

PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI MICROBIOLOGICE ALE SEPSISULUI STAFILOCOVIC ÎN ULTIMII 15 ANI ÎN NORD-ESTUL ROMÂNIEI

Clinical and microbiological features of staphylococcal sepsis in the last 15 years in North-Eastern Romania

Egidia Miftode¹, Olivia Dorneanu¹, S. Petrache², Carmen Dorobăț¹,
Andra Teodor¹, Aida Bădescu¹, Daniela Leca¹, Andrei Vătă¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa“, Iași

²Cabinet individual medicină de familie, Iași

REZUMAT

Stafilococul auriu este implicat într-o varietate de infecții, iar capacitatea sa deosebită de rezistență la diferite clase de antibiotic îl face uneori să fie o importantă problemă terapeutică. Studiul își propune analizarea particularităților clinice, microbiologice și evolutive ale sepsisului stafilococic diagnosticat în ultimii 15 ani în Spitalul de Boli infecțioase, Iași.

Material și metode: am studiat retrospectiv pacienții diagnosticați cu sepsis cu *S. aureus* între 1996 și 2010, împărțiți din punct de vedere cronologic (5 ani) în trei loturi.

Rezultate: s-a remarcat o creștere a frecvenței a infecțiilor cu origine comunitară ($p=0.0002$), a pacienților cu imunitate alterată ($p=0.002$), boli cronice hepatice ($p<0.0001$), cardiovasculare ($p=0.0002$) și renale asociate ($p=0.0007$). Afectarea pulmonară a fost mai frecventă la pacienții de peste 65 de ani. S-a observat o creștere a proporției de tulpini MRSA (25% în lotul I, 40% lot II, 47% lot III), o scădere a sensibilității la gentamicină, eritromicină și o restaurare parțială a acesteia pentru trimetoprim-sulfametoxazol și ciprofloxacina. Letalitatea a fost de 14%, fiind semnificativ mai mare la cei de peste 65 de ani ($p=0.0007$); un scor APACHE II de peste 30 a fost asociat cu mortalitate ridicată la pacienții cu infecții nosocomiale.

Concluzii: pe perioada de 15 ani studiată s-a observat o creștere a frecvenței sepsisului cu origine comunitară, cu tulpini din ce în ce mai rezistente la antibiotice; nu s-au constatat variații ale letalității, iar scorul APACHE II este util pentru aprecierea prognosticului la pacienții cu infecții nosocomiale.

Cuvinte cheie: susceptibilitate la antibiotic, letalitate, origine comunitară

ABSTRACT

S. aureus is a major and troublesome pathogen involved in systemic infections. Our study aimed to describe the clinical and microbiological characteristics of these patients.

Material and method: we retrospectively reviewed the charts of patients diagnosed with *S. aureus* sepsis in the Infectious Diseases Hospital of Iasi, between 1996 and 2010; they were divided according to the moment of hospitalization in three groups corresponding to three period of 5 years.

Results: most of the infections were hospital acquired, but we noticed a significant increase of community acquired infections ($p=0.0002$). The proportion of patients with an altered immune status significantly increased ($p=0.002$) during the studied period, including patients with chronic hepatic disease ($p<0.0001$), cardiovascular disease ($p=0.0002$) and renal dysfunction ($p=0.0007$). The pulmonary involvement in sepsis was more frequent in patients aged over 65 years. We witnessed an increasing proportion of MRSA strains (25% in group I, 40% group II, 47% group III), a decreasing susceptibility pattern for gentamicin, erythromycin and a partial restoration of susceptibility for trimetoprim-sulfametoxazol and ciprofloxacin. The global lethality was 14% and was higher in patients over 65 years old ($p=0.0007$); an APACHE II score over 30 was correlated with a higher mortality in patients with hospital acquired infections.

Conclusion: during the 15 year studied period, we have observed an increase of community acquired *S. aureus* sepsis, with strains increasingly resistant to multiple antibiotics; the lethality rate was stable and the APACHE II score was useful in predicting an unfavorable outcome in hospital-acquired sepsis.

Key words: antibiotic susceptibility, lethality, community acquired

Adresă de corespondență:

Egidia Miftode, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa“, Str. Universității Nr. 16, Iași

Stafilococul auriu este implicat într-o varietate de infecții localizate sau diseminate, iar capacitatea sa deosebită de rezistență la diferite clase de antibiotic îl face uneori să fie o importantă problemă terapeutică.

Cu toate că unele raportări descriu o scădere a proporției tulpinilor meticilino-rezistente (MRSA) în unele state europene (1), aceasta este una importantă, în România (2008) depășind 25%.

Studiul își propune analizarea particularităților clinice, microbiologice și evolutive ale sepsisului stafilococic diagnosticat în ultimii 15 ani în Spitalul de Boli infecțioase Iași, Centrul regional pentru zona de Nord-Est a țării.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost incluși pacienții diagnosticați cu sepsis cu *S. aureus* diagnosticat în ultimii 15 ani în Spitalul de Boli infecțioase Iași.

Aceștia au fost structurați în trei loturi, în funcție de perioada spitalizării:

- Lotul I – 131 de cazuri de sepsis stafilococic din perioada **1996-2000**
- Lotul al II-lea – 132 de cazuri de sepsis stafilococic din perioada **2001-2005**
- Lotul al III-lea – 173 de cazuri de sepsis stafilococic din perioada **2006-2010**

Au fost analizate variabile demografice, anamnestice, comorbidități, manifestări clinice, date microbiologice și evolutive (letalitate).

Au fost considerate tulpini comunitare de *S. aureus*, cele izolate de la pacienți în primele 48 de ore de la internare, dacă aceștia nu au mai avut internări sau intervenții chirurgicale, în ultimele 6 luni.

Sensibilitatea la antibiotice a fost determinată prin metoda difuzimetrică (conform standardului CLSI 2008), folosind microcomprimate (Oxoid) sau pe galerii API pentru antibiografe ATB PSE5.

Analiza statistică s-a realizat folosind programe computerizate specializate (Analyze-it+Microsoft Excel) pentru calcularea parametrilor de poziție și a testului t Student, chi pătrat, ANOVA. Un $p < 0,05$ a fost considerat semnificativ.

REZULTATE

Vârsta pacienților a variat în limite largi (între 3 și 82 de ani), vârstnicii reprezentând o proporție importantă dintre cazuri (20,3% lot I, 26,8% lot II, 27,3% lot III).

Cea mai bine reprezentată grupă de vârstă au reprezentat-o adulții, cu vârste cuprinse între 45 și 65 de ani, ce au alcătuit 34,4% din lotul I, 32,4% din lotul al doilea și 27,7 în cel de-al treilea. Analiza statistică comparativă (test ANOVA) a repartiției pe grupe de vârstă a pacienților celor două loturi nu a evidențiat diferențe semnificative statistice ($p=0,77$).

Raportul dintre sexe a fost echilibrat în cele trei loturi, neexistând diferențe semnificative între ele (M/F 1.1 vs 1.2 vs 1.1).

Majoritatea infecțiilor sistemice stafilococice au fost asociate cu îngrijirile medicale: 83,6% dintre pacienții lotului I, 75% din lotul al doilea și 65,3% în cel de-al treilea. Cu toate acestea, s-a constatat că proporția infecțiilor comunitare a fost în constantă creștere în perioada studiată, diferența dintre loturi fiind semnificativă statistic ($\chi^2=16,98$; $p=0,0002$) (Fig. 1).

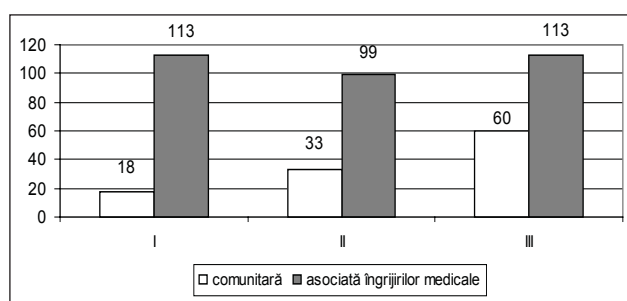


FIGURA 1. Distribuția pacienților pe loturi în funcție de modul de achiziție al infecției

Analizând din punct de vedere al comorbidităților și a statusului imun, s-a constatat în cele 3 loturi cronologice de pacienți o creștere constantă a proporției de pacienți cu status imun deprimat afectați de infecția sistemică stafilococică: 54,2% în lotul I, 65,9% în cel de-al doilea și 73,4% în cel de-al treilea, diferențele fiind semnificative statistic ($\chi^2 = 12,18$; $p = 0,002$).

TABELUL 1. Repartiția pacienților în funcție de grupa de vârstă

grupa de varstă (ani)	lot 1		lot 2		Lot 3		ANOVA
	nr. cazuri	%	nr. cazuri	%	nr. cazuri	%	
<15	6	4,7	7	5,6	11	6,3	F = 0,08
16-24	16	12,5	17	12,7	24	13,9	p = 0,77
25-44	37	28,1	30	22,5	43	24,8	
45-65	45	34,4	43	32,4	48	27,7	
>65	27	20,3	35	26,8	47	27,3	

S-a evidențiat, de asemenea, o creștere semnificativă, constantă, a proporției de pacienți cu afecțiuni hepatice cronice ce au fost afectați de sepsisul stafilococic: 14,5% în lotul I, 18,9% în lotul II și 41% în cel de-al treilea ($\chi^2 = 32,43$; $p < 0,0001$).

O situație asemănătoare s-a observat și în ceea ce privește pacienții cu afectare cardiovasculară, a căror proporție a fost din ce în ce mai mare: 26,7% în lotul I, 31,1% în lotul al doilea și 47,9% în cel de-al treilea ($\chi^2 = 16,9$; $p = 0,0002$) și cu cei cu afectare renală cronică: 9,2% în lotul I, 19,7% în lotul II și 26,6% în cel de-al treilea ($\chi^2 = 14,6$; $p = 0,0007$).

Proporția de pacienți cu diabet zaharat asociat sepsisului a avut o tendință la creștere în perioada studiată, fără ca diferențele dintre cele trei loturi să fie semnificative statistic: 12,2% în lotul I, 13,6% în lotul II și 19,1% în lotul III ($\chi^2 = 3,13$; $p = 0,209$).

Majoritatea pacienților studiați au fost tratați cu antibiotice anterior internării în spitalul de Boli Infecțioase, proporția acestora crescând semnificativ în ultimii ani: 50,4% în lotul I, 62,9% în lotul II și 79,2% în lotul al treilea ($\chi^2 = 28,04$; $p < 0,0001$).

Afectare pleuro-pulmonară în cadrul sepsisului stafilococic a fost destul de frecventă printre pacienții studiați, fiind evidențiată la 43,1% dintre ei. S-a constatat că aceasta a fost semnificativ mai frecvent întâlnită la pacienții cu vârste peste 65 de ani: 78,9% vs 32,9% ($\chi^2 = 63,4$, $p < 0,0001$).

Proporția de tulpini stafilococice meticilino-rezistente (MRSA) a fost de 25,2% la pacienții lotului I, fiind în creștere la cei din lotul al doilea – 40,1% și cel de-al treilea – 47,4%, diferența fiind semnificativă statistic ($\chi^2 = 23,2$; $p < 0,0001$).

Dacă la începutul intervalului marea majoritate a tulpinilor erau sensibile la gentamicină (rezistență 6,5% în lotul I), proporția acestora a scăzut progresiv (rezistență 44,6% în lotul al II-lea), pentru ca în ultimii ani (lotul al treilea) doar 38,5% dintre ele să își păstreze sensibilitatea la acest antibiotic ($p < 0,0001$).

Proporția de tulpini rezistente la eritromicină era deja destul de mare în prima treime a intervalului (51% în lotul I) și a crescut în lotul al doilea – 64,3%, menținându-se în al treilea interval (64,5% în lotul III).

O mare parte a tulpinilor izolate au fost rezistente la tetracicline: 48,9% în lotul I, tendința fiind una ușor crescătoare pentru al doilea interval - 57,7% în lotul II și staționară pentru cel de-al treilea - 57%. O situație asemănătoare a fost constatată și pentru rifampicină: rezistență a 29,3% tulpini din lotul I, 33,3% în lotul II și 32,6% în cel de-al treilea.

În primul lot, rezistența tulpinilor de *S. aureus* la cotrimoxazol a fost de 55,4%, observându-se o creștere în cel de-al doilea interval până la 67,2%, iar apoi o scădere semnificativă până la 9,63%. O astfel de evoluție bifazică s-a observat și în cazul

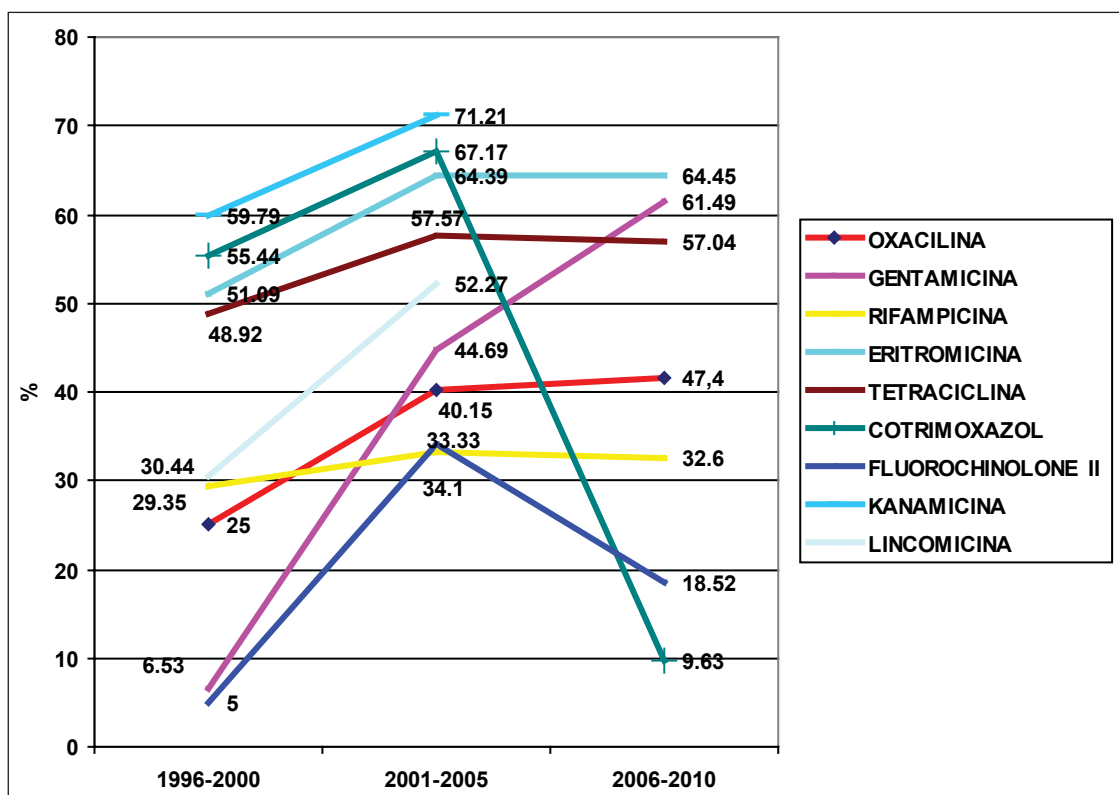


FIGURA 2.
Evoluția rezistenței *S. aureus* la principalele grupe de antibiotice în perioada studiată

ciprofloxacinei, față de care 5% din tulpini au fost rezistente în primul interval, procentul crescând la 34,1% în cel de-al doilea și apoi scăzând la 18,5% în cel de-al treilea.

Nu au fost detectate tulpini de *S. aureus* cu sensibilitate scăzută la glicopeptide (vancomicină sau teicoplanină) sau la linezolid.

Letalitatea globală a sepsisului cu *S. aureus* în perioada studiată (1995-2010) a fost de 14%. Aceasta nu a variat în mod semnificativ ($p = 0,56$) în cele 3 loturi cronologice de pacienți, fiind în lotul I de 14,5%, în lotul al doilea de 11,4%, iar în lotul III de 15,6%.

Începând cu pacienții cu vârsta de 25 de ani, s-a constatat o creștere a letalității bolii, de la 5,9% la 26% pentru persoanele cu vârsta peste 65 de ani ($p=0,0007$). (Fig. 4)

Majoritatea deceselor (67,2%) au survenit după mai mult de 14 zile de spitalizare, dar s-au înregistrat și decese rapide – 14,8% dintre pacienți decedând în primele 24 ore, iar 18% între 24 și 72 de ore de la internare.

TABELUL 2. Valorile scorului Apache II în funcție de sursa și evoluția infecției

Sursa infecției	Evoluție	Valori scor Apache II			
		Nr. bolnavi			
		<20	20-29	>30	
Comunitară	Recuperați	57	34	19	$\chi^2 = 4,59$; $p = 0,101$
	Decedați	0	0	1	
Asociată îngrijirilor medicale	Recuperați	141	85	39	$\chi^2 = 58,55$; $p < 0,001$
	Decedați	6	20	34	

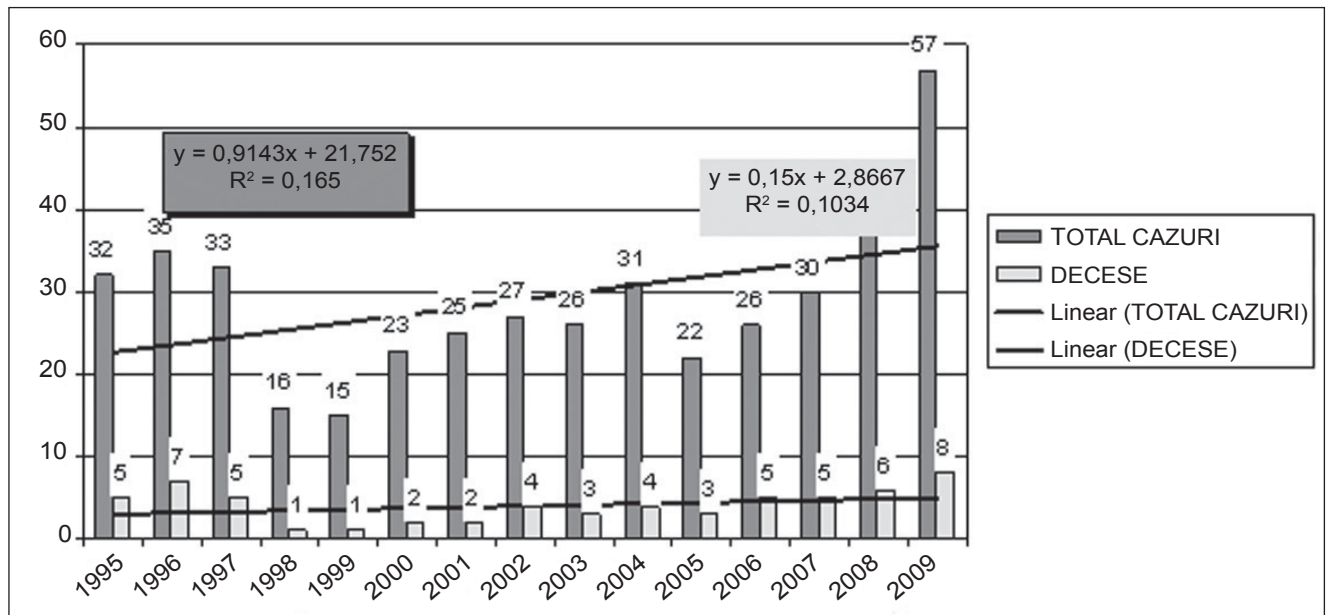


FIGURA 3. Evoluția numărului anual de cazuri și a deceselor prin sepsis cu *S. aureus*

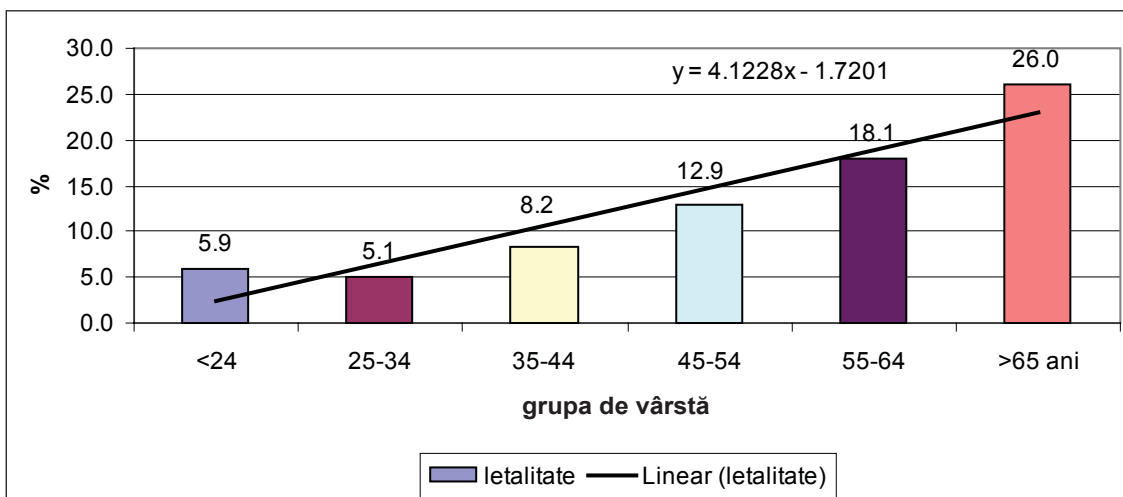


FIGURA 4. Letalitatea în funcție de grupa de vârstă

După cum este ilustrat și în tabelul II, valoarea scorului Apache II a avut o valoare prognostică redusă în aprecierea evoluției letale în infecția sistemică comunitară cu *S. aureus* ($p = 0,1$), posibil și datorită numărului redus de decese la această categorie de pacienți. Cu toate acestea, la pacienții cu infecție asociată îngrijirilor medicale, un scor între 20-29 a fost asociat cu o letalitate semnificativ mai mare comparativ cu cei cu scor sub 20 (19% vs 4,1%, $p < 0,001$); pacienții cu scor APACHE II peste 30 au avut o letalitate de 46,6%.

DISCUȚII

Stafilococul auriu poate cauza un spectru divers de infecții, de la cele cutanate superficiale (impetigo, foliculite), la unele profunde (celulite, abcese), osteomielită, pneumonii, endocardite, meningite sau infecții sistemice.

S. aureus și-a dovedit în ultimii ani o capacitate extraordinară de a se adapta și de a supraviețui într-o varietate de condiții de mediu și de a dezvolta în scurt timp, rezistență față de majoritatea substanțelor antibacteriene cunoscute.

Pe parcursul perioadei de 15 ani studiată nu s-a observat o schimbare în distribuția grupelor de vârstă afectate de sepsisul cu *S. aureus* ($p = 0,77$), cel mai bine reprezentată în toate cele trei loturi fiind cea a adultului 45-65 ani.

Mai multe studii recente au evidențiat o creștere a frecvenței sepsisului cu tulpini comunitare de *S. aureus*, în diverse regiuni geografice (2,3,4). Și în studiul nostru s-a observat o creștere semnificativă a proporției de pacienți cu infecții cu origine comunitară: 16,4% în lotul I vs 34,7% în lotul III ($p=0,0002$). Acest fapt ar putea fi explicat prin creșterea frecvenței tulpinilor comunitare MRSA care, deși au un profil de rezistență la antibiotice mai favorabil comparativ cu tulpinile nosocomiale, pot pune uneori probleme terapeutice, în special în ambulatoriu sau prin achiziția de noi factori genetici (leucocidina Panton-Valentine, proteina de suprafață A (5)) ce sporesc virulența acestor tip de tulpini.

Cu toate că în multe cazuri infecția sistemică stafilococică survine la persoane cu imunitate integă, în studiul nostru s-a observat creșterea progresivă a proporției de pacienți cu diverse grade de imunodeficiență afectați de acest tip de infecție 54,2% vs 73,4%, $p = 0,002$). Creșterea frecvenței folosirii metodelor invazive de diagnostic sau tratament, a utilizării unor dispozitive medicale sintetice (catetere, sonde etc.), a unei medicații active pe sistemul imun pot contribui la explicarea acestui fenomen. Stafilococul auriu este un patogen

important la pacienții cu boli hepatice avansate, putând fi implicat în apariția de peritonite bacteriene spontane sau infecții sistemice severe (6). În studiul nostru s-a observat o creștere semnificativă a pacienților cu boli hepatice cronice și sepsis stafilococic ($p < 0,0001$). De asemenea, s-a remarcat creșterea semnificativă a proporției persoanelor cu afecțiuni cardiovasculare sau renale afectate de sepsisul stafilococic.

În ciuda numeroaselor studii și apeluri referitoare la o utilizare prudentă și țintită a antibioticelor, în special în ambulatoriu, majoritatea pacienților incluși în studiu au fost pretratați în momentul internării, procentul acestora crescând semnificativ în ultimii ani (50,4 vs 79,2%, $p < 0,0001$).

Diseminarea pulmonară a infecției în cadrul sepsisului stafilococic este relativ frecventă, mai ales la persoanele de peste 75 de ani (7), fapt confirmat și de studiul nostru, în care pneumonia a fost semnificativ mai frecventă la bolnavii de peste 65 de ani ($p < 0,0001$).

Există numeroase studii care atestă creșterea numărului și proporției infecțiilor cu MRSA, atât în SUA, cât și în Europa, în ultimul deceniu (8,9,10). Începând cu anul 2008, atât sistemul european de supraveghere al rezistenței bacteriene (EARSS), cât și alți cercetători au evidențiat pentru prima dată un trend descrescător al metilino-rezistenței în unele zone (1,11). În lotul nostru, proporția de tulpini MRSA a crescut semnificativ între prima și a doua treime a intervalului (25,2% lotul I, 40,1% lotul al II-lea), având o creștere mai puțin spectaculoasă în ultimii 5 ani (47,4%).

Scăderea spectaculoasă a sensibilității *S. aureus* la gentamicină (93,5% în lotul I vs 38,5% în lotul al II-lea) se corelează cu folosirea intensă a acestui antibiotic în această perioadă și cu rezultatele studiilor lui Falup-Pecurariu (12), care pentru perioada 2003-2007, în populația pediatrică, găsește sensibilitatea la gentamicină de 90,5% și a lui Dorneanu (13) care a descris rate crescute de rezistență (48,5%) între 2008-2009.

Frecvența mare a tulpinilor rezistente la eritromicină și tendința de creștere a acesteia (51% vs 64,3% vs 64,5%) face ca acest antibiotic să nu poată fi folosit cu succes în terapia empirică a infecțiilor stafilococice; rezultate asemănătoare au fost găsite și de Adaleti, în Turcia (14).

Profilul de rezistență nu s-a modificat semnificativ în intervalul de 15 ani studiat față de tetraciclină și rifampicină, menținându-se în jurul valorii de 50%, respectiv 30%, posibil și datorită folosirii relativ reduse ale acestora în practica curentă.

O evoluție bifazică a profilului de rezistență a *S. aureus* s-a constatat față de cotrimoxazol, față de care doar 9,63% din tulpini au fost rezistente în ultimii 5 ani și față de ciprofloxacina, la care doar 18,5% dintre tulpini au fost rezistente între 2006-2010.

Diferite studii recente ale sepsisului stafilococic situează letalitatea acestui tip de infecție la 19,1% (15), 24% (16), 20-26% (17), astfel încât cifra obținută de noi –14% este una încurajatoare. Letalitatea nu s-a modificat semnificativ în cele 3 intervale studiate, fapt ce poate fi pus pe seama implicării unor tulpini cu o rezistență și o patogenitate din ce în ce mai ridicată și a unei populații țintă cu un grad de afectare imună în condițiile îmbunătățirii și diversificării mijloacelor terapeutice disponibile.

Letalitatea a crescut progresiv odată cu creșterea grupei de vârstă a pacienților, fiind maximă la cei de peste 65 de ani – 26%, fapt atestat și de alte studii (16, 17).

Utilitatea scorului APACHE II nu a putut fi probată în cadrul pacienților cu infecție comunitară ($p = 0,1$) având în vedere că în acest grup nu s-a înregistrat decât un deces, dar o valoare de peste 20 a fost corelată în mod semnificativ ($p < 0,001$) cu o rată crescută de deces în grupul infecțiilor asociate îngrijirilor medicale.

CONCLUZII

Ca urmare a studiului a 436 de pacienți cu sepsis cu *S. aureus* diagnosticați în Spitalul Clinic de Boli infecțioase între ianuarie 1996 și decembrie 2010, am constatat:

- o creștere semnificativă a proporției infecțiilor sistemice cu tulpini comunitare;
- o creștere a frecvenței implicării pacienților cu diverse grade de imunodepresie, în special cu boli hepatice, cardio-vasculare și renale;
- o creștere progresivă în cele trei perioade de studiu a implicării tulpinilor MRSA; scăderea treptată a sensibilității *S. aureus* în cazul gentamicinei, eritromicinei; menținerea constantă a sensibilității față de rifampicină, tetraciclină; restaurarea acesteia pentru trimetoprim-sulfametoxazol și parțial față de ciprofloxacina.

Letalitatea globală a fost de 14%, fiind semnificativ mai mare la pacienții de peste 65 de ani; scorul APACHE II s-a corelat cu evoluția nefavorabilă a infecției asociată îngrijirilor medicale, o valoare de peste 30 fiind asociată cu o letalitate de 46,6%.

BIBLIOGRAFIE

1. *** European Centre for Disease Prevention and Control. EARSS Annual Reports. <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/Documents.aspx>
2. Ochoa T.J., Mohr J., Wanger A., et al. – Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric patients. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:966-8
3. Purcell K., Fergie J. – Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a 14-year study at Driscoll Children's Hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:980-5
4. Smith J.M., Cook G.M. – A decade of community MRSA in New Zealand. *Epidemiol Infect* 2005; 133:899-904
5. Loughman J.A., Fritz S.A., Storch G.A., Hunstad S.A. – Virulence Gene Expression in Human Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Infection *Journal of Infectious Diseases* 2007; 199,3: 294-301
6. Cheol-In K., Jae-Hoon S., Kwan Soo Ko, Doo Ryeon – Clinical significance of *Staphylococcus aureus* infection in patients with chronic liver diseases *Liver International* 2010; 30, 9: 1333 -1338
7. El-Solh A.A., Sikka P., Ramadan F., et al. – Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:645-651
8. Grundmann H., Aires-de-Sousa M., Boyce J., Tiemersma E. – Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006; 368 (9538): 874-85
9. Bratu S., Eramo A., Kopec R., et al. – Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital nursery and maternity units. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:808-13
10. Saiman L., O'Keefe M., Graham P., et al. – Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1313-9
11. *** HPA. – Voluntary reporting of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in England, Wales and Northern Ireland, 2009 http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1281952718651
12. Falup-Pecurariu O., Rasina A., Falup-Pecurariu C. – Antibiotic Susceptibility Changes Of *Staphylococcus Aureus* A Retrospective Study Bulletin of the Transilvania University of Brasov. *Medical Sciences. Series VI*, 2008, 1: 99
13. Dorneanu Olivia S., Teodora Vremeră, Eduard V. Năstase, Cătălina Logigan, Aida C. Bădescu, Egidia G. Miftode – Detection of mecA gene in clinical *Staphylococcus aureus* isolates from Infectious Diseases Hospital, Iasi, Romania *Revista Romana de Medicina de Laborator* 2011, 19:259-264
14. Adaleti R., Nakipoglu Y., Ceran N., Tasdemir C., Kaya F., Tasdemir S. – Prevalence of phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates to macrolide, lincosamide, streptogramin B, ketolid and linezolid antibiotics in Turkey *Brazilian Journal Of Infectious Diseases* 2010; 1:11-14
15. Jacobsson G., Gustafsson E., Andersson R. – Outcome for invasive *Staphylococcus aureus* infections *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2007; 27, 9: 839-848
16. Blazek N., Volansky R. – *Staphylococcus aureus* treatment often mismanaged in Europe *Infectious Disease News* 2009; 22: 40
17. Nickerson E.K., Wuthiekanun V., Wongsuvan G., Limmathurosakul D., Srisamang P., Mahavanakul W. – Factors Predicting and Reducing Mortality in Patients with Invasive *Staphylococcus aureus* Disease in a Developing Country *PLOS ONE*, 2009;4, 8