φάγων

Οι φάγοι ή βακτηριοφάγοι είναι μικροί ιοί μεγέθους 20 έως 200 nm, που εξαρτώνται αποκλειστικά από το βιοσυνθετικό μηχανισμό των βακτηρίων για τον πολλαπλασιασμό και τη διάδοσή τους. Οι φάγοι παίζουν σημαντικό ρόλο σε ποικίλα οικοσυστήματα, και μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τους δύο εναλλακτικούς τρόπους αναπαραγωγής τους: το λυτικό και τον λυσιγονικό κύκλο (Jamal *et al*, 2019).

Σήμερα, η χρήση των λυτικών φάγων βρίσκει εφαρμογή στη βιομηχανία των τροφίμων, ως φυσική εναλλακτική στα παραδοσιακά αντιμικροβιακά, με ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα έναντι τροφιμογενών παθογόνων όπως η *Salmonella* (Oh & Park, 2017).

Οι φάγοι για τη *Salmonella* είναι ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο με εφαρμογές στην κτηνοτροφία, για την ελάττωση του βακτηριακού φορτίου που αποβάλλεται από βοοειδή-φορείς, καθώς και στη γεωργία, για την εξάλειψη του βακτηρίου στα τρόφιμα μετά τη συγκομιδή, καθώς και στις εγκαταστάσεις βιομηχανικής επεξεργασίας των τροφίμων (LeLievre *et al*, 2019). Παράλληλα, η θεραπευτική χρήση των φάγων αποτελεί ένα επιπρόσθετο σημαντικό εργαλείο στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων από *Salmonella*, κυρίως των ανθεκτικών οροτύπων στα αντιβιοτικά. Σύμφωνα με τα ευρήματα σχετικής μελέτης, από ένα σύνολο 91

στελεχών μη τυφοειδούς σαλμονέλλωσης που απομονώθηκαν από δείγματα κοπράνων ασθενών που ήταν ύποπτοι για σαλμονέλλωση στη Γεωργία και στην Αρμενία, όλα τα στελέχη βρέθηκαν να είναι ευάλωτα στη δράση τουλάχιστον ενός από 11 διαφορετικούς φάγους που εξετάστηκαν ή σε συνδυασμό τους, επομένως, οι φάγοι θα μπορούσαν να αποτελέσουν μία μελλοντική λύση στη θεραπεία της μη τυφοειδούς σαλμονέλλωσης σε πολλά πεδία, όπως αυτά της αγροτικής βιομηχανίας και της βιομηχανίας τροφίμων (Makalatia *et al*, 2020), αν και σε πρακτικό επίπεδο οι εφαρμογές τους σπανίζουν με χαρακτηριστικό παράδειγμα την ασφάλεια των γαλακτοκομικών προϊόντων (LeLievre *et al*, 2019).

## 10.2. Προβιοτικά

Τα προβιοτικά σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ορίζονται ως «οι ζωντανοί μικροοργανισμοί που όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν ένα όφελος υγείας στον ξενιστή». Τα προβιοτικά συμβάλλουν στη διατήρηση της εντερικής μικροχλωρίδας, ενώ παράλληλα μέσω διαφόρων μηχανισμών ασκούν θετική δράση σε επίπεδο κλινικών συνδρόμων και μεταβολικών διαταραχών. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα προβιοτικά για την αντιμετώπιση των μολυσματικών ασθενειών είναι τα είδη του *Bifidobacterium*. Για να οριστούν οι μικροοργανισμοί ως αποτελεσματικά προβιοτικά, πρέπει να πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια, όπως είναι τα ακόλουθα (Gut *et al*, 2018; Nami *et al*, 2015):

- Να μην ασκούν παθογόνο ή καρκινογόνο δράση
- Η ικανότητα ελάττωσης της συγκέντρωσης ή αναστολής της προσκόλλησης των παθογόνων στη γαστρεντερική οδό
- Η ανταγωνιστική δράση και η ικανότητα προσκόλλησης στα κύτταρα ξενιστές στη γαστρεντερική οδό
- Η ικανότητα παραμονής και πολλαπλασιασμού στη γαστρεντερική οδό
- Η ικανότητα παραγωγής βακτηριοσινών, υπεροξειδίου του υδρογόνου και οξέων που είναι ανταγωνιστικά στην αύξηση των παθογόνων
- Η διέγερση ανοσίας
- Η ικανότητα συσσωμάτωσης για το σχηματισμό μίας φυσιολογικής διατηρούμενης χλωρίδας

Εκτός από τα προβιοτικά, σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας της εντερικής μικροχλωρίδας στον άνθρωπο έχουν και τα πρεβιοτικά που ορίζονται ως “μη εύπεπτα συστατικά τροφίμων που προσφέρουν σημαντικά οφέλη στον οργανισμό με την επιλεκτική διέγερση της ανάπτυξης ή/και της δράσης βακτηρίων στο έντερο”. Η χρήση των προβιοτικών και πρεβιοτικών, καθώς και ο συνδυασμός τους, έχει βρεθεί ότι έχει ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία και στην παραγωγή των πουλερικών (El-Shall *et al*, 2019). Ένα βακτήριο που χρησιμοποιείται συχνά στις περιπτώσεις των γαστρεντερικών λοιμώξεων ως προβιοτικό για τον έλεγχο των λοιμώξεων αυτών είναι ο *Lactobacillus* spp (Mohanty *et al*, 2018).

Πράγματι σε μελέτη των Mohanty *et al* (2019), το προβιοτικό *Lactobacillus plantarum* DM 69, εμφάνισε αξιοσημείωτη αντιμικροβιακή δράση έναντι της *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ATCC 35640. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι το συγκεκριμένο προβιοτικό είχε μοριακό βάρος 12010.2751 Da, και μπορούσε να ελέγξει και να αναστείλει την προσκόλληση και τη διείσδυση των παθογόνων βακτηρίων *Salmonella* στα κύτταρα HCT- 116. Συμπερασματικά, το προβιοτικό αυτό εμφάνισε αντιμικροβιακή δράση έναντι της *Salmonella* και θα μπορούσε να διερευνηθεί περαιτέρω στο μέλλον, ώστε να εξεταστεί η δυνατότητα χρήσης του ως πιθανό αντιβιοτικό (Mohanty *et al*, 2019).

Στη μελέτη των El-Shall *et al* (2019), διερευνήθηκε η συγκριτική αποτελεσματικότητα των εμπορικών προβιοτικών ή / και πρεβιοτικών με ένα ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο για την εντερίτιδα από τη *Salmonella* ως προς την προστασία των κοτόπουλων από τη συγκεκριμένη ασθένεια. Η αποτελεσματικότητα τόσο των προβιοτικών ή πρεβιοτικών παραγόντων, όσο και του εμβολίου ελέγχθηκε κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα ζωής, και αξιολογήθηκε μέσω της κλινικής προστασίας και των επιδράσεων στην απόδοση των κοτόπουλων όταν εκτέθηκαν σε *Salmonella* κατά την 28<sup>η</sup> ημέρα ζωής τους. Βάσει των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μελέτης, η χρήση προβιοτικών ή πρεβιοτικών, ταυτόχρονα με το ζωντανό εξασθενημένο εμβόλιο, μπορεί να μειώσει την αποβολή των βακτηρίων στα κόπρανα, να μειώσει το ποσοστό θνησιμότητας και να μειώσει τις συγκεντρώσεις των απομονωθέντων βακτηρίων από την καρδιά, το σπλήνα και το ήπαρ. Συνεπώς, ο συνδυασμός αυτός αποτελεί μία καλή πρακτική για τη μείωση της νοσηρότητας στα κοτόπουλα των πτηνοτροφικών μονάδων από σαλμονέλλα (El-Shall *et al*, 2019).

Ως πιθανή λύση για την αντιμετώπιση της διάρροιας από σιγκέλλα και κυρίως τη μείωση της διάρκειάς της έχει προταθεί η χρήση των προβιοτικών και συγκεκριμένα των *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG και *Lactobacilli*. Ωστόσο, η χρήση τους δεν έχει αποδώσει έως τώρα κάποια σαφή αποτελέσματα (Shakoor *et al*, 2019). Επιπλέον, σε στάδιο ανάπτυξης βρίσκονται και ανασυνδυασμένα προβιοτικά που στοχεύουν σε συγκεκριμένα εντεροπαθγόνα, τα οποία, θα μπορούσαν να μειώσουν την πίεση στα αντιβιοτικά και συνεπώς, την μικροβιακή αντοχή (Shad & Shad, 2021).

## Κεφάλαιο 11. Νανοδομημένα και παθογόνα βακτήρια που ευθύνονται για τροφιμογενείς λοιμώξεις

Τα νανοσωματίδια (Nanoparticles, NPs) αποτελούν μία άλλη δυναμική επιλογή για θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων που προκαλούνται από τα παθογόνα βακτήρια που σχετίζονται με τις τροφιμογενείς λοιμώξεις (Shad & Shad, 2021). Εδώ και πολλά χρόνια, είναι επιτακτική η ανάγκη συντήρησης των τροφίμων μέσω της απενεργοποίησης των μικροοργανισμών που τα καταστρέφουν, ωστόσο, η μικροβιακή αντοχή που προέκυψε από την παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών έχει οδηγήσει στην απαγόρευση της χρήσης αντιβιοτικών ως παράγοντα συντήρησης των τροφίμων (Hajirour *et al*, 2012). Επομένως, χρειάζεται η ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού αλλά λιγότερο επιβαρυντικού για τους ανθρώπους αντιμικροβιακού παράγοντα που θα έχει λιγότερες ή και καθόλου, ιδανικά, παρενέργειες. Στο πλαίσιο αυτό, μία ολοένα πιο δημοφιλής επιλογή για τη συντήρηση των τροφίμων είναι τα νανοσωματίδια (Venkatasubbu *et al*, 2016).

Τα νανοσωματίδια ορίζονται ως «τα σωματίδια που είναι μικρότερα από 100 νανόμετρα, σε τουλάχιστον μία διάσταση». Σήμερα, τα νανοϋλικά έχουν αξιοποιηθεί σε πολλούς διαφορετικούς κλάδους όπως η κοσμετολογία, τα ηλεκτρονικά, η ιατρική, και η προστασία του περιβάλλοντος (Sanchez–Lopez *et al*, 2020; Venkatasubbu *et al*, 2016). Τα νανοσωματίδια καταστρέφουν τη δομική ακεραιότητα των κυττάρων και δημιουργούν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (Shad & Shad, 2021). Επιπλέον, οι φυσικές και χημικές ιδιότητες των υλικών των τροφίμων μπορούν να μεταβληθούν και να βελτιωθούν με τα νανοϋλικά, και έτσι, τα νανοσωματίδια έχουν ενσωματωθεί στην παραγωγή λειτουργικών τροφίμων, στη συσκευασία των τροφίμων, στην επεξεργασία των τροφίμων και σε άλλες διαδικασίες που σχετίζονται με αυτά (Venkatasubbu *et al*, 2016).

Πράγματι, τα νανοσωματίδια έχουν αξιοποιηθεί εδώ και αρκετό καιρό στη συντήρηση των τροφίμων. Οι μηχανικές ιδιότητες και οι ανθεκτικές στη θερμότητα ιδιότητες μπορούν να μεταβληθούν με τη χρήση αργύρου, διοξειδίου τιτανίου και διοξειδίου σιλικόνης. Η επίστρωση με νανοϋλικά σχηματίζει μία αντιμικροβιακή επιφάνεια και αυξάνει το χρόνο ζωής των τροφίμων και των προϊόντων τους.

Μέχρι σήμερα, έχουν εντοπιστεί ποικίλα νανοσωματίδια, όπως τα νανοσωματίδια αργύρου, χρυσού, αλουμινίου και χαλκού, καθώς και μεταλλικά οξείδια, όπως το οξείδιο ψευδαργύρου, το διοξείδιο τιτανίου και το οξείδιο του μαγνησίου, τα οποία παρουσιάζουν αξιοσημείωτες αντιβακτηριδιακές ιδιότητες. Θεωρείται μάλιστα ότι τα νανοσωματίδια είναι ικανά να καταστρέφουν περισσότερους μικροοργανισμούς από τα αντιβιοτικά και μάλιστα, είναι πιο αποτελεσματικά από τα τελευταία. Ως εκ τούτου, τα νανοσωματίδια θα μπορούσαν να ξεπεράσουν το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής, επειδή στοχεύουν στα βακτήρια σε διαφορετικά στάδια του μεταβολισμού τους, με αποτέλεσμα να καθιστούν δύσκολο για τα βακτήρια να αναπτύξουν αντίσταση στα αντιβιοτικά (Venkatasubbu *et al*, 2016).

### **11.1.Νανοσωματίδια αργύρου**

Στην εποχή της νανοτεχνολογίας, τα νανοσωματίδια αργύρου αποτελούν κυρίαρχη επιλογή μεταξύ των νέων αυτών φαρμάκων και αναλαμβάνουν την αντιμετώπιση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής που έχει αποκτηθεί από διάφορα παθογόνα (Kumari *et al*, 2017). Τα νανοσωματίδια αργύρου ως αντιμικροβιακά, εμφανίζουν τις παρακάτω ιδιότητες (Kumari *et al*, 2017; Latha *et al*, 2016):

- Παραγωγή ελεύθερων ριζών.
- Αλλαγή της διαπερατότητας της μεμβράνης.
- «Ξετύλιγμα» των αλυσίδων του DNA.

Οι βασικές αυτές ιδιότητες και βιοϊατρικές εφαρμογές των νανοσωματιδίων αργύρου βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στο μέγεθος και τα σχήματα των νανοδομών του αργύρου. Στο πλαίσιο αυτό, είναι πολύ σημαντικό να εδραιωθούν συγκεκριμένα πρωτόκολλα για την ελεγχόμενη σύνθεση των νανοσωματιδίων με αντιμικροβιακές ιδιότητες (Kumari *et al*, 2017). Παρόλο που είναι δυνατή η μεταβολή της αρχιτεκτονικής των νανοσωματιδίων αργύρου σε χημικό επίπεδο, η κατάλληλη προσαρμογή τους για την αντιμετώπιση των βακτηρίων που προκαλούν τροφιμογενείς λοιμώξεις είναι ένα πολύ δύσκολο έργο, αφού πρέπει να



προσαρμοστούν και το μέγεθος και το σχήμα των νανοσωματιδίων από βιολογικής πλευράς (Kumari *et al*, 2017; Tolaymat *et al*, 2010).

Η βιοσύνθεση νανοσωματιδίων αργύρου πολλαπλών σχημάτων από το μη παθογόνο *Trichoderma viride* παρέχει μία οικονομική και οικολογική λύση για τη διαμόρφωση νανοσωματιδίων σε διαφορετικά μεγέθη και σχήματα μέσω βιολογικών μέσων. Αναλυτικότερα, μέσω της απλής αλλαγής των παραμέτρων αύξησης του *T. viride* μεταβάλλονται αναλόγως το μέγεθος και τα σχήματα των νανοσωματιδίων αργύρου, και συνεπώς, αποκτούν βελτιωμένες ικανότητες καταπολέμησης των βακτηριδίων. Η αλλαγή παραμέτρων, όπως ο χρόνος αντίδρασης, η θερμοκρασία, η συγκέντρωση του υποστρώματος και το pH, είναι ικανές να επηρεάσουν το μέγεθος και τη γεωμετρία των νανοσωματιδίων, αλλά ακόμα δεν έχουν αποσαφηνιστεί όλες οι επιδράσεις της αλλαγής των φυσικών και βιολογικών παραμέτρων στη μορφολογία των νανοσωματιδίων (Kumari *et al*, 2017).

## **11.2. Άλλα είδη νανοσωματιδίων**

Τα νανοσωματίδια μεταλλικών οξειδίων, όπως το οξείδιο του χαλκού, το οξείδιο του ψευδαργύρου, το οξείδιο μαγνησίου και το οξειδίου τιτανίου, είναι πιο οικονομικές λύσεις από τα νανοσωματίδια αργύρου, αλλά είναι επίσης πολύ αποτελεσματικά. Τα νανοσωματίδια οξειδίου ψευδαργύρου παρουσιάζουν αντιβακτηριδιακή δράση έναντι των σπορίων των βακτηρίων που είναι ανθεκτικά σε συνθήκες υψηλής πίεσης και υψηλής θερμοκρασίας (Venkatasubbu *et al*, 2016). Επίσης, τα οξείδια μετάλλων, όπως το οξείδιο μαγνησίου, το οξείδιο ψευδαργύρου και το διοξείδιο τιτανίου, χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία αντιμικροβιακών φιλμ λόγω της ισχυρής τους αντιμικροβιακής ενεργότητας, είναι οικολογικά, οικονομικά και μη τοξικά, και επιδεικνύουν αντιβακτηριδιακή δραστηριότητα ενάντια τόσο θετικών κατά Gram όσο και αρνητικών κατά Gram βακτηρίων (Oprea *et al*, 2014; Rhim *et al*, 2013; Venkatasubbu *et al*, 2016).

### **11.3. Νανοδοματίδια και Εντεροβακτηριδιοειδή**

#### **11.3.1. *Salmonella* και νανοδοματίδια**

Στη μελέτη των Balakrishnan *et al* (2020), διερευνήθηκε η ενεργότητα βιοσυνθετικών νανοδοματιδίων αργύρου έναντι των πολυανθεκτικών βακτηρίων *Salmonella enteric* serovar Typhi που απομονώθηκαν από ασθενείς και ασυμπτωματικούς φορείς. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης έδειξαν ότι τα νανοδοματίδια αργύρου παρουσιάζουν κατά 99,1% ενεργότητα αντιβιοφίλμ, και για το λόγο αυτό, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως ένας υποψήφιος παράγοντας θεραπείας των ασθενών και των ασυμπτωματικών φορέων της *Salmonella* Typhi (Balakrishnan *et al*, 2020).

Η χρησιμότητα των νανοδοματιδίων στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων από *Salmonella* έχει διερευνηθεί και σε προηγούμενη μελέτη, όπου αναπτύχθηκαν και εξετάστηκαν νανοδοματίδια σιπροφλοξασίνης φορτωμένης με χιτοζάνη (cCNPs) ή με fucoidan (Fu-cCNPs), μεγέθους 124 και 320 nm, αντίστοιχα (Elbi *et al*, 2017). Και τα δύο αυτά νανοδοματίδια βρέθηκαν ότι είναι κυτταροσυμβατά και μη αιμολυτικά, και η *in vitro* απελευθέρωση της σιπροφλοξασίνης και από τα δύο είδη νανοδοματιδίων παρατηρήθηκε σε περίοδο 2 εβδομάδων. Η ενδοκυτταρική ενεργότητα κατά της *Salmonella* των νανοδοματιδίων Fu-cCNPs ήταν κατά δύο φορές πιο υψηλή από τα cCNPs και 6 φορές πιο υψηλή από τη σιπροφλοξασίνη μεμονωμένα. Η βελτιωμένη αυτή μεταφορά των πρώτων νανοδοματιδίων έναντι των δεύτερων μέσα στο ενδοκυτταρικό τμήμα των μακροφάγων επιβεβαιώθηκε και μέσω μικροσκοπικών εικόνων φθορισμού. Βάσει των παραπάνω ευρημάτων, βρέθηκε ότι τα νανοδοματίδια Fu-cCNPs είναι πιο αποτελεσματικά στην καταπολέμηση των λοιμώξεων από *Salmonella* σε σχέση με τα cCNPs (Elbi *et al*, 2017).

#### **11.3.2. *Escherichiacoli* και νανοδοματίδια**

Εκτός από την συμβατική αντιμετώπιση των λοιμώξεων από *Escherichia coli*, όπου τα δεδομένα είναι σχετικά περιορισμένα (Alavi & Rai, 2019), μία σημαντική εφαρμογή που επιχειρήθηκε με τη χρήση νανοσωματιδίων είναι η κατασκευή ενός εμβολίου για την πρόληψη των λοιμώξεων αυτών. Συγκεκριμένα, οι Sanchez–Villamil *et al* (2019) συνέδεσαν δύο ειδικά για τα EHEC ανοσογόνα αντιγόνα, τα EscC και LomW, είτε μεμονωμένα είτε μαζί, με την επιφάνεια χρυσών νανοσωματιδίων (AuNPs) και εμβολίασαν με αυτά ποντίκια, τα οποία ακολούθως, εκτέθηκαν στο στέλεχος EHEC O157:H7 86-24. Τα νανοσωματίδια ήταν ικανά να ενσωματώσουν τα αντιγόνα, σχηματίζοντας σταθερές δομές που διατήρησαν την ισχυρή ανοσογονικότητα *in vivo* μετά από υποδόρια ανοσοποίηση. Η χορήγηση των τριών αυτών εμβολίων οδήγησε σε υψηλότερους τίτλους IgG στον ορό και σε υψηλότερους τίτλους IgA στα κόπρανα. Οι τίτλοι IgG του ορού συσχετίστηκαν με μία σημαντική μείωση στον αποικισμό του εντέρου από τα EHEC 3 ημέρες μετά τον εμβολιασμό, και η αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε για τους παθολογικούς τύπους EAEC, EPEC και EHEC. Επίσης, ο ορός παρουσίασε ειδικές για τα αντιγόνα βακτηριοκτόνες ιδιότητες. Συνολικά, τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης έδειξαν ότι το νέο αυτό νανοεμβόλιο θα μπορούσε να αποτελέσει μία εναλλακτική, αποτελεσματική και σταθερή λύση για την πρόληψη των λοιμώξεων από EHEC (Sanchez–Villamil *et al*, 2019).

### **11.3.3. *Shigella*, νανοσωματίδια και οργανικά οξέα**

Πρόσφατα, ως μία πιθανή αντιμικροβιακή πρόταση για την αντιμετώπιση της *S. sonnei* αποτέλεσαν τα νανοσωματίδια οξειδίου του χαλκού (Shad & Shad, 2021). Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες για τη χρήση νανοσωματιδίων σε σχέση με τη *Shigella*. Σε μια πρόσφατη μελέτη, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των νανοσωματιδίων TMCNPs στην από του στόματος μεταφορά της N τελικής περιοχής του αντιγόνου IpaD (NIpaD), ενός ανοσογονικού αντιγόνου που έχει προταθεί, μεταξύ άλλων, ως υποψήφιο εμβόλιο ενάντια της *Shigella*. Η δοκιμή αυτή πραγματοποιήθηκε σε χοίρους, όπου παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των ειδικών για το rNIpaD αντισωμάτων IgG του ορού και των τίτλων της IgA στα κόπρανα. Τα ζώα που εμβολιάστηκαν με τα συγκεκριμένα νανοσωματίδια που έφεραν τον παράγοντα IpaD απέκτησαν ανοσογονικότητα έναντι

της *Shigella flexneri* 2a, ωστόσο, στα ζώα που ανοσοποιήθηκαν με το αντιγόνο NIpaD και στα ζώα που δεν εμβολιάστηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στους τίτλους αντισωμάτων, και τα ζώα αυτά μολύνθηκαν ύστερα από την έκθεση στη *Shigella flexneri* 2a. Συνεπώς, τα TMCNPs με το ανασυνδυασμένο rNIpaD μπορεί να θεωρηθούν ένα αποτελεσματικό, χορηγούμενο από το στόμα εμβόλιο ενάντια στη *Shigella flexneri* (Akbari *et al*, 2019).

Τα οργανικά οξέα, όπως το μηλικό, το γαλακτικό, το οξικό και το κιτρικό, έχουν θεωρηθεί μία ασφαλής επιλογή, καθώς είναι ανενεργά και αντιμικροβιακά οξέα και συγκεκριμένα, η συνεργιστική επίδραση του γαλακτικού και του μηλικού οξέος αναστέλλουν σημαντικά την ανάπτυξη της *S. sonnei*. Τέλος, ένα πιθανό μέσο αντιμετώπισης της *Shigella* είναι η καρβακρόλη και οι συνδυασμοί της (Shad & Shad, 2021).

#### **11.3.4. *Yersinia* και νανοσωματίδια**

Μέχρι σήμερα, δεν έχει γίνει ιδιαίτερη χρήση των νανοσωματιδίων στον τομέα ανάπτυξης εργαλείων για την αντιμετώπιση των δύο παθογόνων βακτηρίων που προκαλούν τροφιμογενείς λοιμώξεις. Συγκεκριμένα, στη διεθνή βιβλιογραφία, εντοπίστηκε μόνο μία, πρόσφατη μελέτη, η οποία αξιοποίησε τα νανοσωματίδια για την κατασκευή ενός μοντέλου αναβάθμισης της διαδικασίας διάγνωσης των ασθενειών που οφείλονται στα βακτήρια *Yersinia*.

Στο πλαίσιο αυτό, προτάθηκε ένας βασισμένος σε φάγο ηλεκτροχημικός βιοαισθητήρας για γρήγορη και ειδική ανίχνευση της *Yersinia pseudotuberculosis*. Πρόκειται για ένα βιοαισθητήρα που κατασκευάστηκε με τη χρήση νανοϋλικών και φάγων και είναι ικανός να ανιχνεύσει την *Yersinia pseudotuberculosis* σε νερό, τρόφιμα, αλλά και σε κλινικά δείγματα (Yang *et al*, 2021).

## Συζήτηση - Συμπεράσματα

Σήμερα, υπάρχουν περισσότερες από 250 διαφορετικές τροφιμογενείς ασθένειες σε παγκόσμιο επίπεδο και οι περισσότερες από αυτές οφείλονται σε ένα πλήθος βακτηρίων, παρασίτων και ιών, ενώ ο μεγάλος αριθμός των υπεύθυνων μικροοργανισμών περιπλέκει ιδιαίτερα τη διαδικασία αντιμετώπισης των ασθενειών αυτών. Παρά τον πλήρη προσδιορισμό και τις αυξημένες γνώσεις που έχουν αποκτηθεί για τα εντεροβακτηριδιοειδή, τον τρόπο μετάδοσής τους και τις λοιμώξεις που προκαλούν, μέχρι σήμερα, δεν έχει επιτευχθεί η εξάλειψη των τροφιμογενών αυτών λοιμώξεων στον ανθρώπινο πληθυσμό, και ιδίως σε συγκεκριμένες περιοχές που χαρακτηρίζονται ως ενδημικές για κάποιο συγκεκριμένο παθογόνο.

Έτσι, ακόμα και σήμερα, εντοπίζονται σε παγκόσμιο επίπεδο πολυάριθμες συρροές (ή εξάρσεις) τροφιμογενών λοιμώξεων. Οι συρροές αυτές μπορεί να περιορίζονται σε μία μόνο περιοχή ή χώρα ή να εξαπλώνονται σε μεγαλύτερη περιοχή ή περισσότερες χώρες, ενώ, παράλληλα, μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το εάν οφείλονται σε έναν μόνο παθογόνο παράγοντα ή σε περισσότερους από έναν μολυσματικούς παράγοντες. Παρόλο που σε παγκόσμιο επίπεδο έχουν καταγραφεί πολλές συρροές τροφιμογενών λοιμώξεων που οφείλονται στα εντεροβακτηριδιοειδή, στην Ευρώπη, αλλά και στην Ελλάδα συγκεκριμένα, κατά την τελευταία 20ετία, έχουν καταγραφεί αρκετά περιστατικά τέτοιου είδους λοιμώξεων, ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά οφείλονται στη *Salmonella* και σε άλλους παθογόνους μικροοργανισμούς, και σε πολύ μικρότερο βαθμό, στα υπόλοιπα εντεροβακτηριδιοειδή.

Παρά τις διαφορές που εντοπίζονται σε επίπεδο επιδημιολογίας, όλα τα εντεροβακτηριδιοειδή μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές ασθένειες, και για το λόγο αυτό, θα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Παράλληλα, η μη σωστή χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων έχει οδηγήσει στην αύξηση των ανθεκτικών σε πολλαπλά φάρμακα βακτηρίων. Έτσι, τα αντιβιοτικά γίνονται ολοένα και λιγότερο αποτελεσματικά ενάντια των διάφορων βακτηριακών παθογόνων που προκαλούν τροφιμογενείς λοιμώξεις.

Αναμφισβήτητα, μία σημαντική μέθοδος αντιμετώπισης του προβλήματος των τροφιμογενών λοιμώξεων είναι η πρόληψη, μέσω της αποφυγής συγκεκριμένων τροφίμων, και κυρίως της αποφυγής κατανάλωσης ωμών κρεάτων και ψαριών, ενώ, σε επίπεδο θεραπείας, έχουν επιχειρηθεί ποικίλες πρακτικές.

Αρχικά, δεδομένης της μικροβιακής αντοχής των βακτηρίων που προκαλούν τροφιμογενείς λοιμώξεις, όταν απουσιάζουν νέα αποτελεσματικά φάρμακα για τα ανθεκτικά αυτά βακτήρια, η πιο συνήθης και πολλά υποσχόμενη πρακτική για την αντιμετώπισή τους είναι η ανάπτυξη αποτελεσματικών και ασφαλών εμβολίων, τα οποία θα χορηγούνται στον πληθυσμό ιδίως στις ενδημικές για το κάθε βακτήριο περιοχές. Σύμφωνα με κατάλληλες προσομοιώσεις σε μοντέλα, η αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης ενάντια ορισμένων παθογόνων βακτηρίων, δεν θα επηρεάσει την αναλογία των βακτηρίων που είναι ανθεκτικά στα αντιβιοτικά, αλλά θα μπορούσε να μειώσει το συνολικό αριθμό των λοιμώξεων λόγω των ανθεκτικών βακτηρίων. Συνεπώς, κρίνεται αναγκαία η εύρεση αποτελεσματικών εμβολίων για την πρόληψη των τροφιμογενών λοιμώξεων που προκαλούνται από τα βακτήρια, ανθεκτικά ή μη. Ωστόσο, σε πρακτικό επίπεδο, μέχρι σήμερα δεν έχουν αδειοδοτηθεί εμβόλια για πολλά εντεροβακτηριδιοειδή, και για το λόγο αυτό, γίνονται ακόμα προσπάθειες εύρεσης νέων, ασφαλών και αποτελεσματικών εμβολίων για τα βακτήρια αυτά.

Τα νανοσωματίδια (NPs) αποτελούν μία άλλη δυνητική επιλογή για θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων που προκαλούνται από τα παθογόνα βακτήρια που σχετίζονται με τις τροφιμογενείς λοιμώξεις, η οποία αναπτύσσεται ραγδαία τα τελευταία χρόνια με σκοπό την αντιμετώπιση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής που έχει αποκτηθεί από τα διάφορα παθογόνα μικρόβια. Βάσει των υπάρχοντων ευρημάτων, τα νανοσωματίδια έχουν αξιοποιηθεί επιτυχώς για τη θεραπεία των ασθενών που έχουν μολυνθεί από ορισμένα παθογόνα, όπως η *Salmonella*, η *Shigella* και το *Enterobacter*, αλλά και για την πιο εύκολη και άμεση ανίχνευση παθογόνων, όπως η *Salmonella* και η *Yersinia*, για τη χρήση τους ως εμβόλια για την πρόληψη των λοιμώξεων από εντεροβακτηριδιοειδή, όπως το *Escherichia coli* και η *Shigella* και για τη μεταφορά των φάγων.

Τέλος, για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από τα εντεροβακτηριδιοειδή, έχουν πλέον αποδειχθεί πολύ χρήσιμοι οι φάγοι και τα προβιοτικά. Συγκεκριμένα, η χρήση των λυτικών φάγων είναι μία αρκετά χρήσιμη μέθοδος που έχει

χρησιμοποιηθεί για το βιολογικό έλεγχο των βακτηρίων στη βιομηχανία των τροφίμων, διότι προάγουν ασφαλή περιβάλλοντα για την παραγωγή, την επεξεργασία και το χειρισμό των ζωικών και φυτικών τροφίμων. Παράλληλα, τα προβιοτικά, ή και τα πρεβιοτικά, φαίνεται πως έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην παραγωγή ασφαλών τροφίμων, μέσω του περιορισμού των τροφιμογενών λοιμώξεων, και θα μπορούσαν να αυξήσουν το όφελος, όταν συνδυάζονται με άλλες πρακτικές, όπως ο εμβολιασμός.

Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι όλα τα παραπάνω ευρήματα, και η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια που υποδεικνύουν ως προς τη χρήση των διάφορων εμβολίων, νανοσωματιδίων, φάγων ή προβιοτικών, είναι ακόμη σε ερευνητικό στάδιο, τα περισσότερα από αυτά έχουν εντοπιστεί μόνο *in vitro* ή / και σε ζωικά μοντέλα, επομένως χρειάζονται περαιτέρω μελέτες, καθώς και μελέτες στον άνθρωπο, πριν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους και την εισαγωγή τους στην κλινική πρακτική.

## Περίληψη

Οι τροφιμογενείς λοιμώξεις αποτελούν ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο, καθώς προκαλούν περισσότερους από 1,3 εκατομμύρια θανάτους σε ετήσια βάση. Οι λοιμώξεις αυτές προκαλούνται, μεταξύ άλλων, από εντεροβακτήρια, τα οποία προκαλούν τεράστιο βάρος σε επίπεδο νοσηρότητας και θνησιμότητας, σε παγκόσμιο επίπεδο, παρά την παρουσία αντιβιοτικών φαρμάκων. Βέβαια, όπως είναι αναμενόμενο, με την πάροδο του χρόνου, πραγματοποιούνται διαρκώς νέες προσπάθειες αντιμετώπισης των βακτηρίων αυτών και αναπτύσσονται νέες μέθοδοι για το σκοπό αυτό. Στο πλαίσιο αυτό, ο βασικός σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η μελέτη των εντεροβακτηριδιοειδών ως αίτια των τροφιμογενών λοιμώξεων. Βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας των τελευταίων χρόνων, έχουν εντοπιστεί πολυάριθμες συρροές τροφιμογενών λοιμώξεων, σημαντικό ποσοστό των οποίων οφείλονται στα εντεροβακτηριδιοειδή, και κυρίως στο βακτήριο *Salmonella*. Παράλληλα, τα επίπεδα της μικροβιακής αντοχής των εντερικών βακτηρίων που προκαλούν τροφιμογενείς λοιμώξεις έχουν αυξηθεί σημαντικά, και μια από τις υποσχόμενες πρακτικές για την αντιμετώπισή τους αποτελεί ο εμβολιασμός. Ωστόσο, παρά την ανάπτυξη πολλών διαφορετικών εμβολίων, τα οποία σε αρχικό ακόμα στάδιο, φαίνονται να είναι αποτελεσματικά και ασφαλή, τα εμβόλια αυτά δεν έχουν περάσει ακόμη όλες τις κλινικές δοκιμές, ώστε να εφαρμοστούν στον ανθρώπινο πληθυσμό. Επιπλέον, η σύγχρονη έρευνα κινείται πλέον και σε άλλες κατευθύνσεις, όπως είναι τα νανοσωματίδια, οι φάγοι και τα προβιοτικά, τα οποία μπορούν, με την κατάλληλη επεξεργασία και τους κατάλληλους συνδυασμούς, να συμβάλουν στην αντιμετώπιση και στην πρόληψη των τροφιμογενών λοιμώξεων από τα εντεροβακτηριδιοειδή.

**Λέξεις – Κλειδιά:** τροφιμογενείς λοιμώξεις, εντεροβακτηριδιοειδή, βακτήρια, συρροές, μικροβιακή αντοχή



## Abstract

Foodborne infections are a serious public health problem worldwide, causing more than 1,3 million deaths annually. These infections are caused, among others, by Enterobacteriaceae, which put a significant burden in terms of morbidity and mortality worldwide, despite the presence of antibiotics. Of course, as it was expected, there are many new efforts for dealing with these bacteria and many new methods are used for this purpose. In this context, the main purpose of this essay was to study Enterobacteriaceae as a cause of foodborne infections. According to the international literature, there have been many foodborne outbreaks, a significant percentage of which are due to Enterobacteriaceae, and mainly to *Salmonella*. Furthermore, the levels of antimicrobial resistance of Enterobacteriaceae causing foodborne diseases have increased, and one of the most promising practices for their treatment is vaccination. However, despite the development of many different vaccines, which are at an early stage and seem to be effective and safe, they have not been licensed yet, in order to be used in the general population. Except for vaccines, the recent research has also proposed other possible treatment methods, such as nanoparticles, phages and probiotics, which could contribute, after the appropriate processing and with the right combinations, to the prevention and therapy of Enterobacteriaceae – related foodborne diseases.

**Keywords:** foodborne diseases, Enterobacteriaceae, bacteria, outbreaks, antimicrobial resistance

## Βιβλιογραφία

### Ξένη Βιβλιογραφία

Abri, R., Javadi, A., Asghari, R., Razavilar, V., Salehi, T.Z., Safaeeyan, F., Rezaee, M.A. (2019). Surveillance for enterotoxigenic & enteropathogenic *Escherichia coli* isolates from animal source foods in Northwest Iran. *The Indian journal of medical research*, **150**(1), pp.87-91.

Ain, Q. U., Ahmad, S., & Azam, S. S. (2018). Subtractive proteomics and immunoinformatics revealed novel B-cell derived T-cell epitopes against *Yersinia enterocolitica*: An etiological agent of Yersiniosis. *Microbial Pathogenesis*, **125**, pp.336–348.

Akbari, M. R., Saadati, M., Honari, H., & Ghorbani, H. M. (2019). IpaD-loaded N-trimethyl Chitosan Nanoparticles Can Efficiently Protect Guinea Pigs against *Shigella flexneri*. *Iranian Journal of Immunology: IJI*, **16**(3), pp.212–224.

Alavi, M., & Rai, M. (2019). Recent advances in antibacterial applications of metal nanoparticles (MNPs) and metal nanocomposites (MNCs) against multidrug-resistant (MDR) bacteria. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **17**(6), pp.419–428.

Ali, R., Hayat, A., Fatima, M., Noman, M. (2016). Detection and enumeration of Enteric bacteria associated with food handlers and surfaces of food manufacturing industry located in Hub city, Pakistan. *World Scientific News*, **48**, pp.192-203.

Almeida, M. V. A. de, Brito, I. L. P., Carvalho, A. L. S. de, & Costa, R. A. (2018). In vitro resistance of *Enterobacter cloacae* isolated from fresh seafood to colistin. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, **51**(5), pp.674–675.

Anderson, M., Sansonetti, P.J., Marteyn, B.S. (2016). *Shigella* diversity and changing landscape insights for the twenty – first century. *Frontiers in Cellular and Infections Microbiology*, **6**, doi:10.3389/fcimb.2016,00045.

Andino, A., Hanning, I. (2015). *Salmonella enteric*: survival, colonization, and virulence differences among serovars. *Scientific World Journal*, **2015**, 520179.

- Antunes, P., Mourao, J., Campos, J., Peixe, L. (2016). Salmonellosis: the role of poultry meat. *Clinical microbiology and infection*, **22**(2), pp.110-121.
- Avican, K., Fahlgren, A., Huss, M., Heroven, A. K., Beckstette, M., Dersch, P., & Fällman, M. (2015). Reprogramming of *Yersinia* from virulent to persistent mode revealed by complex in vivo RNA-seq analysis. *PLoS Pathogens*, **11**(1), e1004600.
- Awol, N., Nigusse, D., Ali, M. (2019). Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of *Salmonella* and *Shigella* among food handlers working in food establishment at Hawassa city, Southern Ethiopia. *BMC Research notes*, **12**(1), pp.712.
- Baker, S., The, H.C. (2018). Recent insights into *Shigella*. *Current opinion in infectious diseases*, **31**(5), pp.449-454.
- Balakrishnan, S., Ibrahim, K. S., Duraisamy, S., Sivaji, I., Kandasamy, S., Kumarasamy, A., & Kumar, N. S. (2020). Antiquorum sensing and antibiofilm potential of biosynthesized silver nanoparticles of *Myristica fragrans* seed extract against MDR *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates from asymptomatic typhoid carriers and typhoid patients. *Environmental Science and Pollution Research International*, **27**(3), pp.2844–2856.
- Band, V. I., Crispell, E. K., Napier, B. A., Herrera, C. M., Tharp, G. K., Vavikolanu, K., Pohl, J., Read, T. D., Bosinger, S. E., Trent, M. S., Burd, E. M., & Weiss, D. S. (2016). Antibiotic failure mediated by a resistant subpopulation in *Enterobacter cloacae*. *Nature Microbiology*, **1**(6), pp.16053.
- Barel, L.-A., & Mulard, L. A. (2019). Classical and novel strategies to develop a *Shigella* glycoconjugate vaccine: From concept to efficacy in human. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **15**(6), pp.1338–1356.
- Belotserkovsky, I., Sansonetti, P.J. (2018). *Shigella* and Enteroinvasive *Escherichia Coli*. *Current topics in microbiology and immunology*, **416**, pp.1-26.
- Buuck, S., Smith, K., Fowler, R.C., Cebelinski, E., Lappi, V., Boxrud, D., Medus, C. (2020). Epidemiology of enterotoxigenic *Escherichia coli* infection in Minnesota, 2016-2017. *Epidemiology and infection*, **148**, pp.e206.

- Cai, L., Wang, H., Liang, L., Wang, G., Xu, X., & Wang, H. (2018). Response of Formed-Biofilm of *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, and *Citrobacter freundii* to Chlorite-Based Disinfectants. *Journal of Food Science*, **83**(5), pp.1326–1332.
- Camacho, A. I., Irache, J. M., & Gamazo, C. (2013). Recent progress towards development of a *Shigella* vaccine. *Expert Review of Vaccines*, **12**(1), pp.43–55.
- Canizalez – Roman, A., Gonzalez – Nunez, E., Vidal, J.E., Flores – Villasenor, H., Leon – Sicairos, N. (2013). Prevalence and antibiotic resistance profiles of diarrheagenic *Escherichia coli* strains isolated from food items in northwestern Mexico. *International journal of food microbiology*, **164**(1), pp.36-45.
- Chauhan, N., Wrobel, A., Skurnik, M., & Leo, J. C. (2016). *Yersinia adhesins*: An arsenal for infection. *Proteomics. Clinical Applications*, **10**(9–10), pp.949–963.
- Chlebicz, A., & Śliżewska, K. (2018). Campylobacteriosis, Salmonellosis, Yersiniosis, and Listeriosis as Zoonotic Foodborne Diseases: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **15**(5).
- Chong, A., Lee, S., Yang, Y.A., Song, J. (2017). The role of typhoid toxin in *Salmonella Typhi* Virulence. *The Yale journal of biology and medicine*, **90**(2), pp.283-290.
- Collins, J. W., Keeney, K. M., Crepin, V. F., Rathinam, V. A. K., Fitzgerald, K. A., Finlay, B. B., & Frankel, G. (2014). *Citrobacter rodentium*: Infection, inflammation and the microbiota. *Nature Reviews. Microbiology*, **12**(9), pp.612–623.
- Coulombe, G., Catford, A., Martinez-Perez, A., & Buenaventura, E. (2020). Outbreaks of *Escherichia coli* O157:H7 Infections Linked to Romaine Lettuce in Canada from 2008 to 2018: An Analysis of Food Safety Context. *Journal of Food Protection*, **83**(8), pp.1444–1462.
- Craveiro, S., Alves- Barroco, C., Crespo, M. T. B., Barreto, A. S., & Semedo-Lemsaddek, T. (2015). *Aeromonas* biofilm on stainless steel: Efficiency of commonly used disinfectants. *International Journal of Food Science & Technology*, **50**(4), pp.851–856.
- Crump, J.A., Sjolund – Karlsson, M., Gordon, M.A., Parry, C.M. (2015). Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance,

and antimicrobial management of invasive salmonella infections. *Clinical Microbiology Reviews*, **28**(4), pp.901-937.

Davis, K. M. (2018). All Yersinia Are Not Created Equal: Phenotypic Adaptation to Distinct Niches Within Mammalian Tissues. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **8**, pp.261.

Dekker, J. P., & Frank, K. M. (2015). Salmonella, Shigella, and yersinia. *Clinics in Laboratory Medicine*, **35**(2), pp.225–246.

Deveci, A., & Coban, A. Y. (2014). Optimum management of Citrobacter koseri infection. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **12**(9), pp.1137–1142.

Dewey-Mattia, D., Manikonda, K., Hall, A. J., Wise, M. E., & Crowe, S. J. (2018). Surveillance for Foodborne Disease Outbreaks—United States, 2009-2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C.: 2002)*, **67**(10), pp.1–11

EFSA & ECDC. (2015). The European Union Summary Report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food - borne outbreaks in 2014. *EFSA Journal*, **13**(12), pp.4329.

Farfan, M.J., Toro, C.S., Barry, E.M., Nataro, J.P. (2011). Shigella enterotoxin – 2 is a type III effector that participates in Shigella – induced interleukin 8 secretion by epithelial cells. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, **61**(3), pp.332-339.

Ferreira, P. C. D., da Silva, J. B., Piazza, R. M. F., Eckmann, L., Ho, P. L., & Oliveira, M. L. S. (2011). Immunization of mice with Lactobacillus casei expressing a beta-intimin fragment reduces intestinal colonization by Citrobacter rodentium. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, **18**(11), pp.1823–1833.

Ford, L., Glass, K., Veitch, M., Wardell, R., Polkinghorne, B., Dobbins, T., Lal, A., Kirk, M.D. (2016). Increasing incidence of Salmonella in Australia, 2000-2013. *PLoS One*, **11**(10), e0163989.

Frazão, M. R., Andrade, L. N., Darini, A. L. C., & Falcão, J. P. (2017). Antimicrobial resistance and plasmid replicons in Yersinia enterocolitica strains isolated in Brazil in 30 years. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, **21**(4), pp.477–480.

Frenck, R. W., Ervin, J., Chu, L., Abbanat, D., Spiessens, B., Go, O., Haazen, W., van den Dobbelen, G., Poolman, J., Thoelen, S., & Ibarra de Palacios, P. (2019). Safety and immunogenicity of a vaccine for extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* (ESTELLA): A phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, **19**(6), pp.631–640.

Fulgione, A., Ianniello, F., Papaiani, M., Contaldi, F., Sgamma, T., Giannini, C., Pastore, S., Velotta, R., Della Ventura, B., Roveri, N., Lelli, M., Capuano, F., & Capparelli, R. (2019). Biomimetic hydroxyapatite nanocrystals are an active carrier for *Salmonella* bacteriophages. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, pp.2219–2232.

Gibani, M. M., Voysey, M., Jin, C., Jones, C., Thomaidis-Brears, H., Jones, E., Baker, P., Morgan, M., Simmons, A., Gordon, M. A., Cerundolo, V., Pitzer, V. E., Angus, B., Levine, M. M., Darton, T. C., & Pollard, A. J. (2019). The Impact of Vaccination and Prior Exposure on Stool Shedding of *Salmonella* Typhi and *Salmonella* Paratyphi in 6 Controlled Human Infection Studies. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **68**(8), pp.1265–1273.

Gu, W., Wang, X., Qiu, H., Luo, X., Xiao, D., Xiao, Y., Tang, L., Kan, B., & Jing, H. (2012). Comparative antigenic proteins and proteomics of pathogenic *Yersinia enterocolitica* bio-serotypes 1B/O: 8 and 2/O: 9 cultured at 25°C and 37°C. *Microbiology and Immunology*, **56**(9), pp.583–594.

Guentzel, M. N. (1996). *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, and *Proteus*. In S. Baron (Ed.), *Medical Microbiology* (4th ed.). University of Texas Medical Branch at Galveston.

Gupta, A., Narayan, B., Kumar, S., & Verma, S. K. (2020). Vaccine Potential of a Recombinant Bivalent Fusion Protein LcrV-HSP70 Against Plague and Yersiniosis. *Frontiers in Immunology*, **11**, pp.988.

Gut, A.M., Vasiljevic, T., Yeager, T., Donkor, O.N. (2018). *Salmonella* infection – prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. *Microbiology*, **164**(11), pp.1327-1344.

Hajipour, M. J., Fromm, K. M., Akbar Ashkarran, A., Jimenez de Aberasturi, D., Larramendi, I. R. de, Rojo, T., Serpooshan, V., Parak, W. J., & Mahmoudi, M. (2012). Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends in Biotechnology*, **30**(10), pp.499–511.

Harro, C., Louis Bourgeois, A., Sack, D., Walker, R., DeNearing, B., Brubaker, J., Maier, N., Fix, A., Dally, L., Chakraborty, S., Clements, J. D., Saunders, I., & Darsley, M. J. (2019). Live attenuated enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) vaccine with dmLT adjuvant protects human volunteers against virulent experimental ETEC challenge. *Vaccine*, **37**(14), pp.1978–1986.

Heine, S. J., Franco-Mahecha, O. L., Sears, K. T., Drachenberg, C. B., van Roosmalen, M. L., Leenhouts, K., Picking, W. L., & Pasetti, M. F. (2019). A Combined YopB and LcrV Subunit Vaccine Elicits Protective Immunity against *Yersinia* Infection in Adult and Infant Mice. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **202**(7), pp.2005–2016.

Hosangadi, D., Smith, P.G., Kaslow, D.C., Giersing, B.K., WHO ETEC & Shigella Vaccine Consultation Expert Group (2017). WHO consultation on ETEC and Shigella burden of disease, Geneva, 6-7<sup>th</sup> April 2017: Meeting report. *Vaccine*, **37**(50), pp.7381-7390.

Jamal, M., Chaudhry, W. N., Hussain, T., Das, C. R., & Andleeb, S. (2015). Characterization of new Myoviridae bacteriophage WZ1 against multi-drug resistant (MDR) *Shigella dysenteriae*. *Journal of Basic Microbiology*, **55**(4), pp.420–431.

Jamal, M., Bukhari, S. M. A. U. S., Andleeb, S., Ali, M., Raza, S., Nawaz, M. A., Hussain, T., Rahman, S. U., & Shah, S. S. A. (2019). Bacteriophages: An overview of the control strategies against multiple bacterial infections in different fields. *Journal of Basic Microbiology*, **59**(2), pp.123–133.

Jiang, F., Wu, Z., Zheng, Y., Frana, T.S., Sahin, O., Zhang, Q., Li, G. (2019). Genotypes and antimicrobial susceptibility profiles of hemolytic *Escherichia coli* from Diarrheic piglets. *Foodborne Pathogens and disease*, **16**(2), pp.94-103.

Jones, T. F., & Yackley, J. (2018). Foodborne Disease Outbreaks in the United States: A Historical Overview. *Foodborne Pathogens and Disease*, **15**(1), pp.11–15.

- Karimi Rahjerdi, A., Jafari, M., Motamedi, M. J., Amani, J., & Salmanian, A. H. (2019). Immunogenic Evaluation of Bivalent Vaccine Candidate against Enterohemorrhagic and Enterotoxigenic Escherichia coli. *Iranian Journal of Immunology: IJI*, **16**(3), pp.200–211.
- Kariuki, S., Mbae, C., Onsare, R., Kawai, S. M., Wairimu, C., Ngetich, R., Ali, M., Clemens, J., & Dougan, G. (2019). Multidrug-resistant Nontyphoidal Salmonella Hotspots as Targets for Vaccine Use in Management of Infections in Endemic Settings. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **68**(Suppl 1), pp.S10–S15.
- Kaufhold, S., Yaesoubi, R., & Pitzer, V. E. (2019). Predicting the Impact of Typhoid Conjugate Vaccines on Antimicrobial Resistance. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, **68**(Suppl 2), pp.S96–S104.
- Kotloff, K.L., Nataro, J.P., Blackwelder, W.C., Nasrin, D., Farag, T.H., Panchalingam, S., Wu, Y., Sow, S.O., Sur, D., Breiman, R.F., Faruque, A.S.G. (2013). Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter study, GEMS): a prospective, case – control study. *The Lancet*, **382**(9888), pp.209-222.
- Kumari, M., Pandey, S., Giri, V. P., Bhattacharya, A., Shukla, R., Mishra, A., & Nautiyal, C. S. (2017). Tailoring shape and size of biogenic silver nanoparticles to enhance antimicrobial efficacy against MDR bacteria. *Microbial Pathogenesis*, **105**, pp.346–355.
- Lai, W.-T., & Huang, F.-C. (2019). Probiotics exert reciprocal effects on autophagy and interleukin-1 $\beta$  expression in Salmonella-infected intestinal epithelial cells via autophagy-related 16L1 protein. *Beneficial Microbes*, **10**(8), pp.913–922.
- Lake, I.R. (2017). Food – borne disease and climate change in the United Kingdom. *Environmental health*, **16**(S1), pp.117.
- Lampel, K.A., Formal, S.B., Maurelli, A.T. (2018). A brief history of Shigella. *EcoSal Plus*, **8**(1), doi:10.1128/ecosalplus.ESP-0006-2017.



- Latha, M., Priyanka, M., Rajasekar, P., Manikandan, R., & Prabhu, N. M. (2016). Biocompatibility and antibacterial activity of the *Adathodavasica* Linn extract mediated silver nanoparticles. *Microbial Pathogenesis*, **93**, pp.88–94.
- Launay, O., Ndiaye, A. G. W., Conti, V., Loulergue, P., Sciré, A. S., Landre, A. M., Ferruzzi, P., Nedjaai, N., Schütte, L. D., Auerbach, J., Marchetti, E., Saul, A., Martin, L. B., & Podda, A. (2019). Booster Vaccination With GVGH *Shigella sonnei* 1790GAHB GMMA Vaccine Compared to Single Vaccination in Unvaccinated Healthy European Adults: Results From a Phase 1 Clinical Trial. *Frontiers in Immunology*, **10**, pp.335.
- Laxminarayan, R., Matsoso, P., Pant, S., Brower, C., Røttingen, J.-A., Klugman, K., & Davies, S. (2016). Access to effective antimicrobials: A worldwide challenge. *Lancet (London, England)*, **387**(10014), pp.168–175.
- Lee, S.-Y., Chen, F., & Lee, T. Y. (2021). Tryptamine-functionalized magnetic nanoparticles for highly sensitive detection of *Salmonella typhimurium*. *The Analyst*, **146**(8), pp.2559–2566.
- LeLièvre, V., Besnard, A., Schlüsselhuber, M., Desmasures, N., & Dalmaso, M. (2019). Phages for biocontrol in foods: What opportunities for *Salmonella* sp. control along the dairy food chain? *Food Microbiology*, **78**, pp.89–98.
- Li, C., Gözl, G., Alter, T., Barac, A., Hertwig, S., & Riedel, C. (2018). Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Yersinia enterocolitica* in Retail Seafood. *Journal of Food Protection*, pp.497–501.
- Li, Q., Ren, J., Xian, H., Yin, C., Yuan, Y., Li, Y., Ji, R., Chu, C., Qiao, Z., & Jiao, X. (2020). ROmpF and OMVs as efficient subunit vaccines against *Salmonella enterica* serovar Enteritidis infections in poultry farms. *Vaccine*, **38**(45), pp.7094–7099.
- Livio, S., Strockbine, N.A., Panchalingam, S., Tennant, S.M., Barry, E.M., Marohn, M.E., Antonio, M., Hossain, A., Mandomando, I., Ochieng, J.B., *et al.* (2014). *Shigella* isolates from the global enteric multicenter study inform vaccine development. *Clinical infectious diseases*, **59**(7), pp.933-941.
- Maka, L., Popowska, M. (2016). Antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. Isolated from food. *RocznikiPanstwowegoZakladuHigieny*, **67**(4), pp.343-358.

Makalatia, K., Kakabadze, E., Wagemans, J., Grdzlishvili, N., Bakuradze, N., Natroshvili, G., Macharashvili, N., Sedrakyan, A., Arakelova, K., Ktsoyan, Z., Zakharyan, M., Gevorgyan, Z., Mnatsakanyan, A., Tishkova, F., Lood, C., Vandenheuvel, D., Lavigne, R., Pirnay, J.-P., De Vos, D., ... Merabishvili, M. (2020). Characterization of Salmonella Isolates from Various Geographical Regions of the Caucasus and Their Susceptibility to Bacteriophages. *Viruses*, **12**(12).

Mama, M., Alemu, G. (2016). Prevalence, antimicrobial susceptibility patterns and associated risk factors of Shigella and Salmonella among food handlers in Arba Minch University, South Ethiopia. *BMC Infectious diseases*, **16**(1), pp.686.

Miller, H. K., Schwiesow, L., Au-Yeung, W., & Auerbuch, V. (2016). Hereditary Hemochromatosis Predisposes Mice to Yersinia pseudotuberculosis Infection Even in the Absence of the Type III Secretion System. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **6**, pp.69.

Misra, A. J., Das, S., Habeeb Rahman, A. P., Das, B., Jayabalan, R., Behera, S. K., Suar, M., Tamhankar, A. J., Mishra, A., Lundborg, C. S., & Tripathy, S. K. (2018). Doped ZnO nanoparticles impregnated on Kaolinite (Clay): A reusable nanocomposite for photocatalytic disinfection of multidrug resistant Enterobacter sp. under visible light. *Journal of Colloid and Interface Science*, **530**, pp.610–623.

Mohanty, D., Panda, S., Kumar, S., & Ray, P. (2019). In vitro evaluation of adherence and anti-infective property of probiotic Lactobacillus plantarum DM 69 against Salmonella enterica. *Microbial Pathogenesis*, **126**, pp.212–217.

Mohanty, S., Singhal, R., Sood, S., Dhawan, B., Kapil, A., & Das, B. K. (2007). Citrobacter infections in a tertiary care hospital in Northern India. *The Journal of Infection*, **54**(1), pp.58–64.

Mühlenkamp, M., Oberhettinger, P., Leo, J. C., Linke, D., & Schütz, M. S. (2015). Yersinia adhesin A (YadA) – Beauty & beast. *International Journal of Medical Microbiology*, **305**(2), pp.252–258.

Naik, O., Shashidhar, R., Rath, D., Bandekar, J., & Rath, A. (2017). Metagenomic Analysis of Total Microbial Diversity and Antibiotic Resistance of Culturable Microorganisms in Raw Chicken Meat and Mung Sprouts (Phaseolus aureus) Sold in Retail Markets of Mumbai, India. *Current Science*, **113**, pp.71–79.

- Nami, Y., Haghshenas, B., Abdullah, N., Barzegari, A., Radiah, D., Rosli, R., Khosroushahi, A.Y. (2015). Probiotics or antibiotics: future challenges in medicine. *Journal of medical microbiology*, **64**, pp.137-146.
- Newell, D.G., Ragione, R.M.L. (2018). Enterohaemorrhagic and other Shiga toxin – producing *Escherichia coli* (STEC): Where are we now regarding diagnostics and control strategies? *Transboundary and emerging diseases*, **65**(S1), pp.49-71.
- Nisa, I., Qasim, M., Yasin, N., Ullah, R., Ali, A. (2020). *Shigella flexneri*: an emerging pathogen. *Folia microbiologica*, **65**(2), pp.275-291.
- Nosrati, M., Hajizade, A., Nazarian, S., Amani, J., Vansofla, A.N., Tarverdizadeh, Y. (2019). Designing a multi – epitope vaccine for cross – protection against *Shigella* spp: An immunoinformatics and structural vaccinology study. *Molecular immunology*, **116**, pp.106-116.
- O'Brien, S. J., Larose, T. L., Adak, G. K., Evans, M. R., & Tam, C. C. (2016). Modelling study to estimate the health burden of foodborne diseases: Cases, general practice consultations and hospitalisations in the UK, 2009. *BMJ Open*, **6**(9).
- Oh, J.H., Park, M.K. (2017). Recent trends in *Salmonella* outbreaks and emerging technology for biocontrol of *Salmonella* using phages in foods: A review. *Journal of microbiology and biotechnology*, **27**(12), pp.2075-2088.
- Oloketuyi, S.F., Khan, F. (2017). Strategies for biofilm inhibition and virulence attenuation of foodborne pathogen – *Escherichia coli* O157:H7. *Current microbiology*, **74**(12), pp.1477-1489.
- Ovidiu, O., Ecaterina, A., Denisa, F., Anton, F., Faik, N. O., & Mehmet, Y. (2013). ZnO Applications and Challenges. *Current Organic Chemistry*, **18**(2), pp.192–203.
- Park, S., Jung, B., Kim, E., Hong, S.-T., Yoon, H., & Hahn, T.-W. (2020). *Salmonella* Typhimurium Lacking YjeK as a Candidate Live Attenuated Vaccine Against Invasive *Salmonella* Infection. *Frontiers in Immunology*, **11**, pp.1277.
- Pornsukarom, S., van Vliet, A.H.M., Thakur, S. (2018). Whole genome sequencing analysis of multiple *Salmonella* serovars provides insights into phylogenetic relatedness, antimicrobial resistance, and virulence markers across humans, food animals and agriculture environmental sources. *BMC Genomics*, **19**(1), pp.801.

Qadri, F., Akhtar, M., Bhuiyan, T. R., Chowdhury, M. I., Ahmed, T., Rafique, T. A., Khan, A., Rahman, S. I. A., Khanam, F., Lundgren, A., Wiklund, G., Kaim, J., Löfstrand, M., Carlin, N., Bourgeois, A. L., Maier, N., Fix, A., Wierzba, T., Walker, R. I., & Svennerholm, A.-M. (2020). Safety and immunogenicity of the oral, inactivated, enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine ETVAX in Bangladeshi children and infants: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 1/2 trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, **20**(2), pp.208–219.

Qiu, S., Xu, X., Yang, C., Wang, J., Liang, B., Li, P., Li, H., Yi, S., Liu, H., Cui, X., Wu, Xie, J., Jia, L., Wang, L., Hao, R., Jin, H., Wang, Y., Sun, Y., Song, H. (2015). Shift in serotype distribution of *Shigella* species in China, 2003-2013. *Clinical microbiology and infection*, **21**(3), pp.e5-e8.

Raqib, R., Sarker, P., Zaman, K., Alam, N.H., Wierzba, T.F., Maier, N., Talukder, K., Baqui, A.H., Suvarnapunya, A.E., Qadri, F., Walker, R.I., Fix, A., Venkatesan, M.M. (2019). A phase I trial of WRSS1, a *Shigella sonnei* live oral vaccine in Bangladeshi adults and children. *Human vaccines & immunotherapeutics*, **15**(6), pp.1326-1337.

Renu, S., Han, Y., Dhakal, S., Lakshmanappa, Y. S., Ghimire, S., Feliciano-Ruiz, N., Senapati, S., Narasimhan, B., Selvaraj, R., & Renukaradhya, G. J. (2020). Chitosan-adjuvanted *Salmonella* subunit nanoparticle vaccine for poultry delivered through drinking water and feed. *Carbohydrate Polymers*, **243**, pp.116434.

Rhim, J.-W., Park, H.-M., & Ha, C.-S. (2013). Bio-nanocomposites for food packaging applications. *Progress in Polymer Science*, **38**(10), pp.1629–1652.

Rosa – Hernandez, M.C., Cadena – Ramirez, A., Tellez – Jurado, A., Gomez – Aldapa, C.A., Rangel – Vargas, E., Chavez – Urbiola, E.A., Castro – Rosas, J. (2018). Presence of multidrug – resistant shiga toxin – producing *Escherichia coli*, enteropathogenic *Escherichia coli*, and Enterotoxigenic *Escherichia coli* on fresh cheeses from local retail markets in Mexico. *Journal of food protection*, **81**(11), pp.1748-1754.

S, E., T R, N., V K, R., Baranwal, G., Biswas, R., R, J., & S, S. (2017). Fucoidan coated ciprofloxacin loaded chitosan nanoparticles for the treatment of intracellular and biofilm infections of *Salmonella*. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, **160**, pp.40–47.

Samonis, G., Karageorgopoulos, D. E., Kofteridis, D. P., Matthaiou, D. K., Sidiropoulou, V., Maraki, S., & Falagas, M. E. (2009). Citrobacter infections in a general hospital: Characteristics and outcomes. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, **28**(1), pp.61–68.

Sánchez-López, E., Gomes, D., Esteruelas, G., Bonilla, L., Lopez-Machado, A. L., Galindo, R., Cano, A., Espina, M., Ettcheto, M., Camins, A., Silva, A. M., Durazzo, A., Santini, A., Garcia, M. L., & Souto, E. B. (2020). Metal-Based Nanoparticles as Antimicrobial Agents: An Overview. *Nanomaterials*, **10**(2).

Sanchez-Villamil, J. I., Tapia, D., & Torres, A. G. (2019). Development of a Gold Nanoparticle Vaccine against Enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7. *MBio*, **10**(4).

Saraka, D., Savin, C., Kouassi, S., Cissé, B., Koffi, E., Cabanel, N., Brémont, S., Faye-Kette, H., Dosso, M., & Carniel, E. (2017). Yersinia enterocolitica, a Neglected Cause of Human Enteric Infections in Côte d'Ivoire. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **11**(1), e0005216.

Scallan, E., Hoekstra, R.M., Angulo, F.J., Tauxe, R.V., Widdowson, M.A., Roy, S.L., Jones, J.L., Griffin, P.M. (2011). Foodborne illness acquired in the United States – Major Pathogens. *Emerging Infectious Diseases*, **17**(1), pp.7-15.

Schaake, J., Drees, A., Grüning, P., Uliczka, F., Pisano, F., Thiermann, T., von Altrock, A., Seehusen, F., Valentin-Weigand, P., & Dersch, P. (2014). Essential role of invasins for colonization and persistence of Yersinia enterocolitica in its natural reservoir host, the pig. *Infection and Immunity*, **82**(3), pp.960–969.

Schnupf, P., Sansonetti, P.J. (2019). Shigella pathogenesis: New insights through advanced methodologies. *Microbiology spectrum*, **7**(2), doi:10.1128/microbiolspec.BAI-0023-201.

Schwiesow, L., Lam, H., Dersch, P., & Auerbuch, V. (2015). Yersinia Type III Secretion System Master Regulator LcrF. *Journal of Bacteriology*, **198**(4), pp.604–614.

- Schroeder, G.N., Hilbi, H. (2008). Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clinical microbiology reviews*, **21**(1), pp.134-156.
- Seo, H., & Zhang, W. (2020). Development of effective vaccines for enterotoxigenic *Escherichia coli*. *The Lancet. Infectious Diseases*, **20**(2), pp.150–152.
- Sethuvel, D.P.M., Ragupathi, N.K.D., Anandan, S., Veeraraghavan, B. (2016). Update on: *Shigella* new serogroups / serotypes and their antimicrobial resistance. *Letters in Applied Microbiology*, **64**(1), pp.8-18.
- Shad, A. A., & Shad, W. A. (2021). *Shigella sonnei*: Virulence and antibiotic resistance. *Archives of Microbiology*, **203**(1), pp.45–58.
- Shakoor, S., Platts-Mills, J. A., & Hasan, R. (2019). Antibiotic-Resistant Enteric Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, **33**(4), pp.1105–1123.
- Shoib, M., Shehzad, A., Raza, H., Niazi, S., Khan, I. M., Akhtar, W., Safdar, W., & Wang, Z. (2019). A comprehensive review on the prevalence, pathogenesis and detection of *Yersinia enterocolitica*. *RSC Advances*, **9**(70), pp.41010–41021.
- Simon, S., Trost, E., Bender, J., Fuchs, S., Malorny, B., Rabsch, W., Prager, R., Tietze, E., & Flieger, A. (2018). Evaluation of WGS based approaches for investigating a food-borne outbreak caused by *Salmonella enterica* serovar Derby in Germany. *Food Microbiology*, **71**, pp.46–54.
- Singh, A. K., Curtiss, R., & Sun, W. (2019). A Recombinant Attenuated *Yersinia pseudotuberculosis* Vaccine Delivering a *Y. pestis* YopENT138-LcrV Fusion Elicits Broad Protection against Plague and Yersiniosis in Mice. *Infection and Immunity*, **87**(10).
- Smith, A. D., George, N. S., Cheung, L., Bhagavathy, G. V., Luthria, D. L., John, K. M., & Bhagwat, A. A. (2020). Pomegranate peel extract reduced colonic damage and bacterial translocation in a mouse model of infectious colitis induced by *Citrobacter rodentium*. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, **73**, pp.27–37.
- Smith, A. D., Yan, X., Chen, C., Dawson, H. D., & Bhagwat, A. A. (2016). Understanding the host-adapted state of *Citrobacter rodentium* by transcriptomic analysis. *Archives of Microbiology*, **198**(4), pp.353–362.

- Stamm, I., Hailer, M., Depner, B., Kopp, P. A., & Rau, J. (2013). *Yersinia enterocolitica* in diagnostic fecal samples from European dogs and cats: Identification by fourier transform infrared spectroscopy and matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology*, **51**(3), 887–893.
- Steffen, R., Jiang, Z.-D., Gracias Garcia, M. L., Araujo, P., Stiess, M., Nacak, T., Greinwald, R., & DuPont, H. L. (2018). Rifamycin SV-MMX® for treatment of travellers' diarrhea: Equally effective as ciprofloxacin and not associated with the acquisition of multi-drug resistant bacteria. *Journal of Travel Medicine*, **25**(1).
- Storteboom, H., Arabi, M., Davis, J.G., Crimi, B., Pruden, A. (2010). Tracking antibiotic resistance genes in the South Platte River basin using molecular signatures of urban, agricultural, and pristine sources. *Environmental Science & Technology*, **44**, pp.7397-7404.
- Suijkerbuijk, A. W. M., Bouwknegt, M., Mangen, M.-J. J., de Wit, G. A., van Pelt, W., Bijkerk, P., & Friesema, I. H. M. (2017). The economic burden of a *Salmonella* Thompson outbreak caused by smoked salmon in the Netherlands, 2012-2013. *European Journal of Public Health*, **27**(2), pp.325–330.
- Sundström, K. (2018). Cost of Illness for Five Major Foodborne Illnesses and Sequelae in Sweden. *Applied Health Economics and Health Policy*, **16**(2), pp.243–257.
- Syczyło, K., Platt-Samoraj, A., Bancercz-Kisiel, A., Szczerba-Turek, A., Pajdak-Czaus, J., Łabuć, S., Procajło, Z., Socha, P., Chuzhebayeva, G., & Szweda, W. (2018). The prevalence of *Yersinia enterocolitica* in game animals in Poland. *PLoS One*, **13**(3), e0195136.
- Tack, B., Phoba, M.-F., Barbé, B., Kalonji, L. M., Hardy, L., Van Puyvelde, S., Ingelbeen, B., Falay, D., Ngonda, D., van der Sande, M. A. B., Deborggraeve, S., Jacobs, J., & Lunguya, O. (2020). Non-typhoidal *Salmonella* bloodstream infections in Kisantu, DR Congo: Emergence of O5-negative *Salmonella* Typhimurium and extensive drug resistance. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **14**(4), e0008121.
- Takahashi, K., Hanamura, Y., Tokunoh, N., Kassai, K., Matsunishi, M., Watanabe, S., Sugiyama, T., & Inoue, N. (2019). Protective effects of oral immunization with

formalin-inactivated whole-cell *Citrobacter rodentium* on *Citrobacter rodentium* infection in mice. *Journal of Microbiological Methods*, **159**, pp.62–68.

Tan, S.L., Lee, H.Y., AbuBakar, F., AbdulKarim, M.S., Rukayadi, Y., Mahyudin, N.A. (2013). Microbiological quality on food handlers' hands at primary schools in Hulu Langat District, Malaysia. *International Food Research Journal*, **20**(5), pp.2973-2977.

Terech-Majewska, E., Pajdak, J., Platt-Samoraj, A., Szczerba-Turek, A., Bancercz-Kisiel, A., & Grabowska, K. (2016). Characterization of *Yersinia enterocolitica* strains potentially virulent for humans and animals in river water. *Journal of Applied Microbiology*, **121**(2), 554–560.

Tesh, V.L. (2010). Induction of apoptosis by Shiga toxins. *Future Microbiology*, **5**(3).

TheOzFoodNetWorkingGroup. (2012). Monitoring the incidence and causes of diseases potentially transmitted by food in Australia: Annual report of the OzFoodNet network, 2010. *Communicable Diseases Intelligence*, **36**, pp.E213.

Tolaymat, T. M., El Badawy, A. M., Genaidy, A., Scheckel, K. G., Luxton, T. P., & Suidan, M. (2010). An evidence-based environmental perspective of manufactured silver nanoparticle in syntheses and applications: A systematic review and critical appraisal of peer-reviewed scientific papers. *The Science of the Total Environment*, **408**(5), 999–1006.

Tribble, D. R. (2017). Antibiotic Therapy for Acute Watery Diarrhea and Dysentery. *Military Medicine*, **182**(S2), 17–25.

Van Cauteren, D., Le Strat, Y., Sommen, C., Bruyand, M., Tourdjman, M., Da Silva, N. J., Couturier, E., Fournet, N., de Valk, H., & Desenclos, J.-C. (2017). Estimated Annual Numbers of Foodborne Pathogen-Associated Illnesses, Hospitalizations, and Deaths, France, 2008-2013. *Emerging Infectious Diseases*, **23**(9), pp.1486–1492.

VazMarecos, C., Ferreira, M., Ferreira, M. M., & Barroso, M. R. (2012). Sepsis, meningitis and cerebral abscesses caused by *Citrobacter koseri*. *BMJ Case Reports*, 2012.

Vendruscolo, J.W., Waldrich, T.L., Saikawa, G.I.A., Pelayo, J.S., Kobayashi, R.K.T., Nakazato, G., Rocha, S.P.D. (2017). Novel multiplex PCR for detection of



diarrheagenic *Escherichia coli* strains isolated from stool and water samples. *Genetics and molecular research*, **16**(3), doi:10.4238/gmr16039760.

Venkatasubbu, G. D., Baskar, R., Anusuya, T., Seshan, C. A., & Chelliah, R. (2016). Toxicity mechanism of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles against food pathogens. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, **148**, 600–606.

Wen, S.C., Best, E., Nourse, C. (2017). Non – typhoidal *Salmonella* infections in children: Review of literature and recommendations for management. *Journal of paediatrics and child health*, **53**(10), pp.936-941.

Werkman, C. H., & Gillen, G. F. (1932). Bacteria Producing Trimethylene Glycol 1. *Journal of Bacteriology*, **23**(2), pp.167–182.

Wu, H.H., Shen, Y.T., Chiou, C.S., Fang, C.T., Lo, Y.C. (2019). Shigellosis outbreak among MSM living with HIV: a case – control study in Taiwan, 2015 – 2016. *Sexually transmitted infections*, **95**(1), pp.67-70.

Wu, Y., Wang, J., He, Q., Yu, L., Pham, Q., Cheung, L., Zhang, Z., Kim, Y. S., Smith, A. D., & Wang, T. T. Y. (2020a). Dietary Indole-3-Carbinol Alleviated Spleen Enlargement, Enhanced IgG Response in C3H/HeN Mice Infected with *Citrobacter rodentium*. *Nutrients*, **12**(10).

Wu, Y., He, Q., Yu, L., Pham, Q., Cheung, L., Kim, Y. S., Wang, T. T. Y., & Smith, A. D. (2020b). Indole-3-Carbinol Inhibits *Citrobacter rodentium* Infection through Multiple Pathways Including Reduction of Bacterial Adhesion and Enhancement of Cytotoxic T Cell Activity. *Nutrients*, **12**(4).

Yan, H., Li, L., Alam, M.J., Shinoda, S., Miyoshi, S.I., Shi, L. (2010). Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* in retail foods in northern China. *International Journal of Food Microbiology*, **143**(3), pp.230-234.

Yang, S.C., Lin, C.H., Aljuffali, I.A., Fang, J.Y. (2017). Current pathogenic *Escherichia coli* foodborne outbreak cases and therapy development. *Archives of microbiology*, **199**(6), pp.811-825.

Yang, X., Pan, J., Wang, Y., & Shen, X. (2018). Type VI Secretion Systems Present New Insights on Pathogenic *Yersinia*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **8**, pp.260.

Yang, Q., Deng, S., Xu, J., Farooq, U., Yang, T., Chen, W., Zhou, L., Gao, M., & Wang, S. (2021). Poly(indole-5-carboxylic acid)/reduced graphene oxide/gold nanoparticles/phage-based electrochemical biosensor for highly specific detection of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Mikrochimica Acta*, **188**(4), 107.

Yeni, F., Yavaş, S., Alpas, H., & Soyer, Y. (2016). Most Common Foodborne Pathogens and Mycotoxins on Fresh Produce: A Review of Recent Outbreaks. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **56**(9), pp.1532–1544.

Zegeye, E. D., Govasli, M. L., Sommerfelt, H., & Puntervoll, P. (2019). Development of an enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine based on the heat-stable toxin. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **15**(6), 1379–1388.

Zhang, H., Si, Y., Wang, X., Gong, P. (2017). Environmental drivers and predicted risk of bacillary dysentery in Southwest China. *International journal of environmental research and public health*, **14**(7), pp.782.

Zegeye, E. D., Govasli, M. L., Sommerfelt, H., & Puntervoll, P. (2019). Development of an enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine based on the heat-stable toxin. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **15**(6), 1379–1388.

## Ελληνική Βιβλιογραφία

ΚΕΕΛΠΝΟα. (2019). Επιδημιολογικά Δεδομένα Συρροών Κρουσμάτων Τροφιμογενούς / Υδατογενούς νοσήματος στην Ελλάδα. Ελλάδα: Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης. <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/08/fwd-outbreaks-2004-2018-gr.pdf>

ΚΕΕΛΠΝΟβ. (2019). Επιδημιολογικά Δεδομένα για τη Σαλμονέλλωση (μη τυφο – παρατυφοική) στην Ελλάδα 2004 – 2019. Ελλάδα: Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης. <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/04/%CE%95%CF%80%CE%B9%CE%B4%CE%B7%CE%B9%CE%BF%CE%BB%CE%BF%CE%B3%CE%B9%CE%BA%CE%AC>

=

<https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/04/%CE%B4%CE%B5%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%AD%CE%BD%CE%B1%CF%83%CE%B1%CE%BB%CE%BC%CE%BF%CE%BD%CE%AD%CE%BB%>

[CE%BB%CF%89%CF%83%CE%B7-%CE%95%CE%BB%CE%BB%CE%AC%CE%B4%CE%B1-2004-2019\\_final.pdf](#).

ΚΕΕΛΠΝΟς. (2019). Επιδημιολογικά Δεδομένα της λοίμωξης από εντεροαιμορραγικό κολοβακτηρίδιο (EHEC) στην Ελλάδα 2004 – 2018. Ελλάδα: Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης. <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/05/ehec-2004-2019-gr.pdf>

ΚΕΕΛΠΝΟδ. (2019). Επιδημιολογικά Δεδομένα για τη Σιγκέλλωση στην Ελλάδα 2004 – 2018. Ελλάδα: Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης. <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/08/sigkellosi-2004-2018-gr.pdf>

Παπαδοπούλου, Χ. (2006). *Μικροβιολογία και υγιεινή τροφίμων: Μέθοδοι μικροβιολογικής εξέτασης τροφίμων*. Ιωάννινα: