

Patogenost bakterija iz roda Staphylococcus

Ilić, Jasminka

Undergraduate thesis / Završni rad

2009

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:792378>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-10-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

PATOGENOST BAKTERIJA IZ RODA
Staphylococcus

PATHOGENICITY OF BACTERIA OF THE
GENUS *Staphylococcus*

SEMINARSKI RAD

Jasminka Ilić

Preddiplomski studij molekularne biologije

(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: doc. dr. sc. Jasna Hrenović

Zagreb, 2009.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	PATOGENOST	2
3.	ROD <i>Staphylococcus</i>	3
4.	PATOGENOST BAKTERIJA IZ RODA <i>Staphylococcus</i>	4
4.1.	Najpatogenija bakterija iz roda <i>Staphylococcus</i> - <i>S. Aureus</i>	6
4.2.	Manje patogene, nepatogene i korisne bakterije iz roda <i>Staphylococcus</i>	9
5.	ZAKLJUČCI	11
6.	LITERATURA	13
7.	SAŽETAK	16
8.	SUMMARY	16

1. UVOD

Bakterije iz roda *Staphylococcus* su Gram-pozitivni koki (0.5-1.5 μm u promjeru) koji dolaze pojedinačno, u paru, u tetradama, u kratkim lancima (tri do četiri stanice) ili u klasterima nalik grožđu. Oko 50 vrsta i podvrsta je bilo poznato početkom 21. stoljeća, a slijedi i opisivanje novih svojta (Gyles i sur. 2004).

Većina bakterija iz roda *Staphylococcus* je bezopasna, neškodljiva i nalazi se normalno na koži i mukoznim membranama ljudi i drugih organizama. Nađeno je i da se nalaze u malom postotku kao dio mikrobiološke flore tla.

Stafilokoki mogu uzrokovati i široki spektar najrazličitijih bolesti u ljudi i mnogih životinja. Patogeni stafilokoki često uzrokuju hemolizu krvi, koaguliraju plazmu i proizvode mnoštvo ekstracelularnih enzima i toksina. Bolesti nastaju kao posljedica prodora bakterije u tkiva i proizvodnje toksina. Toksini, koje proizvode bakterije iz ovog roda, čest su uzrok trovanja hranom (Brooks i sur. 2007, <http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus>).

Tri vrste stafilokoka su vrlo zastupljene i važne u kliničkoj medicini: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*. Postoji još mnogo drugih vrsta bitnih u veterinarskoj medicini (Brooks i sur. 2007).

Pretpostavlja se da su stafilokoki evoluirali zajedno sa svojim domaćinima. Zato različite vrste životinja imaju različitu floru bakterija iz roda *Staphylococcus* (Gyles i sur. 2004).

Već nekoliko desetljeća infekcije izazvane stafilokokima spadaju među najpoznatije bakterijske bolesti. Stafilocokne infekcije su posebno ozbiljne i predstavljaju veliki problem u bolnicama zbog činjenice da su mnoge "bolničke" vrste stafilokoka otporne na antibiotike (Blair 1958). Stafilocoki vrlo brzo stječu otpornosti na antibiotike, što dodatno otežava liječenje stafilocoknih infekcija (Brooks i sur. 2007).

Nakon što su u listopadu 2007. godine gotove sve televizije prenosile vijest o opasnoj bakteriji koja se širi SAD-om i od čije je zaraze umro jedan Amerikanac, zlatni stafilocok - *S. aureus* postao je i javnosti poznat kao vrlo opasan patogen. Cilj ovog seminarskog rada je proučiti kako bakterije iz roda *Staphylococcus* koje normalno nalazimo na koži i sluznicama čovjeka i mnogih životinja postanu agresivne bakterije spremne izazvati ozbiljne infekcije. Zatim, što te bakterije čini potencijalnim patogenima i kakav im je mehanizam kojim izazivaju bolesti.

2. PATOGENOST

Mikroorganizam je patogen ako je sposoban uzrokovati bolest kod ljudi, životinja ili biljaka. Neki organizmi su jaki patogeni, što bi značilo da često uzrokuju bolesti, drugi pak organizmi rijetko uzrokuju bolesti i smatraju se slabijim patogenima. Oportunistički patogeni su oni koji rijetko ili uopće ne uzrokuju bolesti u imunokompetentnih ljudi, ali mogu uzrokovati ozbiljne infekcije u pacijenata kojima je oslabljen imunološki sustav. U oportunističke patogene najčešće spadaju članovi normalne flore tijela.

Patogenost je mehanizam kojim mikroorganizam izaziva bolest u domaćinu. Stupanj patogenosti mikroorganizama izražava se pojmom virulencija koji se predstavlja kvantitativnu mjeru patogenosti i mjeri se kao broj organizama potrebnih da uzrokuju bolest. 50% letalna doza (LD_{50}) je broj mikroorganizama potrebnih da ubiju pola od svih zaraženih organizama, a 50% infektivna doza (ID_{50}) je broj potreban da uzrokuje infekciju u pola izloženih domaćina. Determinante virulencije patogena su njegove ili genetičke ili biokemijske ili strukturalne osobine koje mu omogućuju da uzrokuje bolest u domaćinu.

Odnos između patogena i domaćina je dinamičan, budući da svaki modificira aktivnosti i funkcije onog drugog. Ishod takvog odnosa ovisi o virulenciji patogena i relativnom stupnju otpornosti ili osjetljivosti domaćina, što je pak uglavnom uvjetovano učinkovitošću obrambenog mehanizma domaćina.

Bakterije uzrokuju bolesti pomoću dva glavna mehanizma: invazijom tj. upadom i proizvodnjom toksina. Invazija je sposobnost prodora u tkiva. Pod tim mehanizmom obuhvaćeni su mehanizmi za kolonizaciju (adhezija i početno umnažanje), produkciju ekstracelularnih supstanci koje podupiru invaziju i sposobnost da se zaobiđu obrambeni mehanizmi domaćina. Bakterije mogu proizvoditi dvije vrste toksina - egzotoksine i endotoksine. Egzotoksine oslobađaju bakterijske stanice i mogu djelovati na tkiva udaljena od mjesta gdje bakterije rastu. Endotoksini su supstance vezane uz stanicu (npr. lipopolisaharidne komponente membrane). Neki bakterijski toksini mogu imati i važnu ulogu u invaziji (Levinson 2006, <http://bioinfo.bact.wisc.edu/themicrobialworld/pathogenesis.html>).

Osnovni koraci u nastanku infekcije uzrokovane bakterijskim patogenima su: 1) prihvaćanje i ulazak u tijelo 2) obrana domaćina od patogena 3) širenje zaraze organizmom i nastanak više žarišta infekcije 4) oštećenje domaćina direktno ili indirektno preko vlastitog sustava obrane koji je usmjeren protiv patogena 5) prijenos zaraze sa jednog na drugi organizam (Gyles i sur. 2004).

3. ROD *Staphylococcus*

Naziv roda *Staphylococcus* dolazi od grčke riječi σταφυλή, *staphylē*, "grozdasta nakupina" i κόκκος, *kókkos*, "granula ili zrno" (<http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus>). Inspiriran izgledom ovih bakterija, ime rodu dao je A. L. Ogston (Hagan; Bruner 1988). Rod *Staphylococcus* je dio bakterijske porodice *Staphylococcaceae*, a najpoznatiji bliski filogenetski srodnici su im članovi roda *Bacillus* iz porodice *Bacillaceae* (<http://www.textbookofbacteriology.net/staph.html>).

Bakterije iz tog roda su Gram-pozitivne sferične stanice od oko 1 μm u promjeru koje se obično pojavljuju u mikroskopskim nakupinama nalik grožđu. Rastu dobro na mnogim tipovima podloga, metabolički su aktivne i proizvode pigmente koji variraju od bijele do tamno žute (Brooks i sur. 2007). Stafilocoki ne formiraju spore, produciraju katalazu, sporo fermentiraju mnoge ugljikohidrate, pritom proizvode laktoznu kiselinu, ali ne i plinove. Otporni su na suhe uvjete, na toplinu (podnose temp. od 50°C 30 min) i na 9 % natrijev klorid. Većina stafilocoka je fakultativno anaerobna (Koneman i sur. 2005, Brooks i sur. 2007).

Stafilocoki se često nalaze na koži i mukoznoj membrani ljudi i mnogih životinja. Neki stafilocoki su visoko specifični po pitanju domaćina, npr. *S. capitis subsp capitis* je nađen kao dio normalne flore čovjekove kože, prednjeg dijela glave i vrata, dok je *S. auricularis* nađen prvenstveno u vanjskom slušnom kanalu. Neke vrste su nađene samo na životinjama i one su uglavnom patogeni na svojim domaćinima. Tako npr. *S. hycus* uzrokuje infekcije na koži svinje, a *S. intermedius* uzrokuje nekoliko tipova infekcija kod psa. Postoje i vrste bakterija iz roda *Staphylococcus* koje se lako mogu prenijeti s životinja na ljude preko bliskih kontakata sa zaraženim životinjama.. Neki od patogenih stafilocoka koji inficiraju ljude i životinje proizvode enzim koagulazu, a detekcija ovog enzima je korištena u laboratoriju za identifikaciju patogenih vrsta stafilocoka (Koneman i sur. 2005).

Na temelju testa na enzim koagulazu rod *Staphylococcus* je podijeljen na koagulaza - pozitivne vrste (*S. aureus*) i na koagulaza - negativne stafilocoke (Gyles i sur. 2004). Koagulaza je enzim koji uzrokuje zgrušavanje i trombozu (Blair 1962). Poznatiji predstavnici koagulaza – negativnih stafilocoka su *S. epidermidis* i *S. saprophyticus* (Koneman i sur. 2005).

4. PATOGENOST BAKTERIJA IZ RODA *Staphylococcus*

Bakterije iz roda *Staphylococcus* čine normalnu floru kože, unutrašnjih dijelova tijela i ženskog genitalnog trakta gdje imaju zaštitnu ulogu. Ove bakterije obično ne izazivaju infekcije i mogu se mjesecima nalaziti u nosu i na koži bez ikakvih posljedica. Ipak, pod određenim okolnostima, kada je koža ozlijeđena ili kod većih kirurških zahvata, one mogu postati agresivne, prodorne i patogene. Posljedice promijenjenog, sada patogenog ponašanja bakterija mogu biti blaže poput nastanka čireva ili dubokih rana, sistemskih infekcija, pa do nastanka sepse, a u nekim slučajevima može doći i do smrti. Ove bakterije predstavljaju posebnu opasnost u bolnicama gdje mogu biti uzrokom tzv. "nosocomial" tj. "bolničkih" infekcija. Bakterija uzročnik "bolničke" infekcije može dospjeti u svog domaćina preko bolničkih instrumenata, medicinskog osoblja, drugih pacijenata ili može biti porijeklom od normalne flore domaćina (<http://www.justaskourdoctors.com/medical-detail.asp?id=29>, Nester i sur. 2004).

Najpatogenija vrsta bakterija iz roda *Staphylococcus* je *S. aureus*, ona se od ostalih vrsta stafilokoka razlikuje po sposobnosti proizvodnje koagulaze (Brooks i sur. 2007). *S. aureus* je bakterija koja uzrokuje većinu "bolničkih" infekcija, a može uzrokovati i trovanje hranom.

Koagulaza negativni stafilokoki (CoNS) normalno i obilno koloniziraju na tijelu čovjeka kao dio normalne flore. Ove bakterije nisu jaki patogeni i uglavnom uzrokuju bolesti samo u određenim situacijama i kod visoko rizičnih skupina ljudi (Türkyilmaz i Kaya 2006).

Kako bi se identificirale vrste bakterija iz roda *Staphylococcus* koje su potencijalno sposobne izazvati bolesti u laboratorijima se rade testovi na prisutnost tzv. faktora virulencije koji služe kao neka vrsta markera za patogene bakterije (Blair 1962). Faktori virulencije mogu se podijeliti u dvije kategorije: faktori koji omogućuju kokima da koloniziraju domaćina i razviju infekciju i oni faktori koji oštećuju tkivo ili remete normalnu funkciju tkiva. U prvu kategoriju spadali bi faktori poput koagulaze i leukocidina, a u drugu kategoriju npr. toksini i hemolizin. Prilikom jedne takve identifikacije stafilokoka faktori virulencije koji se ispituju, a i istoimeni testovi su: koagulaza test, DNase test, termonukleaza test (TNase), kapsula test, formiranje sluzi, formiranje biofilma, test na hemolizine, test na toksine (Türkyilmaz i Kaya 2006, Blair 1962).

Osim faktora virulencije patogene vrste stafilokoka imaju i genetičku podlogu za svoju patogenost. Patogeni stafilokoki često imaju dodatne genetičke elemente poput plazmida,

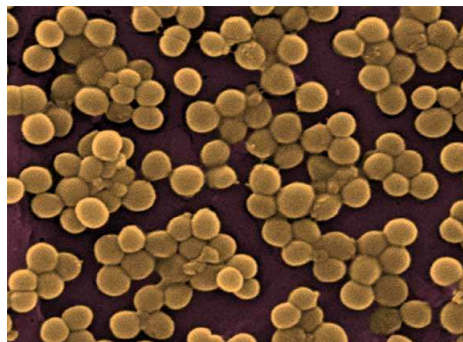
"patogene otoke" (DNA klastere koji sadržavaju gene povezane sa patogenosti), transpozne. Geni koji kodiraju za toksine ili za otpornost na antibakterijske supstance mogu se prenositi među vrstama (<http://encyclopedia2.thefreedictionary.com/Staphlococci>, Pichon i Felden 2005).

Osim faktora virulencije stafilokoka, i međusobni odnos domaćina i stafilokoka odlučuje o tome hoće li neka bakterija iz roda *Staphylococcus* biti patogena za svog domaćina ili ne. U normalnim okolnostima samo je nekoliko koka uključeno u početnu invaziju na domaćina. Jednom kada te bakterije dobiju otvoren pristup tkivu, one moraju naći odgovarajući okoliš za sebe tj. od velike im je važnost dobiti mogućnost da slobodno rastu i umnažaju se. Metabolički produkti proizvedeni od strane domaćina mogu na njih djelovati povoljno ili štetno, opskrbljujući koke povoljnim nutrijentima ili inhibirajući njihov proces rasta. Poznato je da na vrstu i jačinu reakcije domaćina na infekciju utječu mnogi faktori poput dobi domaćina te njegov metabolički i endokrini status (Blair 1962).

4.1. NAJPATOGENIJA BAKTERIJA IZ RODA *Staphylococcus*- *S. aureus*



Slika 1. Kolonije *Staphylococcus aureus*



Slika 2. Mikroskopska slika *Staphylococcus aureus*

(<http://www.microbelibrary.org/asmonly/details.asp?id=2296>,
www.biology4kids.com/extras/dtop_micro/7821.html)

Bakteriju *S.aureus* (sl. 1 i sl. 2) je otkrio A.Ogston 1880. godine. *S. aureus* je dobro proučen oportunistički patogen ljudi koji je sposoban izazvati širok rang bolesti u čovjeka. Ta se bakterija često nalazi kao dio normalne mikrobiološke flore ljudi i životinja. Kod ljudi tu bakteriju možemo normalno naći na koži, u nosu, vagini, gastrointestinalnom traktu. Često je možemo naći i na bolničkim stvarima i pacijentima. Vrsta *S. aureus* je nađena kod 10-35% zdravih odraslih ljudi koji tu bakteriju nose bez ikakvih posljedica. U normalnim uvjetima pronalazak *S. aureus* na organizmu ne mora uvijek upućivati na zarazu i prema tome ne zahtjeva ni nikakav poseban antibakterijski tretman. Normalna koža i mukozna membrana su vrlo učinkovite barijere koje sprječavaju prodor patogena u tkiva. Kada je ta barijera razorena zbog traume, operacije ili nekog medicinskog tretmana, *S. aureus* je sposoban prodrijeti u tkivo i izazvati infekciju (Levinson 2006, Wilson i sur. 2001, <http://wiki.medpedia.com/Staphylococcus>, <http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus>).

S. aureus posjeduje mnoga obilježja koja pridonose izazivanju bolesti u organizmu. Virulencijska sposobnost *S. aureus* je multifaktorijalna, uključuje širok spektar površinskih i izlučenih faktora, koji pak sadržavaju čitav rang različitih biokemijskih entiteta, uključujući proteine, polisaharide, peptidoglikane. Neki od tih faktora su sposobni izbjeći mehanizam obrane tijela i omogućuju bakteriji da prodre u tkivo te da ga kolonizira i širi se na druga tkiva (Kropec i sur. 2005). Uočeno je da postoji povezanost između podvrsta *S. aureus* izoliranih kod određene bolesti i ekspresije određenih faktora, što ukazuje na njihovu važnost u patogenosti (<http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch012.htm>). Važno je za napomenuti da je proizvodnja određenog faktora pod snažnom kontrolom gena i da se na tom području rade vrlo aktualna istraživanja (Meier i sur. 2001). Faktori virulencije nisu pronađeni u svim

podvrstama *S. aureus*, štoviše ova bakterija stalno priređuje iznenađenja znanstvenicima jer stalno otkrivaju neke nove i drugačije faktore koji su odgovorni za patogenost *S. aureus* (Koneman i sur. 2005).

Faktori virulencije koje proizvodi *Staphylococcus aureus* imaju više bioloških funkcija, uključujući narušavanje epitelne barijere, inhibiciju opsonizacije antitijelima, inaktivaciju antibakterijskih peptida (Iwatsuki i sur. 2006). Faktori koje posjeduje *S. aureus* i koji mu omogućuju da inficira različita tkiva domaćina su:

- 1) Površinski proteini. Da bi patogen mogao započeti infekciju treba prvo dospjeti u tkivo i prihvatiti se za domaćinove stanice ili za tkivo, zato *S. aureus* eksprimira proteine koji mu omogućuju prihvaćanje za proteine domaćina. Takav je npr. fibrinogen vezni protein (clumping faktor), ali postoji još i neki drugi (Bjerketorp 2004).
- 2) Faktori koji omogućuju bakteriji širenje tkivima. Tu spadaju leukocidin, kinaze, hijaluronidaza. Leukocidin je supstanca koja uništava bijele krvne stanice ili inhibira njihovu aktivnost. Kako fagocitoza predstavlja važnu obranu domaćina protiv stafilokoka, djelovanjem leukocidina je ovakav način obrane domaćina spriječen. Hijaluronidaza hidrolizira intracelularni matriks u tkivima koji sačinjavaju kiseli mukopolisaharidi i tako omogućuje kokima da se prošire na susjedne dijelove unutar tkiva.
- 3) Površinski faktori koji inhibiraju fagocitozno proždiranje. Takvi faktori su kapsula i Protein A. Kapsularni polisaharid interferira sa obranom domaćina tako da inhibira vezanje antitijela. Protein A veže IgG molekulu u krivoj orijentaciji i tako narušava fagocitozu i opsonizaciju.
- 4) Biokemijski faktori koji povećavaju vjerojatnost *S. aureus* da preživi fagocitozu su karotenoidi i katalaza. Karotenoidni pigment ima antioksidativno djelovanje i pomaže patogenu da izbjegne ubijanje reaktivnim kisikom kojeg domaćin koristi u svojoj obrani. Katalaza inaktivira toksični vodikov peroksid koji se stvara unutar fagocitoznih stanica nakon proždiranja mikroorganizama.
- 5) Faktori koji omogućuju *S. aureusu* da bude neprepoznat od strane imunološkog sustava tzv. faktori za maskiranje. U te faktore spadaju Protein A, koagulaza i faktor zgrušavanja. Koagulaza je ekstracelularni protein koji se veže za protrombin i postaje enzimski aktivan i katalizira pretvorbu fibrinogena u fibrin, a presvlake od fibrina su onda položene oko stafilokoka koji tako postaju zaštićeni od imunološkog sustava obrane domaćina. Faktor zgrušavanja na sličan način stvara barijeru oko stafiloka.

- 6) Toksini koji oštećuju membranu. Takvi toksini koji liziraju staničnu membranu eukariota su: hemolizini, leukotoksin, leukocidin. Alpha-hemolizin je najpoznatiji toksin koji oštećuje membranu, veže se na osjetljive stanice poput monocita koje imaju receptore za α -hemolizin i zatim stvara pore kroz koje mogu prolaziti kationi, a konačan ishod je liza stanica. β -toksin oštećuje membrane koje su bogate lipidima. γ -toksin koji se još zove i leukotoksin djeluje zajedno s leukocidinom i oštećuje leukocite i lipidne membrane. Delta-toksin je mali peptid kojeg stvaraju gotovo sve podvrste *S. aureus*, ali njegova uloga još nije dobro poznata.
- 7) Egzotoksini koji oštećuju tkivo domaćina i izazivaju simptome bolesti su SEA-G, TSST, ET. *S. aureus* sekrecijski enterotoksini (SEA-G) i toksični šok sindrom toksin (TSST-1) su dva tipa toksina sa superantigenskom aktivnošću. Enterotoksini uzrokuju diareu i povraćanje i odgovorni su za trovanje hrane uzrokovano stafilokokima. TSST-1 uzrokuje toksični šok sindrom (TSS) kojeg mogu uzrokovati i enterotoksini. ET- A i ET-B su epidermolitički toksini koji imaju proteolitičku aktivnost i kidaju mukopolisaharidni matriks epiderme. Odgovorni su za stvaranje sindroma kože.
- 8) Faktori odgovorni za rezistenciju na antibakterijske supstance (Koneman i sur. 2005, Gyles 2004, Zecconi 2005, Meier 2000, Kropec 2005, Blair 1962, <http://www.textbookofbacteriology.net/staph.html>)

Dokazano je da gubitak samo jednog faktora ne utječe znatno na virulencijski fenotip (Kropec 2005). Prema tome patogenost *S. aureus* ne ovisi samo o svojstvenoj unutarnjoj ulozi svakog pojedinačnog faktora nego i o njihovoj interakciji (Meier 2001). Iako se na tom području puno istražuje još uvijek nedostaje čvrsti dokaz o ulozi ovih faktora u virulenciji (<http://www.textbookofbacteriology.net/staph.html>).

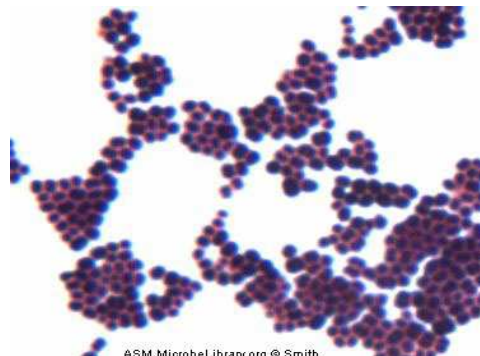
Stafilokoki mogu u čovjeka uzrokovati različite bolesti, jednim imenom ih nazivamo stafilokokoze. Infekcije u ljudi koje su povezane sa prisutnošću *Staphylococcus aureus* su: infekcije na koži (furunkul, karbunkul, impetigo), infekcije urogenitalnog i probavnog trakta, sepsa, osteomijelitis, endokarditis, upala zglobova, upala pluća, gnojni meningitis, bakteremija, sindrom na koži, toksični šok sindrom, a može uzrokovati i stafilokokno trovanje hranom (Koneman i sur. 2005, Wilson i sur. 2001. http://hr.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_aureus).

Vrste *S. aureus* odgovorne za izazivanje infekcija kod ljudi su vrlo letalne i uzrokuju značajne posljedice kada je injektirano manje od 100, a obično i manje od 10 cfu (McCabe 1964).

4.2. MANJE PATOGENE, NEPATOGENE I KORISNE BAKTERIJE IZ RODA *Staphylococcus*



Slika 3. Kolonije *Staphylococcus epidermidis*



Slika 4. Mikroskopska slika *Staphylococcus epidermidis*

(http://www.microbelibrary.org/microbelibrary/files/ccImages/Articleimages/Atlas_LB/Staphylococcus%20epidermidis%20TopView.jpg)

Koagulaza negativni stafilokoki (CoNS) se normalno i često nalaze na ljudima, a mogu se pojaviti i na životinjama i hrani. S obzirom da su dio normalne flore mogu izazvati infekcije samo kada su vanjske barijere oštećene zbog rana, implantacije stranih tijela tj. postaju patogeni samo u određenim okolnostima i infekcije koje izazivaju najčešće su povezane sa prisutnošću stranih tijela u organizmu. CoNS izazivaju infekcije samo kod rizične skupine ljudi, HIV pozitivnih ili AIDS pozitivnih pacijenata, pacijenata s malignim bolestima, pacijenata koji su na kemoterapiji, pacijenata koji su bili na transplantaciji, te onima koji intravenski uzimaju droge. Bakterije koje spadaju u ovu skupinu su manje virulentne i ekspimiraju samo nekoliko faktora virulencije (Longauerova 2006, <http://www.textbookofbacteriology.net/staph.html>). Teško je razlikovati patogene CoNS od onih nepatogenih koji se pojavljuju kao normalna flora jer njihovi faktori virulencije još nisu dobro definirani ni istraženi. Ipak provedena su istraživanja gdje su se u CoNS ispitivali faktori virulencije već poznati kod *S. aureus*, rezultati su pokazali da CoNS imaju neke od faktora i iz čega je slijedio zaključak da bi CoNS trebali smatrati jednako opasnim kao *S. aureus* i to i za čovjeka i za životinje (Türkyilmaz i Kaya 2006).

Dobar primjer jedne takve nepatogene/ patogene bakterije iz roda *Staphylococcus* je *Staphylococcus epidermidis* (sl. 3 i sl. 4). *Staphylococcus epidermidis* je bakterija raznolika u svojoj patogenosti. Neke podvrste *S. epidermidis* su agresivne i uzrokuju ozbiljne infekcije, dok su druge nepatogeni, u nekim slučajevima i korisni organizmi (Zhang i sur. 2003). *S. epidermidis* je bakterija prisutna na koži (10^3 - 10^4 organizama/cm² kože) gotovo svih zdravih ljudi gdje ima zaštitnu ulogu zauzimajući mjesta za prihvaćanje na koži i mukozi i tako

sprječava prihvaćanje patogenih bakterija. Kao član normalne flore igra dvojaku ulogu- u održavanju zdravlja i u izazivanju bolesti. Iako su te bakterije nepatogene na uobičajenim anatomskim mjestima, one mogu biti patogeni u ostalim dijelovima tijela. Bolesti najčešće izazivaju u osobama s oslabljenim imunološkim sustavom (Levinson 2006). *S. epidermidis* predstavlja opasnost i za ljude s kateterima i kirurškim implantatima jer je poznato da stvara biofilm koji raste na takvim spravama (http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_epidermidis). Za razliku od *S. aureusa*, malo se zna o mehanizmu patogenosti *S. epidermidis* (<http://gsps.utmb.edu/microbook/ch012.html>). Poznati su neki faktori virulencije *S. epidermidis* poput delta toksina, hemolizina, lipaza i proteaza (Michelim i sur. 2005, <http://www.textbookofbacteriology.net/staph.html>). Sposobnost stvaranja biofilma na plastičnim spravama (poput katetera i medicinskih proteza) smatra se glavnim virulencijskim faktorom *S. epidermidis*, ali i ostalih koagulaza negativnih stafilokoka (http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_epidermidis). Biofilm se može opisati kao zajednica mikrobioloških stanica adheriranih na specifičnoj površini (tkivu ili implantantu). Nakon adhezije slijedi proliferacija, a pokazalo se da je stvaranje biofilma i pod genskom kontrolom (Longauerova 2006).

Ostale vrste bakterija koje pripadaju CoNS su rijetko patogene poput *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. intermedius*, *S. schaleiferi*, *S. simulans*. *S. lungdunesis* je novo otkrivena vrsta i vjerojatno je patogenija nego ostale CoNS bakterije uzrokujući infekcije poput endokarditisa, osteomjelitisa i sepse (<http://gsps.utmb.edu/microbook/ch012.html>). Određene CoNS bakterije su specifično rasprostranjene samo na određenim područjima tijela, *S. capitis* na glavi, *S. aurikularis* na vanjskom slušnom kanalu, *S. saprophyticus* u dijelu između vagine i debelog crijeva (perineumu) i u području prepona (Longauerova 2006).

Neke bakterije iz roda *Staphylococcus* su i korisne bakterije. Tako stafilokoki in vitro mogu proizvesti antiviralnu supstancu koja djeluje inhibitorno na određene viruse u kulturi tkiva ili in vivo na laboratorijskim životinjama (<http://www.freepatentsonline.com/3625833.html>). Imaju i zaštitnu ulogu kao normalna flora tijela gdje ograničavaju rast patogenih bakterija (Levinson 2006, <http://www.textbookofbacteriology.net/staph.html>). *S. haemolyticus* i neki drugi stafilokoki posjeduju jedan tip lipaza enzima. Ti enzimi imaju jedinstvene osobine- kiralna selektivnost i selektivnost s obzirom na duljinu lanca i zahvaljujući tim karakteristikama korišteni su masovno u industrijskoj proizvodnji i sintezi masnih kiselina, ulja, masti, estera i peptida (http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Staphylococcus_haemolyticus).

5. ZAKLJUČCI

Mnoge bakterije iz roda *Staphylococcus* su identificirane kao potencijalni patogeni za čovjeka i mnoge životinje. Dok se *S. aureus* uvijek smatra potencijalno patogenim, ostale bakterije iz roda *Staphylococcus* su smatrane patogenima samo u određenim okolnostima.

Bakterije iz ovog roda su široko rasprostranjene u prirodi, kao normalna flora čovjeka, mnogih sisavaca i ptica. Ipak, te bakterije od jednog normalnog stanovnika kože i sluznica mogu postati agresivne, potencijalno patogene bakterije zahvaljujući svojoj invazivnoj sposobnosti i mnogim toksinima koje proizvode.

Ove bakterije su počele predstavljati poseban problem u bolnicama gdje se šire i cirkuliraju stafilokoki otporni na većinu korištenih antibiotika. Počela su brojna istraživanja gdje se sposobnost stafilokoka da izazivaju bolesti željela opisati kroz mnoge faktore virulencije koje ove bakterije posjeduju. Danas su ta istraživanja još uvijek aktualna, a stalno se otkrivaju i neki novi faktori. Kako je proizvodnja tih faktora u bakterijama pod kontrolom gena, sve više istraživanja ima i na području genske regulacije patogenosti u stafilokoka. Sva ta istraživanja zapravo imaju jednu glavnu svrhu, a to je da se, bilo na razini gena ili faktora virulencije, pokuša inhibirati patogeni potencijal ovih bakterija. S obzirom da su antibiotici slabo učinkoviti protiv stafilokoknih infekcija danas se intenzivno radi na potencijalnim vakcinama koje bi djelovale protiv određenih faktora, a već i postoje neke potencijalne vakcine protiv nekih toksina. Problem kod ovih vakcina je što izgleda da ni jedan od poznatih faktora kao pojedinačni faktor nema veliku ulogu u samoj patogenosti, već ti faktori međusobno interferiraju tako da je patogenost multifaktorijalna. Prema tome, vakcine protiv određenog faktora ne bi imale neki učinak, pa je možda ključ u multikomponentnim vakcinama koje bi imale širi ciljni spektar djelovanja.

Međutim, znanstvenicima se sve uvjerljivije nameće zaključak da postoji velika vjerojatnost da stafilokoki produciraju neki do danas još neidentificirani toksin, enzim ili pak neki metabolit koji ima glavnu ulogu u patogenosti. U prilog tome ide činjenica da je danas opisano podosta faktora virulencije, ali svi oni su samo potencijalni faktori dok pravi dokaz o njihovoj stvarnoj ulozi u patogenosti još nije dobiven. Dodatna stvar je i što ovi faktori stalno evoluiraju, a i otkrivaju se neki novi, slični, ali opet drugačiji.

Iako se u literaturi neprestano navodi kako postaje patogene i nepatogene bakterije koje pripadaju rodu *Staphylococcus*, nigdje nisam uspjela naići na vrstu koja je isključivo nepatogena bez ikakvog patogenog potencijala, pa je na neki način rezultiralo da su sve

bakterije iz ovog roda u određenim situacijama potencijalno patogene. Kako je zdravlje čovjeku jedna od najvažnijih ako ne i najvažnija stvar u životu, nije zapravo ni čudno da se više piše i istražuje o bakterijama koje su potencijalno opasne za čovjeka. S obzirom da stafilokoki predstavljaju jedne od najpatogenijih bakterija 21. stoljeća protiv čije patogenosti još ne postoje odgovarajuća sredstva obrane i liječenja, informiranost o ovim patogenim svojstvima ove bakterije je poželjna.

Kroz literaturu se stalno protežu saznanja o faktorima virulencije dok se malo piše o tome da li i nepatogene bakterije iz ovog roda sadrže ove faktore, pa ih samo ne ispoljavaju ili ih one uopće ne sadrže. Malo se piše i o mehanizmu same te preobrazbe bakterijskog ponašanja od normalnog nepatogenog do agresivnog i štetnog. Izgleda da se bakterije iz roda *Staphylococcus* samo nađu na krivom mjestu u krivo vrijeme.

6. LITERATURA

- Bjerketorp J., 2004. Novel adhesive proteins of pathogenic Staphylococci and their interaction with host proteins. *Doctoral diss. Dept. of Microbiology* **451**, 56 str.
- Blair J. E., 1958. Factors determining the pathogenicity of staphylococci. *Annual review of microbiology* **12**, 491-506.
- Blair J. E., 1962. What is a staphylococcus? *Bacteriol. Rev.* **26**, 375-381.
- Brooks G. F., Carroll K. C., M. D., Jawetz E., Butel J. S., Morse S. A., 2007. Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology. 24th edition, McGraw-Hill Professional, pp. 197-233.
- Gyles C. L., Prescott J. F., Songer J. G., Thoen C. O., 2004. Pathogenesis of bacterial infections in animals. Third edition, Wiley-Blackwell, pp. 3-13, 43-57.
- Hagan W. A., Bruner D. W., Timoney J. F., 1988. Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals: with reference to etiology, epizootiology, pathogenesis, immunity, diagnosis, and antimicrobial susceptibility. 8th edition, Cornell University Press, pp. 1-10, 171-181.
- <http://bioinfo.bact.wisc.edu/themicrobialworld/pathogenesis.html>
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus>
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus>
- http://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_epidermidis
- <http://encyclopedia2.thefreedictionary.com/Staphlococci>
- <http://gsps.utmb.edu/microbook/ch012.html>
- http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Staphylococcus_haemolyticus
- <http://wiki.medpedia.com/Staphylococcus>
- http://www.biology4kids.com/extras/dtop_micro/7821.html
- <http://www.freepatentsonline.com/3625833.html>
- <http://www.justaskourdoctors.com/medical-detail.asp?id=29>
- <http://www.microbelibrary.org/asmonly/details.asp?id=2296>
- http://www.microbelibrary.org/microbelibrary/files/ccImages/Articleimages/Atlas_LB/Staphylococcus%20epidermidis%20TopView.jpg
- <http://www.textbookofbacteriology.net/staph.html>
- Iwatsuki K, Yamasaki O., Morizane S., Oono T., 2006. Staphylococcal cutaneous infections: Invasion, evasion and aggression. *Journal of Dermatological Science* **42**, 203-214.

- Koneman E. W., Winn W. C., Allen S. D., Janda W. M., Schreckenberger P. C., Procop G. W., Woods G. L., 2005. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 623-671.
- Kropec A., Maira-Litran T., Jefferson K. K., M. Grout M., Cramton S. E., Gotz F., Goldmann D. A., and Pier G. B., 2005. Poly-N-Acetylglucosamine Production in *Staphylococcus aureus* Is Essential for Virulence in Murine Models of Systemic Infection. *Infection and Immunity* **73**, 6868-6876.
- Levinson W., 2006. Review of medical microbiology and immunology. 9th edition, McGraw-Hill Professional, pp. 1-119.
- Longauerova A., 2006. Coagulase negative staphylococci and their participation in pathogenesis of human infections. *Bratisl Lek Listy*. **107**, 448–452.
- McCabe W. R., 1964. Studies of Staphylococcal infections. I. Virulence of Staphylococci and Characteristics of Infections in Embryonated eggs. *Journal of Clinical Investigations* **43**, 2146–2157.
- Meier P. S., Entenza J. M., Vaudaux P., Francioli P., Glauser M. P. and Moreillon P., 2001. Study of *Staphylococcus aureus* Pathogenic Genes by Transfer and Expression in the Less Virulent Organism *Streptococcus gordonii*. *Infection and Immunity* **69**, 657-664.
- Michelim L., Lahude M., Araújo P. R., Giovanaz D. S. H., Müller G., Delamare A. P. L., Olavo Pinto da Costa S., Echeverrigaray S., 2005. Pathogenic factors and antimicrobial resistance of *Staphylococcus epidermidis* associated with nosocomial infections occurring in intensive care units. *Brazilian Journal of Microbiology* **36**, 17-23.
- Nester E. W., Anderson D. G., Roberts C. E., Pearsall N. N., Nester M. T., 2004. Microbiology: A human perspective. fourth edition, McGraw-Hill, pp. 499-507, 536-546.
- Pichon C. i Felden B., 2005. Small RNA genes expressed from *Staphylococcus aureus* genomic and pathogenicity islands with specific expression among pathogenic strains. *The National Academy of Sciences, Proc Natl Acad Sci U S A*. **102**, 14249–14254.
- Török E., Day N., 2005. Staphylococcal and streptococcal infections. *Medicine* **33**, 97-100.
- Türkyilmaz S., Kaya O., 2006. Determination of some Virulence Factors in Staphylococcus Spp. Isolated from Various Clinical Samples. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* **30**, 127-132.
- Wilson W. R., Sande M. A., Drew W. L., 2001. Current diagnosis & treatment in infectious diseases. 11th edition, McGraw-Hill Professional, pp. 20-28, 475-489.

- Zecconi A., Binda E., Borromeo V., and Piccinini R., 2005. Relationship between some *Staphylococcus aureus* pathogenic factors and growth rates and somatic cell counts. *Journal of Dairy Research* **72:2**, 203-208.
- Zhang YQ, Ren SX, Li YX, et al., 2003. Genome-based analysis of virulence genes in a non-biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis* strain (ATCC12228). *Mol Microbiol.* **49**, 1577–1593.

7. SAŽETAK

Mnoge bakterije iz roda *Staphylococcus* su neopasne i nalaze se normalno na koži i mukoznoj membrani ljudi i nekih životinja. Iako je ovaj rod poznat po sposobnosti izazivanja bolesti, mnoge vrste bakterija iz ovog roda rijetko izazivaju infekcije. Najpatogenija vrsta stafilokoka je *S. aureus*, dok koagulaza negativni stafilokoki nisu jaki patogeni, ali imaju važnu ulogu u izazivanju infekcija kod visoko rizičnih osoba.

Cilj ovog kratkog pregleda je bio proučiti kako stafilokoki postaju patogeni i na kakvom se mehanizmu temelji njihova patogenost.

Stafilokoki uzrokuju mnoge bolesti u ljudi i životinja pomoću vlastite sposobnosti prodiranja i zbog proizvodnje toksina. Opisano je nekoliko potencijalnih faktora virulencije koji su bitni u izazivanju i odvijanju stafilokoknih infekcija. Danas se istražuje stvarna uloga tih faktora u patogenom potencijalu stafilokoka, a na temelju tih informacija farmaceutske tvrtke pokušavaju složiti vakcine koje bi djelovale protiv faktora virulencije i tako pomogle u obrani od bakterija iz roda *Staphylococcus* otpornih na antibiotike.

8. SUMMARY

Most bacteria in the genus *Staphylococcus* are harmless and reside normally on the skin and mucous membranes of humans and some organisms. Although the genus is known for the ability of some species to cause infectious diseases, many species rarely cause infections. *Staphylococcus aureus* is the most pathogenic species and coagulase-negative staphylococci are not highly virulent but are an important cause of infections in certain high-risk group.

The objectives of this short review were to examine how bacteria in genus *Staphylococcus* become pathogenic and to examine the mechanisms of staphylococci pathogenicity.

Staphylococcus can cause a wide variety of diseases in humans and other animals through either toxin production or invasion. Several potential virulence factors have been described as important in staphylococcal infections. A number of investigators are now examining the exactly role in virulence of these factors and pharmaceutical companies are working to develop new vaccines on the basis of new informations about role of virulence factors, to kill drug-resistant strains of *Staphylococcus*.