

# STAFILOKOKNE INFEKCIJE PASA I MAČAKA

---

Jutriša, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:846895>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Anja Jutriša

# **STAFILOKOKNE INFEKCIJE PASA I MAČAKA**

Diplomski rad

Zagreb, 2022.

# ZAVOD ZA MIKROBIOLOGIJU I ZARAZNE BOLESTI S KLINIKOM

**Predstojnik:** prof. dr. sc. Vilim Starešina

**Mentorica:** izv. prof. dr. sc. Zrinka Štritof

## **Članovi i članice Povjerenstva za obranu diplomskog rada:**

1. Doc. dr. sc. Selma Pintarić
2. Doc. dr. sc. Matko Perharić
3. Izv. prof. dr. sc. Zrinka Štritof
4. Prof. dr. sc. Vilim Starešina

## **Zahvala**

Velika hvala mentorici izv. prof. dr. sc. Zrinki Štritof na strpljenju i odličnoj komunikaciji tijekom pisanja diplomskog rada te obitelji i prijateljima koji su mi bili velika potpora tijekom studiranja.

## Popis i objašnjenje kratica:

CFU – jedinice koje formiraju kolonije (eng. colony forming units)

CLSI – Institut za kliničke i laboratorijske standarde (eng. Clinical and Laboratory Standards Institute)

CSF – cerebrospinalna tekućina (eng. cerebrospinal fluid)

EUCAST – Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (eng. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

ISCAID – Međunarodno udruženje za zarazne bolesti kućnih ljubimaca (eng. International Society for Companion Animal Infectious Diseases)

KNS – koagulaza negativni stafilokok

KPS – koagulaza pozitivni stafilokok

MDR – multirezistencija; rezistencija na tri ili više antimikrobnih razreda (eng. multi-drug resistant)

MIC – minimalna inhibitorna koncentracija (eng. minimum inhibitory concentration)

MR – meticilinska rezistencija

MRS – meticilin rezistentni stafilokok

MRSA – meticilin rezistentna bakterija *S. aureus*

MRSP – meticilin rezistentna bakterija *S. pseudintermedius*

MRSS – meticilin rezistentna bakterija *S. schleiferi*

MSS – meticilin osjetljivi stafilokok

MSSA – meticilin osjetljiva bakterija *S. aureus*

MSSP – meticilin osjetljiva bakterija *S. pseudintermedius*

PBP2a – penicilin vezujući protein 2a (eng. penicillin binding protein 2a)

PPE – osobna zaštitna oprema (eng. personal protective equipment)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization)

XDR – opsežna rezistencija (eng. extensively drug resistant)

# Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Pregled rezultata dosadašnjih istraživanja</b> .....	<b>2</b>
2.1. Osobitosti bakterija roda <i>Staphylococcus</i> .....	2
2.2. Stafilocoki kao dio životinjske mikrobiote.....	2
2.3. Patogenost stafilokoka.....	3
2.4. Vrste stafilokoka važne u veterinarskoj medicini.....	4
2.4.1. Koagulaza pozitivni stafilocoki.....	4
2.4.2. Koagulaza negativni stafilocoki.....	5
2.5. Meticilinska rezistencija i multirezistencija.....	6
2.5.1. Meticilin rezistentni <i>S. aureus</i> .....	7
2.5.2. Meticilin rezistentni <i>S. pseudintermedius</i> .....	8
2.5.3. Meticilin rezistentni <i>S. schleiferi</i> .....	8
2.6. Laboratorijska identifikacija meticilin rezistentnih stafilokoka.....	9
2.7. Najčešća klinička očitovanja stafilokoknih infekcija.....	10
2.7.1. Piodermija pasa uzrokovana bakterijom <i>S. pseudintermedius</i> .....	10
2.7.2. Infekcija vanjskog zvukovoda pasa uzrokovana bakterijom <i>S. pseudintermedius</i> .....	12
2.7.3. Infekcija mokraćnog sustava pasa uzrokovana bakterijom <i>S. pseudintermedius</i> .....	12
2.7.4. Infekcija dišnog sustava pasa uzrokovana bakterijom <i>S. pseudintermedius</i> .....	14
2.7.5. Infekcija spolnog sustava pasa uzrokovana bakterijom <i>S. pseudintermedius</i> .....	15
2.8. Liječenje stafilokoknih infekcija.....	16
2.8.1. Topikalna terapija.....	17
2.8.2. Sistemska terapija.....	20
2.9. Ishodi liječenja.....	23
2.10. Dekolonizacija pasa lijekovima.....	26
2.11. Prirodna dekolonizacija.....	27
2.12. Kontrola infekcije.....	28
<b>3. Zaključak</b> .....	<b>31</b>
<b>4. Literatura</b> .....	<b>32</b>

<b>5. Sažetak.....</b>	<b>58</b>
<b>6. Summary.....</b>	<b>59</b>
<b>7. Životopis.....</b>	<b>60</b>

# 1. Uvod

Stafilokoki su se razvijali u biološkim sustavima uz prisustvo antimikrobnih preparata od početka njihove upotrebe u modernoj medicini. Evolucija je rezultirala 'de novo' razvitkom mehanizama antimikrobne rezistencije i proliferacijom epidemiološki uspješnih patogenih sojeva stafilokoka u ljudskoj i životinjskoj populaciji (MORRIS i sur., 2017.). Trenutno, neki oblik antimikrobne rezistencije je zabilježen u svih stafilokoknih vrsta koje inficiraju ljude i domaće životinje (CHAMBERS, 1997.; WERCKENTHIN i sur., 2001). Kod svih vrsta i dalje postoje pan-osjetljivi sojevi, no oni se rijetko viđaju u kliničkoj praksi (MORRIS i sur., 2006.; JONES i sur., 2007.). Čak i stafilokoki niskog patogenog potencijala (npr. većina KNS-a) mogu sadržavati činitelje rezistencije koji služe kao rezervoari za prenošenje rezistencije na vrste koje imaju veći patogeni potencijal (ROSENSTEIN i GOTZ, 2013.). Rod *Staphylococcus* posjeduje mehanizme rezistencije za sve antimikrobne spojeve dostupne u kliničkoj praksi (KADLEC i SCHWARZ, 2012.; STROMMENDER i sur., 2014.; LOCKE i sur., 2014.; FRIAES i sur., 2015.).

U humanoj medicini, meticilin rezistentni *S. aureus* (MRSA) je uvelike pridonio medicinskom i ekonomskom teretu povezanom sa infekcijama kože i mekih česti od ranih 1960-ih godina (COSGROVE i sur., 2005.). U veterinarskoj medicini, meticilinska rezistencija (MR) je postala sveprisutni problem u zadnjih petnaestak godina. Prevalencija meticilinske rezistencije se brzo rasplamsala kod klinički najvažnijih vrsta stafilokoka pasa i mačaka, a to su *S. pseudintermedius*, *S. aureus* i *S. schleiferi* (BEMIS i sur., 2006.; MORRIS i sur., 2006.; JONES i sur., 2007.; KAWAKAMI i sur., 2010.).

Stafilokokne vrste su podijeljene u dvije skupine ovisno o njihovoj sposobnosti proizvodnje enzima koagulaze. Koagulaza pozitivni stafilokoki su najvirulentnija skupina i najčešće povezani sa bolešću. Najvažniji koagulaza pozitivni stafilokoki kod pasa i mačaka su *S. pseudintermedius*, *S. aureus* i *S. schleiferi* subsp. *coagulans*. Koagulaza negativni stafilokoki su komenzalne vrste koje se često izoliraju kao kontaminanti, no mogu uzrokovati bolest (GREENE, 2012.).



## 2. Pregled rezultata dosadašnjih istraživanja

### 2.1. Osobitosti bakterija roda *Staphylococcus*

Stafilokoki su gram-pozitivne, fakultativno anaerobne, kuglaste bakterije i čine dio normalne kožne i sluzničke flore u ptica i sisavaca (OTTO, M., 2010.; IVERSON i sur., 2015.). Prosječan promjer stafilokoka iznosi od 0,8 do 1  $\mu\text{m}$ . Stafilokoki imaju tendenciju stvaranja parova, tetrada ili, najčešće, nepravilnih skupina ili takozvanih grozdova. Stafilokoki su nepokretne, nesorulirajuće bakterije s fermentirajućim metabolizmom. Uglavnom su katalaza-pozitivne i oksidaza-negativne bakterije. Rastu na hranjivim podlogama sa i bez dodatka krvi, a ne rastu na MacConkeyevom agaru. Kolonije su uglavnom okrugle, glatke, bijele boje i pravilnih rubova. *S. aureus* i *S. pseudintermedius* izolirani iz domaćih životinja gotovo nikada ne tvore pigment. Stafilokoki imaju sposobnost stvaranja hemolizina. Razlikujemo alfa, beta, delta i gama hemolizine koje stafilokoki mogu proizvoditi pojedinačno, u kombinacijama, ili ih uopće ne moraju proizvoditi. *S. aureus* i *S. pseudintermedius* najčešće imaju sposobnost i alfa i beta hemolize (dvostruka hemoliza) (MARKEY i sur., 2013.).

### 2.2. Stafilokoki kao dio životinjske mikrobiote

Jedna ili više različitih vrsta stafilokoka koloniziraju različite dijelove tijela kod većine životinja (OTTO, M., 2010.; IVERSON i sur., 2015.). Stafilokoki koloniziraju kožu i sluznice već u prvim danima života. Poznato je da su štenci kolonizirani majčinom stafilokoknom florom tijekom neonatalnog perioda i često zadržavaju preneseni soj mjesecima nakon odvajanja od kuje (PAUL i sur., 2014.). U odraslih jedinki, kao rezultat navedenog, nije neobičan pronalazak dva ili više soja bakterije *S. pseudintermedius*, ali na različitim dijelovima tijela (PAUL i sur., 2012.). Usna šupljina na prvom mjestu i međica na drugom su najčešća mjesta kolonizacije stafilokokima u pasa i mačaka (IVERSON i sur., 2015.). Više vrsta stafilokoka, uključujući i patogene vrste, mogu istovremeno biti prisutni (ABRAHAM i sur., 2007.; GRIFFETH i sur., 2008.; IVERSON i sur., 2015.). Istraživanje o cjelovitom mikrobiomu na mjestima koja stafilokoki uobičajeno koloniziraju upućuje na to da mačji nosni mikrobiom odgovara ljudskoj flori u zajedničkom domaćinstvu (MISIC i sur., 2015.). Pojam kolonizacija upućuje na to da je bakterijska populacija prisutna određeno vrijeme, da je autonomna (samoodrživa), a ne uzrokuje bolest. Pojam kliconoštva se često koristi u širem smislu

kada nije dokazana vremenska prisutnost bakterija tijekom određenog perioda ponovnim uzimanjem uzorka. Također, može se upotrebljavati kada se želi naglasiti da bakterijska populacija nije samoodrživa, no unatoč tome može biti mehanički prenesena s privremenog domaćina ili iz rezervoara u okolini (MORRIS i sur., 2012.; DAVIS i sur., 2012.). Ljudi kao kliconoše bakterije *S. aureus* na nosnoj sluznici mogu biti klasificirani kao trajni i povremeni, a to je definirano takozvanim "pravilom izdvajanja" gdje se trajnim kliconošom smatra onaj kod kojeg dobijemo dva pozitivna rezultata nakon uzimanja brisa nosne sluznice u vremenskom razmaku od tjedan dana (NOUWEN i sur., 2004.). Navedeno pravilo nije ustanovljeno kod pasa i mačaka, ali se zna da je usna šupljina optimalno mjesto za uzimanje uzoraka u svrhu otkrivanja kliconoštva pasa i mačaka prilikom jednokratnog uzorkovanja (IVERSON i sur., 2015.). Usna šupljina i međica imaju gotovo jednaku osjetljivost za identifikaciju longitudinalne kolonizacije u pasa (PAUL i sur., 2012.). U pojedinim slučajevima proliferacijom dominantne vrste ili soja stafilokoka kolonizacija može kratko trajati jer dominantni soj nadvlada originalni te ga izbaciti iz njegove niše (SAIJONMAA-KOULUMIES i LLOYD, 1996.). Primjer bi bio upotreba antimikrobnih pripravaka i uništenje bakterijske populacije koja nije otporna na navedeni pripravak te rekolonizacija sojem rezistentnim na taj lijek. Vjeruje se, na osnovni epidemioloških podataka, da je to način na koji se meticilin rezistentni stafilokoki (MRS) lateralno šire u populaciji ljudi i životinja (ALDEYAB i sur., 2008.; BECK i sur., 2012.).

### **2.3. Patogenost stafilokoka**

Više vrsta stafilokoka mogu biti komenzali i oportunistički patogeni i mogu uzrokovati teške kožne infekcije kao i infekcije mnogih drugih tkiva (FAIRES i sur., 2010.; CAIN i sur., 2011.; BANNOEHR i GUARDABASSI, 2012.). Potencijal za patogenost je određena primarno s opsegom virulentnih faktora ispoljenih od strane bilo kojeg soja stafilokoka (ROSENSTEIN i GOTZ, 2013.). Faktori virulencije mogu uključivati ekspresiju adhezina kojima se bakterije vežu za stanice i ekstracelularni matriks, formaciju biofilma koji štiti bakteriju od imunskog odgovora, produkciju toksina koji mogu biti citolitički, ekfolijativni, enterotoksigeni, superantigeni te ekspresiju faktora koji pomažu u izbjegavanju imunskog odgovora domaćina (ROSENSTEIN i GOTZ, 2013.; LAABEI i sur., 2014.). Jedan od takvih faktora je sposobnost bakterija da koaguliraju plazmu *in vitro*, i to, ili pomoću koagulaze, ili proteina koji veže von

Willebrand faktor koji je kliničarima najpoznatiji kao indikator patogenog potencijala. Proizvodnja faktora koagulacije promiče stvaranje fibrinskog ugruška koji omogućuje invaziju tkiva te je povezan sa stvaranjem apscesa i štiti mikrokolonije stafilokoka od neutrofila (in vitro) (CHENG i sur., 2010.; GUGGENBERGER i sur., 2012.). Potrebno je napomenuti da genska ekspresija rezistencije nije pravi faktor virulencije, odnosno rezistentni soj nije nužno invazivniji niti izaziva jaču upalnu reakciju nego osjetljivi soj. S druge strane rezistencija može negativno utjecati na virulenciju bakterije. Na primjer, meticilinska rezistencija je povezana sa smanjenom produkcijom biofilma i citolitičkih toksina u nekih sojeva MRS-a (BECERIO i sur., 2013.).

## **2.4. Vrste stafilokoka važne u veterinarskoj medicini**

### 2.4.1. Koagulaza pozitivni stafilokoki

Koagulaza pozitivni stafilokoki (KPS) uzrokuju većinu infekcija kože i mekih česti u veterinarskoj medicini (HAJEK V., 1976.). KPS-i koji koloniziraju kožu mačaka i pasa su dobro poznati te uključuju *S. pseudintermedius* i *S. aureus* (IVERSON i sur., 2015.). *S. pseudintermedius* jasno dominira kod pasa, a u slučaju mačaka istraživanja se ne slažu o tome je li *S. pseudintermedius* ili *S. aureus* najčešće prisutan (ABRAHAM i sur., 2007.; LILENBAUM i sur., 1998.). Izgleda da je prevalencija bakterije *S. aureus* češća kod pasa i mačaka koji žive u domaćinstvu s osobom kojoj je nedavno dijagnosticirana infekcija meticilin rezistentnom bakterijom *S. aureus* (IVERSON i sur., 2015.). Bakterija *S. schleiferi*, koagulaza varijabilna vrsta, je rijetko bila izolirana s kože zdravih pasa i mačaka, no presječna istraživanja su pokazala da je često izolirana u pasa i mačaka prilikom infekcija kože i zvučnika kod kojih anamnestički podaci ukazuju na prijašnje liječenje antimikrobnim preparatima (CAIN i sur., 2011.; FRANK i sur., 2003.; MAY i sur., 2005.). Izolacija bilo koje od tri navedenih vrsta iz kliničkog uzorka (*S. pseudintermedius*, *S. aureus*, *S. schleiferi*) zahtjeva pažljivo razmatranje potrebe životinje za antimikrobnom terapijom uzimajući u obzir anamnezu i kliničke znakove (MORRIS i sur., 2017.).

#### 2.4.2. Koagulaza negativni stafilokoki

Koagulaza negativni stafilokoki (KNS) su tradicionalno gledani kao nepatogeni stanovnici ili prolazni komenzali u životinja. Taj pogled je najvjerojatnije pojednostavljen jer se u humanoj medicini zna da koagulaza negativni stafilokoki mogu biti patogeni u raznim okolnostima (ZIEBUHR i sur., 2006.; GARCIA-VAZQUEZ i sur., 2013.; ROGERS i sur., 2009.; PIETTE I VERSCHRAEGEN, 2009.; BECKER i sur., 2014.). U ljudi to je djelomično posljedica veće prevalencije imunosupresivnih stanja te upotreba invazivnih medicinskih instrumenata kojima se povećala izloženost i osjetljivost i na manje patogene organizme (PIETTE i VERSCHRAEGEN, 2009.). KNS-i često ispoljavaju meticilinsku rezistenciju kao i rezistenciju na više antibiotika (BAGCIGIL i sur., 2007.; BARAGUNDI i sur., 2012.) te je kolonizacija KNS-ima česta u zdravih i bolesnih jedinki što samo pridodaje navedenom problemu. Međutim, humane infekcije s KNS-ima se većinom smatraju nozokomijalnim inekcijama kod imunokomprimiranih jedinki. Iznimkom se smatraju bakterije *S. saprophyticus* koje uzrokuju urinarne infekcije u ljudi koje nastaju izvan bolničkog okruženja (PIETTE i VERSCHRAEGEN, 2009.).

U veterinarskoj medicini, gdje se većina KNS-a i dalje smatra minimalno patogenima (KERN i PERRETEN, 2013.), postavlja se pitanje što bi veterinar trebao učiniti kada je laboratorijskom pretragom iz kliničkog uzorka izoliran KNS. Interpretacija rezultata bi se trebala temeljiti na tome koliko je veterinar siguran da je izolirana bakterija pravi uzročnik infekcije (MORRIS i sur., 2017.). *S. schleiferi* bi se trebao smatrati patogenim kada je izoliran iz upaljenog tkiva ili piogene tekućine (CAIN i sur., 2011.; IGIMI i sur., 1994.; FRANK i sur., 2003.). U slučaju drugih KNS-a rješenje je puno zamršenije. Globalno, ako je uzorak uzet dobrom aseptičkom tehnikom iz mjesta koje uobičajeno ne sadrži bakterije (zglobna tekućina, krv, CSF, zatvorena tjelesna šupljina, mokraćni mjehur) ili je uzorak uzet iz primarne kožne lezije kao što su pustula, bula, absces, a drugi patogeniji uzročnik nije izoliran, upotreba antibiotika, ukoliko se veterinar za to odluči, mora biti temeljena na osjetljivosti mikroorganizma na antibiotik. Broj izoliranih CFU-a u mikrobiološkom laboratoriju može biti još jedan kriterij koji će pomoći veterinaru u donošenju pravilne odluke. Ako je uzorak uzet iz kontaminiranog mjesta (kao što su slušni kanal, otvorena rana, gornji respiratorni trakt ili usna šupljina), rezultati bi se trebali interpretirati s oprezom. U tim slučajevima veterinar bi trebao razmotriti ponavljanje pretrage, pogotovo ako prisutna multirezistentna bakterija

predstavlja terapijsku dilemu i ako pacijentovo zdravlje neće biti ugroženo čekanjem dodatnih rezultata. Kada su KNS-i izolirani iz uzorka kao dio mješovite infekcije sa drugim bakterijama, veterinar mora u obzir uzeti antibiogramе svih izoliranih mikroorganizama pridodajući veću pažnju mikroorganizmu za kojeg se zna da ima veći patogeni potencijal. Kada se veterinar dvoumi između nekoliko opcija antimikrobnih pripravaka treba koristiti onaj pripravak koji ciljano djeluje na mikroorganizam sa najvećim patogenim potencijalom (MORRIS i sur., 2017.).

Mora se napomenuti da je *S. schleiferi* koagulaza varijabilna vrsta koja se sastoji od dvije podvrste: bakterije *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* (koagulaza negativna) i *S. schleiferi* subsp. *coagulans* (koagulaza pozitivna). Međutim, nedavna genetska i epidemiološka istraživanja pokazala su da se te dvije podvrste genotipski dovoljno ne razlikuju te se ne mogu zaista smatrati različitim podvrstama (MAY i sur., 2005.; CAIN i sur., 2011.), niti se razlikuju u patogenom učinku (CAIN i sur., 2011.). Ta činjenica dovela je do mijenjanja paradigme u načinu na koji mikrobiološki laboratoriji moraju pisati svoje izvještaje o izoliranim bakterijskim kulturama KNS-a i njihovoj osjetljivosti na antibiotike (MORRIS i sur., 2017.).

## **2.5. Meticilinska rezistencija i multirezistencija**

Meticilin je polusintetski penicilin, rezistentan na penicilazu, a koji je izumljen kako bi se zaobišla penicilinska rezistencija uzrokovana stafilokoknim penicilazama. Penicilaze su bakterijski enzimi koji deaktiviraju prirodne peniciline (penicilin G i V) i aminopeniciline (npr. ampicilin i amoksicilin) razgradnjom važnih struktura navedenih beta-laktamskih antibiotika (MORRIS i sur., 2017.). Nedugo nakon početka primjene meticilina u humanoј medicini, *S. aureus* je na njega razvio rezistenciju posredovanu tvorbom *mecA* gena, koji kodira specifični penicilin vezujući protein 2a (eng. penicillin binding protein 2a, PBP2a) sa slabim afinitetom za sve beta-laktamske antibiotike, uključujući i cefalosporine (BERGER-BACHI i ROHRER, 2002.). Iako se meticilin ne koristi više u praksi, pojam meticilinske rezistencije je sačuvan i upotrebljava se od otkrića cefalosporina 1970-ih kako bi se opisali bakterijski sojevi koji su rezistentni na sve beta-laktamske antibiotike osim na novije generacije cefalosporina koji su izumljeni prvenstveno za liječenje MRSA infekcija (npr. ceftarolin). MRS može ispoljiti i korezistenciju sa bilo kojom kombinacijom drugih razreda antibiotika uključujući

aminoglikozide, fluorokinolone, linkozamide, makrolide, tetracikline, potencirane sulfonamide, kloramfenikol i rifampicin (KADLEC i SCHWARZ, 2012.). Kada soj MRS-a ispoljava korezistenciju sa minimalno dva dodatna antimikrobna razreda govori se o multirezistentnom (eng. multi-drug resistant, MDR) soju bakterije. Kada je MRS rezistentan na sve razrede antibiotika osim dva ili manje govori se o opsežno rezistentnim bakterijama (eng. extensively drug resistant, XDR) (MAGIORAKOS i sur., 2012.). I MDR i XDR sojevi su se pojavili među kliničkim izolatima MRS-a u pasa i mačaka diljem svijeta (DETWILER i sur., 2013.).

#### 2.5.1. Meticilin rezistentni *S. aureus*

Od ranih 1960-ih godina prevalencija MR-a u bakterije *S. aureus* je buknila u mnogim zemljama te je MRSA postala čestim uzrokom nozokomijalnih infekcija u ljudi širom svijeta (DIEDEREN i KLUYTMANS, 2006.). Novi sojevi MRSA-e, koji nastaju 'de novo' u ljudskoj zajednici, uzrokuju infekcije kože i mekih česti te nisu povezivani sa nozokomijalnim infekcijama, nastali su sredinom devedesetih godina (DIEDEREN i KLUYTMANS, 2006.; KING i sur., 2006.). Ti sojevi su u početku pokazivali veću osjetljivost na antimikrobne pripravke od nozokomijalnih sojeva, no ispoljavali su jače faktore virulencije kao što su Panton-Valentine leukocidin toksični gen (FEY i sur., 2003.; GRAHAM i sur., 2006.). Danas je prisutan progresivni trend sojeva prema multirezistenciji (STROMMENGER i sur., 2014.). Faktori rizika koji utječu na prenošenje MRSA-e u zajednici su prenapučenost životnog prostora, zajedničke kupaonice te sudjelovanje u kontaktnim sportovima (DAVIS i sur., 2012.). Tijekom posljednjeg desetljeća došlo je do probijanja sojeva bolničkog podrijetla u zajednicu i obrnuto, gdje sojevi koji su nastali u zajednici sada uzrokuju nozokomijalne infekcije u pojedinim bolnicama (DIEDEREN i KLUYTMANS, 2006.; DEL GIUDICE i sur., 2006.).

MRSA je rijetko izolirana kod pasa i mačaka kada se uspoređuje sa meticilin rezistentnom bakterijom *S. pseudintermedius* (MRSP) i meticilin osjetljivom bakterijom *S. pseudintermedius* (MRSS), s nekim geografskim različitostima (MORRIS i sur., 2017.). U Sjevernoj Americi i Europi dominantni sojevi MRSA koji uzrokuju infekcije pasa i mačaka su oni koji su uspješno prošireni u ljudskoj populaciji u toj specifičnoj regiji ili zemlji (WEESE i sur., 2006.; LIN i sur., 2011.; MCCARTHY i sur., 2012.; LAABEL i sur., 2014.). Nažalost, to su najčešće i sojevi koji ispoljavaju najopsežniju multirezistenciju na antibiotike. Pravu prevalenciju MRSA-e kod ljubimaca u zajednicama je teško odrediti jer se većina istraživanja temelji na određivanju sojeva u

veterinarskim bolnicama, a nacionalna uzorkovanja populacije se ne provodi kod ljubimaca (MORRIS i sur., 2017.).

#### 2.5.2. Meticilin rezistentni *S. pseudintermedius*

MRSP se tijekom zadnjeg desetljeća ispostavio kao klinički važan patogen pasa i mačaka (MORRIS i sur., 2006.; JONES i sur., 2007.; BECK i sur., 2012.; BRYAN i sur., 2012.). Većina izolata MRSP-a istovremeno je rezistentno na više razreda antibiotika (fluorokinoloni, makrolidi, tetraciklini i aminoglikozidi) kao što je slučaj i kod bolničkih sojeva MRSA-e (MORRIS i sur., 2006.; JONES i sur., 2007.). Trenutno, izolacija MRSP-a koji je osjetljiv na samo nekoliko razreda antibiotika (amikacin, rifampicin, vankomicin i linezolid) je čest slučaj. Takav specifičan uzorak rezistencije predstavlja veliki problem zbog potencijalne toksičnosti amikacina i rifampicina s jedne strane te etičkog pitanja uporabe vankomicina i linezolida s druge strane (MORRIS i sur., 2017.).

Istraživanja genetske strukture MRSP-a izoliranih iz inficiranih pasa i mačaka u Sjevernoj Americi, Europi i Japanu su dokazala su da se izolati MRSP-a izrazito klonalni, što je slučaj i sa MRSA-om u ljudi (BERG i sur., 1984.). Dvije glavne linije su se diseminirale kroz Europu (ST 71), Sjevernu Ameriku (ST 68) i Japan (ST 71), a neke nove linije bi se mogle pojaviti (FITZGERALD, J. R., 2006.; PERRETEN i sur., 2010.). Sekvenciranjem *mecA* gena MRSP-a otkrila se visoka podudarnost (95 do 100%) s *mecA* genom MRSA-e što pokazuje horizontalni transfer gena ili njegovo stjecanje iz zajedničkog izvora (npr. KNS) (BERG i sur., 1984.). Struktura filogenetskog stabla MRSP-a ukazuje da je *mecA* gen primljen od navedenih vrsta stafilokoka u nekoliko navrata i na nekoliko različitih kontinenata (BERG i sur., 1984.).

#### 2.5.3. Meticilin rezistentni *S. schleiferi*

Čini se da je infekcija bakterijom *S. schleiferi* u ljudi rijetka. Koagulaza negativna varijanta *S. schleiferi* je ona koja se najčešće povezuje s bolešću jer zna uzrokovati infekcije kirurških rana i mekog tkiva. S druge strane infekcija koagulaza pozitivnom podvrstom je izuzetno rijetka (CAIN, C. L., 2013.).

Obje podvrste bakterije *S. schleiferi* se često povezuju s infekcijama kože i zvučnika kod pasa i statistički su povezane sa prijašnjom upotrebom antimikrobnih sredstava i recidivirajućim piodermijama (IGIMI i sur., 1994.; CAIN i sur., 2011.). Kod mačaka *S. schleiferi* se jako rijetko izolira kao uzročnik piogenih infekcija (MORRIS i sur., 2006.;

ABRAHAM i sur., 2007.). Obje podvrste se mogu izolirati iz zdrave kože i zvukovoda pasa i mačaka, no to je rijedak slučaj te pitanje stvarnog prirodnog rezervoara bakterije *S. schleiferi* ostaje otvoreno, iako se vjerojatno radi o psima (ABRAHAM i sur., 2007.; GRIFFETH i sur., 2008.; IVERSON i sur., 2015.). Prevalencija meticilinske rezistencije u kliničkih izolata bakterije *S. schleiferi* je bila viša od 50% u dvije veterinarske bolnice u SAD-u (KANIA i sur., 2004.; CAIN i sur., 2011.).

## 2.6. Laboratorijska identifikacija MRS-a

Razlikovanje bakterije *S. pseudintermedius* od bakterije *S. aureus* se tradicionalno temeljilo na izgledu kolonija na krvnom agaru i fenotipskim testovima (BANNOEHR I GUARDABASSI, 2012.). U novije vrijeme fenotipska identifikacija bakterije *S. pseudintermedius* je puno kompliciranija zbog taksonomskih promjena, odnosno fenotipskim testovima nije jednostavno razlučiti bakteriju *S. pseudintermedius* od ostalih članica SIG-a (eng. *S. intermedius* group) kao što su *S. intermedius* i *S. delphini* (BANNOEHR I GUARDABASSI, 2012.). Danas je molekularna dijagnostika, odnosno PCR, metoda koja se preporučuje za identifikaciju KPS-a uključujući i *S. schleiferi* subsp. *coagulans* (SASAKI i sur., 2010.). Postoji jedna alternativa PCR-u, a to je MALDI-TOF. Radi se o obliku masenog spektrometra koji je točan, brz i izuzetno precizan način identificiranja bakterija (DECRISTOPHORIS i sur., 2011.; SILVA i sur., 2015.). Limitacije takve tehnologije su izuzetno visoka cijena i potreba optimizacije originalnih baza podataka kako bi identifikacija bila uspješnija. Tako je jedno istraživanje pokazalo uspješniju identifikaciju bakterija iz SIG grupe nakon dorade originalne baze podataka (MURUGAIYAN i sur., 2014.).

Zlatni standard određivanja MR je PCR umnožavanje *mecA* gena ili komercijalni aglutinacijski testovi koji detektiraju produkt navedenog gena PBP 2a (LEE i sur., 2004.). Jedna od dvije navedene metode treba se upotrebljavati kako bi potvrdila rezistencija dobivena testovima osjetljivosti na oksacilin ili cefoksitin (EUCAST, 2022.). Za sve stafilokoke osim bakterije *S. aureus* minimalna inhibitorna koncentracija (eng. minimum inhibitory concentration, MIC; najniža koncentracija antimikrobnog spoja koja će inhibirati vidljiv rast mikroorganizma nakon inkubacije (ANDREWS, 2001.)) cefoksitina je lošiji pokazatelj MR od disk difuzijske metode. Za detekciju meticilinske



rezistencije u vrste *S. pseudintermedius* se preporuča uporaba oksacilina (CLSI, 2020.; EUCAST, 2022 ).

Sojevi bakterija koji su rezistentni na oksacilin/cefoksitin i *mecA* pozitivni ili proizvode PBP2a moraju se smatrati rezistentnima na sve peniciline, cefalosporine (osim anti-MRSA cefalosporina), karbapeneme i cefeme bez obzira na rezultate testova osjetljivosti in vitro (EUCAST, 2022.). *S. aureus* često ne ispoljava *mecA* gen u prisutnosti beta-laktamskih antibiotika koji nisu cefoksitin i oksacilin u in vitro uvjetima zbog čega se cefoksitin i oksacilin upotrebljavaju kao surogati svih ostalih beta-laktamskih antibiotika. Ista pojava nije istražena u slučaju MRSP-a i MRS-a osim bakterije *S. aureus* i bakterije *S. lugdunensis*. One zbog navedenog imaju viši MIC oksacilina u usporedbi s ostalim vrstama stafilokoka (MORRIS i sur., 2017.; EUCAST, 2022.).

## **2.7. Najčešća klinička očitovanja stafilokoknih infekcija**

### **2.7.1. Piodermija pasa uzrokovana bakterijom *S. pseudintermedius***

Gnojna upala kože (piodermija) je jedna od najčešće dijagnosticiranih bakterijskih stanja kože u maloj praksi (LOEFFLER i LLOYD, 2018.). Može biti od blage do vrlo jake naravi i gotovo uvijek je posljedica nekog primarnog faktora poput alergijskih bolesti, ektoparazita i endokrinopatija. Najčešće izolirana bakterija je *S. pseudintermedius* koja se može naći i u 92% slučajeva bakterijske upale kože (GRIFFETH i sur., 2008.; YOO i sur., 2010.; HUERTA i sur., 2011.; BRYAN i sur., 2012.). Iako je *S. pseudintermedius* nedvojbeno najčešće izolirana vrsta u slučaju psećih piodermija, ona je ujedno i najčešća komenzalna vrsta u pasa. Trenutno ne postoji dovoljno dokaza koji bi dali odgovor na to uzrokuju li infekciju komenzalni izolati ili je infekcija posljedica kolonizacije vanjskim izolatima (LYNCH i HELBIG, 2021.). Više istraživanja, u kojima su se koristile molekularne metode dijagnostike, su pokazala da ne postoje razlike između bakterije *S. pseudintermedius* izolirane kod zdravih pasa i pasa koji imaju atopijski dermatitis (HESSELBARTH i sur., 1994.; SHIMIZU i sur., 1996.; FAZAKERLEY i sur., 2010.). Detaljnije, jedno istraživanje (FAZAKERLEY i sur., 2010.) je pokazalo da se bakterije izolirane s mukoza koje su mjesta prirodne kolonizacije stafilokoka ne razlikuju od, ili su blisko povezane sa izolatima s mjesta infekcije u bolesnih pasa, što ukazuje na to da su komenzalne vrste mogući uzroci

infekcija. Suprotno od toga postoje istraživanja kod kojih su izolati s mukoza bili u potpunosti nepovezani s izolatima u slučajevima infekcije što bi ukazivalo na to da ili komenzalne vrste mutiraju te postaju patogene ili je kolonizacija vanjskim izolatima potrebna kako bi došlo do infekcije (FAZAKERLEY i sur., 2010.). Očito je da su potrebna opsežnija longitudinalna istraživanja kako bi se u potpunosti istražila genetska povezanost izolata. Navedena istraživanja će nedvojbeno biti teško provesti jer je nemoguće predvidjeti početak infekcije zbog čega će biti potrebne velike skupine životinja kako bi se dobili pouzdani rezultati (LYNCH i HELBIG, 2021.).

Veća pojavnost MRSP-a može objasniti izolaciju različitih sojeva bakterije *S. pseudintermedius* u slučaju psećih piodermija. Meticilin rezistentni sojevi se izoliraju u do 59% slučajeva što može ukazivati na to da sojevi koji su prisutni prilikom infekcije moraju steći gene koji su potrebni za stjecanje meticilinske rezistencije i zbog čega se razlikuju od komenzalnih sojeva (GRIFFETH i sur., 2008; YOO i sur., 2010.; HUERTA i sur., 2011.; WANG i sur., 2012.; BRYAN i sur., 2012.). Postoje dva samostalna istraživanja koja su pokazala da se MRSP može prenijeti sa inficiranog psa na zdravog psa i okolinu (prostor za spavanje i hranjenje) (WINDAHL i sur., 2016.; LAARHOVEN i sur., 2011.). U većini slučajeva sa zdravih pasa je izoliran MRSP samo u vremenskom periodu kada su i inficirani psi bili pozitivni što bi prije ukazivalo na kontaminaciju nego na infekciju u zdravih pasa (LAARHOVEN i sur., 2011.). Međutim, postoji i jedan slučaj kada je zdravi pas ostao MRSP pozitivan, što je rezultiralo upalom vanjskog zvukovoda, i nakon što se inficirani pas izliječio (LAARHOVEN i sur., 2011.). Navedeno ukazuje da porijeklo izolata bakterije *S. pseudintermedius* s inficirane kože pasa, koji nisu povezani sa njihovim komenzalnim vrstama, može biti od kontakta sa inficiranim pisma (LYNCH i HELBIG, 2021.). Također, istraživanja ukazuju na mogućnost širenja MRSP-a u zajednici što dodatno ograničava opcije liječenja (LAARHOVEN i sur., 2011.; WINDAHL i sur., 2016.). Uz to MRSP je često multirezistentna na puno vrsta antibiotika (PIRES DOS SANTOS i sur., 2016.). Jedna studija je pokazala da broj i vrsta prije upotrebljivanih antibiotika rezultira s više slučajeva meticilinske rezistencije, pogotovo kod pasa koji su tretirani beta-laktamskim antibioticima i imunomodulatorima (PIRES DOS SANTOS i sur., 2016.; HENSEL i sur., 2016.). Dokazi o visokoj rezistenciji prema antibioticima su u najmanjem slučaju zabrinjavajući jer se zna da *S. pseudintermedius* uzrokuje i druge pseće bolesti (LYNCH i HELBIG, 2021.).

### 2.7.2. Infekcija vanjskog zvukovoda pasa uzrokovana bakterijom *S. pseudintermedius*

Upala vanjskog zvukovoda (otitis externa) je bolesti koja se rutinski dijagnosticira u maloj praksi (LYSKOVA i sur., 2007.; BUGDEN, D. L., 2013.; DZIVA i sur., 2015.; PATERSON, 2016.). Primarni uzroci su faktori koji uzrokuju upalu kao što su npr. strana tijela, endokrinopatije i paraziti (SARIDOMICHELAKIS i sur., 2007.; ZUR i sur., 2011.; PATERSON, 2016.). Najčešći primarni uzrok upale vanjskog zvukovoda su alergije uključujući alergija na hranu i atopijski dermatitis (SARIDOMICHELAKIS i sur., 2007.; ZUR i sur., 2011.; PATERSON, 2016.) koji može biti prisutan i do 75% slučajeva upala vanjskog zvukovoda (SARIDOMICHELAKIS i sur., 2007.; ZUR i sur., 2011.; PATERSON, S., 2016.; NGO i sur., 2018.). Bakterije i gljivice, specifičnije *S. pseudintermedius* i *Malassezia sp.*, su najčešći sekundarni uzroci otitisa (BUGDEN, D. L., 2013.). Dominantni patogen je *S. pseudintermedius* sa prevalencijom od 20-94,3% (ZUR i sur., 2011.; BUGDEN, D. L., 2013.; DZIVA i sur., 2015.; NGO i sur., 2016.; PERRY i sur., 2017.; CHAN i sur., 2018.; SIM i sur., 2019.; PETROV i sur., 2019.). Razlog razlika u prevalenciji bakterije *S. pseudintermedius* u slučaju upale vanjskog zvukovoda se istražuje, no moguće je da postoje geografske lokacije koje jako pridonose pojavnosti bakterije *S. pseudintermedius*, ali bez učinka na sezonalnost trenda (PERRY i sur., 2017.). Sojevi MRSP-a su izolirani u 10-48.1% slučajeva upala vanjskih zvukovoda kod pasa (RUSCHER i sur. 2009.; ZUR i sur., 2016.; CHAN i sur., 2018.; SIM i sur., 2019.), s tim da je jedno istraživanje pokazalo da su svi sojevi MRSP-a bili multirezistentni (MDR) (ZUR i sur., 2016.). Također u istraživanju je dokazano da nedavna upotreba beta-laktamskih antibiotika značajno pridonosi frekvenciji pojavnosti meticilinske i fluoroklinolonske rezistencije. Broj i trajanje prijašnje izloženosti navedenim spojevima značajno povećava rezistenciju na specifičan razred antimikrobnih spojeva te na prevalenciju meticilinske rezistencije.

### 2.7.3. Infekcija mokraćnog sustava pasa uzrokovana bakterijom *S. pseudintermedius*

Bakterijske infekcije mokraćnog sustava su još jedna česta dijagnoza u maloj praksi. Oko 14% pasa ima infekciju mokraćnog sustava nekada tijekom života (WINDAHL i sur., 2014.; ROBERTS i sur., 2019.). U prošlosti su mnoge bakterijske vrste izolirane prilikom psećih infekcija urinarnog trakta kao što su *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*,

*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. te *E.coli* koja je bila najčešći uropatogen izoliran i do 51% slučajeva infekcija mokraćnog sustava (LING i sur., 2001.; GATORIA i sur., 2006.; PENNA i sur., 2010.; WINDAHL i sur., 2014.; BALL i sur., 2018.; ROBERTS i sur., 2019.). Nedavno se pokazalo da je *S. pseudintermedius* najčešća bakterija roda *Staphylococcus* prisutna kod infekcija mokraćnog sustava pasa. Istraživanja prijavljuju frekvencije u rasponu od 6,3 do 94,7% (LING i sur., 2001.; HOEKSTRA i sur., 2002.; GATORIA i sur., 2006.; WAKI i sur., 2009.; WINDAHL i sur., 2014.; MARQUES i sur., 2016.; BALL i sur., 2018.; MARQUES i sur., 2018.). Velike razlike između prevalencije bakterije *S. pseudintermedius* je objašnjena u nedavnom istraživanju koje je obuhvatilo period od 6 godina i uključivalo 14 europskih zemalja (MARQUES i sur., 2016.). Istraživanjem se pokazalo kako prevalencija kao i meticilinska rezistencija ovisi o geografskoj lokaciji. U tom istraživanju *S. pseudintermedius* je bio najčešće izoliran patogen u slučajevima infekcija mokraćnog sustava u većini zemalja. Međutim, postoje razlike izolacijskih stopa između zemalja pa tako npr. Španjolska ima prevalenciju od 0%, a Italija do 94.7%. Slično, izolacija MRSP-a je bila niska u Švedskoj sa 1.15%, a išla je do 50% u Italiji. Smatra se da su velike razlike u meticilinskoj rezistenciji vezane uz pojedine države. Kao na primjeru Švedske gdje je niska prevalencija meticilinske rezistencije posljedica njihovih oštrih regulacijskih programa upotrebe antimikrobnih lijekova. Različite metode uzorkovanja urina kao i metode bakterijske izolacije su također mogle pridonijeti razlici u frekvenciji izolacije bakterije *S. pseudintermedius* (WINDAHL i sur., 2014.). To ukazuje na važnost standardizacije metoda izolacije i ispitivanja antimikrobne rezistencije u svrhu dobivanja pouzdanijih rezultata prevalencije i rezistencije bakterije *S. pseudintermedius*. Uznemiravajuće je to što su, usprkos velikim razlikama između metoda uzorkovanja i identifikacije, mnoga istraživanja ukazala na visoke stope MRSP-a i MDR *S. pseudintermedius*, te porast meticilinske i gentamicinske rezistencije kroz period od 16 godina i značajan porast rezistencije na fluorokinolone u zadnjih sedam godina (PENNA i sur., 2010.; RUBIN i GAUNT, 2011.; WINDAHL i sur., 2014.; MARQUES i sur., 2018.). Također, zabilježen je porast multirezistencije kod izolata MRSP-a tijekom vremena u istraživanju MARQUESA i sur. (2018.) gdje su svi izolati MRSP-a bili rezistentni na sve testirane antibiotike. To je zabrinjavajuće budući da je *S. pseudintermedius* izoliran u 33% slučajeva rekurentne upale mokraćnog sustava u pasa (HUTCHINS i sur., 2014.) pa se može zaključiti da

rezistencija bakterije *S. pseudintermedius* utječe na izostanak rezolucije infekcije i rezultira s limitacijama u liječenju.

#### 2.7.4. Infekcija dišnog sustava pasa uzrokovana bakterijom *S. pseudintermedius*

*S. pseudintermedius* je izoliran u 9.3-60% infekcija dišnog sustava u pasa (HOEKSTRA i sur., 2002.; PROULX i sur., 2011.; DEAR, J. D., 2014.; RHEINWALD i sur. 2015.; MORRISSEY i sur., 2016.; KALHORO i sur., 2016.; KALHORO i sur., 2017.; VIENTÓS-PLOTTS i sur., 2019.; MOYAERT i sur., 2019.; QEKWANA i sur., 2020.). Postoji mnogo faktora koji utječu na prevalenciju bakterije *S. pseudintermedius* u infekcijama dišnog sustava kod pasa, uključujući i tip dijagnosticirane infekcije dišnog sustava jer on utječe na bakterijske vrste koje će biti izolirane (PROULX i sur., 2011.). Tako će *S. pseudintermedius* biti češće izoliran u slučajevima aspiracijske pneumonije koja je najčešće uzrokovana aspiracijom tekućeg sadržaja iz želuca ili usta, nego u slučajevima pneumonije stečene u zajednici (PROULX i sur., 2011.). Veća prevalencija bakterije *S. pseudintermedius* je u slučaju aspiracijskih pneumonija vjerojatno posljedica prisustva bakterije u usnoj šupljini zdravih pasa koje joj omogućava ulazak u pluća i uzrokovanje infekcije. Te razlike u dominantnim vrstama prisutnim u različitim infekcijama respiratornog trakta su pokazane u nedavnom istraživanju koje je također uočilo razlike u bakterijskoj populaciji između pneumonija stečenih u zajednici i sekundarnih bakterijskih pneumonija (VIENTÓS-PLOTTS i sur., 2019.). Detaljnije, psi sa pneumonijama stečenim u zajednici imaju manju bakterijsku raznolikost uz prisutan dominantni takson. Psi sa sekundarnim bakterijskim infekcijama su također imali dominantnu vrstu, međutim, to su uglavnom bile vrste porijeklom iz gornjeg dišnog sustava (npr. *S. pseudintermedius* iz usta) što ukazuje da je bakterijska simbioza čest fenomen u psećim bakterijskim pneumonijama.

Istraživanja koja su se bavila monitoringom antimikrobne rezistencije psećih izolata diljem Europe u razdoblju između 2008. i 2014. godine su našla veću proporciju izolata bakterije *S. pseudintermedius* u slučaju infekcija dišnog sustava u Poljskoj. To može ukazivati da geografska lokacija ima utjecaj na razliku u izolaciji bakterije *S. pseudintermedius* u slučaju infekcija dišnog sustava u pasa (MORRISSEY i sur., 2016., MOYAERT i sur., 2019.). Istraživanje QEKWANA i sur. (2020.) je također uočilo razlike zbog geografske lokacije kao i statistički neznačajnu povezanost između infekcija respiratornog trakta i sezone ili starost psa.

I bakterijski i virusni patogeni su povezani sa psećim infekcijama dišnog sustava zbog čega su se prijašnja istraživanja bavila interakcijom između bakterijskih i virusnih patogena uključenih u respiratorne infekcije (LYNCH i HELBIG, 2021.). Preliminarna istraživanja na miševima su pokazala kako su miševi koinficirani sa bakterijom *S. pseudintermedius* i virusom pseće influence pokazali značajno veće virusno i bakterijsko opterećenje te jače lezije u mnogim organima naspram miševa koji su bili inficirani samo s bakterijom *S. pseudintermedius* ili samo sa virusom pseće influence. To ukazuje kako je liječenje virusne komponente infekcije uz liječenje bakterijske *S. pseudintermedius* infekcije jednako važno kako bismo imali uspješan ishod (KALHORO i sur., 2016.). Međutim, taj fenomen se mora promatrati kod pasa kako bi se utvrdilo mogu li se dobiveni podaci odnositi i na kliničku praksu (LYNCH i HELBIG, 2021.).

Danas se za liječenje infekcija dišnog sustava najčešće propisuju trimetoprim, amoksisicilin-klavulanska kiselina ili enrofloksacin kao monoterapija ili kombinirana terapija ovisno o jačini infekcije (DEAR, J. D., 2014.; LAPPIN i sur., 2017.). U istraživanju QEKWANA i sur. (2020.) 99.4% svih izolata dobivenih prilikom infekcija dišnog sustava je bilo rezistentno na barem jedan antibiotik, a 64.7% svih izolata je bilo MDR. *Staphylococcus spp.* je činio 7.1% od MDR izolata. Važno je napomenuti da postoji značajna povezanost između spola životinja, sezone i prisutnosti MDR izolata što treba uzeti u obzir prilikom propisivanja antimikrobne terapije (QEKWANA i sur., 2020.). Takva visoka stopa rezistencije je potvrđena i u istraživanju PROULXA i sur. (2011.) gdje je 57.4% pasa imalo izolate koji su bili rezistentni na antibiotike koji su trenutno bili propisani ili su se prije koristili kod tog psa.

#### 2.7.5. Infekcija spolnog sustava pasa uzrokovana bakterijom *S. pseudintermedius*

Uočava se povećanje frekvencije bakterije *S. pseudintermedius* u zdravih kuja izolirane iz vaginalnih uzoraka, posteljice te kolostruma i mlijeka u vrijeme poroda (SAIJONMAA-KOULUMIES i LLOYD, 2002.; ROTA i sur., 2011.; MALUPING i sur., 2014.; ROTA i sur., 2015.; ZAKOŠEK PIPAN i sur., 2020.). *S. pseudintermedius* se također može izolirati iz spolnog sustava u slučaju piometre i mastitisa koji mogu rezultirati komplikacijama uključujući neonatalnu smrt (VERVERIDIS i sur., 2007.; ROTA i sur., 2011.; MALUPING i sur., 2014.; ROS i sur., 2014.; ROTA i sur., 2015.; VASIU i sur., 2017.). Najčešće izolirane bakterije u slučaju piometre su *E.coli* i *S. pseudintermedius* (HAGMAN, 2018.). U dva istraživanja *S. pseudintermedius* je

izoliran u 10.5-18% slučajeva piometre, međutim, treba se napomenuti da je uzorak na kojem su istraživanja provedena malen, tako da je moguće da istraživanja ne govore o stvarnoj prevalenciji bakterije (ROS i sur., 2014.; ROBAJ i sur., 2018.). Također, u istraživanju tipa prikaza slučaja (case study) je izoliran *S. pseudintermedius* u slučajevima piometre kod dvije kuje (HUBER i sur., 2022.).

Malo je istraživanja koja opisuju prevalenciju bakterije *S. pseudintermedius* u slučaju mastitisa (ROTA i sur., 2011.; ROTA i sur., 2015.). Usprkos tome, pokazano je kako eksperimentalno inokulirane kuje razviju klinički mastitis što ukazuje da *S. pseudintermedius* može biti uzrok mnogih slučajeva mastitisa u pasa (VERVERIDIS i sur., 2007.).

Identični ili blisko povezani sojevi su izolirani iz majčinog mlijeka i vagine te kože štenaca i posteljice što ukazuje na to da se *S. pseudintermedius* prenosi vertikalno na štence (SAIJONMAA-KOULUMIES i sur., 2003.; PAUL i sur., 2014.; ZAKOŠEK PIPAN i sur., 2020.). U mnogim slučajevima takva transmisija rezultira kolonizacijom zdravih jedinki sa bakterijom *S. pseudintermedius* kao komenzalnom vrstom, no postoje slučajevi preuranjene smrtnosti, pogotovo u slučaju MRSP-a, tijekom prvih 2 do 3 tjedna života (LATRONICO i sur., 2009.; ROTA i sur., 2011.; MILANI i sur., 2012.; MELONI i sur. 2014.).

## **2.8. Liječenje stafilokoknih infekcija**

Važno je napomenuti da je većina istraživanja što se tiče liječenja stafilokoknih infekcija vezana uz liječenje pseće piodermije budući da je to jedan od glavnih razloga propisivanja antibiotika u maloj praksi (HILLIER i sur., 2014.). Autori smjernica Međunarodnog udruženja za zarazne bolesti kućnih ljubimaca (eng. International Society for Companion Animal Infectious Diseases, ISCAID) za liječenje piodermije su u antibiotike prvog izbora smjestili klindamicin, cefalosporine prve generacije (npr. cefaleksin, cefadroksil) i amoksicilin-klavulansku kiselinu. Potencirani sulfonamidi se mogu koristiti kao antibiotici prvoga izbora samo ako su dostupni podaci o regionalnoj osjetljivosti bakterije *S. pseudintermedius*. Autori nisu suglasni da li bi cefalosporine treće generacije (npr. cefovecin i cefpodoksim) smjestili u antibiotike prvog ili drugog izbora. Postoje podaci o dobroj učinkovitosti cefovecina i cefpodoksima u liječenju bakterijskoj superficijalnog folikulitisa što bi išlo u prilog njihovom smještaju u

antibiotike prvog izbora, no postoji zabrinutost pojedinih autora o mogućnosti stvaranja visoko rezistentnih sojeva *E.coli* (eng. Highly resistant extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli*, ESBL-producing *Escherichia coli*) uporabom cefovecina. Doksiciklin, minociklin, kloramfenikol, fluorokinoloni, rifampicin i aminoglikozidi spadaju u antibiotike drugog izbora. U antibiotike trećeg izbora spadaju linezolid, teikoplanin i vankomicin čija se uporaba ne preporuča u veterinarskoj medicini. Takvi antibiotici se smatraju rezervama za liječenje ozbiljnih MRSA infekcija u ljudi (HILLIER i sur., 2014.).

Kada veterinari propisuju antimikrobnu terapiju za liječenje piodermije trebaju biti svjesni da ih se većina koristi i u humanoj medicini, a Svjetska zdravstvena organizacija je od gore navedenih spojeva aminoglikozide, rifampicin, amoksisicilin-klavulansku kiselinu, cefalosporine treće generacije, fluorokinolone smjestila u grupu kritično važnih antimikrobnih preparata, a klindamicin, cefalosporine prve generacije, potencirane sulfonamide, tetracikline, kloramfenikol u skupinu veoma važnih antimikrobni preparata za humanu medicinu (WHO, 2019.). Osnovni principi odgovorne upotrebe antibiotika jednake su za MRS-a isto kao i za ostale bakterijske infekcije (MORRIS i sur., 2017.).

#### 2.8.1. Topikalna terapija

Danas se topikalna terapija smatra prvim izborom u liječenju svih superficijalnih piodermija, a ne kao dodatak sistemske terapiji kao što je bilo u prošlosti. Duboke piodermije najčešće zahtijevaju upotrebu sistemske terapije, no i dalje uz primjenu topikalne terapije (LOGAS, 2022.). Šamponi se najčešće upotrebljavaju kod raširenih lezija zbog lakoće nanošenja (MUELLER i sur., 2012). Redovno šamponiranje također pomaže u micanju krasta i eksudata s površine kože te pomaže spriječiti ponovne infekcije. Drugi topikalni oblici antimikrobne terapije kao što su mokre maramice, sprejevi, losioni i pjene mogu se koristiti kod pacijenata koje je teško prati, kao dodatna terapija između kupanja i za fokalno lokalizirane infekcije. Zbog porasta antimikrobne rezistencije, topikalna terapija je postala iznimno važna za liječenje stafilokoknih infekcija (LOGAS, 2022.).

Klorheksidin (2-4%) je u širokoj upotrebi jer ima odličnu antibakterijsku aktivnost i niski potencijal za iritaciju (LOGAS, 2022.). Dokazano je da su šamponi poput 2 do 3 postotnog klorheksidina i u nešto manjoj mjeri benzoil peroksida uspješni u liječenju bakterijskih kožnih bolesti (MUELLER i sur., 2012.). Mora se napomenuti da se



navedeno istraživanje nije bavilo isključivo meticilin rezistentnim stafilkokima pa se bilo kakvo izvlačenje informacija u svrhu liječenja MRS infekcija mora uzeti s oprezom. Upotreba klorheksidina i benzoil peroksida u obliku šampona kod pasa sa površinskim piodermijama uzrokovanim MSS-om su značajno smanjili ili u potpunosti riješili kliničke znakove u roku 3 tjedna kod većine pasa (MURAYAMA i sur., 2010.; LOEFFLER i sur., 2011.). Također, dobar odgovor na topikalnu terapiju i izostanak neželjenih učinaka je zabilježen u 19 od 28 pasa sa piodermijama uzrokovanim MRSP-om te u svih 14 pasa u drugom istraživanju (MURAYAMA i sur., 2010.; LOEFFLER i sur., 2011.; BRYAN i sur., 2012.).

U randomiziranom kontroliranom kliničkom pokusu je dokazano kako je klorheksidin diglukonat (4%), kada se koristi dva puta tjedno kao šampon i jednom dnevno kao otopina u danima kada se životinja ne kupa tijekom 4 tjedna, učinkovit kao i sistemska antimikrobna terapija za liječenje superficijalne piodermije (uključujući i MRSP infekcije) (BORIO i sur., 2015.). Kombinacije mikonazola i klorheksidina mogu proizvesti sinergistički učinak protiv stafilokoka, uključujući i meticilin rezistentne sojeve (CLARK i sur. 2015.; CLARK i sur. 2016.).

Osim klorheksidina, drugi antiseptički spojevi su benzoil peroksid, koji uz antimikrobni učinak ima i komedolitički učinak, akcelerirani hidrogen peroksid i medicinski med (MUELLER i sur., 2012.; BENSIGNOR i sur., 2016.).

Razrijeđeni natrijev hipoklorit (varikina) se može koristiti u obliku kupki, za namakanje i u obliku spreja kod pasa sa stafilokoknim infekcijama kože. Optimalna koncentracija još nije utvrđena (LOGAS, 2022.). Malo istraživanje (in vitro) je pokazalo kako je minimalna baktericidna koncentracija natrijevog hipoklorita za MRSP izolate 1:32 (PARISER i sur., 2013.). Još jedno istraživanje je pokazalo redukciju broja kožnih bakterija i dobru podnošljivost 0.05%-tnog natrijevog hipoklorita apliciranog na kožu zdravih pasa. To istraživanje je pokazalo i in vitro antiupalno djelovanje 0,005%-tnog natrijevog hipoklorita (BANOVIC i sur., 2017.). Istraživanje FADOKA i IRWINA (2019.) je pokazalo dobru učinkovitost šampona koji sadrži salicilnu kiselinu i natrijev hipoklorit u izliječenju MRSP superficijalnih piodermija. Šampon se koristio 3 puta tjedno tijekom 4 tjedna kao jedina terapija.

Zbog velikog značaja u liječenju MRSA infekcija u ljudi sistemska upotreba fusidne kiseline i topikalna upotreba mupirocina trebaju se provoditi u situacijama kada drugi

topikalni antiseptici nisu učinkoviti ili za liječenje MDR stafilokoknih infekcija (HILLIER i sur., 2014; MORRIS i sur., 2017.).

Podrezivanje duge dlake kako bi se osigurao dobar kontakt sa površinom kože, period od minimalno 10 minuta kontakta topikalnih preparat i kože te nastavak terapije minimalno 7 dana nakon rezolucije infekcije su jedne od strategija koje optimiziraju uspjeh topikalne antiseptične ili antimikrobne terapije u liječenju kožnih stafilokoknih infekcija (HILLIER i sur., 2014.).

Iako navedeni podaci ukazuju na pozitivne strane upotrebe topikalnih preparata postoji zabrinutost zbog stvaranja rezistencije (MORRIS i sur., 2017.). Opisani su geni rezistencije te su zabilježeni veći MIC-ovi fusidne kiseline, mupirocina i klorheksidina kod stafilokoknih izolata u ljudi i životinja (MANIAN, F. A., 2003.; CLARK i sur., 2015.; LIU i sur., 2015.; JOHNSON i sur., 2015.; YU i sur., 2015.).

Geni rezistencije kvarternih amonijevih spojeva, koji kodiraju transmembranske pumpe koje mogu transportirati klorheksidin iz stanice, su pronađeni u MRSS i MRSP izolatima kod pasa. Njihovo postojanje može biti povezano sa povišenjima MIC-ova klorheksidina. Povećanja MIC-ova vjerojatno neće biti klinički važna budući da uporabom topikalnih preparata koncentracije klorheksidina dosežu i do nekoliko tisuća puta veću koncentraciju od MIC-a (WALKER i sur., 2020.).

Rezistencija na visoke koncentracije mupirocina je rijetko zabilježena u MRS izolatima kod ljubimaca (KIZERWETTER- SWIDA i sur., 2019.). Mupirocin se ne koristi sistemski tako da in vitro zabilježena rezistencija nema toliki značaj budući da će se topikalnom primjenom postići visoke koncentracije aktivne tvari na mjestu infekcije ili mjestu na kojem su stafilokoki komenzali (MORRIS i sur., 2017.). Dapače, sva prijašnja neuspješna liječenja topikalnom primjenom mupirocina su se mogla povezati sa kontaminacijom iz okoliša ili vektorskom transmisijom (MANIAN, F. A., 2003.).

U ljudi, upotreba fusidne kiseline kao topikalne terapije je dovela do stvaranja sojeva visokih MIC-ova koji potencijalno mogu uzrokovati neuspješan odgovor na sistemsku terapiju (HENG i sur., 2013.). Geni rezistencije na fusidnu kiselinu su zabilježeni kod stafilokoknih izolata u regijama u kojima je fusidna kiselina lako dostupna i postoji u oblicima koji su licencirani za veterinarsku upotrebu (FROSINI i sur., 2019). 14 od 52 izolata bakterije *S. pseudintermedius* je pokazivalo nisku razinu rezistencije na fusidnu kiselinu u istraživanju LIMA i sur. (2020.) u Koreji.

Minimalne inhibitorne koncentracije antibiotika za izolate MRS-a zabilježene u istraživanjima na području Sjeverne Amerike, Europe i Azije su do sada ostale niske. To znači da će koncentracije antimikrobnih tvari primjenom topikalnih preparata biti više od njihove minimalne inhibitorne koncentracije (MORRIS i sur. 2017.). Među 200 izolata MRSP-a koji su bili uključeni u nedavna in vitro istraživanja, niske minimalne inhibitorne koncentracije su utvrđene za klorheksidin ( $\leq 16$  mcg/mL), mikonazol ( $\leq 2$  mcg/mL), fusidnu kiselinu ( $\leq 2$  mcg/mL), mupirocin ( $\leq 0.5$  mcg/mL) i polimiksin B ( $\leq 4$  mcg/mL); od ukupno 49 izolata samo je kod jednog izolata MIC za fusidnu kiselinu bio 16 mcg/mL (LOEFFLER i sur., 2008.; BOYEN i sur., 2012.; VALENTINE i sur., 2012.; MURAYAMA i sur., 2013.; CLARK i sur., 2015.). U tri istraživanja izolata MRSA-e kod ljubimaca minimalne inhibitorne koncentracije su bile za bar jedno razrjeđenje više nego kod MRSP-a s iznimkom da su 6 od 102 izolata imala MIC za fusidnu kiselinu od 256 mcg/mL i više. LOEFFLER i sur., 2008.; BOYEN i sur., 2012.; CLARK i sur., 2015.).

Iako do sada nisu zabilježeni klinički neuspješna liječenja stafilokoknih infekcija topikalnim antistafilokoknim preparatima, potrebno je monitorirati MIC-ove i istraživati nove alternative u topikalnom liječenju (LLOYD, D. H., 2012.; POOVELIKUNNEL i sur., 2015.) stafilokoknih infekcija kao što su manuka med, varikina te mogući sinergizam različitih preparata (PARISER i sur., 2013.; BANOVIĆ i LEMO, 2014.).

Postoje geografske različitosti što se tiče dostupnosti pojedinih preparata i njihove licenciranosti za uporabu u veterinarskoj medicini. Veterinari i liječnici trebaju pažljivo odabrati preparate ovisno o regionalnim smjernicama (MORRIS i sur., 2017.).

### 2.8.2. Sistemska terapija

Sistemska terapija je indicirana kod životinja sa dubokim piodermijama te proširenim ili težim oblicima superficijalnih piodermija, a i kod životinja kod kojih topikalna terapija nije moguća zbog njihove slabe suradljivosti (MORRIS i sur., 2017.). LOGAS (2022.) kaže kako se sistemska terapija u liječenju superficijalnih piodermija smije koristiti tek tada kada je topikalna terapija neuspješna u liječenju ili kada topikalnu terapiju nije moguće provoditi zbog nesuradljivosti pacijenta/vlasnika. Također, napominje kako je najčešće i za liječenje duboke piodermije potrebna sistemska terapija.

Sistemske antibiotike bi se trebale odabrati s obzirom na nalaz antibiograma, na faktore vezane uz pacijenta (komorbiditeti i druga terapija) te na moguće nuspojave (LOGAS, 2022.).

Preporuke za izbor antimikrobne terapije mogu se naći u objavljenim radovima od strane grupe veterinarskih dermatologa (BECO i sur., 2013.b) o piodermiji te od strane ISCAID-a o superficijalnom bakterijskom folikulitisu. (HILLIER i sur., 2014.) Oni su antibiotike podijelili u antibiotike prvog, drugog i trećeg izbora ovisno o vjerojatnosti da budu učinkoviti prema stafilokokima i ovisno o njihovom spektru aktivnosti prema gram-negativnim patogenima. Antibiotici prvog izbora su klindamicin, cefalosporini prve generacije, amoksisicilin-klavulanska kiselina te potencirani sulfonamidi. Oni mogu biti empirijski izabrani u regijama sa niskom prevalencijom MRS-a. Klindamicin je antibiotik koji ima dobru učinkovitost protiv većine stafilokoka i odgovoran je izbor zbog svoje uskog spektra djelovanja (LOEFFLER i LLOYD, 2018.). Klindamicin je također svrstan u antibiotike prvog izbora za sistemsko liječenje piodermija uzrokovanih osjetljivim sojem stafilokoka navedenog autora (LOGAS, 2022.). Međutim, kliničari moraju biti svjesni regionalne rezistencije bakterije *S. pseudintermedius* jer ona može biti veoma različita između država i između sojeva izoliranih prilikom prve pojave piodermije i ponavljajućih piodermija (HOLM i sur. 2002.; BEEVER i sur., 2015.; LARSEN i sur., 2015.). Liječenje antibioticima drugog izbora poput fluorokinolona uvijek mora biti temeljeno na izdvajanju bakterije i određivanju osjetljivosti na antibiotike (izrada antibiograma).

Izbor antibiotika za liječenje specifičnih izolata stafilokoka se prvo temelji na antibiogramu, a nakon toga se gleda klinička slika kod pacijenata. Najprije se koriste antibiotici na koje je bakterija osjetljiva, a registrirani su za uporabu u te vrste životinja. Također, prednost bi se trebala davati antibioticima uskog antistafilokoknog spektra djelovanja. Treba se obratiti pažnja na prijašnje neželjene reakcije kod pacijenta, druge prisutne bolesti, praktičnost doziranja i cijenu samog lijeka (MORRIS i sur., 2017.).

Specifične smjernice koje bi se trebale pratiti kod upotrebe licenciranih antimikrobnih lijekova prilikom infekcije MRS-a su: Beta-laktamski antibiotici se ne smiju upotrebljavati bez obzira na nalaz antibiograma (EUCAST, 2022.); Cefalosporini treće generacije nisu učinkoviti protiv MRS-a iako imaju širi spektar djelovanja od prve generacije cefalosporina (LIU i sur., 1997.; CASAGRANDE PROIETTI i sur., 2012.). Postoje sojevi MRSA-e i MRSP-a koji ispoljavaju inducibilnu rezistenciju prema

klindamicinu (CHANCHAITHONG i PRAPASARAKUL, 2015.) zbog čega se prije propisivanja terapije klindamicinom treba napraviti eritromicin-klindamicin test D zone (LEWIS i JORGENSEN, 2005.). Četiri različita gena utječu na rezistenciju bakterija prema tetraciklinima, a najčešći kod bakterije *S. pseudintermedius* su *tet(M)* i *tet(K)* geni. Sojevi koji posjeduju samo *tet(K)* gen ostaju osjetljivi na minociklin, a rezistentni su na sve ostale tetracikline (MORRIS i sur. 2017.). Nove referentne vrijednosti za pse prilikom testiranja osjetljivosti za doksiciklin mogu poslužiti kao zamjena za testiranje osjetljivosti prema minociklinu (HNOT i sur., 2015.). Tetraciklin se može koristiti kao zamjena za testiranje osjetljivosti prema doksiciklinu s tim da se moraju koristiti MIC-ovi ili disk difuzijski promjeri specifični za pse (MAALAND i sur., 2013.); Empirijska upotreba fluorokinolona treba se izbjegavati pogotovo kada se sumnja na infekciju MRS-om jer su stope rezistencije na fluorokinolone prve generacije veoma različite između MRSP-a i MRSS-a (MORRIS i sur., 2006.; MORRIS i sur., 2017.). Upotreba fluorokinolona je povezana sa većom stopom infekcija MRSA-om u bolnicama za ljude (KNIGHT i sur., 2012.).

Ako se laboratorijskim testiranjem zaključi da se radi o bakteriji koja nije osjetljiva na autorizirane antibiotike provodi se prošireno testiranje (MORRIS i sur. 2017.; LOEFFLER i LLOYD, 2018.). Amikacin, rifampin i kloramfenikol su najčešće spomenuti antibiotici u tom slučaju (LOEFFLER i LLOYD, 2012.; PAPICH, M. G., 2012.; MAALAND i sur., 2015.) jer većina MDR MRSP-a zadržava osjetljivost prema navedenim spojevima. Oni se moraju smatrati antibioticima posljednjeg izbora jer imaju potencijal stvaranja ozbiljnih nuspojava (LOGAS, 2022.). Prije njihove upotrebe trebaju se izračunati primjerene doze, a veterinari moraju educirati vlasnike kako bi se osigurala dobra suradnja te spriječilo širenje infekcije (MORRIS i sur., 2017.).

LOEFFLER i LLOYD (2018.) u praksi ne upotrebljavaju antibiotike trećeg izbora kao što su glikopeptide, linezolid i drugi nove spojevi jer smatraju da bi se trebali čuvati za upotrebu u humanoj medicini. Takvo mišljenje imaju i autori ISCAID-ovih smjernica koji ne preporučuju korištenje navedenih spojeva (HILLIER i sur. 2014.). MORRIS i sur. (2017.) preporučuju takozvane restriktivne protokole (eng. restriction-of-use protocol) kada se upotrebljavaju gore navedeni spojevi. Ukratko, glikopeptidi, linezolid, i anti-MRSA cefalosporini mogu se koristiti jedino u slučaju ako: infekcija zahtijeva sistemsku terapiju, pacijentu ugrožava život ali postoji razumna šansa za preživljavanjem nakon liječenja, postoji osjetljivost prema spoju koji će se koristiti, a ne postoji alternativni

izbor antibiotika s obzirom na rezultate testova osjetljivosti i medicinskih okolnosti pacijenta, te tek nakon konzultacija sa specijalistom iz područja mikrobiologije i zaraznih bolesti.

Dobri dokazi koji bi određivali trajanje liječenja su oskudni te određivanje specifičnih doza lijekova za liječenje MRS-a nije publicirano (MORRIS i sur., 2017.). U nedostatku takvih informacija trenutne preporuke ISCAID-a za trajanje antimikrobnog liječenja su tri tjedna ili tjedan dana nakon kliničke rezolucije za površinsku piodermiju odnosno četiri do šest tjedana ili dva tjedna nakon kliničke rezolucije za duboku piodermiju (BECO i sur., 2013.; HILLIER i sur., 2014.; LOGAS, 2022.). Ako se propiše liječenje u trajanju kraćem od tri tjedna, veterinar bi se trebao pobrinuti da pacijent dođe na kontrolu prije prestanka terapije (BECO i sur., 2013.; HILLIER i sur. 2014). Učinkovitost sistemske antimikrobne terapije u liječenju MRS infekcija ovisit će o osjetljivosti bakterije, pravilne primjene lijeka uključujući pravilne doze, suradnje vlasnika, jačine bolesti te ostalih prisutnih bolesti ili bolesti koje uzrokuju infekciju (MORRIS i sur., 2017.).

## **2.9. Ishodi liječenja**

Primjećeno je da ishodi MRS infekcija u pasa i mačaka nemaju lošije ishode od MSS infekcija sve dok je dostupna pravilna antimikrobna terapija što se vidi u veterinarskim istraživanjima parova (case control study) (MORRIS i sur., 2006.; FAIRES i sur., 2011.; CAIN i sur. 2011.; BRYAN i sur., 2012.). Vraćanje normalne kožne barijere i micanje implantata u kombinaciji sa antimikrobnom terapijom (topikalnom, sistemskom, intralezijskom) utječu na ishod infekcije kod kućnih ljubimaca. Međutim, kada se radi o visokovirulentnom soju bakterije, opsežna rezistencija može zakomplicirati liječenje i pogoršati ishod ukoliko se ne primjeti na vrijeme i ne započne prigodna terapija. MORRIS i sur. (2017.)

U istraživanju TOMLINA i sur. (1999.) 11 pasa s kirurškim ili kožnim infekcijama MRSA-om tretirani su sistemskim antibioticima prema rezultatima testa osjetljivosti nakon čega je došlo do potpune rezolucije infekcije u devet pasa. Jedan pas je eutanaziran zbog prisutnosti znakova osteomijelitisa na RTG-u, a podatci o drugom psu nisu poznati. Retrospektivno istraživanje FAIRESA i sur. (2011.) obuhvatilo je period između 2001. do 2007. godine u tri veterinarske referalne bolnice u SAD-u i Kanadi.

Uzorci su bili porijeklom od 40 pasa koji su imali infekciju MRSA-om i 80 pasa koji su imali infekciju MSSA-om. Nisu ustanovljene razike u distribuciji zahvaćenih organskih tkiva između te dvije grupe. Većinom se radilo o kožnim infekcijama. Nije utvrđena razlika u duljini hospitalizacije i stopi eutanazije između te dvije grupe. Također, malo retrospektivno istraživanje MORRISA i sur. (2006.), koje je obuhvaćalo 11 mačaka sa MRSA infekcijama i 29 mačaka sa MRSS infekcijama, došlo je do zaključka da nije pronađena statistički značajna razlika u habitusu (signalment), mortalitetu, kliničkim znakovima/morbiditetu i odgovoru na terapiju između te dvije grupe mačaka.

Što se tiče bakterije *S. pseudintermedius* istraživanje BRYANA i sur. (2012.) je pokazalo da retrospektivnim uspoređivanjem medicinskih podataka nije pronađena razlika između ishoda infekcije kod 123 pasa sa piodermijom uzrokovanom MSSP-om i 93 pasa sa piodermijom uzrokovanom MRSP-om iako je za infekcije MRSP-om trebao duži period do rezolucije. Isto tako, istraživanje LOEFFLERA i sur. (2007.) koje obuhvaća 12 ljubimaca sa infekcijom MRSP-om iz referalne dermatološke klinike u Njemačkoj govori da se klinička slika značajno poboljšala ili se infekcija izliječila u 11 pacijenata, dok je jedan pas bio eutanaziran zbog znakova osteomijelitisa nakon kronične upale srednjeg uha.

S obzirom na navedene podatke, iako su oskudni, može se zaključiti da MRS generalno nisu virulentniji od MSS-a i da nisu povezani sa lošijim ishodom. U prilog tome idu i podaci kliničkih izvještaji o tome da ne postoje genetski markeri invazivnog biološkog ponašanja u stafilokoka do sada (MORRIS i sur., 2017.). Veliko istraživanje microarray analizom invazivnih kliničkih izolata bakterije *S. aureus* i nosnih komenzalnih izolata u ljudi (LINDSAY i sur., 2006.) je pokazalo da ishod veze stafilokok-pacijent jako ovisi o faktorima vezanim uz pacijenta. Isto tako, opisani su toksični geni kod bakterije *S. pseudintermedius* kao *siet* i *luk I* i u MSS-a i MRS-a, a nije ustanovljena njihova povezanost sa specifičnom bolešću ili prognozom (YOUN i sur., 2011.; SOEDARMANTO i sur., 2011.; IYORI i sur., 2011.).

Zaključno možemo reći da postoji malo dokaza koji bi išli u prilog različitom ishodu MRS i MSS infekcija u životinja te je prognoza za MRS infekcije u kućnih ljubimaca dobra, no ovisi o podležećem uzroku i komorbiditetima. To naravno podrazumijeva da je za liječenje određena pravilna antimikrobna terapija, bilo empirijski ili nakon testa osjetljivosti (MORRIS i sur., 2017.).

Ljudi i životinje i nakon kliničkog razrješenja infekcije mogu biti kliconoše MRS-a na koži i sluznicama (MORRIS i sur., 2017.). Psi mogu biti kliconoše MRSP-a i više od 1 godine nakon kliničkog razrješenja infekcije (WINDAHL i sur., 2012.). Životinje koje su kliconoše MRS-a ili su kontaminirani MRS-om predstavljaju rizik za prijemljive životinje i ljude koji su s njima u kontaktu jer se stafilokoki tipično nalaze na površinama idealnim za prijenos direktnim kontaktom kao što je lizanje (LEFEBVRE i sur., 2009.). Stafilokoki prijanjaju na korneocite (SIMOU i sur., 2005.) te se mogu prenositi i indirektnim kontaktom nakon deskvamacije i kontaminacije okoliša jer imaju sposobnost mjesecima preživljavati na površinama (SMITH i sur., 1996., WAGENVOORT i sur., 2000.).

Za direktni i indirektni prijenos MRSA-e sa ljubimaca na ljude i obrnuto postoji mnogo indirektnih dokaza (SCOTT i sur., 1988.; SMITH i sur., 1996.; MANIAN, F. A., 2003.; SOARES-MAGALHAES i sur., 2010.) dok je prijenos MRSP-a između domaćina rjeđe prijavljen (MORRIS i sur., 2017.). Dva istraživanja su pokazala kako je kontaminacija okoliša, ljudi i životinja MRSP-om bilo povezano sa prisustvom koloniziranih ili inficiranih pasa koji su s njima bili u kontaktu (LAARHOVEN i sur., 2011.; VAN DUIJKEREN i sur., 2011.). Rezultati oba istraživanja ukazuju na to da se MRSP može jednostavno prenijeti na psa, ali ne i na čovjeka. U prilog tom zaključku ide i istraživanje SIMOUA i sur. (2005.) koje je pokazalo da *S. pseudintermedius* bolje prijanja na pseće korneocite, a *S. aureus* na ljudske korneocite.

Pitanje potrebe identifikacije zdravog kliconoše nakon rezolucije infekcije je kontroverzno. Preporuke za uzimanje briseva od mogućih kliconoša te liječenje zdravih životinja kliconoša varira ovisno o panelu smjernica (MORRIS i sur., 2017.). Tako u državama poput UK-a gdje je prevalencija MRSP-a bila manja od 1% kliničkih uzoraka bakterije *S. pseudintermedius* u razdoblju od 2006. do 2012. godine (BEEVER i sur., 2015.). identifikacija životinja kliconoša te nastavak kontrole infekcije, uključujući topikalnu antibakterijsku terapiju sve dok brisevi ne budu negativni, može pozitivno utjecati na sprečavanje širenja MRSP-a. U zemljama gdje je prevalencija visoka, veća je vjerojatnost da taj 'stamping out' pristup neće uroditi značajnim rezultatom (MORRIS i sur., 2017.).



## 2.10. Dekolonizacija pasa lijekovima

Dekolonizacija je postupak redukcije broja bakterija sa mukoza pomoću antibiotske terapije. Potreba za dekolonizacijom i najbolji protokol za njezino izvršavanje nije istraženo kod pasa (MORRIS i sur., 2017.). Međutim, postoji mali broj longitudinalnih istraživanja pasa kliconoša MRSP-a u kojima su zabilježene sličnosti između ljudi kliconoša bakterije *S. aureus* i pasa kliconoša bakterije *S. pseudintermedius*. Oni mogu pomoći u donošenju odluke što se tiče trijaže (screeninga), dekolonizacije, ili barem zaključak o higijenskim smjernicama u pasa (MORRIS i sur., 2017.). Izgleda da *S. pseudintermedius* na sluznicama pasa igra sličnu ulogu u psećim kožnim infekcijama kao i *S. aureus* u bakterijemija kod ljudi (WERTHEIM i sur., 2004.). 80% izolata bakterije *S. pseudintermedius* sa sluznica pasa su bili genetski jednaki izolatima iz pustula kod istih pasa (PINCHBECK i sur., 2006.). Multicentrično istraživanje NAZARALIJA i sur. (2015.) koje je uključivalo 549 pasa je pokazalo kako su psi koji su pri prijemu kliconoše MRSP-a predisponirani za kiruršku infekciju nakon TPLO-a sa omjerom izgleda (odds ratio) 6.72. Psi su često kliconoše MRSP-a nakon infekcije što je dokazano longitudinalnim uzimanjem uzoraka nakon rezolucije infekcije. U 42 pasa kojima su uzeti uzorci nakon rezolucije infekcije 61.9% je bilo pozitivno na MRSP-a između 3 i 15 tjedana nakon početne prezentacije (BECK i sur., 2012.), a nastavak kliconoštva se mogao vidjeti i do 11 mjeseci nakon kliničke rezolucije infekcije (WINDAHL i sur., 2012.).

Prije eventualne dekolonizacije MRS-a, infekcija mora klinički biti završena jer će inače MRS kontaminirati mjesta uzimanja uzoraka. Dekolonizacija MRSP-a sa sistemskom terapijom na koje je MRSP osjetljiv vjerojatno neće biti uspješna jer psi i nakon uspješnog liječenja piodermije ostaju kliconoše MRSP-a (BECK i sur., 2012.; WINDAHL i sur., 2012.). Dekolonizacija topikalnom terapijom može biti uspješna, bar na kratak vremenski period. Značajno smanjivanje broja cfu bakterije *S. pseudintermedius* sa tretiranih sluznica i netretirane kože se vidjelo nakon primjene fusidne kiseline u obliku 1%-tnih kapi za oči (SAIJONMAA-KOULUMIES i sur., 1998.). Tretiranje mukoze je rezultiralo smanjenjem broja cfu sa  $10^3$  na manje od 10 cfu po brisu 2 dana nakon početka terapije. Manji brojevi cfu bakterije *S. pseudintermedius* su se vidjeli i 3 tjedna nakon prestanka terapije. Isti učinak može se očekivati i kod pasa kliconoša MRS-a ako je prisutna dobra suradnja između veterinara, ljubimca i

vlasnika, jer se zna da je MIC za antibiotike dostupne za upotrebu kod životinja nizak (MORRIS i sur., 2017.).

Trenutno ne postoji dovoljno dokaza za preporuku rutinske dekolonizacije MRS kliconoša kod životinja. Međutim, psi, MRS kliconoše, predstavljaju rizik za prijemljive ljude i životinje i pridonose kontaminaciji okoliša. Trebalo bi težiti prirodnoj dekolonizaciji provođenjem strogih higijenskih mjera i privremenom izolacijom životinja kliconoša kako bi se olakšalo čišćenje i dezinfekcija (MORRIS i sur., 2017.).

### **2.11. Prirodna dekolonizacija**

Prirodna dekolonizacija je proces u kojem životinje prestaju biti kliconoše MRS-a bez upotrebe antibiotske terapije. Vjerojatno je posljedica kompeticije sa ostalom bakterijskom mikroflorom. Prilikom antimikrobnog tretiranja multirezistentnih bakterija, njihovo svojstvo rezistencije im olakšava preživljavanje prilikom liječenja. Ta prednost nestaje kada liječenje prestaje, a ekspresija gena multirezistencije predstavljaju teret za MDR sojeve koji se bore za preživljavanje u svojim nišama (MORRIS i sur., 2017.). Takva pojava je dobro opisana za *S. aureus* i za različite linije MRSA-e (ENDER i sur., 2004.; NOTO i sur., 2008.; NIELSEN i sur., 2012.; LEE i sur., 2015.).

Teško je dokazati prirodnu dekolonizaciju djelomično zato što je još teže dokazati okolišnu kontaminaciju, a one mogu biti blisko povezane. Uzimanje briseva u jednoj točki u vremenu te selekcija MRS na kulturama će identificirati bakterije koje koloniziraju to područje, ali i bakterije koje su prolazni kontaminanti iz okoliša ili kontaminanti sa inficiranog mjesta (MORRIS i sur., 2017.). Takva prolazna kontaminacija MRSA-om je opisana kod medicinskih sestara u bolnicama. Uzorci su uzeti neposredno nakon smjene i sljedeće jutro prije smjene. Od 13 kliconoša MRSA-e 12 ih je bilo negativno sljedeće jutro (COOKSON i sur., 1989.).

Prirodna dekolonizacija je moguća i kod zdravih pasa, kliconoša MRSA-e, što je pokazano u istraživanju LOEFFLERA i sur. (2010.). MRSA je bila potvrđena kod 10 od 129 pasa u skloništu na koži i sluznicama nakon infekcije jednog psa, a ostalih 16 koji su dijelili boks sa kliconošama MRSA-e su bili negativni. Svi kliconoše su bili negativni nakon ponovnog testiranja u roku 2 tjedna. Tijekom tog perioda sklonište je čišćeno dvaput dnevno i dezinficirano jedanput dnevno. Presječno istraživanje koje se bavilo

mačkama i psima u zajedničkom okruženju sa čovjekom kojem je dijagnosticirana MRSA infekcija pokazalo je kako vjerojatnost izolacije MRSA-e sa pasa i mačaka pada 14% dnevno od početka antimikrobne terapije u čovjeka (MORRIS i sur., 2012.).

Oba istraživanja su pokazala kako psi nisu predisponirani za kliconoštvo MRSA-e kroz duži vremenski period ako se nalaze u čistim higijenskim uvjetima. S druge strane psi mogu biti kliconoše MRSP-a i preko 12 mjeseci nakon rezolucije infekcije u domaćinstvu u kojemu se ne provodi specijalno čišćenje (BECK i sur., 2012.; WINDAHL i sur., 2012.; LAARHOVEN i sur., 2011.).

## 2.12. Kontrola infekcije

U veterinarskim bolnicama uvijek postoji rizik da ljudi i pacijenti budu izloženi MRS-u (MORRIS i sur., 2017.). *S. schleiferi* (COSGROVE i sur., 2005.; ROSENSTEIN i GOTZ, 2013.) i *S. aureus* (KLUYMANS i sur., 1998.; HERNANDEZ i sur., 2001.) su dobro poznati ljudski patogeni tako da postoji i potencijal za prijenos između vrsta. *S. pseudintermedius* se može kultivirati uzorkovanjem nosne sluznice vlasnika pasa (GUARDABASSI i sur., 2004.; HANSELMAN i sur., 2009.; FRANK i sur., 2009. VAN DUIJKEREN i sur., 2011.) i veterinara, iako se ne smatra ljudskim patogenom (MORRIS i sur., 2010.; VAN DUIJKEREN i sur., 2011.). Čini se da je kliconoštvo na nosnim sluznicama prolazno kod ljudi (FRANK i sur., 2009.). Svaki čovjek i životinja su rizik za uvođenje meticilin rezistentnih stafilokoka u objekte jer su često dio komenzalnog mikrobioma. Provođenje rutinske kontrole infekcije je temelj kontrole meticilinske rezistencije. To uključuje skup postupaka i programa koji su namijenjeni smanjenju rizika za izlaganje različitim patogenima (MORRIS i sur., 2017.).

Osobna zaštitna oprema (eng. personal protective equipment, PPE) je napravljena da zaštiti osobu koja ju nosi na način da sprječava kontaminaciju odjeće i kože ispod opreme te da sprječava izlaganje pacijenata kontaminiranim površinama tijela i odjeće (STULL i WEESE, 2015.). Idealna osobna zaštitna oprema je kuta koja se nosi preko osobne odjeće ili kirurškog odjela jer u cijelosti prekriva ruke te se lagano presvlači. Kute i kirurška odjela bi se trebali prati u bolnici kako bi se smanjila mikrobiološka kontaminacija i izlaganje mikroorganizama vlastitom domaćinstvu (NORDSTROM i sur., 2012.). Ponekad je potrebna upotreba pojačane osobne zaštitne opreme. U to spada upotreba odora ili vanjskih slojeva koji se upotrebljavaju posebno za svakog

pacijenta, rukavica, zaštite za oči i lice (LOPEZ-ALCALDE i sur., 2015.). Ne postoje posebne smjernice što se tiče osobne zaštitne opreme za rukovanje sa životinjama koje su inficirane meticilin rezistentnim stafilocokima. Međutim, razumno je korištenje nekog stupnja predostrožnosti kako bi se smanjila kontaminacija odjeće i kože. Tipično, to bi se sastojalo od korištenja odora ili kuta te rukavica. Maske se ponekad koriste u humanoj medicini kada se radi o rukovanju sa MRSA inficiranim pacijentima, prvenstveno kako bi se smanjio kontakt ruku sa nosom (kako bi se smanjio rizik za kolonizaciju). Isto bi se trebalo razmotriti i u veterinarskim bolnicama, pogotovo kod osoblja koje ima naviku dirati lice tijekom brige za pacijente. Međutim, maske se u praksi rijetko upotrebljavaju i rijetko su indicirane (MORRIS i sur., 2017.).

Higijena ruku je možda najjednostavnija i najjeftinija metoda kontrole infekcije, no i dalje se slabo koristi (ANDERSON i sur., 2014.). Uloga ruku u prijenosu MRS-a između pacijenata ili kao izvor infekcije za osoblje je nepoznata no najvjerojatnije značajna (MORRIS i sur., 2017.). Pravilno pranje i sušenje ruku (HUANG i sur., 2012.) kao i upotreba dezinficijensa za ruke na bazi alkohola (SROKA i sur., 2010.) može uspješno smanjiti stafilocoknu kontaminaciju kože i, pretpostavlja se, na taj način smanjiti rizik prijenosa MRS-a. Stvarna učinkovitost higijene ruku je nejasna čak i u humanoj medicini zato što je jako teško razlikovati ulogu ruku kao izvora, od ostalih izvora infekcije, no usprkos tome, higijena ruku i dalje ostaje glavna komponenta u gotovo svakom programu kontrole infekcije (MORRIS i sur., 2017.).

Svrha izolacije je ograničiti direktni i indirektni kontakt između pacijenata i okolice. Učinkovit je način smanjivanja prijenosa stafilocoka raznih patogena uključujući stafilocoka koji se prvenstveno prenose direktnim i indirektnim kontaktom. U humanoj medicini izolacija se koristi u slučaju MRSA inficiranih pacijenata. U veterinarskim bolnicama izolacija pacijenta se može odvijati u zajedničkim jedinicama upotrebljavajući dodatne mjere predostrožnosti ili posebnim izolacijskim jedinicama. Iako se i na jedan i drugi način može osigurati kontrola direktnog i indirektnog kontakta, smatra se da je fizičko i proceduralno odvajanje pacijenata u posebno namijenjenim izolacijskim jedinicama sigurnija (MORRIS i sur., 2017.).

U suvremenoj veterinarskoj praksi, higijena ruku, rutinsko čišćenje i protokoli dezinfekcije su temelji kontrole infekcije u bolnicama. MRS su osjetljivi na uobičajeno upotrebljavane dezinficijense. Protokoli trebaju biti takvi da smanje ili eliminiraju opterećenost okoline i opreme patogenima. Protokoli moraju biti jasno i često

iskomunicirani sa veterinarskim osobljem i moraju se pravilno izvoditi (MORRIS i sur., 2017.).

Prijenos MRS-a sa inficiranih ljubimaca na ljude u domaćinstvu ili zajednici je moguć, no podaci na kojima bi se temeljile smjernice nisu cjelovite. U nedostatku tih informacija, razumno je ograničiti kontakt dok ne započne liječenje te dok se ne vidi klinički odgovor. U domaćinstvu to bi uključivalo fizičku distancu rizičnih osoba i pojačane higijenske mjere za osobe u domaćinstvu i za okolinu (MORRIS i sur. 2017.).

### 3. Zaključak

Najčešće vrste stafilokoka pasa i mačaka su *S. pseudintermedius*, *S. aureus* i *S. schleiferi*. Kliničari se tijekom rada susreću za različitim stafilokoknim infekcijama, a velika većina su stafilokokne piodermije. Stafilokoki uz kožne infekcije mogu uzrokovati infekcije mokraćnog sustava, dišnog sustava, spolnog sustava i mnoge druge zbog čega je potrebna neprestana edukacija veterinarara. U zadnjih 15 godina primjećuje se trend prema multirezistenciji i opsežnoj rezistenciji stafilokoka što predstavlja probleme u liječenju. Iako postoje panosjetljivi sojevi, oni se rijetko susreću u kliničkoj praksi. Osnova liječenja stafilokoknih infekcija i sprječavanje stvaranja rezistentnih sojeva su odabir antibiotika prema nalazu antibiograma uz praćenje regionalnih smjernica uporabe antimikrobnih spojeva. Poznato je da životinje mogu biti kliconoše stafilokoka te tako predstavljaju rizik za prijemljive ljude i životinje te pridonose kontaminaciji okoliša. Iako se *S. pseudintermedius* ne smatra primarno ljudskim patogenom opisane su različite infekcije u ljudi što ukazuje na zoonotski potencijal bakterije. Razumne preporuke u slučaju potvrđenih MRS infekcija u pasa i mačaka su fizička distanca visokorizičnih osoba te pojačane higijenske mjere u domaćinstvu tijekom liječenja životinja.

## 4. Literatura

ABRAHAM, J. L., D. O. MORRIS, G. C. GRIFFETH, F. S. SHOFER, S. C. RANKIN (2007): Surveillance of healthy cats and cats with inflammatory skin disease for colonization of the skin by methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* ssp. *schleiferi*. *Vet. Dermatol.* 18, 252–259.

ALDEYAB, M. A., D. L. MONNET, J. M. LOPEZ-LOZANO, C. M. HUGHES, M. G. SCOTT, M. P. KEARNEY, F. A. MAGEE, J. C. McELNAY (2008): Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a time-series analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 62, 593–600.

ANDERSON, M. E. C., J. M. SARGEANT, J. S. WEESE (2014): Video observation of hand hygiene practices during routine companion animal appointments and the effect of a poster intervention on hand hygiene compliance. *BMC Vet. Res.* 10, 106.

ANDREWS, J. M. (2001): Determination of minimum inhibitory concentrations. *J. Antimicrob. Chemother.* 48, 5-16.

BAGCIGIL, F.A., A. MOODLEY, K.E. BAPTISTE, V. F. JENSEN, L. GUARDABASSI (2007): Occurrence, species distribution, antimicrobial resistance and clonality of methicillin and erythromycin-resistant staphylococci in the nasal cavity of domestic animals. *Vet. Microbiol.* 15, 307–315.

BALL, K.R., J. E. RUBIN, M. CHIRINO-TREJO, P. M. DOWLING (2008): Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of Veterinary Medicine Veterinary Teaching Hospital, 2002–2007. *Can. Vet. J.* 49, 985–990.

BANNOEHR, J., L. GUARDABASSI (2012): *Staphylococcus pseudintermedius* in the dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. *Vet. Dermatol.* 23, 253–e52.

BANOVIC, F., N. LEMO (2014): In vitro evaluation of the use of diluted sodium hypochlorite (bleach) against *Staphylococcus pseudintermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Malassezia pachydermatis*. *Vet. Dermatol.* 25, 233–234.

BANOVIC, F., T. OLIVRY, W. BAUMER, J. PAPS, J. STAHL, A. ROGERS, M. JACOB (2017): Diluted sodium hypochlorite (bleach) in dogs: antiseptic efficacy, local tolerability and in vitro effect on skin barrier function and inflammation. *Vet. Dermatol.* 29, 6.

BARAGUNDI, M. C., S. S. SOLABANNAVAR , S. K. GOKALE, S. B. SONTH (2012): Methicillin and multidrug resistant coagulase negative staphylococci nasal carriage in medical students. *J. Commun. Dis.* 44, 231–237.

BECERIO, A., M. TOMAS, G. BAU (2013): Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin. Microbiol. Rev.* 26, 185–230.

BECK, K.M., S. E. WAISGLASS, H. N. L. DICK, J. S. WEESE (2012): Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from skin and carriage sites of dogs after treatment of their methicillin-resistant or methicillin-sensitive staphylococcal pyoderma. *Vet. Dermatol.* 23, 369–375.

BECKER, K., C. HEILMANN, G. PETERS (2014): Coagulase-negative staphylococci. *Clin. Microbiol. rev.* 27, 870–926.

BECO, L., E. GUAGUÈRE, C. LORENTE MÉNDEZ, C. NOLI, T. NUTTALL, M. VROOM (2013 ): Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part 2-- antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Vet. Rec.* 172(6), 156-60.

BEEVER, L., R. BOND, P. A. GRAHAM, B. JACKSON, D. H. LLOYD, A. LOEFFLER (2015): Increasing antimicrobial resistance in clinical isolates of *Staphylococcus intermedius* group bacteria and emergence of MRSP in the UK. *Vet. Rec.* 176, 172.

BEMIS, D. A., R. D. JONES, L. E. HIATT, E. D. OFORI, B. W. ROHRBACH, L. A. FRANK, S. A. KANIA (2006): Comparison of tests to detect oxacillin resistance in *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus schleiferi*, and *Staphylococcus aureus* isolates from canine hosts. *J. Clin. Microbiol.* 44, 3,374–3,376.

BEMIS, D. A., R. D. JONES, R. VIDELA, S. A. KANIA (2012): Evaluation of cefoxitin disk diffusion breakpoint for detection of methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 24, 964–967.



BENSIGNOR, E., L. FABRIES, L. BAILLEUX (2016): A split- body, randomized, blinded study to evaluate the efficacy of a topical spray composed of essential oils and essential fatty acids from plant extracts with antimicrobial properties. *Vet. Dermatol.* 27, 464.

BERG, J. N., D. E. WENDELL, C. VOGELWEID, W. H. FALES (1984): Identification of the major coagulase positive *Staphylococcus* sp. of dogs as *Staphylococcus intermedius*. *Am. J. Vet. Res.* 45, 1,307–1,309.

BERGER-BACHI, B., S. ROHRER (2002): Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. *Arch. Microbiol.* 178, 165–171.

BORIO, S., S. COLOMBO, G. LA ROSA, M. DE LUCIA, P. DAMBORG, L. GUARDABASSI (2015): Effectiveness of a combined (4% chlorhexidine digluconate shampoo and solution) protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: a randomized, blinded, antibiotic-controlled study. *Vet. Dermatol.* 26, 339–344.

BOYEN, F., K. M. VERSTAPPEN, M. DE BOCK M, B. DUIM, J. S. WEESE, S. SCHWARZ, F. HAESEBROUCK, J. A. WAGENAAR (2012): In vitro antimicrobial activity of miconazole and polymyxin B against canine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates. *Vet. Dermatol.* 23, 381–385.

BRYAN, J., L. A. FRANK, B. W. ROHRBACH, L. J. BURGETTE, C. L. CAIN, D. A. BEMIS (2012): Treatment outcome of dogs with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* pyoderma. *Vet. Dermatol.* 23, 361-e65.

BUGDEN, D.L. (2013): Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from dogs with otitis externa in Australia. *Aust. Vet. J.*, 91, 43–46.

CAIN, C. L. (2013): Antimicrobial resistance in staphylococci in small animals. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 43, 19–40.

CAIN, C. L., D. O. MORRIS, K. O'SHEA, S. C. RANKIN (2011): Genotypic relatedness and phenotypic characterization of *Staphylococcus schleiferi* subspecies from canine clinical isolates. *Am. J. Vet. Res.* 72, 96–102.

CAIN, C. L., D. O. MORRIS, S. C. RANKIN (2011): Epidemiologic characterization of *Staphylococcus schleiferi* infections in dogs and identification of clinical risk factors for oxacillin resistance. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1, 573.

CASAGRANDE PROIETTI P., A. BIETTA, M. COLETTI, M. L. MARENZONI, A. V. SCORZA, F. PASSAMONTI (2012): Insertion sequence IS256 in canine pyoderma isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* associated with antibiotic resistance. *Vet. Microbiol.* 157, 376–382.

CHAMBERS, H. F. (1997): Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin. Microbiol. Rev.* 10, 781–791.

CHAN, W.Y., E. E. HICKEY, M. KHAZANDI, S. W. PAGE, D. J. TROTT, P. B. HILL (2018): In vitro antimicrobial activity of narasin against common clinical isolates associated with canine otitis externa. *Vet. Dermatol.* 29, 149-e57.

CHANCHAITHONG P., N. PRAPASARAKUL (2015): Occurrence and characterization of inducible clindamycin resistance in canine methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet. J.* 208, 99–101.

CHENG, A. G., M. MCADOW, H. K. KIM, T. BAE, D. M. MISSIAKAS, O. SCHNEEWIND (2010): Contribution of coagulases toward *Staphylococcus aureus* disease and protective immunity. *PLoS Pathog.* 6, e1001036.

CLARK, S. M., A. LOEFFLER, R. BOND (2015): Susceptibility in vitro of canine methicillin-resistant and -susceptible staphylococcal isolates to fusidic acid, chlorhexidine and miconazole: opportunities for topical therapy of canine superficial pyoderma. *J. Antimicrob. Chemother.* 70, 2,048–2,052.

CLARK, S., A. LOEFFLER, V. SCHMIDT, Y. M. CHANG, A. WILSON, D. TIMOFTE, R. BOND (2016): Interaction of chlorhexidine with trisEDTA or miconazole in vitro against canine methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from two UK regions. *Vet. Dermatol.* 27, 340.

CLSI (2020): Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals, 5th Edition <https://clsi.org/standards/products/veterinary-medicine/documents/vet01s/>

COOKSON B, PETERS B, WEBSTER, I. PHILLIPS, M. RAHMAN, W. NOBLE (1989): Staff carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* 27, 1,471–1,476.

COSGROVE, S. E., Y. QI, K. S. KAYE, S. HARBARTH, A. W. KARCHMER, Y. CARMELI (2005): The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 26, 166–174.

DAVIS, M. F., S. A. IVERSON, P. BARON, A. VASSE, E. K. SILBERGELD, E. LAUTENBACH, D. O. MORRIS (2012): The role of the household in transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other staphylococci. *Lancet. Infect. Dis.* 12, 703–716.

DEAR, J. D. (2014): Bacterial pneumonia in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* 44, 143–159.

DECRISTOPHORIS, P., A. FASOLA, C. BENAGLI, M. TONOLLA, O. PETRINI (2011): Identification of *Staphylococcus intermedius* Group by MALDI-TOF MS. *Syst. Appl. Microbiol.* 34, 45–51.

DEL GIUDICE, P., V. BLANC, F. DURUPT, M. Bes, J. P. MARTINEZ, E. COUNILLON, G. LINA, F. VANDENESCH, J. ETIENNE (2006): Emergence of two populations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with distinct epidemiological, clinical, and biological features, isolated from patients with community-acquired skin infections. *Br. J. Dermatol.* 154, 118–124.

DETWILER, A., P. BLOOM, A. PETERSEN, E. J. ROSSER Jr. (2013): Multi-drug and methicillin resistance of staphylococci from canine patients at a veterinary teaching hospital (2006-2011). *Vet. Q.* 33, 60–67.

DIEDEREN, B. M. W., J. A. KLUYTMANS (2006): The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Infect.* 52, 157–168.

DZIVA, F., C. WINT, T. AUGUSTE, C. HEERAMAN, C. DACON, P. YU, L. M. KOMA (2015): First identification of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains among coagulase-positive staphylococci isolated from dogs with otitis externa in Trinidad, West Indies. *Infect. Ecol. Epidemiol.* 5, 29170.

ENDER, M., N. MCCALLUM, R. ADHIKARI, B. BERGER-BÄCHI (2004): Fitness cost of SCCmec and methicillin resistance levels in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 48, 2,295–2,297.

EUCAST (2022): Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12. <http://eucast.org>

FADOK, V., K. IRWIN (2019): Sodium hypochlorite/salicylic acid shampoo for treatment of canine staphylococcal pyoderma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 55, 117.

FAIRES M. C., M. TRAVERSE, K. C. TATER, D. L. PEARL, J. S. WEESE (2010): Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* infections in dogs. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 69–75.

FAZAKERLEY, J., N. WILLIAMS, S. CARTER, N. MCEWAN, T. NUTTALL (2010): Heterogeneity of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from atopic and healthy dogs. *Vet. Dermatol.* 21, 578–585.

FEY, P. D., B. SAID-SALIM, M. E. RUPP, S. H. HINRICHS, D. J. BOXRUD, C. C. DAVIS, B. N. KREISWIRTH, P. M. SCHLIEVERT (2003): Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 47, 196–203.

FITZGERALD, J. R. (2009): The *Staphylococcus intermedius* group of bacterial pathogens: species re-classification, pathogenesis and the emergence of methicillin resistance. *Vet. Dermatol.* 20, 490–495.

FRANK, L. A., A. LOEFFLER, (2012.): Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: clinical challenge and treatment options. *Veterinary Dermatology* 23, 283–291.

FRANK, L. A., S. A. KANIA, E. M. KIRZEDER, L. C. EBERLEIN, D. A. BEMIS (2009): Risk of colonization or gene transfer to owners of dogs with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet. Dermatol.* 20, 496–501.

FRANK, L. A., S. A. KANIA, K. A. HNILICA, R. P. WILKES, D. A. BEMIS (2003): Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from dogs with pyoderma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222, 451–454.

FRIAES, A., C. RESINA, V. MANUEL, L. LITO, M. RAMIREZ, J. MELO-CRISTINO (2015): Epidemiological survey of the first case of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Europe. *Epidemiol. Infect.* 143, 745–748.

FROSINI, S., R. BOND, M. RANTALA, T. GRÖNTHAL, S. C. RANKIN, K. O'SHEA, D. TIMOFTE, V. SCHMIDT, J. LINDSAY, A. LOEFFLER (2019): Genetic resistance determinants to fusidic acid and chlorhexidine in variably susceptible staphylococci in dogs. *BMC Microbiol.* 19, 81.

GARCIA-VAZQUEZ, E., A. FERNANDEZ-RUFETE, A. HERNANDEZ-TORRES, M. CANTERAS, J. RUIZ, J. GÓMEZ (2013): When is coagulase-negative bacteraemia clinically significant? *Scand. J. Infect. Dis.* 45, 664–671.

GATORIA, I. S., N. S. SAINI, T. S. RAI, P. N. DWIVEDI (2006): Comparison of three techniques for the diagnosis of urinary tract infections in dogs with urolithiasis. *J. Small Anim. Pract.* 47, 727–732.

GRAHAM, P. L., S. X. LIN, E. L. LARSON (2006): A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann. Intern. Med.* 144, 318–325.

GREENE, C. E., (2012): *Infectious diseases of the dog and cat.* Elsevier. St. Louis. 34, 340-348.

GRIFFETH, G. C., D. O. MORRIS, J. L. ABRAHAM, F. S. SHOFER, S. C. RANKIN, (2008): Screening for skin carriage of methicillin-resistant coagulase positive *Staphylococci* and *Staphylococcus schleiferi* in dogs with healthy and inflamed skin. *Vet. Dermatol.* 19, 142–149.

GUARDABASSI, L., M. E. LOEBER, A. JACOBSON (2004): Transmission of multiple antimicrobial-resistant *Staphylococcus intermedius* between dogs affected by deep pyoderma and their owners. *Vet. Microbiol.* 98, 23–27.

GUGGENBERGER, C., L. WOLZ, J. A. MORRISSEY, J. HEESEMANN (2012): Two distinct coagulase-dependent barriers protect *S. aureus* from neutrophils in a three-dimensional in vitro infection model. *PLOS Pathog.* 8, e1002434.

HAGMAN, R. (2018): Pyometra in Small Animals. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* 48, 639–661.

HAJEK, V. (1976): *Staphylococcus intermedius*, a new species isolated from animals. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 26, 401–408.

HANSELMAN, B. A., S. A. KRUTH, J. ROUSSEAU, J. S. WEESE (2009): Coagulase positive staphylococcal colonization of humans and their household pets. *Can. Vet. J.* 50, 954–958.

HENG, Y. K., K. T. TAN, P. SEN, A. CHOW, Y. S. LEO, D. C. LYE, R. K. CHAN (2013): *Staphylococcus aureus* and topical fusidic acid use: results of a clinical audit on antimicrobial resistance. *Int. J. Dermatol.* 52, 876–881.

HENSEL, N., S. ZABEL, P. HENSEL (2016): Prior antibacterial drug exposure in dogs with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) pyoderma. *Vet. Dermatol.* 27, 72-e20.

HERNANDEZ, J. L., J. CALVO, R. SOTA, J. AGÜERO, J. D. GARCÍA-PALOMO, M. C. FARIÑAS (2001): Clinical and microbiological characteristics of 28 patients with *Staphylococcus schleiferi* infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 20, 153–158.

HESELBARTH, J., W. WITTE, C. CUNY, R. ROHDE, G. AMTSBERG (1994): Characterization of *Staphylococcus intermedius* from healthy dogs and cases of superficial pyoderma by DNA restriction endonuclease patterns. *Vet. Microbiol.* 41, 259–266.

HILLIER, A., D. H. LLOYD, J. S. WEESE, J. M. BLONDEAU, D. BOOTHE, E. BREITSCHWERDT, L. GUARDABASSI, M. G. PAPICH, S. RANKIN, J. D. TURNIDGE, J. E. SYKES (2014): Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Vet. Dermatol.* 25, 163–e43.

HNOT, M. L., L. K. COLE, G. LORCH, M. G. PAPICH, P. J. RAJALA-SCHULTZ, J. B. DANIELS (2015): Evaluation of canine-specific minocycline and doxycycline susceptibility breakpoints for methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs. *Vet. Dermatol.* 26, 334–338.

HOEKSTRA, K. A., R. J. L. PAULTON (2002): Clinical prevalence and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Staph. Intermedius* in dogs. *J. Appl. Microbiol.* 93, 406–413.

HOLM, B.R., U. PETERSSON, A. MÖRNER, K. BERGSTRÖM, A. FRANKLIN, C. GREKO (2002): Antimicrobial resistance in staphylococci from canine pyoderma: a prospective study of first-time and recurrent cases in Sweden. *Veterinary Record* 151, 600– 605.

HUANG, C., W. MA , S. STACK (2012): The hygienic efficacy of different hand-drying methods: a review of the evidence. *Mayo. Clin. Proc.* 87, 791–798.

HUBER D., I. C. ŠOŠTARIĆ-ZUCKERMANN, I. MIHOKOVIĆ BUHIN, J. HABUŠ, Z. ŠTRITOF, V. STEVANOVIĆ, Ž. GRABAREVIĆ Pyometra Associated With *Staphylococcus Pseudintermedius* in Two Bitches. *Top Companion Anim Med.* (2022): 49, 100650.

HUERTA, B., A. MALDONADO, P. J. GINEL, C. TARRADAS, L. GÓMEZ-GASCÓN, R. J. ASTORGA, I. LUQUE (2011): Risk factors associated with the antimicrobial resistance of *Staphylococci* in canine pyoderma. *Vet. Microbiol.* 150, 302–308.

HUTCHINS, R. G., S. L. VADEN, M. E. JACOB, T. L. HARRIS, K. D. BOWLES, M. W. WOOD, C. S. BAILEY (2014): Vaginal microbiota of spayed dogs with or without recurrent urinary tract infections. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 300304.

IGIMI, S., H. ATOBE, Y. TOHYA, INOUE A, TAKAHASHI E, KONISHI S. (1994): Characterization of the most frequently encountered *Staphylococcus* sp. in cats. *Vet. Microbiol.* 39, 255–260.

IVERSON, S. A., A. M. BRAZIL, J. M. FERGUSON, K. NELSON, E. LAUTENBACH, S. C. RANKIN, D. O. MORRIS, M. F. Davis (2015.): Anatomical patterns of colonization of pets with staphylococcal species in homes of people with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin or soft tissue infection (SSTI). *Vet. Microbiol.* 176, 202–208.

IYORI, K., K. FUTAGAWA-SAITO, J. HISATSUNE, M. YAMAMOTO, M. SEKIGUCHI, K. IDE, W. G. SON, T. OLIVRY, M. SUGAI, T. FUKUYASU, T. IWASAKI, K. NISHIFUJI (2011): *Staphylococcus pseudintermedius* exfoliative toxin EXI selectively digests canine desmoglein 1 and causes subcorneal clefts in canine epidermis. *Vet. Dermatol.* 22, 319–326.

JOHNSON, R. C., C. D. SCHLETT, K. CRAWFORD, J. B. LANIER, D. S. MERRELL, M. W. ELLIS (2015): Recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cutaneous

abscesses and selection of reduced chlorhexidine susceptibility during chlorhexidine use. *J. Clin. Microbiol.* 53, 3,677–3,682.

JONES, R. D., S. A. KANIA, B. W. ROHRBACH, L. A. FRANK, D. A. BEMIS (2007): Prevalence of oxacillin- and multidrug-resistant staphylococci in clinical samples from dogs: 1,772 samples (2001-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 230, 221–227.

KADLEC, K., S. SCHWARZ (2012): Antimicrobial resistance of *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet. Dermatol.* 23, 276-e55.

KALHORO, D. H., S. GAO, M. S. KALHORO (2017): *Staphylococcus pseudintermedius* isolation from canine, bacterial colonization and clinical picture in balb/c mouse model. *JAPS J. Anim. Plant Sci.* 27, 422–429.

KALHORO, D.H., S. GAO, X. XIE, S. LIANG, S. LUO, Y. ZHAO, Y. LIU (2016): Canine influenza virus coinfection with *Staphylococcus pseudintermedius* enhances bacterial colonization, virus load and clinical presentation in mice. *BMC Vet. Res.* 12, 87.

KANIA, S. A., N. L. WILLIAMSON, L. A. FRANK, R. P. WILKES, R. D. JONES, D. A. BEMIS (2004): Methicillin resistance of staphylococci isolated from the skin of dogs with pyoderma. *Am J Vet Res*; 65: 1,265–1,268.

KAWAKAMI, T., S. SHIBATA, N. MURAYAMA, M. NAGATA, K. NISHIFUJI, T. IWASAKI, T. FUKATA (2010): Antimicrobial susceptibility and methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* isolated from dogs with pyoderma in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 72, 1,615–1,619.

KERN, A., V. PERRETEN (2013): Clinical and molecular features of methicillin-resistant, coagulase-negative staphylococci of pets and horses. *J. Antimicrob. Chemother.* 68, 1,256–1,266.

KING, M. D., B. J. HUMPHREY, Y. F. WANG, E. V. KOURBATOVA, S. M. RAY, H. M. BLUMBERG (2006): Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann. Intern. Med.* 144, 309–317.

KIZERWETTER- SWIDA, M., D. CHROBAK- CHMIEL, M. RZEWUSKA (2019): High-level mupirocin resistance in methicillin- resistant staphylococci isolates from dogs and cats. *BMC Vet. Res.* 15, 238.



KLUYMANS, J., H. BERG, P. STEEGH, F. VANDENESCH, J. ETIENNE, A. van BELKUM (1998): Outbreak of *Staphylococcus schleiferi* woundinfections: strain characterization by randomly amplified polymorphic DNA analysis, PCR ribotyping conventional ribotyping, and pulsed-field gel electrophoresis. *J. Clin. Microbiol.* 36, 2,214–2,219.

KNIGHT, G. M., E. L. BUDD, L. WHITNEY, A. THORNLEY, H. AL-GHUSEIN, T. PLANCHE, J. A. LINDSAY (2012): Shift in dominant hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (HAMRSA) clones over time. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 2,514–2,522.

LAABEI, M., M. RECKER, J. K. RUDKIN, M. ALDELJAWI, Z. GULAY, T. J. SLOAN, P. WILLIAMS, J. L. ENDRES, K. W. BAYLES, P. D. FEY, V. K. YAJJALA, T. WIDHELM, E. HAWKINS, K. LEWIS, S. PARFETT, L. SCOWEN, S. J. PEACOCK, M. HOLDEN, D. WILSON, T. D. READ, J. VAN DEN ELSEN, N. K. PRIEST, E. J. FEIL, L. D. HURST, E. JOSEFSSON, R. C. MASSEY (2014): Predicting the virulence of MRSA from its genome sequence. *Genome. Res.* 24, 839–849.

LAARHOVEN, L.M., P. DE HEUS, J. VAN LUIJN, B. DUIM, J. A. WAGENAAR, E. VAN DUIJKEREN (2011): Longitudinal study on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in households. *PLOS ONE.* 6, e27788.

LAPPIN, M. R., J. BLONDEAU, D. BOOTHE, E. B. BREITSCHWERDT, L. GUARDABASSI, D. H. LLOYD, M. G. PAPICH, S. C. RANKIN, J. E. SYKES, J. TURNIDGE, J. S. WEESE (2017): Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 279–294.

LARSEN, R., L. BOYSEN, J. BERG, L. GUARDABASSI, P. DAMBORG (2015): Lincosamide resistance is less frequent in Denmark in *Staphylococcus pseudintermedius* from first-time canine superficial pyoderma compared with skin isolates from clinical samples with unknown clinical background. *Veterinary Dermatology* 26, 202–205.

LATRONICO, F., A. MOODLEY, M. D'ABRAMO, M. F. GRECO, M. CORRENTE, L. GUARDABASSI (2009): Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus*

pseudintermedius in a litter of puppies: Evidence of vertical perinatal and horizontal transmission. In Proceedings of the ASM Conference on Methicillin-Resistant Staphylococci in Animals, London, Volume 76.

LEE, C. R., J. H. LEE, K. S. PARK, B. C. JEONG, S. H. LEE (2015): Quantitative proteomic view associated with resistance to clinically important antibiotics in Gram-positive bacteria: a systematic review. *Front. Microbiol.* 6, 6.

LEE, J. H., J. M. JEONG, Y. H. PARK, S. S. CHOI, Y. H. KIM, J. S. CHAE, J. S. MOON, H. PARK, S. KIM, S. K. EO (2004): Evaluation of the methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Screen latex agglutination test for detection of MRSA of animal origin. *J. Clin. Microbiol.* 42, 2,780–2,782.

LEFEBVRE, S. L., R. J. REID-SMITH, D. WALTNER-TOEWS, J. S. WEESE (2009): Incidence of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, and other health-care associated pathogens by dogs that participate in animal-assisted interventions. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 234, 1,404–1,417.

LEWIS, J. II, J. H. JORGENSEN (2005): Inducible clindamycin resistance in staphylococci: Should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin. Infect. Dis.* 40, 280–285.

LILENBAUM, W., A. L. ESTEVES, G. N. SOUZA (1999): Prevalence and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from saliva of clinically normal cats. *Lett. Appl. Microbiol.* 28, 448–452.

LILENBAUM, W., E. L. C. NUNES, M. A. I. AZEREDO (1998): Prevalence and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from the skin surface of clinically normal cats. *Lett. Appl. Microbiol.* 27, 224–228.

LIM, Y. J., J. E. HYUN, C. Y. HWANG (2020): Identification of fusidic acid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* from dogs in Korea. *Vet Dermatol.* 31(4), 267-e62.

LIN, Y., E. BARKER, J. KISLOW, P. KALDHONE, M. E. STEMPER, M. PANTRANGI, F. M. MOORE, M. HALL, T. R. FRITSCHKE, T. NOVICKI, S. L. FOLEY, S. K. SHUKLA (2011): Evidence of multiple virulence subtypes in nosocomial and community-associated MRSA genotypes in companion animals from the upper midwestern and northeastern United States. *Clin. Med. Res.* 9, 7–16.

LINDSAY, J. A., C. E. MOORE, N.P. DAY, S. J. PEACOCK, A. A. WITNEY, R. A. STABLER, S. E. HUSAIN, P. D. BUTCHER, J. HINDS (2006): Microarrays reveal that each of the ten dominant lineages of *Staphylococcus aureus* has a unique combination of surface-associated and regulatory genes. *J. Bacteriol.* 188, 669–676.

LING, G. V., C. R. NORRIS, C. E. FRANTI, P. H. EISELE, D. L. JOHNSON, A. L. RUBY, S. S. JANG (2001): Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969–1995). *J. Vet. Intern. Med.* 15, 341–347.

LIU, Q., H. ZHAO, L. HAN, W. SHU, Q. WU, Y. NI (2015): Frequency of biocide-resistant genes and susceptibility to chlorhexidine in high-level mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MuHMRSA). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 82, 278–283.

LIU, Y. C., W. K. HUANG, D. L. CHENG (1997): Antibacterial activity of cefpodoxime in vitro. *Chemotherapy.* 43, 21–26

LLOYD, D. H. (2012): Alternatives to conventional antimicrobial drugs: a review of future prospects. *Vet. Dermatol.* 23, 299–304.

LOCKE, J. B., D. E. ZUILL, C. R. SCHARN, J. DEANE, D. F. SAHM, G. A. DENYS, R. V. GOERING, K. J. SHAW (2014): Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strain 1128105, the first known clinical isolate possessing the *cfr* multidrug resistance gene. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 58, 6,592–6,598.

LOEFFLER, A., D. H. LLOYD (2018): What has changed in canine pyoderma? A narrative review. *Vet. J.* 235, 73–82.

LOEFFLER, A., D. U. PFEIFFER, J. A. LINDSAY, R. SOARES-MAGALHAES, D. H. LLOYD (2010): Lack of transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) between apparently healthy dogs in a rescue kennel. *Vet. Microbiol.* 141, 178–181.

LOEFFLER, A., M. A. COBB, R. BOND (2011): Comparison of a chlorhexidine and a benzoyl peroxide shampoo as sole treatment in canine superficial pyoderma. *Vet. Rec.* 169, e249.

LOEFFLER, A., M. LINEK, A. MOODLEY, L. GUARDABASSI, J. M. SUNG, M. WINKLER, R. WEISS, D. H. LLOYD (2007): First report of multiresistant, mecA-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. *Vet. Dermatol.* 18, 412–421.

LOEFFLER, A., S. J. BAINES, M. S. TOLEMAN, D. FELMINGHAM, S. K. MILSOM, E. A. EDWARDS, D. H. LLOYD (2008): In vitro activity of fusidic acid and mupirocin against coagulase-positive staphylococci from pets. *J. Antimicrob. Chemother.* 62, 1,301–1,304.

LOGAS, D (2022): *Diagnostics and Therapy in Veterinary Dermatology*. Wiley-Blackwell. Hoboken. 5, 39-49.

LOPEZ-ALCALDE, J., M. MATEOS-MAZON, M. GUEVARA, L. O. CONTERNO, I. SOLÀ, S. CABIR NUNES, X. BONFILL COSP (2015): Gloves, gowns and masks for reducing the transmission of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the hospital setting. *Cochrane Database Syst. Rev.* 7, CD007087

LYNCH S. A., K. J. HELBIG (2021): The Complex Diseases of *Staphylococcus pseudintermedius* in Canines: Where to Next? *Vet Sci.* 8, 11.

LYSKOVA, P., M. VYDRZALOVA, J. MAZUROVA (2007): Identification and antimicrobial susceptibility of bacteria and yeasts isolated from healthy dogs and dogs with otitis externa. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 54, 559–563.

MAALAND, M. G., M. G. PAPICH, J. TURNRIDGE, L. GUARDABASSI (2013): Pharmacodynamics of doxycycline and tetracycline against *Staphylococcus pseudintermedius*: proposal of canine-specific breakpoints for doxycycline. *J. Clin. Microbiol.* 51, 3,547–3,554.

MAALAND, M., S. MO, S. SCHWARZ, L. GUARDABASSI (2015): In vitro assessment of chloramphenicol and florfenicol as second-line antimicrobial agents in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 38, 443.

MAGIORAKOS, A .P., A. SRINIVASAN, R. B. CAREY, Y. CARMELI, M. E. FALAGAS, C. G. GISKE, S. HARBARTH, J. F. HINDLER, G. KAHLMETER, B. OLSSON-LILJEQUIST, D. L. PATERSON, L. B. RICE, J. STELLING, M. J. STRUELENS, A. VATOPOULOS, J. T. WEBER, D. L. MONNET (2012): Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for

interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 18, 268–281.

MALUPING, R. P., N. C. PAUL, A. MOODLEY (2014): Antimicrobial susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from veterinary clinical cases in the UK. *Br. J. Biomed. Sci.* 71, 55–57.

MANIAN, F. A. (2003): Asymptomatic nasal carriage of mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts. *Clin. Infect. Dis.* 36, e26–e28.

MARKEY, B. K., F. C. LEONARD, M. ARCHAMBAULT, A. CULLINANE, D. MAGUIRE (2013): *Clinical Veterinary Microbiology*. Elsevier. Edinburgh. London. New York. Oxford. Philadelphia. St Louis. Sydney. Toronto. 7, 105-119.

MARQUES, C., A. BELAS, A. FRANCO, C. ABOIM, L. T. GAMA, C. POMBA (2018): Increase in antimicrobial resistance and emergence of major international high-risk clonal lineages in dogs and cats with urinary tract infection: 16 year retrospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 377–384.

MARQUES, C., L. T. GAMA, A. BELAS, K. BERGSTRÖM, S. BEURLET, A. BRIEND-MARCHAL, E. M. BROENS, M. COSTA, D. CRIEL, P. DAMBORG, M. A. van DIJK, A. M. van DONGEN, R. DORSCH, C. M. ESPADA, B. GERBER, M. KRITSEPI-KONSTANTINOOU, I. LONCARIC, D. MION, D. MISIC, R. MOVILLA, G. OVERESCH, V. PERRETEEN, X. ROURA, J. STEENBERGEN, D. TIMOFTE, G. WOLF, R. G. ZANONI, S. SCHMITT, L. GUARDABASSI, C. POMBA (2016): European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections. *BMC Vet. Res.* 12, 213.

MAY, E. R., K. A. HNILICA, L. A. FRANK, R. D. JONES, D. A. BEMIS (2005): Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from healthy dogs and dogs with otitis, pyoderma, or both. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 227, 928–931.

MCCARTHY, A. J., J. A. LINDSAY, A. LOEFFLER (2012): Are all methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) equal in all hosts? Epidemiological and genetic comparison between animal and human MRSA. *Vet. Dermatol.* 23, 267–275.

MELONI, T., P. A. MARTINO, V. GRIECO, M. C. PISU, B. BANCO, A. ROTA, M. C. VERONESI (2014): A survey on bacterial involvement in neonatal mortality in dogs. *Vet. Ital.* 50, 293–299.

MILANI, C., M. CORRÒ, M. DRIGO, A. ROTA (2012): Antimicrobial resistance in bacteria from breeding dogs housed in kennels with differing neonatal mortality and use of antibiotics. *Theriogenology* 78, 1321–1328.

MISIC, A. M., M. F. DAVIS, A. S. TYLDSLEY, B. P. HODKINSON, P. TOLOMEO, B. HU, I. NACHAMKIN, E. LAUTENBACH, D. O. MORRIS, E. A. GRICE (2015): The shared microbiota of humans and companion animals as evaluated from *Staphylococcus* carriage sites. *Microbiome* 3: e2.

MORRIS D. O., A. LOEFFLER, M. F. DAVIS, L. GUARDABASSI, J. S. WEESE (2017): Recommendations for approaches to methicillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures.: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Vet Dermatol.* 28(3), 304-e69.

MORRIS, D. O., E. A. MAULDIN, K. O'SHEA, F. S. SHOFER, S. C. RANKIN (2006): Clinical, microbiological, and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections of cats. *Am. J. Vet. Res.* 67, 1,421–1,425.

MORRIS, D. O., E. LAUTENBACH, T. ZAOUTIS, K. LECKERMAN, P.H. EDELSTEIN, S. C. RANKIN (2012): Potential for pet animal to harbor methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) when residing with human MRSA patients. *Zoonoses Pub. Health.* 59, 286–293.

MORRIS, D. O., K. A. ROOK, F. S. SHOFER, S. C. RANKIN (2006): Screening of *Staphylococcus aureus*, *S. intermedius*, and *S. schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003-2004). *Vet. Dermatol.* 17, 332–337.

MORRIS, D. O., R. C. BOSTON, K. O'SHEA, S. C. RANKIN (2010): Prevalence of methicillin-resistant staphylococcal carriage by veterinary dermatology practice staff and their respective pets. *Vet. Dermatol.* 21, 400–407.

MORRISSEY, I., H. MOYAERT, A. DE JONG, F. EI GARCH, U. KLEIN, C. LUDWIG, J. THIRY, M. YOUALA (2016): Antimicrobial susceptibility monitoring of bacterial

pathogens isolated from respiratory tract infections in dogs and cats across Europe: ComPath results. *Vet. Microbiol.* 191, 44–51.

MOYAERT, H., A. DE JONG, S. SIMJEE, M. ROSE, M. YOUALA, F. EI GARCH, T. VILA, U. KLEIN, M. RZEWUSKA, I. MORRISSEY (2019): Survey of antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from dogs and cats with respiratory tract infections in Europe: ComPath results. *J. Appl. Microbiol.* 127, 29–46.

MUELLER, R. S., K. BERGVALL, E. BENSIGNOR, R. BOND (2012): A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. *Vet. Dermatol.* 23, 330–341.

MURAYAMA, N., M. NAGATA, Y. TERADA, M. OKUAKI, N. TAKEMURA, H. NAKAMINAMI, N. NOGUCHI (2013): In vitro antiseptic susceptibilities for *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from canine superficial pyoderma in Japan. *Vet Dermatol.* 24, 126–129.

MURAYAMA, N., M. NAGATA, Y. TERADA, S. SHIBATA, T. FUKATA (2010): Efficacy of a surgical scrub including 2% chlorhexidine acetate for canine superficial pyoderma. *Vet. Dermatol.* 21, 586–592.

MURUGAIYAN, J., B. WALTHER, I. STAMM, Y. ABOU-ELNAGA, S. BRUEGGEMANN-SCHWARZE, S. VINCZE, L. H. WIELER, A. LÜBKE-BECKER, T. SEMMLER, U. ROESLER (2014): Species differentiation within the *Staphylococcus intermedius* group using a refined MALDI-TOF MS database. *Clin. Microbiol. Infect.* 20, 1,007–1,015.

NAZARALI, A., A. SINGH, N. M. MOENS, M. GATINEAU, C. SEREDA, D. FOWLER, S. E. KIM, A. KISIEL, D. REYNOLDS, B. R. RINGWOOD, C. W. BRUCE, T. W. GIBSON, J. ROUSSEAU, J. S. WEESE (2015): Association between methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* carriage and the development of surgical site infections following tibial plateau leveling osteotomy in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 247, 909–916.

NGO, J., B. TAMINIAU, P. A. FALL, G. DAUBE, J. FONTAINE (2018): Ear canal microbiota—A comparison between healthy dogs and atopic dogs without clinical signs of otitis externa. *Vet. Dermatol.* 29, 425-e140.

NIELSEN, K. L., T. M. PEDERSEN, K. I. UDEKWU, A. PETERSEN, R. L. SKOV, L.H. HANSEN, D. HUGHES, N. FRIMODT-MØLLER (2012): Fitness cost: a bacteriological

explanation for the demise of the first international methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 1,325–1,332.

NORDSTROM, J. M., K. A. REYNOLDS, C. P. GERBA (2012): Comparison of bacteria on new, disposable, laundered, and unlaundered hospital scrubs. *Am. J. Infect. Control.* 40, 539–543.

NOTO, M. J., P. M. FOX, G. L. (2008): Spontaneous deletion of the methicillin resistance determinant, *mecA*, partially compensates for the fitness cost associated with high-level vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 52, 1,221–1,229.

NOUWEN, J. L., A. OTT, M. F. KLUYTMANS-VANDENBERGH, H. A. BOELEN, A. HOFMAN, A. VAN BELKUM, H. A. VERBRUGH (2004): The *Staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a “culture rule”. *Clin. Infect. Dis.* 15, 806–811.

OTTO, M. (2010.): *Staphylococcus* colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Expert. Rev. Dermatol.* 5, 183–195.

PAPICH, M.G. (2012): Selection of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: time to revisit some old drugs? *Veterinary Dermatology* 23, 352–360.

PARISER, M., S. GARD, L. GRAM, L. SCHMEITZEL (2013): An in vitro study to determine the minimal bactericidal concentration of sodium hypochlorite (bleach) required to inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains isolated from canine skin. *Vet. Dermatol.* 24, 632–634.

PATEL A.,D. H. LLOYD, A. I. LAMPORT (1999): Antimicrobial resistance of feline staphylococci in south-eastern England. *Vet. Dermatol.* 10, 257–261.

PATERSON, S. (2016): Discovering the causes of otitis externa. *Practice*, 38, 7–11.

PAUL, N. C., P. DAMBORG, L. GUARDABASSI (2014): Dam-to-offspring transmission and persistence of *Staphylococcus pseudintermedius* clones within dog families. *Vet. Dermatol.* 25, 3–e2.



PAUL, N. C., S. C. BARGMAN, A. MOODLEY, S. S. NIELSEN, L. GUARDABASSI (2012.): *Staphylococcus pseudintermedius* colonization patterns and strain diversity in healthy dogs: a cross-sectional and longitudinal study. *Vet. Microbiol.* 160, 420–427.

PENNA, B., R. VARGES, R. MARTINS, G. MARTINS, W. LILENBAUM (2010): In vitro antimicrobial resistance of *Staphylococci* isolated from canine urinary tract infection. *Can. Vet. J.* 51, 738–742.

PERRETEN, V., K. KADLEC, S. SCHWARZ, U. GRÖNLUND ANDERSSON, M. FINN, C. GREKO, A. MOODLEY, S. A. KANIA, L. A. FRANK, D. A. BEMIS, A. FRANCO, M. IURESCIA, A. BATTISTI, B. DUIM, J. A. WAGENAAR, E. VAN DUIJKEREN, J. S. WEESE, J. R. FITZGERALD, A. ROSSANO, L. GUARDABASSI (2010): Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicenter study. *J. Antimicrob. Chemother.* 65, 1,145–1,154.

PERRY, L.R., B. MACLENNAN, R. KORVEN, T. A. RAWLINGS (2017): Epidemiological study of dogs with otitis externa in Cape Breton, Nova Scotia. *Can. Vet. J.* 58, 168–174.

PETROV, V., G. ZHELEV, P. MARUTSOV, K. KOEV, S. GEORGIEVA, I. TONEVA, V. URUMOVA (2019): Microbiological and antibacterial resistance profile in canine otitis externa—A comparative analysis. *Bulg. J. Vet. Med.* 22, 447–456.

PIETTE A., G. VERSCHRAEGEN (2009): Role of coagulase-negative staphylococci in human disease. *Vet. Microbiol.* 134, 45–54.

PINCHBECK, L. R., L. K. COLE, A. HILLIER, J. J. KOWALSKI, P. J. RAJALA-SCHULTZ, T. L. BANNERMAN, S. YORK (2006): Genotypic relatedness of staphylococcal strains isolated from pustules and carriage sites in dogs with superficial bacterial folliculitis. *Am. J. Vet. Res.* 67, 1,337–1,346.

PIRES DOS SANTOS, T., P. DAMBORG, A. MOODLEY, L. GUARDABASSI (2016): Systematic Review on Global Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: Inference of Population Structure from Multilocus Sequence Typing Data. *Front. Microbiol.* 7, 1599.

POOVELIKUNNEL, T., G. GETHIN, H. HUMPHREYS (2015): Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA. *J. Antimicrob. Chemother.* 70, 2,681–2,692.

PROULX, A., D. Z. HUME, K. J. DROBATZ, E. L. REINEKE (2014): In vitro bacterial isolate susceptibility to empirically selected antimicrobials in 111 dogs with bacterial pneumonia. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 24, 194–200.

QEKWANA, D. N., V. NAIDOO, J. W. OGUTTU, A. ODOI (2020): Occurrence and Predictors of Bacterial Respiratory Tract Infections and Antimicrobial Resistance Among Isolates From Dogs Presented With Lower Respiratory Tract Infections at a Referral Veterinary Hospital in South Africa. *Front. Vet. Sci.* 7, 304.

RHEINWALD, M., K. HARTMANN, M. HÄHNER, G. WOLF, R. K. STRAUBINGER, B. SCHULZ (2015): Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from 502 dogs with respiratory signs. *Vet. Rec.* 2015, 176, 357.

ROBAJ, A., I. SYLEJMANI, A. HAMIDI (2018): Occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial agents of canine pyometra. *Indian J. Anim. Res.* 52, 394–400.

ROBERTS, M., J. WHITE, A. LAM (2019): Prevalence of bacteria and changes in trends in antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from positive canine urinary samples from an Australian referral hospital over a 5-year period (2013–2017). *Vet. Rec.* 6, e000345.

ROGERS, K. L., P. D. FEY, M. E. RUPP (2009): Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 23, 73–98.

ROS, L., B. S. HOLST, R. A. HAGMAN (2014): retrospective study of bitches with pyometra, medically treated with aglepristone. *Theriogenology* 82, 1281–1286.

ROSENSTEIN, R., F. GOTZ (2013): What distinguishes highly pathogenic staphylococci from medium- and non-pathogenic? *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 358, 33–89.

ROTA, A., C. MILANI, I. DRIGO, M. DRIGO, M. CORRÒ (2011): Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* from breeding dogs. *Theriogenology* 75, 115–121.

ROTA, A., M. CORRÒ, I. DRIGO, A. BORTOLAMI, S. BÖRJESSON (2015): Isolation of coagulase-positive *Staphylococci* from bitches' colostrum and milk and genetic

typing of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains. *BMC Vet. Res.* 11, 160.

RUBIN, J. E., M. C. GAUNT (2011): Urinary tract infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a dog. *Can. Vet. J.* 52, 162.

RUSCHER, C., A. LÜBKE-BECKER, C. G. WLEKLINSKI, A. SOBA, L. H. WIELER, B. WALTHER (2009): Prevalence of Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae. *Vet. Microbiol.* 136, 197–201.

SAIJONMAA-KOULUMIES, L. E., D. H. LLOYD (1996): Colonization of the canine skin with bacteria. *Vet. Dermatol.* 7, 153–162.

SAIJONMAA-KOULUMIES, L. E., D. H. LLOYD (2002): Colonization of neonatal puppies by *Staphylococcus intermedius*. *Vet. Dermatol.* 13, 123–130.

SAIJONMAA-KOULUMIES, L. E., V. MYLLYS, D. H. LLOYD (2003): Diversity and stability of the *Staphylococcus intermedius* flora in three bitches and their puppies. *Epidemiol. Infect.* 131, 931–937.

SAIJONMAA-KOULUMIES, L., E. PARSONS, D. H. LLOYD (1998): Elimination of *Staphylococcus intermedius* in healthy dogs by topical treatment with fusidic acid. *J. Small. Anim. Pract.* 39, 341–347.

SARIDOMICHELAKIS, M.N., R. FARMAKI, L. S. LEONTIDES, A. F. KOUTINAS (2007): Aetiology of canine otitis externa: A retrospective study of 100 cases. *Vet. Dermatol.* 18, 341–347.

SASAKI T, TSUBAKISHITA S, TANAKA Y, A. SAKUSABE, M. OHTSUKA, S. HIROTAKI, T. KAWAKAMI, T. FUKATA, K. HIRAMATSU (2010): Multiplex-PCR method for species identification of coagulase-positive staphylococci. *J. Clin. Microbiol.* 48, 765–769.

SCHISLER, J. R., A. HILLIER, J. B. DANIELS, L. K. COLE, W. A. GEBREYES (2009): Evaluation of Clinical Laboratory Standards Institute interpretive criteria for methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 21, 684–688.

SCOTT, G. M., R. THOMSON, J. MALONE-LEE, G. L. RIDGWAY (1988): Cross-infection between animals and man: possible feline transmission of *Staphylococcus aureus* infection in humans? *J. Hosp. Infect.* 12, 29–34.

SHIMIZU, A., H. A. BERKHOFF, W. E. KLOOS, C. G. GEORGE, D. N. BALLARD, (1996): Genomic DNA fingerprinting, using pulsed-field gel electrophoresis, of *Staphylococcus intermedius* isolated from dogs. *Am. J. Vet. Res.* 57, 1458–1462.

SILVA MB, FERREIRA FA, GARCIA LN, M. C. SILVA-CARVALHO, L. A. BOTELHO, A. M. FIGUEIREDO, O. VIEIRA-DA-MOTTA (2015): An evaluation of matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry for the identification of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from canine infections. *J Vet Diagn Invest*; 27: 231–235.

SIM, J.X.F., M. KHAZANDI, W. Y. CHAN, D. J. TROTT, P. DEO (2019): Antimicrobial activity of thyme oil, oregano oil, thymol and carvacrol against sensitive and resistant microbial isolates from dogs with otitis externa. *Vet. Dermatol.* 30, 524-e159.

SIMOU, C. P. B. HILL, P. J. FORSYTHE, K. L. THODAY (2005): Species specificity in the adherence of staphylococci to canine and human corneocytes: a preliminary study. *Vet. Dermatol.* 16, 156–161.

SMITH, S. M., R. H. ENG, F. T. PADBERG (1996): Survival of nosocomial pathogenic bacteria at ambient temperature. *J. Med.* 27, 293–302.

SOARES MAGALHÃES, R. J., A. LOEFFLER, J. LINDSAY, M. RICH, L. ROBERTS, H. SMITH, D. H. LLOYD, D. U. PFEIFFER (2010): Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in dogs and cats: a case-control study. *Vet. Res.* 41(5), 55.

SOEDARMANTO, I., T. KANBAR, H. ÜLBEGI-MOHYLA, M. HIJAZIN, J. ALBER, C. LÄMMLER, Ö. AKINEDEN, R. WEISS, A. MORITZ, M. ZSCHÖCK (2011): Genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) isolated from a dog and the dog owner. *Res. Vet. Sci.* 91, e25–e27.

SROKA, S., P. GASTMEIER, E. MEYER (2010): Impact of alcohol hand-rub use on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis of the literature. *J. Hosp. Infect.* 74, 204–211.

STROMMINGER, B., M. D. BARTELS, K. K. LAYER, S. M. ROHDE, K. BOYE, H. WESTH, W. WITTE, H. DE LENCASTRE, U. NÜBEL (2014): Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* towards increasing resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, 616–622.

STULL, J., J. S. WEESE (2015): Infection control in veterinary small animal practice. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 45, xi–xii.

TOMLIN, J., M. J. PEAD, D. H. LLOYD, S. HOWELL, F. HARTMANN, H. A. JACKSON, P. MUIR (1999): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in 11 dogs. *Vet. Rec.* 144, 60–64.

VALENTINE, B. K., W. DEW, A. YU, J. S. WEESE (2012): In vitro evaluation of topical biocide and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus pseudintermedius* from dogs. *Vet. Dermatol.* 23, 493–495.

VAN DUIJKEREN, E., M. KAMPHUIS, I. C. VAN DER MIJE, L. M. LAARHOVEN, B. DUIM, J. A. WAGENAAR, D. J. HOUWERS (2011): Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* between infected dogs and cats and contact pets, humans and the environment in households and veterinary clinics. *Vet. Microbiol.* 150, 338–343.

VASIU, I., R. DABROWSKI, R., S. MARTINEZ-SUBIELA, J. J. CERON, A. WDOWIAK, R. A. POP, F. G. BRUDASCA, J. PASTOR, A. TVARIJONAVICIUTE (2017): Milk C-reactive protein in canine mastitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 186, 4144.

VERVERIDIS, H. N., V. S. MAVROGIANNI, I. A. FRAGKOU, D. C. ORFANOU, D. A. GOUGOULIS, A. TZIVARA, P.G. GOULETSOU, L. ATHANASIOU, C. M. BOSCO, C.M., G. C. FTHENAKIS (2007): Experimental *Staphylococcal* mastitis in bitches: Clinical, bacteriological, cytological, haematological and pathological features. *Vet. Microbiol.* 124, 95–106.

VIENTÓS-PLOTTS, A. I., A. C. ERICSSON, H. RINDT, C. R. REINERO (2019): Respiratory Dysbiosis in Canine Bacterial Pneumonia: Standard Culture vs. Microbiome Sequencing. *Front. Vet. Sci.* 6, 354.

WAGENVOORT, J. H., W. SLUIJSMANS, R. J. PENDERS (2000): Better environmental survival of outbreak vs. sporadic MRSA isolates. *J. Hosp. Infect.* 45, 231–234.

WAKI, M. F., M. M. KOGIKA, V. A. B. F. WIRTHL, M. K. OYAFUSO, C. S. PROSSER, P. R. MONTEIRO, B. P. COELHO, D. M. N. SIMÕES, K. K. KANAYAMA (2009): Association of urinary tract infection with urolithiasis in dogs. *Clin. Vet.* 14, 130–131.

WALKER, M., A. SINGH, T. GIBSON, J. ROUSSEAU, J. S. WEESE (2020): Presence of Qac genes in clinical isolates of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* and their impact on chlorhexidine digluconate susceptibility. *Vet. Surg.* 49, 971.

WANG, Y., J. YANG, C. M. LOGUE, K. LIU, X. CAO, W. ZHANG, J. SHEN, C. WU (2012): Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from canine pyoderma in North China. *J. Appl. Microbiol.* 112, 623–630.

WEESE, J. S., H. DICK, B. M. WILLEY, A. MCGEER, B. N. KREISWIRTH, B. INNIS, D. E. LOW (2006): Suspected transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household. *Vet. Microbiol.* 115, 148–155.

WERCKENTHIN, C., M. CARDOSO, J. L. MARTEL, S. SCHWARZ (2011): Antimicrobial resistance in staphylococci from animals with particular reference to bovine *S. aureus*, porcine *S. hyicus*, and canine *S. intermedius*. *Vet. Res.* 32, 341–362.

WERTHEIM H. F., M. C. VOS, A. OTT, A. VAN BELKUM, A. VOSS, J. A. KLUYTMANS, P. H. VAN KEULEN, C. M. VANDENBROUCKE-GRAULS, M. H. MEESTER, H. A. VERBRUGH (2004): Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet.* 364, 703–705.

WHO (2019): Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>

WINDAHL U, E. REIMEGÅRD, B. S. HOLST, A. Egenvall, L. Fernström, M. Fredriksson, G. Trowald-Wigh, U. G. Andersson (2012): Carriage of methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in dogs—a longitudinal study. *BMC Vet. Res.* 8, e34.

WINDAHL, U., B. S. HOLST, A. NYMAN, U. GRÖNLUND, B. BENGTSSON (2014): Characterisation of bacterial growth and antimicrobial susceptibility patterns in canine urinary tract infections. *BMC Vet. Res.* 10, 217.

- WINDAHL, U., J. GREN, B. S. HOLST, S. BÖRJESSON (2016): Colonization with methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in multi-dog households: A longitudinal study using whole genome sequencing. *Vet. Microbiol.* 189, 8–14.
- WU, M. T., C. A. BURNHAM, L. F. WESTBLADE, J. DIEN BARD, S. D. LAWHON, M. A. WALLACE, T. STANLEY, E. BURD, J. HINDLER, R. M. HUMPHRIES (2016): Evaluation of oxacillin and cefoxitin disk and MIC breakpoints for prediction of methicillin resistance in human and veterinary isolates of *Staphylococcus intermedius* group. *J. Clin. Microbiol.* 54, 535–542.
- YOO, J. H., J. W. YOON, S. Y. LEE, H. M. PARK (2010): High prevalence of Fluoroquinolone and Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from canine pyoderma and otitis externa in veterinary teaching hospital. *J. Microbiol. Biotechnol.* 20, 798–802.
- YOUN, J. H., H. C. KOO, K. J. AHN, S. K. LIM, Y. H. PARK (2011): Determination of staphylococcal exotoxins, SCCmec types, and genetic relatedness of *Staphylococcus intermedius* group isolates from veterinary staff, companion animals, and hospital environments in Korea. *J. Vet. Sci.* 12, 221–226.
- YU, F., Y. LIU, C. LU, J. LV, X. QI, Y. DING, D. LI, X. HUANG, L. HU, L. WANG (2015): Dissemination of fusidic acid resistance among *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *BMC Microbiol.* 15, e210.
- ZAKOŠEK PIPAN, M., L. KAJDIČ, A. KALIN, T. PLAVEC, I. ZDOVC (2020): Do newborn puppies have their own microbiota at birth? Influence of type of birth on newborn puppy microbiota. *Theriogenology* 152, 18–28.
- ZIEBUHR, W., S. HENNIG, M. ECKART, H. KRÄNZLER, C. BATZILLA, S. KOZITSKAYA (2006): Nosocomial infections by *Staphylococcus epidermidis*: How a commensal bacterium turns into a pathogen. *Int. J. Antimicrob. Agents* 28 (suppl1), s14–s20.
- ZUR, G., B. GUREVICH, D. ELAD (2016): Prior antimicrobial use as a risk factor for resistance in selected *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from the skin and ears of dogs. *Vet. Dermatol.* 27, 468-e125.

ZUR, G., B. LIFSHITZ, T. BDOLAH-ABRAM (2011): The association between the signalment, common causes of canine otitis externa and pathogens. *J. Small Anim. Pract.* 52, 254–258.



## 5. Sažetak

### Stafilokokne infekcije pasa i mačaka

*S. pseudintermedius*, *S. schleiferi* (uključujući koagulaza negativne sojeve) i *S. aureus* su najčešće stafilokokne vrste s kojima se veterinari susreću u maloj praksi. Oni su komenzali i oportunistički patogeni. Vrlo često posjeduju rezistenciju prema mnogim antimikrobnim razredima. Suprotno zastarjelom mišljenju, koagulaza negativni stafilokoki mogu biti uzročnici infekcija u pasa i mačaka. Tako bi se *S. schleiferi* trebao smatrati patogenim kada je izoliran iz upaljenog tkiva ili piogene tekućine. Liječenje stafilokoknih infekcija najčešće se opisuje u okviru psećih piodermija jer su jedna od najčešćih uzroka propisivanja antimikrobnih lijekova u maloj praksi. Naglasak se stavlja na upotrebu topikalnih antiseptičkih/antimikrobnih preparata u slučaju površinskih piodermija te kombinacija topikalnih preparata sa sistemskim antibioticima u slučaju dubokih piodermija. Izbor sistemskog antibiotika bi se trebao temeljiti na osnovi nalaza antibiograma, regionalnim smjernicama za upotrebu antimikrobnih razreda te specifičnih okolnosti vezanih uz pacijenta (druge prisutne bolesti, osjetljivost prema određenim lijekovima, njegovoj suradljivosti s vlasnikom i sl.). Temelj kontrole infekcije u veterinarskim bolnicama su izolacija inficiranih pacijenata, korištenje osobne zaštitne opreme, higijena ruku te programi čišćenja i dezinfekcije. Inficirani ljubimci mogu biti izvor infekcije za ljude zbog čega se preporuča fizička distanca i pojačane higijenske mjere u kućanstvu tijekom liječenja ljubimca.

Ključne riječi: *S. pseudintermedius*, *S. schleiferi*, *S. aureus*, piodermija, zoonoza

## 6. Summary

### Staphylococcal infections in dogs and cats

*S. pseudintermedius*, *S. schleiferi* (including coagulase-negative strains) and *S. aureus* are the most common staphylococcal species that veterinarians encounter in small animal practice. They are commensals and opportunistic pathogens. Very often they are resistant to many antimicrobial classes. Contrary to outdated belief, coagulase-negative staphylococci can cause infections in dogs and cats. Thus, *S. schleiferi* would be considered pathogenic when it is isolated from an inflamed tissue or from pyogenic fluid. The treatment of staphylococcal infections most often occurs under the cover of canine pyoderma, because they are one of the most common causes of prescribing antimicrobial drugs in small practice. Emphasis is placed on the use of topical antiseptic/antimicrobial preparations in the case of superficial pyoderma and combining topical preparations with systemic antibiotics in the case of deep pyoderma. The choice of a systemic antibiotic should be based on the findings of the antibiogram, regional requirements for the use of antimicrobial classes and the circumstances linked to the patient (other diseases present, drug sensitivity, cooperation with the owner, etc.). The basis of infection control in veterinary hospitals is the isolation of infectious patients, the use of personal protective equipment, hand hygiene and cleaning and disinfection programs. Infected pets can be a source of infection for humans in which cases physical distance and adequate hygiene measures in the household are recommended during the treatment.

Keywords: *S. pseudintermedius*, *S. schleiferi*, *S. aureus*, pyoderma, zoonosis

## 7. Životopis

Rođena sam 23.04.1993. godine u Zagrebu. Završila sam V. gimnaziju u Zagrebu nakon čega sam upisala Veterinarski fakultet. Završila sam Osnovnu glazbenu školu Rudolfa Matza u Zagrebu. Bila sam demonstrator na Zavodu za anatomiju, histologiju i embriologiju na kolegiju Anatomija s organogenezom domaćih životinja I. Dobitnica sam priznanja za uspjeh na prvoj i drugoj godini studiranja. Praksu sam odradila u Veterinarskoj ambulanti Buba nakon čega sam tamo nastavila i volontirati.