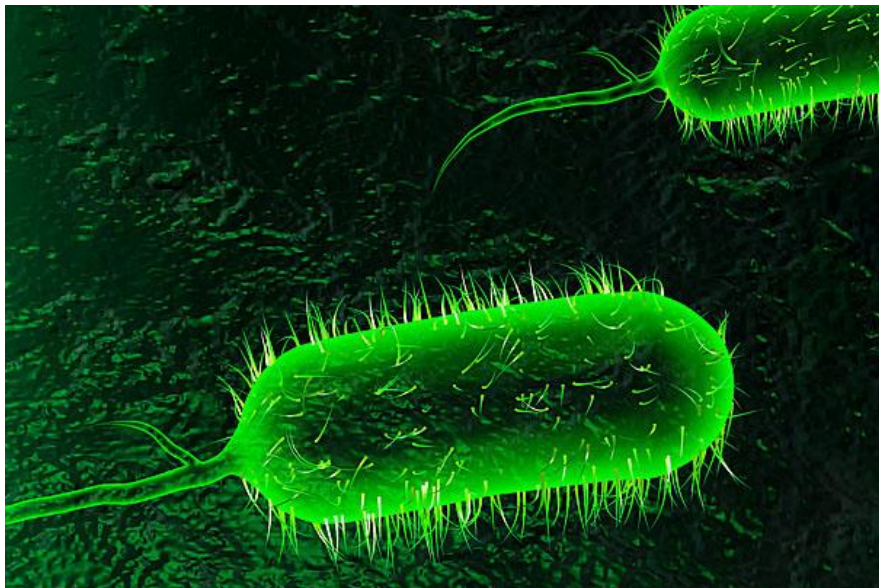




ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ Α.Τ.Ε.Ι. ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟ ΔΟΝΑΚΙΟ ΧΟΛΕΡΑΣ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ: ΤΑΤΣΗ ΜΑΡΙΑ
Α.Μ.: 20135011

ΟΝΟΜΑ ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑΣ:
ΚΑΝΕΛΛΟΥ- ΓΑΛΟΒΑΤΣΕΑ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, 2017

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	3
ΤΑ ΔΟΝΑΚΙΑ	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	4
2.1. ΤΟ ΔΟΝΑΚΙΟ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΑΣ.....	4
2.2. ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΔΟΝΑΚΙΟΥ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΑΣ.....	5
2.3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΔΟΝΑΚΙΟΥ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΑΣ.....	7
2.4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΔΟΝΑΚΙΟΥ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΑΣ.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	17
3.1. Η ΧΟΛΕΡΑ	17
3.2. ΠΟΤΕ ΕΜΦΑΝΙΣΤΗΚΕ ΚΑΙ ΠΟΥ ΜΕΤΑΔΟΘΗΚΕ	17
3.3. ΤΡΟΠΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ.....	19
3.4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	23
3.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	24
3.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	26
3.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	30
3.8. ΠΡΟΛΗΨΗ-ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ.....	32
3.9. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο	38
ΑΛΛΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ VIBRIO.....	38
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	40

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΤΑ ΔΟΝΑΚΙΑ

Το γένος *Vibrio* (Δονάκιο) περιλαμβάνει περισσότερα από 30 είδη, που απαντώνται συνήθως σε υδάτινα περιβάλλοντα. Στο ίδιο γένος περιλαμβάνονται και είδη παθογόνα, τόσο για τον άνθρωπο όσο και για τα θαλάσσια σπονδυλωτά και ασπόνδυλα ζώα. Το γένος διαιρείται:

1. σε μη-αλόφιλα δονάκια, όπως το *V. cholerae* και άλλα είδη που αναπτύσσονται σε τεχνητά θρεπτικά υλικά χωρίς προσθήκη άλατος, και
2. σε αλόφιλα είδη, όπως τα *V. parahaemolyticus* και *V. vulnificus*, που απαιτούν αλάτι για την ανάπτυξή τους.

Από ιστορικής απόψεως, τα δονάκια συνδέονται με την επιδημική και πανδημική χολέρα, που οφείλεται σε μια συγκεκριμένη αντιγονική μορφή *V. cholerae*. Τα σημαντικότερα παθογόνα για τον άνθρωπο είδη είναι τα:

1. *V. cholerae*,
2. *V. parahaemolyticus* και
3. *V. vulnificus*,

ενίοτε όμως ενοχοποιούνται ως ευκαιριακώς παθογόνα και διάφορα άλλα είδη δονακίων.

Τα δονάκια αναπτύσσονται εύκολα σε κοινά θρεπτικά υλικά με την προϋπόθεση ότι πληρούνται οι απαιτήσεις τους για ηλεκτρολύτες και η ανάπτυξή τους είναι βέλτιστη παρουσία άφθονου οξυγόνου.

Επίσης, έχουν μικρή αντοχή στο όξινο περιβάλλον και προτιμούν αλκαλικές συνθήκες (φάσμα ανάπτυξης από pH 6.8-10.2, βέλτιστο pH 7.4-9.6).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.1. ΤΟ ΔΟΝΑΚΙΟ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΑΣ

Ο Robert Koch ήταν ο πρώτος που απομόνωσε το δονάκιο της χολέρας σε καθαρή καλλιέργεια το 1883 παρόλο που είχε δει παλιότερα άλλους ερευνητές όπως τον Pacini ο οποίος πρώτος το είχε περιγράψει το 1854 στη Φλωρεντία της Ιταλίας¹. Μέχρι το 1992, η χολέρα προκλήθηκε από δύο μόνο ορότυπους:

1. τον Inaba (AC) και
2. τον Ogawa (AB),

και δύο βιοτύπους:

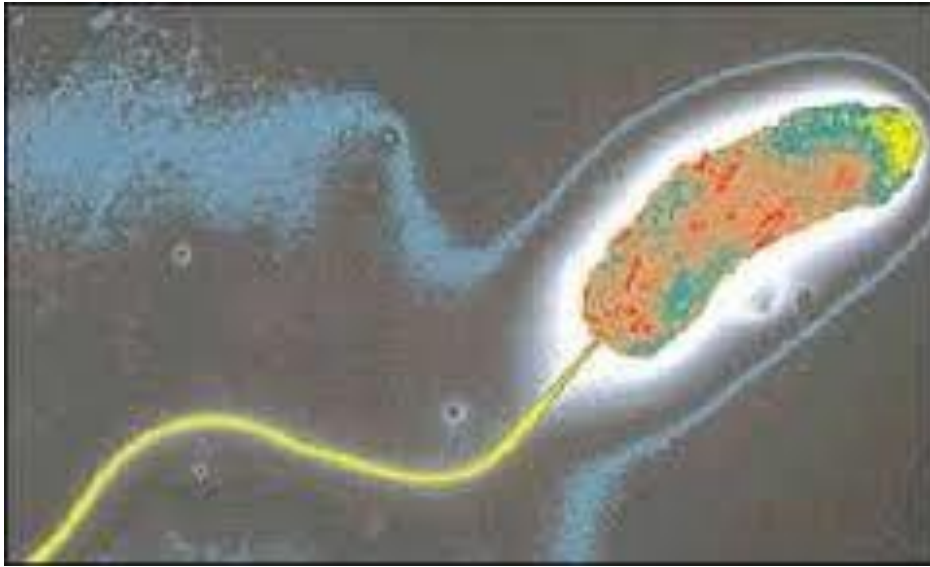
1. τον κλασικό και
2. τον El Tor, της ομάδας O1.

Στη συνέχεια, στις αρχές της δεκαετίας του 1900, μερικά vibrios που μοιάζουν με *V cholerae* απομονώθηκαν από τους προσκυνητές που ήταν συνδεδεμένοι στο σταθμό καραντίνας με το όνομα El Tor, στη χερσόνησο του Σινά. Αυτά τα vibrios έμοιαζαν με την κλασική χολέρα *V* με πολλούς τρόπους, ενώ άλλα προκάλεσαν λύση των ερυθροκυττάρων αιγών ή προβάτων σε μια δοκιμασία που είναι γνωστή ως δοκιμή Greig.

Το 1992, η χολέρα προκλήθηκε από την ορομάδα O139.

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8407/>

Εικόνα 1: Το vibrio cholerae



Το κλασσικό δονάκιο της χολέρας δεν παράγει διαλυτή αιμολυσίνη, σε αντίθεση με τον βióτυπο El Tor ο οποίος δίνει θετική την αντίδραση της ακετυλομεθυλοκαρβινόλης (Voges Proskauer). Επίσης, συγκολλά τα ερυθρά αιμοσφαίρια όρνιθας, δεν διαλύεται από τους βακτηριοφάγους του Δονακίου χολέρας, ιδιαίτερα δε από τον φάγο IV και είναι ανθεκτικό στην πολυμυξίνη.

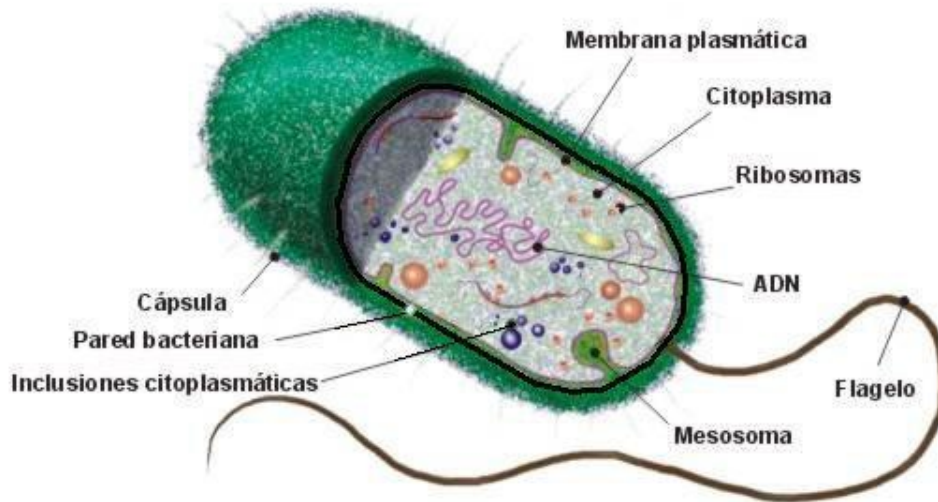
2.2. ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΔΟΝΑΚΙΟΥ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΑΣ

Το vibrios cholerae είναι ελαφρώς καμπυλωτό ή με σχήμα κόμματος ραβδίο, gram-αρνητικό βακτηρίδιο, ανήκει στα προκαριωτικά κύτταρα (σχιζομύκητας) και εξωτερικά περιβάλλεται από κυτταρικό τοίχωμα που το βοηθά να έχει σταθερό σχήμα. Στο εσωτερικό αποτελείται από κυταροπλασματική μεμβράνη, το μικροβιακό σώμα (κυταρόπλασμα που περιέχει ριβοσώματα) και πυρηνοειδές (ισότιμο με τον πυρήνα των ευκαριωτικών).

Είναι ιδιαίτερα κινητικό, που η κινητικότητά του εξαρτάται από ένα μόνο πολικό μαστίγιο (εικόνα 2). Δεν σχηματίζει σπόρους ούτε έλυτρο. Αναπτύσσεται σε αλκαλικά

θρεπτικά υλικά στα οποία η ανάπτυξη άλλων μικροβίων αναστέλλεται. Καταστρέφεται σε όξινο περιβάλλον.

Εικόνα 2: Δομή του vibrio cholerae



Οι αποικίες του είναι στρογγυλές, λείες και μοιάζουν με τις αποικίες εντεροβακτηριοειδών. Δίνει θετική αντίδραση οξειδάσης. Προκαλεί ζύμωση της γλυκόζης, της ζακχαρόζης, της μαννόζης και της μανιτόλης χωρίς παραγωγή αερίου. Δεν παράγει H₂S (σε θρεπτικό υλικό Kligler). Προκαλεί αποκαρβοξυλίωση της λυσίνης και ορνιθίνης αλλά όχι αργινίνης. Σε επαρκή μέσα, αναπτύσσεται γρήγορα με χρόνο παραγωγής μικρότερο από 30 λεπτά.

Εικόνα 3: Αποικία vibrio cholerae



2.3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΔΟΝΑΚΙΟΥ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΑΣ

Έχουν περιγράψει πάνω από 130 Ο οροομάδες. Το κλασικό αίτιο της επιδημικής χολέρας διαθέτει το 01 αντιγόνο και είναι γνωστό ως V. cholerae 01. Τα στελέχη άλλων οροομάδων είναι συνολικά γνωστά ως «μη- 01 V. cholerae» και αντιστοιχούν σε στελέχη, που παλαιότερα ονομάζονταν μη συγκολλούμενα δονάκια ή δονάκια εκτός του δονακίου της χολέρας. Ορισμένα από αυτά τα στελέχη προκαλούν διάρροια στον άνθρωπο. Όλα τα στελέχη V. cholerae φέρουν το ίδιο βλεφαριδικό (H) αντιγόνο.

Υπάρχουν δύο βιότυποι του V. cholerae 01:

1. ο κλασσικός τύπος και
2. ο βιότυπος El Tor. Η παραλλαγή El Tor διακρίνεται από τον κλασσικό βιότυπο, από την ικανότητα έκφρασης μιας αιμολυσίνης και από την αντοχή στην πολυμυξίνη B.

Οι δύο βιότυποι αναγνωρίζονται επίσης από τη διαφορετική ευαισθησία τους σε συγκεκριμένους φάγους. Το *V. cholerae* O139, που αναδύθηκε ως νέο επιδημικό στελέχος², ενδέχεται να είναι προϊόν εξέλιξης του *V. cholerae* O1, αλλά με λιποπολυσακχαρίτη διαφορετικής δομής. Το *V. cholerae* O139 φαίνεται να έχει προέλθει από τον πανδημικό EI Biotype αλλά έχει χάσει το χαρακτηριστικό O1 σωματικό αντιγόνο. Έχει αποκτήσει την ικανότητα να παράγει μια κάψουλα πολυσακχαρίτη αλλά παράγει την ίδια εντεροτοξίνη χολέρας (CT) και φαίνεται να έχει διατηρήσει το επιδημικό δυναμικό των στελεχών του O1.

Εικόνα 4: Το *V. cholerae* 0139,



Αυτός ο ορότυπος ταυτοποιείται:

- 1) Με την απουσία συγκόλλησης στον ειδικό αντιορό O ομάδας 1,
- 2) Με συγκόλληση στον ειδικό αντιορό της O ομάδας 139, και
- 3) Με την παρουσία κάψουλας.

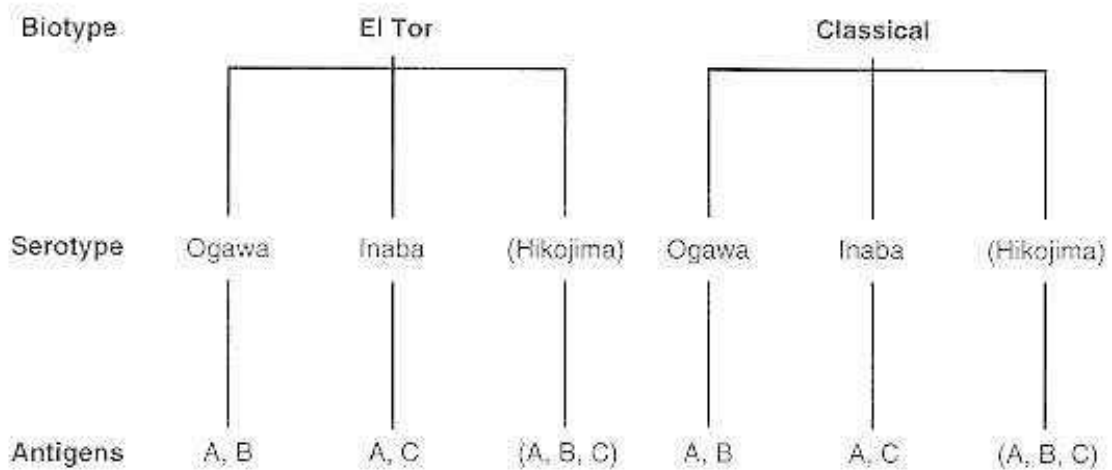
Τα στελέχη του *V. cholerae* O1 διαιρούνται περαιτέρω βάση των O αντιγόνων τους

² εμφανίστηκε το 1992 προκαλώντας επιδημία στη Νότια Ινδία και επεκτάθηκε στη ΝΑ Ασία.

σε τρεις ορότυπους:

1. Inaba (AC)
2. Ogawa (AB) και
3. Hikojima (ABC) ο οποίος είναι πιο σπάνιος (σχήμα 1).

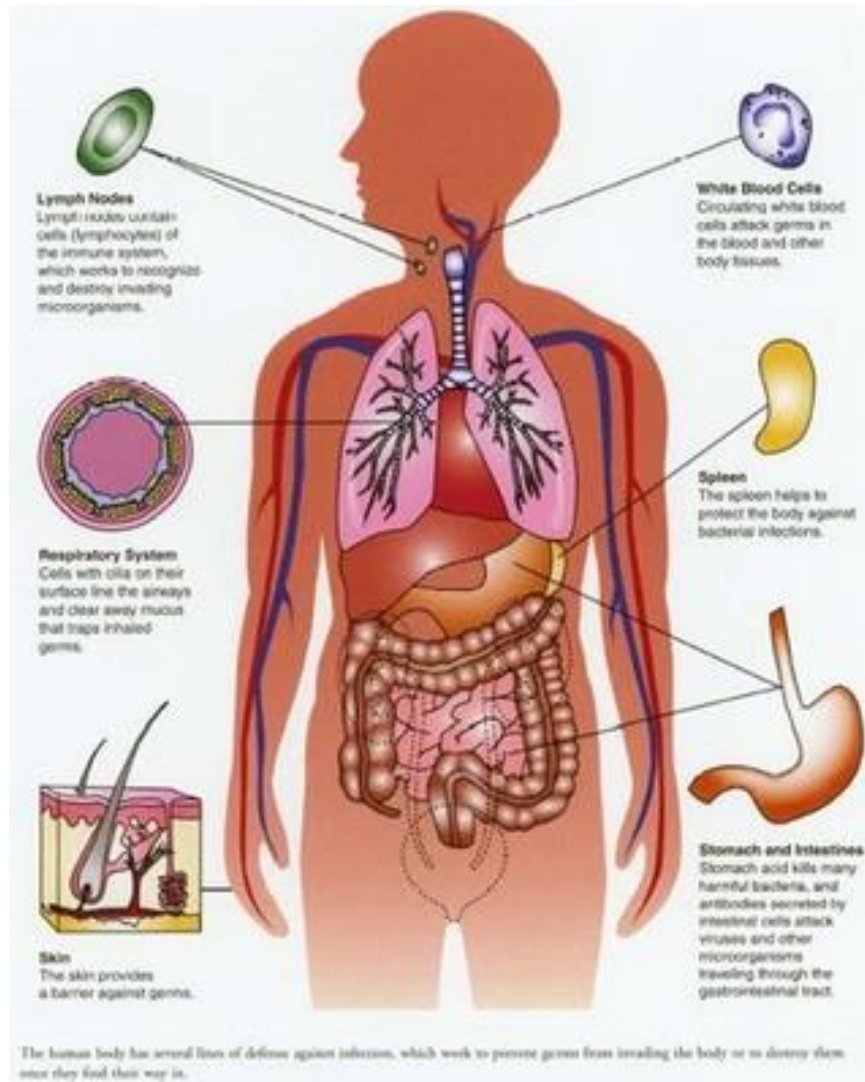
Σχήμα 1: Vibrio cholerae (Ο ομάδα 1 αντίγονο)



2.4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΔΟΝΑΚΙΟΥ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΑΣ

Το Δονάκιο της χολέρας είναι παθογόνο μόνο για τον άνθρωπο στον οποίο προκαλεί τη χολέρα. Αντιθέτως, τα ζώα δεν προσβάλλονται φυσικώς από αυτό. Η χολέρα είναι αποκλειστικά μια ασθένεια του λεπτού εντέρου.

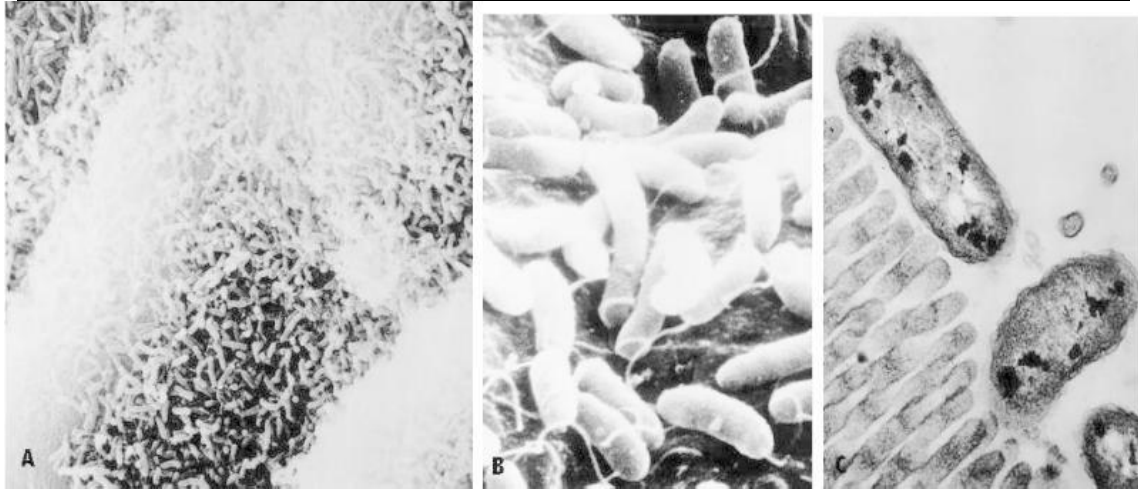
Εικόνα 5: Παθοφυσιολογία της χολέρας



ΠΗΓΗ: <http://fslessonsasia.com/lessonshealth.html> /

Για να καθιερωθεί η κατοικία και να πολλαπλασιαστεί στο ανθρώπινο λεπτό έντερο (συνήθως σχετικά απαλλαγμένο από βακτηρίδια εξαιτίας των αποτελεσματικών μηχανισμών κάθαρσης της περισταλτίας και της έκκρισης βλέννας), το νιβρίο της χολέρας έχει έναν ή περισσότερους παράγοντες προσκόλλησης που τους επιτρέπουν να προσκολλώνται στα μικροκύτταρα.

Εικόνα 6: Προσκόλληση *vibrio cholerae* και αποικισμός σε πειραματικά κουνέλια



Τα δονάκια της χολέρας καταπίνονται μέσα σε ποτά ή τροφές και στις φυσικές λοιμώξεις η μολυσματική δόση είναι συνήθως μικρή. Αφού διέλθουν από το οξύ του στομάχου, τα μικρόβια αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται στο αλκαλικό περιβάλλον του λεπτού εντέρου, όπου μεταναστεύουν προς τα επιθηλιακά κύτταρα, διευκολυνόμενα από την ενεργό τους κινητικότητα και την παραγωγή βλεννολυτικών και άλλων πρωτεολυτικών ενζύμων. Όταν το μικρόβιο διαπεράσει τη στιβάδα της βλέννης, προσκολλάται στην επιφάνεια των εντεροκυττάρων. Στην προσκόλληση συμμετέχουν τα ινίδια που ρυθμίζονται ταυτόχρονα με την τοξίνη, αιμαγλουτινίνες και ο λιποπολυσακχαρίτης.

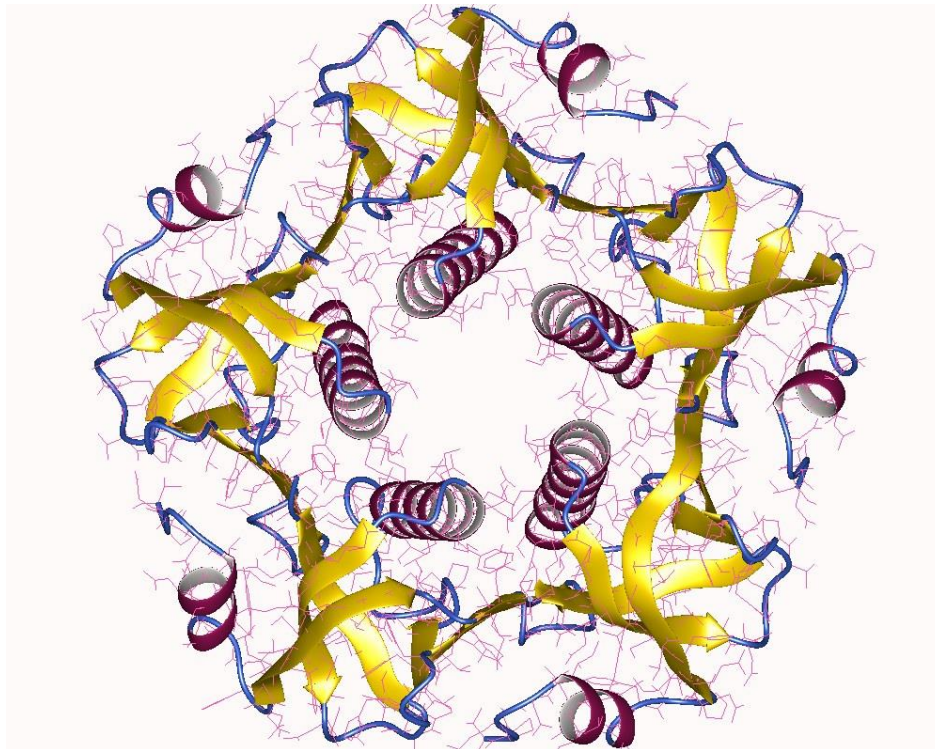
Εφ' όσον προσκολληθούν, τα βακτήρια παράγουν μια ισχυρή εντεροτοξίνη, την τοξίνη της χολέρας (CT). Η τοξίνη αποτελείται από πέντε B υπομονάδες (μοριακού βάρους 11600 Da) και από μία A υπομονάδα (μοριακού βάρους 27200 Da), και εμφανίζει δομική, λειτουργική και αντιγονική ομοιότητα με τη θερμοευαίσθητη τοξίνη που παράγουν τα εντεροτοξινογόνα στελέχη *Escherichia coli* (ETEC).

Η υπομονάδα A αποτελείται από δύο πεπτίδια (A_1 και A_2), που συνδέονται μεταξύ τους με μια δισουλφιδική γέφυρα.

Η υπομονάδα B συνδέεται με τα σάκχαρα του γαγγλιοσιδίου GM_1 , στα κύτταρα που επενδύουν τις λάχνες και κρύπτες του λεπτού εντέρου. Πιστεύεται ότι η εισαγωγή της B υπομονάδας στη μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή, προκαλεί το σχηματισμό υδρόφιλου, διαμεμβρανικού διαύλου, διαμέσου του οποίου περνά στο κυτταρόπλασμα η τοξική A υπομονάδα. Η αναγωγή του δισουλφιδικού δεσμού απελευθερώνει το A_1 κλάσμα του

μορίου, που ασκεί εντεροτοξική δράση. Η εντεροτοξίνη της χολέρας (CT) προκαλεί τη μεταφορά αδενινο-διφωσφορικής ριβόζης από το νικοτιναμίδιο αδενινο δινουκλεοτίδιο (NAD) σε μια ρυθμιστική πρωτεΐνη, μέρος του ενζύμου αδενυλική κυκλάση, που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή ενδοκυττάριας κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP).

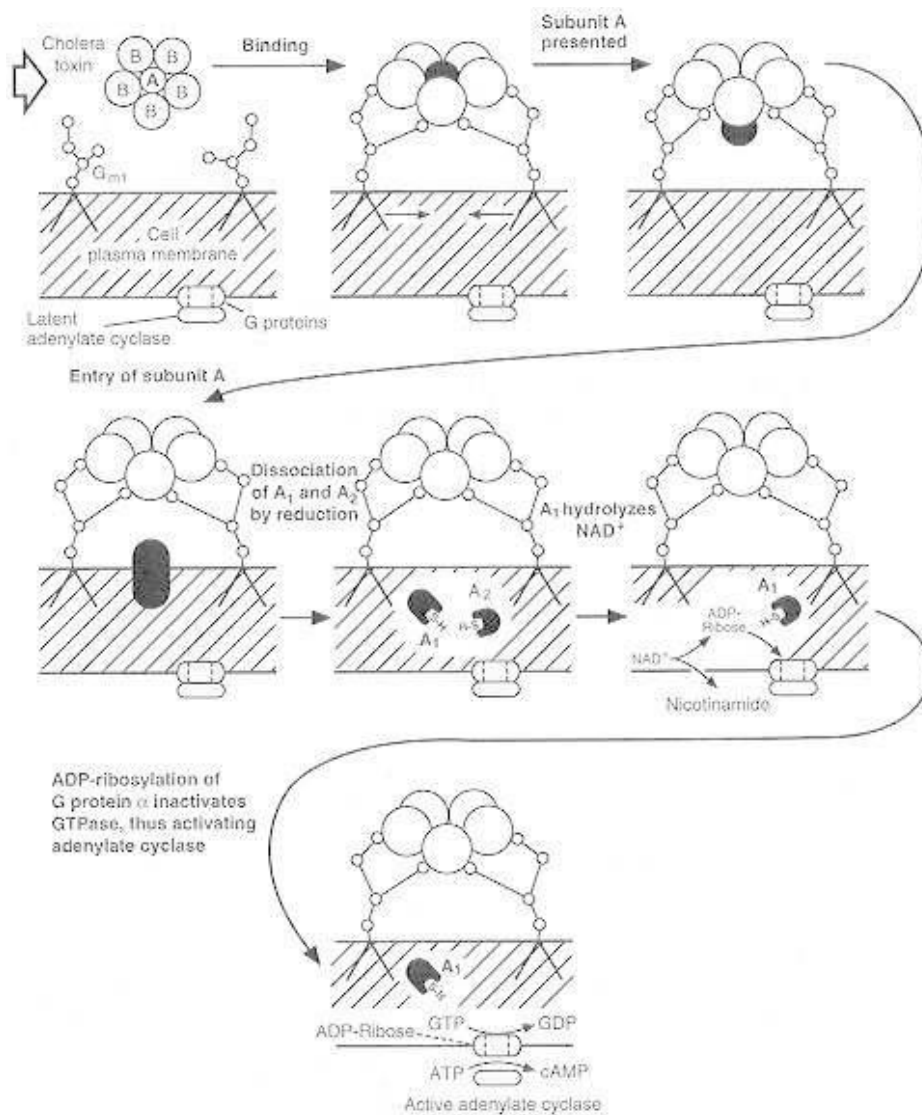
Εικόνα 7: Πενταμερές τοξίνης B γολέρας, *Vibrio cholerae*



ΠΗΓΗ: https://en.wikipedia.org/wiki/Cholera_toxin

Το αποτέλεσμα είναι μη αναστρέψιμη ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης και υπερπαραγωγή cAMP. Ακολουθεί αναστολή της πρόσληψης ιόντων Na^+ και Cl^- από τα κύτταρα που επενδύουν τις λάχνες, σε συνδυασμό με υπερέκκριση ιόντων Cl^- και HCO_3^- . Το αποτέλεσμα είναι αναστολή της επαναρρόφησης ύδατος, που φυσιολογικά συνοδεύει την απορρόφηση ιόντων Na^+ και Cl^- , και τελικά παρατηρείται εκροή ύδατος διαμέσου των κυττάρων του βλεννογόνου, η οποία οδηγεί σε σημαντική απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών.

Εικόνα 8: Μηχανισμός δράσης της εντεροτοξίνης της χολέρας (CT)



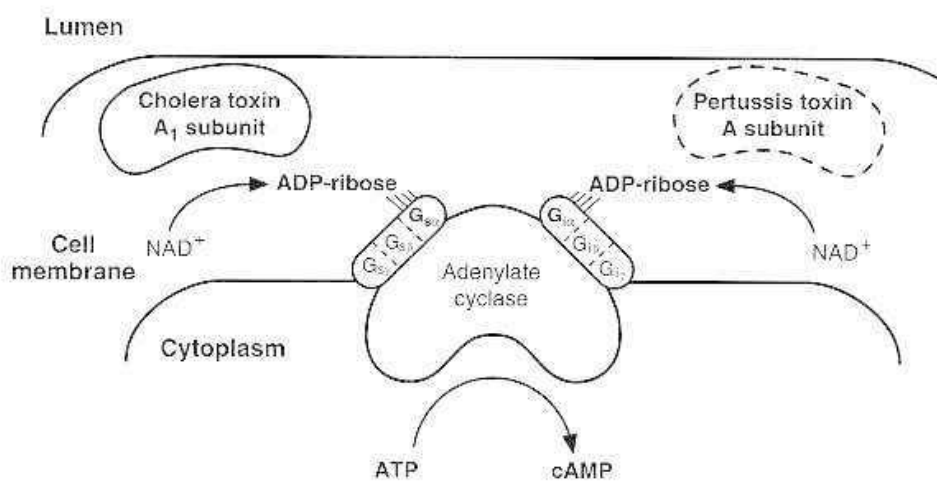
Το *V. cholerae* εκφράζει μία ή και περισσότερες από συνολικά τέσσερις αιμολυσίνες:

1. θερμοανθεκτική άμεση αιμολυσίνη,
2. αιμολυσίνη El Tor,
3. θερμοευαίσθητη αιμολυσίνη και
4. θερμοανθεκτική αιμολυσίνη.

Οι τρεις τελευταίες απαντώνται σε παθογόνα στελέχη *V. cholerae* και όλες

θεωρείται ότι συμβάλλουν στην λοιμογονικότητα του μικροβίου. Ορισμένα στελέχη *V. cholerae* O1 που προκαλούν διάρροια, παράγουν μια τοξίνη που διαφέρει από την τοξίνη της χολέρας στην αντιγονικότητα, τη θέση σύνδεσης, και το μηχανισμό δράσης και δεν έχει γενετική ομολογία με αυτήν.

Εικόνα 9: Σύγκριση των ενεργειών της εντεροτοξίνης της χολέρας (CT) με την τοξίνη του κοκκύτη (PT)



Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με μοντέλα εργαστηριακών ζώων και εθελοντές ανθρώπους έχουν δώσει μια λεπτομερή κατανόηση της παθογένειας της χολέρας. Οι αρχικές προσπάθειες να μολυνθούν υγιείς Αμερικανοί εθελοντές με *vibrio* της χολέρας αποκάλυψαν, ότι, η από του στόματος χορήγηση έως και 10 ζώντων *vibrios* χολέρας σπάνια είχε αποτέλεσμα. Στην πραγματικότητα, οι οργανισμοί συνήθως δεν μπορούσαν να ανακτηθούν από τα κόπρανα των εθελοντών. Ωστόσο, μετά τη χορήγηση διττανθρακικού για την εξουδετέρωση της γαστρικής οξύτητας, η διάρροια της χολέρας αναπτύχθηκε στους περισσότερους εθελοντές που έλαβαν 10 *vibrios* χολέρας. Επομένως, η ίδια η γαστρική οξύτητα είναι ένας ισχυρός μηχανισμός φυσικής αντίστασης. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι οι δονήσεις που χορηγούνται με τροφή είναι πολύ πιο πιθανό να προκαλέσουν μόλυνση.

Νεότερα στοιχεία δείχνουν ότι οι προσταγλανδίνες μπορούν επίσης να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στις εκκριτικές επιδράσεις της εντεροτοξίνης της χολέρας (CT). Μελέτες σε εθελοντές που χρησιμοποιούν γενετικά τροποποιημένα τοξικά στελέχη *V. cholerae* αποκάλυψαν ότι τα vibrios έχουν υποτιθέμενους μηχανισμούς πέραν της CT για την πρόκληση (ήπιου) διάρροιας νόσου. Αυτά περιλαμβάνουν:

1. τον Zot (για την τοξίνη του *Zonula occludens*) και
2. τον Ace (για την βοηθητική εντεροτοξίνη της χολέρας) και ίσως και άλλους, αλλά ο ρόλος τους δεν έχει αποδειχθεί οριστικά.

Όμως η εντεροτοξίνης της χολέρας (CT) είναι ο κύριος παράγοντας λοιμογόνου επεισοδίου και η πράξη αποικισμού του λεπτού εντέρου μπορεί να προκαλέσει η ίδια μια αλλοίωση της ανταπόκρισης του ξενιστή (π.χ. ήπια διάρροια).

Διάφορα ζωικά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση των παθογόνων μηχανισμών, της λοιμοτοξικότητας και της ανοσίας.

- Τα κουνέλια που θηλάζουν ηλικίας δέκα ημερών αναπτύσσουν μια φλεγμονώδη διάρροια ασθένεια μετά τον ενδο-εντερικό εμβολιασμό με λοιμογόνο χοληφόρο «μη 01 vibrio cholerae», εντεροτοξίνης της χολέρας (CT).
- Τα κουνέλια ενηλίκων είναι σχετικά ανθεκτικά στον αποικισμό από τα vibrio της χολέρας.
- Τα θηλάζοντα ποντίκια είναι ευαίσθητα στον ενδογαστρικό εμβολιασμό των δονητών και στην από του στόματος χορηγούμενη τοξίνη.
- Οι ενήλικοι συμβατικοί ποντικοί είναι επίσης επιρρεπείς σε από του στόματος χορηγούμενη τοξίνη, αλλά αντιστέκονται στον αποικισμό εκτός από τους απομονωμένους εντερικούς βρόχους.
- Είναι ενδιαφέρον, ωστόσο, ότι τα ποντίκια χωρίς σπέρμα μπορούν να αποικιστούν για μήνες με vibrios χολέρας. Παρουσιάζουν σπάνια ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και είναι ευαίσθητα στην εντεροτοξίνη της χολέρας (CT).
- Τα τσιντσιλά είναι επίσης επιρρεπή σε διάρροια μετά από εντερική εμβολιασμό με μέτριο αριθμό vibrio χολέρας.

- Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από εξω-εντερικές οδούς εμβολιασμού (π.χ. ενδοπεριτοναϊκή) αντανακλούν σε μεγάλο βαθμό την τοξικότητα της ενδοτοξίνης λιποπολυσακχαρίτη. Η ενδοπεριτοναϊκή μόλυνση σε ποντίκια έχει χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί η προστατευτική επίδραση των συμβατικών εμβολίων που έχουν σκοτωθεί με vibrio (που πλέον δεν χρησιμοποιούνται ευρέως).
- Διάφορα ζώα, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, κουνελιών και ινδικών χοιριδίων, ανταποκρίνονται επίσης στον ενδοδερμικό εμβολιασμό σχετικά μικρών ποσοτήτων CT με χαρακτηριστική καθυστέρηση (μέγιστη απόκριση στις 24 ώρες), παρατεταμένη (ορατή έως 1 εβδομάδα ή περισσότερο), ερυθματώδη, που σχετίζεται με μια τοπική αλλοίωση της αγγειακής διαπερατότητας.

Οι συνδεδεμένες με CT εντεροτοξίνες έχουν αναφερθεί από ορισμένα μη συσσωματώσιμα στελέχη *Vibrio* (μη Ομάδας I) και η εντεροτοξίνη της σαλμονέλας έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται ανοσολογικά με την εντεροτοξίνη της χολέρας (CT). Επίσης, CT-ομοιάζοντες παράγοντες από *Shigella* και *V parahaemolyticus* έχουν μέχρι τώρα αποδειχθεί μόνο σε ευαίσθητα συστήματα κυτταροκαλλιέργειας. Άλλες εντεροτοξίνες και εντεροκυτοτοξίνες, οι οποίες προκαλούν κυτταροτοξικές επιδράσεις στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, έχουν επίσης περιγραφεί από *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Shigella*, *V parahaemolyticus*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *Bacillus cereu*, *Clostridium perfringen* και σταφυλόκοκκος. Τα *Escherichia coli*, μερικά στελέχη *vibrio* και μερικά άλλα εντερικά βακτήρια παράγουν κυτταροτοξίνες οι οποίες, όπως και η τοξίνη Shiga της *Shigella dysenteriae*, δρουν σε κύτταρα Vero (νεφρού πράσινου πιθήκου) σε χημικό περιβάλλον. Αυτές οι τοξίνες έχουν ονομαστεί τοξίνες τύπου Shiga, τοξίνες Vero και κυτοτοξίνες Vero. Οι κλασσικές σταφυλοκοκκικές εντεροτοξίνες ίσως πρέπει να καλούνται πιο σωστά νευροτοξίνες, καθώς φαίνεται να επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα και όχι το έντερο άμεσα για να προκαλέσουν έκκριση υγρών ή ιστοπαθολογικές επιδράσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3.1. Η ΧΟΛΕΡΑ

Η χολέρα είναι μια οξεία διαρροϊκή νόσος που οφείλεται στην προσβολή του εντέρου από την εντεροτοξίνη που παράγει το βακτήριο *Vibrio cholerae*. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) μόνο τα στελέχη του *Vibrio cholerae* O1 και O139 που παράγουν τοξίνη προκαλούν σοβαρή νόσο που χαρακτηρίζεται ως «χολέρα» και επιδημίες. Οι υπόλοιποι ορότυποι του βακτηρίου τοξινογόνοι ή μη μπορούν να προκαλέσουν ήπιο διαρροϊκό σύνδρομο και δεν προκαλούν επιδημίες.

3.2. ΠΟΤΕ ΕΜΦΑΝΙΣΤΗΚΕ ΚΑΙ ΠΟΥ ΜΕΤΑΔΟΘΗΚΕ

Ο Ρόμπερτ Κόχ ήταν ένας «κυνηγός βακτηρίων» που με τις ενέργειες που έκανε, όπως:

- χρήση φωτογραφίας,
- δημιουργία αρχείου εικόνας με βακτήρια,
- καλλιέργεια βακτηρίων σε στερεό είδος ζελέ (άγαρ-άγαρ),
- χρήση χρωστικών ουσιών για ταυτοποίηση διαφορετικών βακτηρίων



έδωσε νέα ώθηση στην βακτηριολογία και βοήθησε τη διεθνή κοινότητα των ιατρών αλλά και των επιστημόνων στο να αρχίσει να κατανοεί πολλούς μικροσκοπικούς οργανισμούς. Η σημαντικότερή του όμως συμβολή ήταν η ταυτοποίηση δύο μικροβίων που ευθύνονται για τα πιο σημαντικά νοσήματα του 19^{ου} αιώνα, της φυματίωσης και της χολέρας.

Η χολέρα εμφανίστηκε το 1823 στην Αίγυπτο. Οι επιστήμονες από την Αγγλία και τη Γερμανία έσπευσαν να πάνε εκεί ώστε να ανακαλύψουν από πού προήλθε. Όμως, μία από τις γαλλικές ομάδες μολύνθηκε και έτσι οι Γερμανοί πίστεψαν ότι ανακάλυψαν την αιτία της. Επειδή όμως δεν ήταν σίγουροι, ο Κοχ αποφάσισε και πήγε ο ίδιος προσωπικά στην Ινδία όπου αφού ταυτοποίησε τον βάκιλο της χολέρας διαπίστωσε ότι η αιτία ήταν το μολυσμένο νερό, το οποίο αντλούσαν από τα πηγάδια. Το φαινόμενο τότε ήταν ενδημικό αλλά γρήγορα εξελίχθηκε σε πανδημία και μεταδόθηκε μέσω των συγκοινωνιών και της μετακίνησης του πληθυσμού μέσω της Κεϋλάνης, από το Behar στην Ιαπωνία. Και από εκεί μέσω της Βομβάης έφθασε στην Αραβία ενώ το 1826 μέσω του Ιράκ έφθασε στην Περσία, στην Κασπία, στη Ρωσία και στην Ευρώπη. Η Αγγλία επειδή έχει θαλάσσια επικοινωνία με τις Ινδίες τα στρατεύματά της είχαν ήδη μολυνθεί από το 1814. Κατόπιν από την Αγγλία μεταδόθηκε στον Καναδά μέσω πάλι των συγκοινωνιών εκείνης της εποχής και μετά έως την Β. Αμερική, το Μεξικό και την Κούβα³.

Το 1846-1863 εξαιτίας της μεγάλης αύξησης των σιδηροδρόμων εμφανίζεται χολέρα στην Πολωνία, Γερμανία, Αγγλία Το 1865-1875 δια μέσου των караβανιών φθάνει στην Κωνσταντινούπολη, μετά στην Ουγγαρία και τέλος στην Ελλάδα από όπου και εξαπλώθηκε σε όλη τη Μεσόγειο. Το 1890-1895 μολύνονται κάποια ποτάμια και έτσι η χολέρα εξαπλώνεται στη Ρωσία και στην Πολωνία εύκολα και γρήγορα. Πανδημία χολέρας καταγράφηκε το 1902-1926 όπου πλοία από τη Ρωσία μολύνουν το Ρότερνταμ και τα νερά του ποταμού Μόσα ενώ το 1912 εξαπλώνεται στην Ιταλία και την Ελλάδα όπου μεταδόθηκε από τα στρατεύματα των τούρκων αιχμαλώτων πολέμου της Μ. Ασίας. Από τότε μόνο το 1947 σημειώθηκε μικρή επιδημία στην Αίγυπτο η οποία όμως αντιμετωπίστηκε γρήγορα και με επιτυχία.

Μέχρι και το 1961 η χολέρα περιορίστηκε μέσα σε ενδημικές εστίες και τις γύρω από αυτές περιοχές της Ινδίας και του Μπαγκλαντές, όταν πανδημία, με αίτιο το βιότυπο El Tor του *V. cholerae* 01, που απομονώθηκε αρχικά από προσκυνητές σε σταθμό καραντίνας, με το όνομα El Tor, άρχισε να αντικαθιστά τον κλασικό βιότυπο στην Ινδία. Μέχρι το 1973, ο βιότυπος El Tor είχε εξ' ολοκλήρου εκτοπίσει τον κλασικό βιότυπο στο Μπαγκλαντές, και είχε εξαπλωθεί στην Ινδονησία, την Άπω Ανατολή και την Αφρική.

³ Σπυριδόπουλος, Μ., 2009. *Ναυτιλιακές δραστηριότητες και δημόσια υγεία*, Πειραιάς, σελ. 53.

Το 1991 έφτασε στη Νότια Αμερική, όπου παρατηρήθηκε η πρώτη επιδημία του 20ού αιώνα σε αυτή την ήπειρο, στο Περού. Μέχρι το Δεκέμβριο του 1993 είχαν καταγραφεί περισσότερα από 820.000 κρούσματα χολέρας, με σχεδόν 7.000 θανάτους, και η επιδημία είχε προσβάλλει όλες τις χώρες της Λατινικής Αμερικής, εκτός από την Ουρουγουάη. Από το 1993, ο αριθμός των κρουσμάτων στο δυτικό ημισφαίριο συνέχισε να μειώνεται. Η συντριπτική πλειοψηφία των κρουσμάτων χολέρας παρατηρούνται πλέον στην Αφρική και την Ασία.

Τη δεκαετία του 1980 ο κλασικός βιότυπος εκτόπισε και πάλι το βιότυπο El Tor ως επιδημικό στέλεχος στο Μπαγκλαντές, αλλά δε φαίνεται να έχει εξαπλωθεί σε άλλες χώρες.

Το 1992 αναφέρθηκαν από το Μαντράς της Ινδίας περιστατικά χολέρας που δεν διέφεραν από τη λοίμωξη που προκαλείται από το *V. cholerae* O1. Ως τα μέσα Ιανουαρίου 1993, παρόμοια στελέχη απομονώθηκαν και στο γειτονικό Μπαγκλαντές, και εξαπλώθηκαν ταχύτατα βόρεια, ακολουθώντας την πορεία των μεγάλων ποταμών, και δημιουργώντας το φόβο μιας νέας πανδημίας.

Την Άνοιξη του 2002 οι φόβοι αυτοί επαληθεύτηκαν, όταν στη Ντάκα του Μπαγκλαντές καταγράφηκαν περί τα 30.000 κρούσματα. Το νέο στέλεχος δεν συγκολλάτε με αντιορούς έναντι οποιοσδήποτε από τις γνωστές O οροομάδες και μετατέθηκε σε νέα οροομάδα, την 0139 Bengal. Ωστόσο, εμφανίζει πολλές βιοχημικές και φυσιολογικές ομοιότητες με το *V. cholerae* O1 El Tor, και μπορεί να εξελιχθεί τελικά σε υπότυπο (*Bengal*) του μικροβίου, όπως οι *Inaba* και *Ogawa*. Έχει αποδειχθεί ότι στελέχη *V. cholerae* 0139 συσχετίζονται με ελευθέρως διαβιούσες αμοιβάδες και άλλα μέλη.

3.3. ΤΡΟΠΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Η χολέρα είναι ενδημική ή επιδημική σε περιοχές με κακές συνθήκες υγιεινής. Μεταδίδεται συνήθως με μολυσμένο νερό ή τροφές, όπως ωμά θαλασσινά ή λαχανικά. Η πηγή της μόλυνσης είναι συνήθως τα κόπρανα φορέων ή πασχόντων από χολέρα, αλλά

μπορεί να προέλθει και από φυσικές υδάτινες δεξαμενές. Η χολέρα παρατηρείται χαρακτηριστικά σε κοινότητες που συγχρωτίζονται στενά σε κακές συνθήκες υγιεινής, και προμηθεύονται νερό από κοινές πηγές, όπως δεξαμενές, λιμνούλες, κανάλια και ποταμούς, που χρησιμοποιούνται για πλύσιμο ανθρώπων και ρούχων και οικιακή χρήση. Στις αναπτυγμένες χώρες εμφανίζεται σποραδικά ή σε περιορισμένες εστίες. Στις παράκτιες περιοχές μπορεί να παραμείνει σε οστρακοειδή και πλαγκτόν. Οι μακροχρόνιοι μεταφορείς είναι σπάνιοι. Η εντερίτιδα που προκαλείται από το halophile *V parahaemolyticus* συνδέεται με ωμά ή ακατάλληλα μαγειρεμένα θαλασσινά.

Η διασπορά της λοίμωξης διευκολύνεται από την υψηλή αναλογία ασυμπτωματικών φορέων προς κλινικά περιστατικά, που κυμαίνεται από 10:1 ως 100:1, αναλόγως των συνθηκών διαβίωσης και του βιοτύπου. Ασυμπτωματικοί φορείς παρατηρούνται συχνότερα σε λοιμώξεις από το βιότυπο El Tor απ' ό,τι στις κλασικές λοιμώξεις.

Γενικότερα μεταδίδεται:

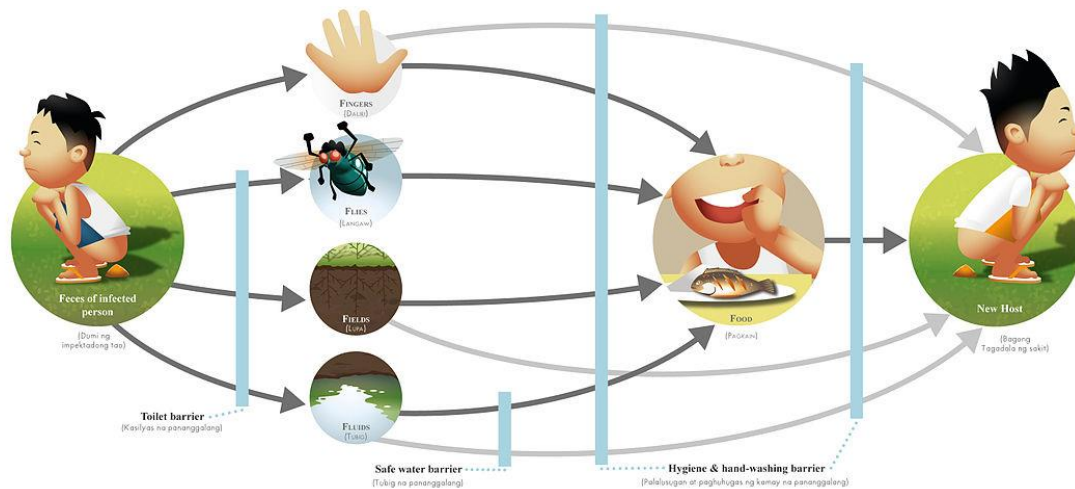
1. Με το στόμα. Τα vibrios είναι ευαίσθητα στο οξύ και τα περισσότερα πεθαίνουν στο στομάχι. Οι επιβιώσαντες μολυσματικοί οργανισμοί μπορούν να προσκολληθούν και να αποικίσουν στο λεπτό έντερο, όπου εκκρίνουν την ισχυρή εντεροτοξίνη της χολέρας (CT, που ονομάζεται επίσης «χολέρα»).
2. Με τα κόπρανα. Επιζώντες λοιμογόνοι οργανισμοί μπορούν να αποικίσουν στο λεπτό έντερο όπου εκκρίνουν την ισχυρή εντεροτοξίνη χολέρας CT το οποίο ονομάζεται και «choleraegen»⁴.
3. Με τα μαλάκια κυρίως όστρακα τα οποία τρέφονται:
 - i. Με ποικίλους οργανισμούς είτε παθογόνους είτε όχι.
 - ii. Με φυτικές ουσίες οι οποίες βρίσκονται στο θαλάσσιο νερό, εφόσον οι εκτροφείς τους διατηρούν αυτά σε μολυσμένο νερό από λύματα, κοντά σε εκβολές υπονόμων, για πάχυνση. Αυτά τα όστρακα και άλλα μαλάκια μπορούν να προκαλέσουν χολέρα, πράγμα που συνέβη στη Νεάπολη της Ιταλίας το 1911 όταν άνθρωποι είχαν

⁴ Finkelstein, RA., 1973. Cholera, *Vibrio cholerae* O1 and O139, and Other Pathogenic Vibrios in: *Medical Microbiology*. 4th edition. 24 (2): 553.

προσβληθεί, αφού είχαν φάει όστρακα τα οποία ζούσαν στην εκβολή υπονόμων από σπίτια μεταναστών που ήταν από το Μπάρι, περιοχή που επιπόλαζε η νόσος.

4. Με τη χρήση μολυσμένου νερού.
5. Με την οικιακή μύγα που τρέφεται με κόπρανα και μολύνεται από μικροοργανισμούς χολέρας.

Εικόνα 10: Τρόπος μετάδοσης του δονακίου χολέρας



Ένας πολύ σημαντικός τρόπος μετάδοσης του δονακίου της χολέρας αποτελεί σήμερα ο ακτόπλους των πλοίων. Πολλοί είναι οι μελετητές οι οποίοι θεωρούν, ότι η ναυτιλία δημιουργεί την χειρότερη μορφή ρύπανσης των θαλασσών και είναι υπαίτια για την εύκολη μετάδοση των βακτηρίων καθώς μέσω των ερμάτων των πλοίων μπορούν να μεταφερθούν 10.000 διαφορετικά είδη μικροβίων, φυτών και ζώων με αυξανόμενο αριθμό κάθε έτος. Βέβαια αυτοί οι οργανισμοί είναι αδρανείς μόνο στη θάλασσα καθώς το Ph, η περιεκτικότητά της σε αλάτι αλλά και η θερμοκρασία της δεν ευνοούν την ανάπτυξή τους⁵.

Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο όταν οι συνθήκες του περιβάλλοντος το ευνοούν. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η μεταδιδόμενη χολέρα που προήλθε από το Μπαγκλαντές και εξαπλώθηκε ταυτόχρονα σε τρεις περιοχές του Περού το 1991. Τότε,

⁵ Τσελέντης, Β. (2008) Διαχείριση θαλάσσιου περιβάλλοντος και ναυτιλία, Αθήνα: Αθ. Σταμούλης, σελ. 436

επισημάνθηκε, ότι αυτή προήλθε από τον κατάπλου των πλοίων που σε συνδυασμό με τις υψηλές θερμοκρασίες που επικρατούσαν τότε δημιούργησαν αύξηση του φυτοπλαγκτόν με άμεση συνέπεια την αύξηση του ζωοπλαγκτόν. Το αποτέλεσμα ήταν το δονάκιο της χολέρας να μεταφερθεί γρήγορα στις εκβολές των ποταμών και σε όλο το ζωικό κόσμο της θάλασσας, τα ψάρια της οποίας κατανάλωσαν οι κάτοικοι, οι οποίοι και τελικά μολύνθηκαν. Επίσης, η μετάδοσή της και μάλιστα με γρήγορο τρόπο, οφείλεται και στην φυσική κίνηση του πληθυσμού.

Εικόνα 11: Τρόπος μετάδοσης της χολέρας με μολυσμένο νερό. Ιράκ: Ξέσπασμα επιδημίας χολέρας δυτικά της Βαγδάτης



3.4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η χολέρα φαίνεται να παρουσιάζει τρία μείζονα επιδημιολογικά σχήματα:

1. έντονα ενδημικά,
2. νεοεπιδημικά (πρόσφατα εισβάλλοντα, περιοχές δεκτικές της χολέρας) και,
3. στις αναπτυγμένες χώρες με καλή υγιεινή, περιστασιακά περιορισμένα κρούσματα.

Αυτά τα πρότυπα πιθανώς εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από:

1. περιβαλλοντικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένων των υγειονομικών και πολιτιστικών πτυχών),
2. την προηγούμενη ανοσοποιητική κατάσταση ή την αντιγονική εμπειρία του πληθυσμού που κινδυνεύει και
3. τις εγγενείς ιδιότητες των ίδιων των vibrios, όπως η αντοχή τους στη γαστρική οξύτητα και τοξικότητα.

Στην έντονα ενδημική περιοχή της ινδικής ηπείρου, η χολέρα παρουσιάζει κάποια περιοδικότητα. Αυτό μπορεί να διαφέρει από έτος σε έτος και εποχικά, ανάλογα με το ποσό της βροχής και το βαθμό πλημμύρας.

Η κλασική περίπτωση εμφανίστηκε στις Φιλιππίνες, όπου η «χολέρα Dolores» κατασκεύασε τη χολέρα vibrios στη χοληδόχο κύστη της για 12 χρόνια μετά την αρχική της επίθεση το 1962. Η κατάσταση του φορέα της επιλύθηκε αυθόρμητα το 1973. Καμία δευτερεύουσα περίπτωση δεν είχε συσχετιστεί με το καλά χαρακτηρισμένο στέλεχος της. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι vibrios χολέρας μπορούν να παραμείνουν για κάποιο χρονικό διάστημα σε οστρακοειδή, άλγη ή πλαנקτόν σε παράκτιες περιοχές μολυσμένων περιοχών και έχει ισχυριστεί ότι μπορούν να υπάρξουν σε μια «βιώσιμη αλλά μη καλλιεργήσιμη κατάσταση».

Σε αναπτυγμένες περιοχές όπως η Ιαπωνία, η Βόρεια Ευρώπη και η Βόρεια Αμερική, η χολέρα εισήχθη επανειλημμένα τα τελευταία χρόνια, αλλά δεν προκάλεσε καταστροφικές εκρήξεις. Ωστόσο, η Ιαπωνία έχει αναφέρει δευτερογενείς περιπτώσεις και, το 1978, το Ηνωμένο κράτος αντιμετώπισε έξαρση περίπου 12 περιπτώσεων στη

Λουϊζιάνα. Σε αυτό το ξέσπασμα, τα λύματα μολύνθηκαν και μολυσμένα οστρακοειδή εμπλέκονταν προφανώς στη μετάδοσή της. Είναι ενδιαφέρον το ότι το αιμολυτικό στέλεχος του vibrio ήταν πανομοιότυπο με εκείνο που προκάλεσε μια ανεξήγητη μεμονωμένη περίπτωση στο Τέξας το 1973.

Το 1994 κρούσματα χολέρας καταγράφηκαν σε 11 χώρες της Ασίας. Την ίδια χρονιά καταγράφηκε επιδημία χολέρας από *Vibrio cholerae* El Tor σε μετανάστες από τη Ρουάντα στη Δημοκρατία του Κονγκό με 50.000 περιστατικά χολέρας και 24.000 θανάτους σε λιγότερο από ένα μήνα.

Εικόνα 12: Η εξάπλωση της χολέρας σε πόλεις της Ασίας



3.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η χολέρα χαρακτηρίζεται από πολλούς μελετητές ως μια επιδημία που είναι απειλητική για τη ζωή των ανθρώπων. Στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος είναι ασυμπτωματική ή ήπια ειδικά σε λοιμώξεις από τον El Tor και από τον κλασικό βιότυπο του μικροβίου. Σοβαρή μορφή της νόσου εμφανίζει το 5-10% των μολυσμένων ασθενών

η οποία χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη υδαρή διάρροια (rice-water), εμέτους και μυϊκές κράμπες.

Πιο συγκεκριμένα, μετά από μια περίοδο επώασης των 6 έως 48 ωρών, η χολέρα αρχίζει με την απότομη έναρξη της υδαρούς διάρροιας, με ογκώδεις υδαρείς κενώσεις που συχνά συνοδεύονται από εμετό με αποτέλεσμα την καταπληξία και την οξέωση. Αν και ο έμετος είναι συνηθισμένο σύμπτωμα, η ταχύτατη αφυδάτωση και η υπογλυκαιμική καταπληξία, που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο σε 12-24 ώρες, οφείλεται κυρίως στην ακατάσχετη, υδαρή, άχρωμη διάρροια, που παρομοιάζεται ως ορυζόνηρο και γι' αυτό οι κενώσεις είναι γνωστές ως ορυζοειδείς, περιέχει ψήγματα βλέννης και έχει χαρακτηριστική οσμή ψαριού.

Εικόνα 13: Αϊτή 2010, ασθενής με χολέρα που συνοδεύεται από εμετό.



Τα κόπρανα στη χολέρα περιέχουν μικρή ποσότητα πρωτεΐνης και διαφέρουν πολύ από τα βλεννοαιματηρά κόπρανα της βακτηριακής δυσεντερίας. Καθώς η νόσος προχωρεί, αναπτύσσεται ανουρία, μυϊκές κράμπες, και ο ασθενής εξασθενεί γρήγορα, καθίσταται ληθαργικός, με χαμηλή αρτηριακή πίεση και νηματοειδή σφυγμό ή απουσία σφυγμού.

Εικόνα 14: Ασθενής από γολέρα



Επίσης, σε σοβαρές περιπτώσεις που δεν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά, η γρήγορη απώλεια σωματικών υγρών μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση, υπογλυκαιμία στα παιδιά, οξέωση, κυκλοφορική καταπληξία, σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και κώμα. Σε περιπτώσεις σοβαρής αφυδάτωσης ο θάνατος μπορεί να προκύψει σε μερικές ώρες και η θνητότητα μπορεί να φτάσει στο 50%. Με την κατάλληλη και έγκαιρη ενυδάτωση του ασθενή η θνητότητα είναι μικρότερη από 1%.

3.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ταχεία βακτηριολογική διάγνωση προσφέρει σχετικά μικρό κλινικό πλεονέκτημα στον ασθενή με εκκριτική διάρροια, διότι ουσιαστικά η ίδια θεραπεία (αντικατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών) χρησιμοποιείται ανεξάρτητα από την αιτιολογία. Παρόλα αυτά, η ταχεία αναγνώριση του παράγοντα μπορεί να επηρεάσει βαθιά την επόμενη πορεία μιας πιθανής επιδημικής εστίας.

Λόγω της ταχείας ανάπτυξής τους και της χαρακτηριστικής αποικιακής μορφολογίας, τα *V cholerae* μπορούν εύκολα να απομονωθούν και να ταυτοποιηθούν στο εργαστήριο βακτηριολογίας. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την απομόνωση του *V. cholerae* O1 και O139 από τα κόπρανα. Σε σποραδικά κρούσματα η ανίχνευση τοξίνης σε απομονωθέντα στελέχη *V cholerae* O1 και O139 βοηθά στη διάγνωση.

Τα vibrios αναστέλλονται πλήρως ή αναπτύσσονται κάπως κακώς σε συνηθισμένα εντερικά διαγνωστικά μέσα. Ένα αποτελεσματικό επιλεκτικό μέσο είναι άγαρ θειοθειικού-κιτρικού-χολικού άλατος-σακχαρόζης (Thiosulfate Citrate bile sucrose agar TCBS), επί του οποίου οι ζυμώσεις χολέρας που ζυμώνουν σακχαρόζη παράγουν μια διακριτή κίτρινη αποικία. Ωστόσο, η χρησιμότητα αυτού του μέσου είναι περιορισμένη επειδή ο ορολογικός έλεγχος των αποικιών που καλλιεργούνται σε αυτό περιστασιακά αποδεικνύεται δύσκολος και διαφορετικές παρτίδες διαφέρουν στην παραγωγικότητά τους. Αυτό το μέσο είναι επίσης χρήσιμο στην απομόνωση του *V parahaemolyticus*.

Εικόνα 15: Κίτρινες αποικίες *Vibrio cholerae* σε άγαρ θειοθειικού-κιτρικού-χολικού άλατος-σακχαρόζης



Μπορούν επίσης να απομονωθούν από δείγμα κοπράνων ή από το ορθό επίχρισμα από περιπτώσεις χολέρας σε άγαρ απλού κρέατος (θρεπτικό άγαρ) ή άγαρ χολικών αλάτων με ελαφρώς αλκαλικές τιμές pH. Μετά την παρατήρηση της χαρακτηριστικής αποικιακής μορφολογίας με ένα στερεοσκοπικό μικροσκόπιο χρησιμοποιώντας μεταδιδόμενο λοξό φωτισμό, οι μικροοργανισμοί μπορούν να επιβεβαιωθούν ως vibrios χολέρας με μια ταχεία δοκιμασία συγκόλλησης διαφανειών με ειδικό αντιορό.

Οι κλασικοί και οι βιοτύποι του El Tor μπορούν να διαφοροποιηθούν ταυτόχρονα με την εκτέλεση μιας άμεσης δοκιμασίας αιμοσυγκόλλησης με ερυθροκύτταρα όρνιθας: όλα τα πρόσφατα απομονωμένα Agar-grown El Tor vibrios παρουσιάζουν αιμοσυγκόλληση. Όλα τα πρόσφατα απομονωμένα κλασικά vibrios δεν το κάνουν. Στην πράξη, αυτό μπορεί να επιτευχθεί με υλικό από ασθενείς ήδη από 6 ώρες μετά το στρώσιμο του δείγματος στο οποίο συνήθως κυριαρχούν οι vibrios χολέρας. Ωστόσο, για την ανίχνευση φορέων (ασυμπτωματικά μολυσμένων ατόμων) και για την απομόνωση των vibrios χολέρας από τα τρόφιμα και το νερό, συνιστώνται διαδικασίες εμπλουτισμού και επιλεκτικά μέσα. Ο εμπλουτισμός μπορεί να επιτευχθεί με εμβολιασμό αλκαλικού (pH 8,5) ζωμού πεπτόνης με το δείγμα και στη συνέχεια με ραβδώσεις για απομόνωση, μετά από περίπου 6 ώρες επώασης. Αυτή η διαδικασία επιτρέπει και στους ταχέως αναπτυσσόμενους vibrios να πολλαπλασιάζονται και καταστέλλουν μεγάλο μέρος της συντροφικής μικροχλωρίδας⁶.

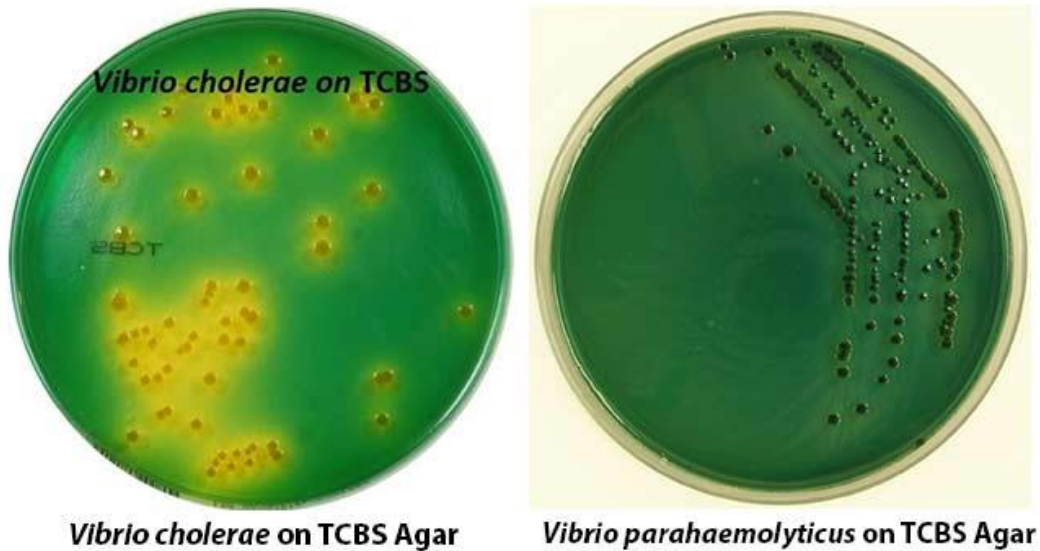
Η κλασική περίπτωση της χολέρας, η οποία περιλαμβάνει βαθιά εκκριτική διάρροια και πρέπει να προκαλεί κλινική υποψία, μπορεί να διαγνωστεί μέσα σε λίγα λεπτά στο παρασκευασμένο εργαστήριο, με εύρεση κινητοποιήσιμων βακτηρίων σε μικροσκοπική εξέταση άμεσου φωτεινού πεδίου ή σκοτεινού πεδίου των υγρών κοπράνων. Ο τεχνικός μπορεί στη συνέχεια να κάνει ένα δεύτερο παρασκεύασμα στο οποίο προστίθεται ένα σταγονίδιο ειδικού αντιορού αντι-V χολέρας Ο ομάδας 1. Αυτό γρήγορα σταματά την κινητικότητα του vibrio.

Μια άλλη ταχεία τεχνική είναι η χρήση ειδικού αντιορού επισημασμένου με ισοθιοκυανική φλουορεσκεΐνη (τεχνική φθορίζοντος αντισώματος) απευθείας επί του

⁶ Finkelstein, RA., 1973. Cholera, *Vibrio cholerae* O1 and O139, and Other Pathogenic Vibrios in: *Medical Microbiology*. 4th edition. 24 (2): 553.

επιχρίσματος κοπράνων ή του ορθού ή στην καλλιέργεια μετά τον εμπλουτισμό σε αλκαλικό ζυμό πεπτόνης. Για πολιτιστική διάγνωση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο μη-εκλεκτικά όσο και εκλεκτικά (TCBS) μέσα.

Εικόνα 16: *Vibrio cholerae* σε TCBS



Παρόλο που η επίδειξη τυπικής συγκόλλησης επιβεβαιώνει ουσιαστικά τη διάγνωση, μπορεί να είναι χρήσιμες επιπλέον συμβατικές δοκιμασίες όπως αντίδραση οξειδάσης, αντίδραση ινδόλης, αντιδράσεις ζύμωσης σακχάρου, ζελατινάση, λυσίνη, αργινίνη και αποκαρβοξυλάση ορνιθίνης. Οι δοκιμές για αιμοσυγκόλληση κυττάρων όρνιθος, αιμόλυση, ευαισθησία πολυμυξίνης και ευαισθησία στον φάγο IV είναι χρήσιμες στην διαφοροποίηση του βιοτύπου El Tor από την κλασσική V χολέρα.

Η διάγνωση μπορεί να γίνει με αναδρομική επιβεβαίωση σημαντικών αυξήσεων σε ειδικούς τίτλους αντισωμάτων ορού σε αναρρώσεις. Για το σκοπό αυτό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμβατικές δοκιμασίες συγκόλλησης. Έχουν επίσης προταθεί παθητικές δοκιμασίες αιμοσυγκόλλησης και προσδιορισμοί ανοσοπροσρόφησης συνδεδεμένοι με ένζυμο (ELISAs).

Οι καλλιέργειες που μοιάζουν με *V cholerae* αλλά αποτυγχάνουν να συσσωματωθούν σε διαγνωστικούς αντιροούς (μη εμβολιασμένοι ή μη ογκώδεις δονητές ομάδας 1) παρουσιάζουν μεγαλύτερο πρόβλημα και απαιτούν επιπρόσθετες δοκιμασίες όπως οξειδάσης, αποκαρβοξυλάσες, αναστολή από τη δονιδοστατική ένωση περιδίνης 0/129 και το «String test». Η δοκιμή στοιχειοσειράς καταδεικνύει την ιδιότητα, την οποία μοιράζονται οι περισσότεροι δονητές και σχετικά λίγα άλλα γένη, να σχηματίζουν σπείρα που μοιάζει με βλέννα όταν το υλικό αποικίας γαλακτωματοποιείται σε υδατικό διάλυμα δεοξυχολικού νατρίου 0,5%.

Επιπρόσθετες δοκιμασίες για την εντεροπαθογονικότητα και την τοξικότητα μπορούν να είναι χρήσιμες. Οι γενετικά βασισμένες δοκιμές, όπως η PCR, χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο σε εξειδικευμένα εργαστήρια.

3.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι ασθενείς με χολέρα πρέπει να νοσηλεύονται σε ιδιαίτερους θαλάμους νοσοκομείων. Η βάση της θεραπείας είναι να χορηγηθεί ύδωρ και ηλεκτρολύτες στον ασθενή ώστε να τον επαναφέρουμε από την βαριά αφυδάτωση και την ηλεκτρολυτική διαταραχή που έχει υποστεί.

Αρχικώς χορηγούνται υγρά ενδοφλεβίως, διάλυμα Ringer⁷ ή διάλυμα NaCl 0,9% όταν ο ασθενής βρίσκεται σε shock από τη μεγάλη απώλεια υγρών. Όταν ο ασθενής δεν βρίσκεται σε shock, χορηγούνται από το στόμα υγρά, διαλύματα γλυκόζης – ηλεκτρολυτών ώστε να αποκαταστήσει τις απώλειες από τις διαρροϊκές κενώσεις που έχει υποστεί, πράγμα που συμβαίνει στις περισσότερες περιπτώσεις χολέρας.

Στις περιπτώσεις αυτές, το διάλυμα που προτείνει η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) να χορηγείται από το στόμα, είναι το ORS⁸ το οποίο περιέχει:

- NaCl, 3,5 g.

⁷ Ringer's Lactate Solution

⁸ Oral Rehydration Salts

- KCl, 1,5 g.
- NaHCO₃, 2,5 g και
- γλυκόζη, 20 g.

Το μείγμα αυτό διαλύεται σε 1 λίτρο καθαρού πόσιμου νερού ενώ δίνεται στον ασθενή σε ποσότητα 1,5 φορά του όγκου των υγρών που έχει αποβάλει από το έντερο. Η χορήγηση του συγκεκριμένου διαλύματος είναι αποτελεσματική καθώς η γλυκόζη που περιέχει διευκολύνει να απορροφηθεί το Na από το βλενογόνο του εντέρου.

Εικόνα 17: Χορήγηση υγρών από το στόμα σε ασθενή με δονάκιο χολέρας



Επίσης, ενδοφλεβίως χορηγείται η τετρακυκλίνη (500 mg) κάθε 6 ώρες για 3 έως 4 ημέρες. Όταν σταματήσουν οι εμετοί, χορηγείται από το στόμα. Αποτέλεσμα της χορήγησης αυτής είναι να ελαττωθεί η διάρκεια της νόσου, ο όγκος των αποβαλλομένων υγρών και ο αριθμός των δονακίων της χολέρας στα κόπρανα.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αυτής σε ειδικά κέντρα είναι εμφανής καθώς η θνητότητα από τη χολέρα μειώθηκε από 20% σε λιγότερο από 1%. Βέβαια, σε μερικές χώρες κυρίως υποανάπτυκτες, έχουν απομονωθεί στελέχη *vibrio cholerae* τα οποία είναι

ανθεκτικά σε διάφορα αντιβιοτικά (πενικιλίνη, στρεπτομυκίνη, χλωραφενικόλη κ.λπ.). Αυτή η ανθεκτικότητα οφείλεται σε πλασμίδια.

Εικόνα 18: Ειδικό Κέντρο Θεραπείας χολέρας Ιατρών χωρίς Σύνορα



ΠΗΓΗ: <http://ctc.msf.org/home/gr>

3.8. ΠΡΟΛΗΨΗ-ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Όπως η ευλογιά και ο τυφοειδής, η χολέρα, υπό φυσικές συνθήκες, φαίνεται να επηρεάζει μόνο τους ανθρώπους. Ως εκ τούτου, η χολέρα ως μια αιτιολογική οντότητα θα μπορούσε να εξαφανιστεί με την τελευταία ανθρώπινη μόλυνση. Παρόλα αυτά, το φάσμα των διαρροϊκών ασθενειών που μοιάζουν με χολέρα πιθανότατα θα παραμείνει για αρκετό καιρό.

Η χολέρα είναι ουσιαστικά μια ασθένεια που σχετίζεται με κακή υγιεινή. Η απλή εφαρμογή των υγειονομικών αρχών, η προστασία του πόσιμου νερού και των τροφίμων από τη μόλυνση με τα ανθρώπινα κόπρανα, θα βοηθούσε πολύ στον έλεγχο της νόσου. Ωστόσο, επί του παρόντος, αυτό δεν είναι εφικτό στις υποανάπτυκτες περιοχές που

πλήττονται από επιδημική χολέρα ή θεωρούνται δεκτικές της χολέρας. Επίσης, η ανάπτυξη εμβολίου, που θα εμπόδιζε αποτελεσματικά τον αποικισμό και τις εκδηλώσεις της χολέρας, θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμη.

Κατά τη διάρκεια επιδημικών περιόδων, η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης σε κοινότητες με κακή υγιεινή είναι αρκετά υψηλή ώστε να αποτρέπει τις πιο έντονες επιδημιολογικές προσπάθειες ελέγχου. Παρόλο που η μετάδοση πραγματοποιείται κυρίως μέσω νερού μολυσμένου με ανθρώπινα κόπρανα, η μόλυνση μπορεί επίσης να εξαπλωθεί στα νοικοκυριά και από τα μολυσμένα τρόφιμα. Έτσι, στις έντονα ενδημικές περιοχές, όπως η περιοχή του Μπαγκλαντές, το ποσοστό εμφάνισης συμπτωμάτων είναι σχετικά χαμηλό μεταξύ των ενηλίκων σε σύγκριση με τα παιδιά. Οι επαρκείς ποσότητες καθαρού νερού μπορεί να μειώσουν αλλά, όχι να εξαλείψουν την απειλή της χολέρας.

Σε νεοεπιδημικές περιοχές που είναι δεκτικές για τη χολέρα και που υπάρχουν ισχυρά επιδημιολογικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της ταχείας αναγνώρισης και θεραπείας των συμπτωματικών περιστατικών και των ασυμπτωματικά μολυσμένων ατόμων, η εκπαίδευση σε υγιεινές πρακτικές και η διακοπή των τρόπων μετάδοσης μπορεί να αναχαιτίσει την εξάπλωσή της. Στις περιοχές αυτές, η χολέρα είναι συχνότερη μεταξύ του ενήλικου πληθυσμού που εργάζεται. Η αντίσταση σχετίζεται με την παρουσία αντισωμάτων που κυκλοφορούν και, ίσως το πιο σημαντικό, με το αντίσωμα τοπικής ανοσοσφαιρίνης A (IgA) κατά των βακτηριδίων της χολέρας ή της εντεροτοξίνης της χολέρας (CT) ή και των δύο.

Το εντερικό αντίσωμα IgA μπορεί να αποτρέψει την προσκόλληση των δονητών στην επιφάνεια του βλεννογόνου και να εξουδετερώσει ή να αποτρέψει τη σύνδεση της εντεροτοξίνης της χολέρας (CT). Για λόγους που δεν είναι σαφείς, τα άτομα της ομάδας αίματος O είναι ελαφρώς πιο ευάλωτα στη χολέρα. Ο θηλασμός συνιστάται ιδιαίτερα ως μέσο αύξησης της ανοσίας των βρεφών σε αυτό και σε άλλους παράγοντες της νευρικής διάρροιας.

Κατά της χολέρας υπάρχει προφυλακτικός εμβολιασμός με εμβόλιο, χορηγούμενο από το στόμα, από εναιώρημα με απονεκρωθέντα δονάκια χολέρας. Το εναιώρημα αυτό περιέχει νεκρά μικρόβια τα οποία διατηρούν την αντιγονική τους ιδιότητα. Αυτός όμως ο

προφυλακτικός εμβολιασμός είναι μόνο κατά 50% αποτελεσματικός για την πρόληψη της κλινικής νόσου και για διάστημα 3 έως 6 μηνών.

Σήμερα είναι φανερό ότι η βελτίωση των στοιχειωδών συνθηκών υγιεινής και η εφαρμογή νέων δεδομένων για τη θεραπεία της χολέρας είναι οικονομικότερα από την εφαρμογή γενικού αντιχολερικού εμβολιασμού καθώς το αντιχολερικό εμβόλιο δεν προλαμβάνει τη μετάδοση της λοίμωξης. Επίσης δοκιμάζονται εμβόλια που χορηγούνται από το στόμα με τη μορφή κάψουλας, τα οποία περιέχουν το Β κλάσμα της χολερικής εντεροτοξίνης (CT) και απονεκρωμένο ελαιώδη δονακίου της χολέρας. Όμως, τα εμβόλια αυτά βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο.

Εικόνα 19: Προφύλαξη -προφύλαξη από το δονάκιο της χολέρας



3.9. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Τα τελευταία χρόνια οι λοιμώξεις από *V. cholerae* O1 έχουν γίνει σπάνιες και περιορίζονται στην Ινδία και στο Μπαγκλαντές, ενώ το *V. cholerae* O139 ενδημεί στη νοτιοανατολική Ασία.

Τον Αύγουστο του 2008 επιδημία χολέρας στη Ζιμπάμπουε είχε ως αποτέλεσμα μέχρι τον Ιούνιο του 2009 να προσβληθούν από τη νόσο 98.531 άτομα και να πεθάνουν 4.282. Η αναλογία των θανάτων μειώνεται σταδιακά από τις αρχές Ιανουαρίου 2010, αλλά το ποσοστό θνησιμότητας παραμένει υψηλότερο από τα αποδεκτά επίπεδα σε μια τέτοια επιδημία στη χώρα αυτή, σύμφωνα με τον ΠΟΥ.

Εικόνα 20: Χολέρα -Ζιμπάμπουε



Τον Οκτώβριο του 2010 ξέσπασε επιδημία χολέρας στην Αϊτή κατά την οποία μέχρι το Νοέμβριο του 2010 είχαν καταγραφεί 60.240 κρούσματα χολέρας και 1.415 θάνατοι. Η επιδημία της χολέρας που εξακολουθεί να μαινεται στην Αϊτή μέχρι τουλάχιστον τον Ιανουάριο του 2017, είναι η πιο θανατηφόρα στη σύγχρονη ιστορία σε παγκόσμιο επίπεδο.

Εικόνα 21: Χολέρα -Αϊτή



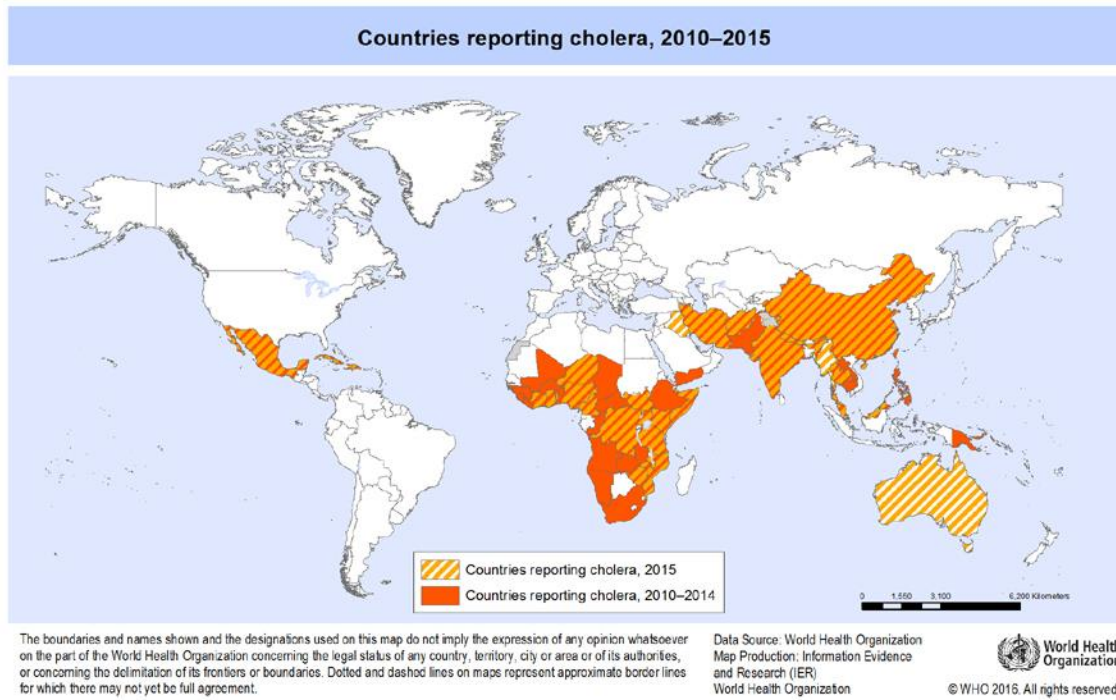
Στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχουν καταγραφεί μόνο 4 κρούσματα χολέρας από το 2011-2015, εκ των οποίων:

- τα 2 στη Βουλγαρία και
- τα 2 στη Ρουμανία.

Οι ηλικίες των ασθενών ήταν από 25 ετών έως 65.

Το 2016 επλήγη από επιδημία χολέρας η Υεμένη εξαιτίας της κακής υγειονομικής κατάστασης της χώρας από τον πόλεμο που μαίνεται σε αυτήν. Ωστόσο, ο Ντόμινικ Στίλχαρτ δήλωσε ότι σε όλη την χώρα έχουν καταγραφεί 11.000 περισσότερα ύποπτα κρούσματα ενώ η Διεθνής Επιτροπή του Ερυθρού Σταυρού και Ερυθράς Ημισελήνου (ΔΕΕΣ) επιβεβαίωσε 180 θανάτους από χολέρα από τις 27 Απριλίου του 2016 έως το 2017 και υπογράμμισε πως η ασθένεια έχει στοιχίσει την ζωή 115 ανθρώπων στην πρωτεύουσα Σαναά.

Εικόνα 22: Οι χώρες που εμφάνισαν χολέρα τα έτη 2010-2015



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΆΛΛΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ VIBRIO

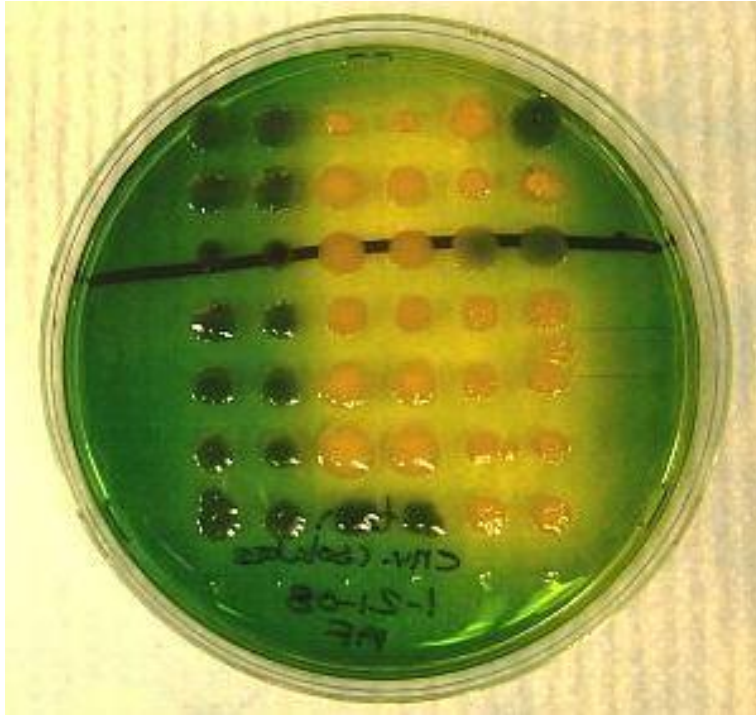
Άλλες οροομάδες της χολέρας V μπορεί να προκαλέσουν διάρροια και άλλες λοιμώξεις αλλά δεν σχετίζονται με επιδημική χολέρα. Επίσης:

- Το *V. parahaemolyticus* συσχετίζεται με σοβαρές λοιμώξεις τραυμάτων.
- Το *V. fluvialis* προκαλεί διάρροια, κοιλιακό άλγος, πυρετό και αφυδάτωση.
- Το *V. hollisae* προκαλεί βακτηραιμία και διάρροια.
- Το *V. mimicus* προκαλεί γαστρεντερίτιδα και κάποια περιστατικά προκαλούν μέση ωτίτιδα.
- Το *V. furnisii* προκαλεί γαστρεντερίτιδα.

Άλλα είδη *Vibrio*, συμπεριλαμβανομένου του *V. vulnificus*, μπορούν να προκαλέσουν σηψαιμικές λοιμώξεις ανθρώπων και άλλων ζώων, συμπεριλαμβανομένων των ψαριών. Υπάρχει περιστατικό ξηράς γάγγραινας δεξιάς άκρας χειρός μετά από δήγμα καβουριού⁹. Η ταχύτατη ιστική καταστροφή που ακολουθεί μπορεί να απαιτήσει ακρωτηριασμό ενώ η περίπτωση σήψης ή θνητότητας είναι περίπου 25%.

⁹ http://hms.org.gr/wp-content/uploads/2016/10/CaseReport_Gerogiokas.pdf

Εικόνα 23: *Vibrio vulnificus* και *Vibrio parahaemolyticus* (πράσινες αποικίες) και *Vibrio cholerae* (κίτρινες αποικίες) καλλιέργεια σε ειδικά θρεπτικά υλικά



Το είδος *Campylobacter* (που συμπεριλήφθηκε στο παρελθόν στα vibrios) μπορεί να προκαλέσει εντερίτιδα. Επίσης το *C. pylori*, τώρα γνωστό ως *Helicobacter pylori*, σχετίζεται με γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Αρβαντιδου-Βαγιώνα, Τ. (2009). Υγιεινή. Αθήνα: University Studio Press.
- 2) Finkelstein, RA., 1973. Cholera, *Vibrio cholerae* O1 and O139, and Other Pathogenic Vibrios in: *Medical Microbiology*. 4th edition. 24 (2).
- 3) Greenwood, D. and Slack, R. and Peutherer, J. and Barer, M. (2011) *Ιατρική Μικροβιολογία*. Επιμέλεια Τσακρής, Α., 1^η ελληνική έκδοση.
- 4) Παπαπαναγιώτου, Ι.Κ., Κυριαζοπούλου-Δαλαΐνα, Β. (2001). Εισαγωγή στην Ιατρική Μικροβιολογία, Ιολογία και Ανοσολογία. Αθήνα: University Studio Press.
- 5) Παπαπαναγιώτου, Ι.Κ., Κυριαζοπούλου-Δαλαΐνα, Β. (2005). Εισαγωγή στην Ιατρική Μικροβιολογία, Ιολογία και Ανοσολογία. Αθήνα: University Studio Press.
- 6) Σπυριδόπουλος, Μ., 2009. *Ναυτιλιακές δραστηριότητες και δημόσια υγεία*, Πειραιάς.
- 7) Tortora. I. G., Funke, R.B. and Case L.C. (2009). Εισαγωγή στην Μικροβιολογία. Επιμέλεια Τσακρής Αθανάσιος. Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης.
- 8) Τσελέντης, Β. (2008) *Διαχείριση θαλάσσιου περιβάλλοντος και ναυτιλία*, Αθήνα: Αθ. Σταμούλης.

ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

- 1) European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2011. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2011. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf
- 2) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8407/>
- 3) <http://www.keelpno.gr/Portals/0/%CE%91%CF%81%CF%87%CE%B5%CE%AF%CE%B1/%CE%A4%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%B9%CE%BC%CE%>

BF%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%AE/%CF%87%CE%BF%CE%BB%CE
%AD%CF%81%CE%B1/%CE%A7%CE%9F%CE%9B%CE%95%CE%A1%CE
E%91%20-

%20%CE%A0%CE%B5%CF%81%CE%B9%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF
%86%CE%AE%20%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%AE%CE%BC%CE%B1
%CF%84%CE%BF%CF%82.pdf

4) World Health Organization (WHO) available from:

<http://www.who.int/wer/2010/wer8513.pdf>