

SENSIBILITATEA LA ANTIBIOTICE A TULPINILOR DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS IZOLATE DIN INFECȚII ALE TEGUMENTELOR ȘI PĂRȚILOR MOI

ARIANA ALMAȘ¹, MIRELA FLONTA¹, MIRELA PETRAȘCU²,
VIOLETA NĂSTASE¹

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase, Cluj-Napoca

²Catedra de Microbiologie, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Obiective. Infecțiile tegumentelor și țesuturilor moi, cauzate de *Staphylococcus aureus*, fiind frecvent întâlnite în practica medicală, cunoașterea fenotipurilor de rezistență, respectiv a sensibilității la antibiotice a tulpinilor circulante, precum și emergența tulpinilor metilino-rezistente, motivează scopul acestui studiu ca și suport al inițierii unei terapii precoce adecvate.

Material și metodă. În perioada ianuarie 2008 - ianuarie 2011 a fost analizată sensibilitatea la antibiotice a 222 tulpini de *Staphylococcus aureus*, izolate din infecții ale tegumentelor și țesuturilor moi. Tulpinile au fost izolate și identificate în laboratorul Clinicii de Boli Infecțioase Cluj Napoca. Izolatele au provenit de la pacienți spitalizați în regim ambulator sau continuu pe secții cu profil medical, chirurgical, terapie intensivă. Identificarea tulpinilor s-a făcut prin metode convenționale, cu ajutorul galeriilor ApiStaph și sistemului Vitek 2 Compact. Sensibilitatea la antibiotice s-a testat prin metoda difuzimetrică și sistemul Vitek 2 Compact.

Rezultate și discuții. Din cele 222 tulpini evaluate, 59 (26,58%) au fost metilino-rezistente, 163 (73,42%) metilino-sensibile, din care 6,3% cu fenotip sălbatic. La macrolide și lincosamide tulpinile testate au prezentat sensibilitate redusă, fenotipul de rezistență dominant fiind cel inductibil. Față de aminoglicozide, din totalul tulpinilor analizate 39,19% s-au dovedit rezistente la kanamicină, 14,41% la tobramicină și 12,16% la gentamicină. Tulpinile au arătat o rezistență crescută la tetraciclină (48,2%), relativ redusă la ciprofloxacina (13,06%) și redusă la biseptol (3,15%).

Concluzii. Tulpinile metilino-rezistente au reprezentat 26,58% din tulpinile testate. Toate tulpinile testate au fost sensibile la vancomicină și linezolid. În cazul tulpinilor multirezistente, biseptolul poate constitui o opțiune terapeutică.

Cuvinte cheie: *Staphylococcus aureus*, infecții tegumentare și ale părților moi, rezistență la antibiotice.

SENSIBILITY TO ANTIBIOTICS OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS ISOLATED FROM SKIN AND SOFT TISSUES

Abstract

Objectives. The skin and soft tissue infections caused by *Staphylococcus aureus* being frequently found in medical practice, the establishing of resistance phenotypes respectively the sensibility to antibiotics of circulating strains, and the emergence of the methicillin-resistant strains, motivates the aim of this study as a support to an adequate precocious therapy.

Material and methods. Between January 2008 - January 2010 antibiotic susceptibility was analysed for 222 *Staphylococcus aureus* strains, isolated from skin and soft tissue infections. The strains were isolated and identified in the Laboratory of Infectious Disease Hospital Cluj Napoca. The isolates came from outpatients and

inpatients from medical, surgical departments and intensive care units. The strains identification was performed by conventional methods, ApiStaph gallery and Vitek 2 Compact system. The susceptibility to antibiotics was tested by disk diffusion method and with Vitek 2 Compact system.

Results and discussion. *From the 222 evaluated strains 59 (26,58%) were methicillin-resistant, 163 (73,42%) susceptible to methicillin, from which 6,3% with wild-type phenotype. The tested strains appeared with a reduced susceptibility to macrolides and lincosamides, the inducible phenotype being dominating. To aminoglycosides, from all the tested strains 31,19% proved resistance to kanamycin, 14,41% to tobramycin and 12,16% to gentamicin. The strains showed high resistance to tetracycline (48,2%), a relatively reduced one to ciprofloxacin (13,06%) and a reduced one to trimethoprim-sulfamethoxazole (3,15%).*

Conclusions. *From the tested strains 26,58% were methicillin-resistant. All the tested strains were susceptible to vancomycin and linezolid. In the case of the multidrug-resistant strains the trimethoprim-sulfamethoxazole may be a therapeutic option.*

Keywords: *Staphylococcus aureus, skin and soft tissue infections, antibiotics resistance.*

Introducere

Infecțiile tegumentului și ale părților moi sunt frecvent întâlnite în practica medicală, severitatea acestora variind de la infecții ușoare superficiale, la infecții profunde cu potențial septicemic. Pot fi cauzate de o varietate largă de microorganisme, *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes* fiind însă principalii agenți etiologici [1,2,3]. Cei mai importanți factori de risc ai acestor infecții sunt leziuni ale epidermului, igienă personală precară, comorbidități asociate, contact direct cu persoane cu infecții cutanate, staza venoasă, limfedem, intervenții chirurgicale [3].

Utilizarea excesivă a noilor antibiotice cu eficacitate antibacteriană crescută, creșterea numărului de bolnavi imunosupresați, spitalizarea îndelungată, nerespectarea cu strictețe a măsurilor de control al infecțiilor de către personalul de îngrijire, sunt principalii factori de risc pentru creșterea rezistenței bacteriene la antibiotice.

Având în vedere evoluția continuă a fenomenului de rezistență la antibiotice, inclusiv a *S. aureus* metilino-rezistent (MRSA), este importantă stabilirea cu acuratețe a profilului de sensibilitate la antibiotice a tulpinilor de *S. aureus* circulante. Totodată, supravegherea globală a rezistenței la antibiotice, prin intermediul unor programe precum ICARE, SENTRY, MYSTIC, EARSS, atenționează asupra importanței implementării unor studii locale sau programe naționale de supraveghere pentru a evidenția fenotipurile circulante, în scopul ghidării terapiei antibacteriene empirice în situațiile clinice care impun inițierea unei terapii antibacteriene precoce [4].

Material și metodă

În perioada ianuarie 2008 - ianuarie 2011 a fost analizată sensibilitatea la antibiotice a 222 tulpini de *Staphylococcus aureus* izolate din furuncule, fistule, abcese, piodermite, panariții, fliclene, ulcere varicoase suprainfectate, plăgi operatorii, gangrene, escare suprainfectate, de la pacienți cu erizipel.

Tulpinile au fost izolate și identificate în Laboratorul Clinicii de Boli Infecțioase Cluj-Napoca, de la pacienți spitalizați în regim ambulator sau continuu (inclusiv secția de terapie intensivă) în cadrul clinicii, dar și din secții cu profil medical, chirurgical, terapie intensivă ale altor clinici care se adresează acestui laborator. Astfel, 121 tulpini au fost izolate din secții cu profil medical, 40 din ambulator (spitalizare de o zi), 27 din terapie intensivă, 34 din secții chirurgicale (fig. 1). Produsele biologice au fost însemănțate pe medii de cultură selective și neselective, iar identificarea s-a făcut pe baza caracterelor de cultură, morfo-tinctoriale, prezenței coagulazei și a proprietăților biochimice determinate cu galerii ApiStaph sau sistemul Vitek 2 Compact. Testarea sensibilității la antibiotice s-a efectuat prin două metode: difuzimetrică - Kirby-Bauer și de determinare a concentrațiilor minime inhibitorii între două puncte de ruptură - automat în sistemul Vitek 2 Compact. Testarea la antibiotice și interpretarea sensibilității s-a făcut standardizat, respectând ghidurile CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) de testare la antibiotice în vigoare (M100-S18 - 2008, M100-S19 - 2009, M100-S20 - 2010), exceptând acidul fusidic la care interpretarea sensibilității s-a făcut conform standardului EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

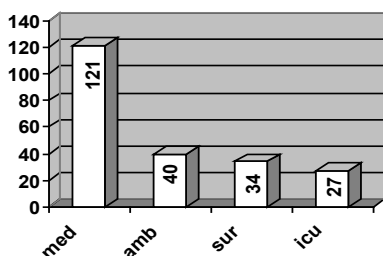


Fig. 1. Distribuția tulpinilor de *Staphylococcus aureus* în funcție de profilul secțiilor din care s-au izolat.

Legendă: med = secții cu profil medical, amb = pacienți spitalizați pentru o zi, icu = terapie intensivă, sur = secții chirurgicale.

Rezultate și discuții

Imediat după introducerea în terapie a penicilinei, la începutul anilor 1940, sub 1% din tulpinile de *Staphylococcus aureus* izolate erau rezistente. Incidența rezistenței la penicilină a *S. aureus* a crescut simțitor în anii următori, astfel că în Marea Britanie, în 1946, 6% din tulpini erau rezistente la penicilină, iar în SUA la sfârșitul anilor '50, 40% din tulpinile de *S. aureus* izolate erau rezistente; din 1960 incidența crește la peste 60% din tulpini, atingându-se în prezent un procent de peste 90% [5]. Ulterior, la 2 ani de la introducerea meticilinei în terapie, în 1961 se descrie prima tulpină MRSA în Marea Britanie, prima tulpină VISA în Japonia în 1996, iar în 2002 în SUA se izolează prima tulpină VRSA [6,7]. Rezistența la streptomycină, tetraciclină, cloramfenicol și eritromicină este descrisă odată cu introducerea acestora în terapia infecțiilor produse de stafilococi rezistenți la penicilină. Rezistența multiplă la antibiotice (MDR) înregistrează o prevalență crescută în anii '50; în 1959 în Seattle sunt descrise peste 40% tulpini de spital rezistente la patru sau mai multe antibiotice [8].

Apariția rezistenței la aminoglicozide culminează după 10 ani de folosire excesivă ca topic, iar în 1976 este izolată prima tulpină MRSA cu rezistență asociată la gentamicină [9,10].

Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *S. aureus* testate este redată în fig. 2.

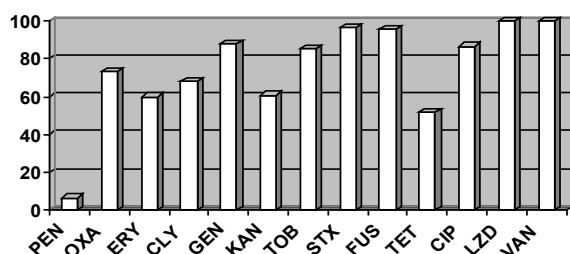


Fig. 2. Sensibilitatea tulpinilor de *S. aureus* la antibioticele testate.

Legendă: PEN = penicilină, OXA = oxacilină, ERY = eritromicină, CLY = clindamicină, GEN = gentamicină, KAN = kanamicină, TOB = tobramicină, STX = biseptol, FUS = acid fusidic, TET = tetraciclină, CHL = cloramfenicol, CIP = ciprofloxacina, LZD = linezolid, VAN = vancomicină.

Mecanismele prin care stafilococii dobândesc rezistență la β lactamine sunt cunoscute: sinteza de penicilinaze și modificarea țintei de acțiune a β lactaminelor, cu sinteza de PBP-uri alternative - PBP 2a de care β lactaminele nu se vor mai lega, consecință a dobândirii în cromozomul bacterian a genei *mecA*. Fenotipul asociat penicilinazelor este penicilină-rezistent - meticilină-sensibil, conferă rezistență la penicilinele cu spectru îngust și sunt inhibitate de acidul clavulanic, iar cel legat de prezența PBP 2a penicilină-rezistent - meticilină-rezistent - determină rezistență încrucișată la toate β -lactaminele, fiind frecvent asociat cu rezistență la alte grupe de antibiotice. Fenotipul BORSA (Borderline Oxacillin Resistant *Staphylococcus aureus*) - rezistența de graniță este consecința producerii în exces de penicilinaze și are rezistența asociată mai slab exprimată; în tratamentul infecțiilor produse de astfel de tulpini se pot folosi combinații de β lactamine/inhibitori de β lactamaze [11,12,13,14]. În prezent puține tulpini și-au mai păstrat sensibilitatea la penicilinele sensibile la acțiunea penicilinazei, până la 10% din tulpini prezentând fenotipul penicilină-S - meticilină-S. Acest fenotip, dacă nu se asociază cu rezistență la alte grupe de antibiotice, descrie tulpina sălbatică.

Evaluarea sensibilității la betalactamine a tulpinilor testate a arătat următoarea sensibilitate: tulpini meticilino-rezistente (MRSA) - 59 (26,58%), meticilino-sensibile (MSSA) 163 tulpini (73,42%), fenotip sălbatic la 14 (6,3 %) tulpini (fig. 1). Procentul de MRSA observat se încadrează în procentul 25-50% arătat de raportul de supraveghere al rezistenței la antibiotice europene EARS-Net pe anul 2009 pentru România. Tot aici se arată o scădere a tulpinilor MRSA în România, față de anul 2006 [15].

Rezistența la macrolide-lincosamide-streptogramine B (MLSB) se dobândește prin sinteza unor enzime de metilare transferate plasmidic sau prin mecanisme de eflux. Enzimele de metilare sunt codificate de genele *erm*. Expresia fenotipică a acestei rezistențe poate fi: inductibilă - codificată *ermC* = fenotipul MLSBi sau rezistență constitutivă - codificată *ermB* = fenotipul MLSBc. Tulpinile cu fenotip MLSBc sunt rezistente la macrolide, lincosamine, streptogramine B și sensibile la ketolide. La tulpinile cu fenotip MLSBi pătrunderea macrolidului induce sinteza enzimelor de metilare, care vor metila ARN-ul exprimând rezistența; ketolidele își păstrează sensibilitatea. Se determină in vitro prin testul D, test ce constă în observarea prezenței antagonismului antibiotic între biodiscul de clindamicină și eritromicină la tulpinile cu fenotip MLSBi. Rezistența prin eflux (MLSBc) este codificată de genele *msrA*, expresia fenotipică fiind fenotipul M, ce conferă rezistență doar la macrolide (eritromicină R, clindamicină S). Acest fenotip se întâlnește la 1-2% din tulpini [11,12,13,16]. Necunoașterea modalității de identificare a fenotipului MLSBi în practica laboratorului de bacteriologie are drept consecință raportarea falsă a sensibilității la clindamicină [3,17].

Tabel I. Repartiția fenotipurilor de rezistență la MLSB la tulpinile testate.

Fenotip	Total tulpini (n = 222)	MRSA (n = 59)	MSSA (n = 163)
MLSBi	54 (24,32%)	29 (49,15%)	25 (15,34%)
MLSBc	17 (7,66%)	14 (23,73%)	3 (1,84%)
MLSBc	18 (8,11%)	7 (11,86%)	11 (6,75%)
Sălbatic	133 (59,91%)	9 (15,26%)	124 (76,07%)

Tulpinile testate la care s-a pus în evidență fenotipul MLSBi au fost raportate rezistente la clindamicină. Prevalența fenotipurilor MLSB este redată în tabelul I. Majoritatea tulpinilor MSSA (76,06%) au dovedit fenotip sălbatic cu sensibilitate la MLSB și un procent relativ scăzut de rezistență inductibilă (15,34%). Tulpinile MRSA au avut în principal fenotip MLSBi, urmat de cel constitutiv, indicând astfel o rezistență ridicată la lincosamide - 72,88% rezistență la clindamicină (tabel II). Chiar dacă clindamicina are activitate antistafilococică ridicată, fiind indicată de ghidurile terapeutice în terapia infecțiilor tegumentare și de părți moi [18,19], procentul ridicat de rezistență observat la tulpinile testate limitează utilitatea clindamicinei în tratamentul acestor infecții, dacă sunt determinate de stafilococi. Față de eritromicină, tulpinile testate au arătat un grad ridicat de rezistență, mai ales cele MRSA (84,75%), procent similar cu cel obținut într-un studiu realizat în Anglia și Irlanda între anii 2001-2006 - 82% [17].

Tabel II. Rezistența la antibiotice a tulpinilor testate.

Antibiotic	Total tulpini (n = 222)	MRSA (n = 59)	MSSA (n = 163)
PEN	208 (93,69%)	59 (100%)	149 (91,41%)
OXA	59 (26,58%)	59 (100%)	-
ERI	89 (40,09%)	50 (84,75%)	49 (30,06%)
CLI	71 (31,98%)	43 (72,88%)	28 (17,18%)
KAN	87 (39,19%)	54 (91,53 %)	33 (20,25%)
TOB	32 (14,41%)	27 (45,76%)	5 (3,07%)
GEN	27 (12,16%)	23 (38,98%)	4 (2,45%)
STX	7 (3,15%)	4 (6,78%)	3 (1,84%)
FUS	9 (4,05%)	5 (8,47%)	4 (2,45 %)
TET	107 (48,2%)	51 (86,44%)	56 (34,36%)
CIP	29 (13,06%)	24 (40,68 %)	5 (3,07 %)

Rezistența la aminoglicozide (AG) este primordial enzimatică, prin acțiunea enzimelor ce modifică aminoglicozidele (AME). Dintre acestea, trei tipuri sunt în principal întâlnite la stafilococi, având semnificație aparte, deoarece inactivează principalele AG cu importanță terapeutică: aminoglicozid-6'-N-acetiltransferaza/2"-O-fosforiltransferaza [AAC(6'')/APH(2'')] - codificată de gena *aac(6'')-Ie-aph(2'')*, enzimă bifuncțională ce determină fenotipul KTG cu rezistență la gentamicină, kanamicină, tobramicină, neomicină, amikacină; aminoglicozid-4'-O-nucleotidiltransferaza I [ANT(4')-I] - codificată de

gena *ant(4')-Ia* inactivează kanamicina, tobramicina, neomicina, amikacina - fenotip KT și aminoglicozid-3'-O-fosforiltransferaza III [APH(3'')-III] - codificată de gena *aph(3'')-IIIa* determină fenotipul de rezistență K prin acțiune asupra kanamicinei, neomicinei [20,21,22].

La tulpinile MSSA fenotipul dominant observat a fost cel sălbatic, cu sensibilitate la toate AG. Tulpinile MRSA au avut rezistență crescută la AG - 91,53% au dovedit rezistență la kanamicină, iar 38,98% rezistență asociată la gentamicină, respectiv fenotip KTG (tabel III). Se recomandă folosirea AG în terapie combinată, deoarece folosirea lor ca unic agent antimicrobian predispozează la apariția rezistenței [23].

La tetracicline au fost descrise două mecanisme de rezistență: prin eflux activ (achiziția genelor *tetK*, *tetL*) - minociclina rămâne activă, însă cu posibilitate de rezistență inductibilă la doxiciclină și rezistență cromozomială (codificată de genele *tetM*, *tetO*), care determină rezistență inclusiv la minociclină. În prezentul studiu s-a determinat doar sensibilitatea la tetraciclină, 115 tulpini (51,8%) dovedindu-se sensibile (fig. 2). De remarcat nivelul ridicat de rezistență la tulpinile MRSA (86,44%), comparativ cu tulpinile MSSA (34,36%) (tabel III). Există studii și ghiduri clinice care recomandă folosirea în terapia infecțiilor tegumentelor și ale părților moi cu MRSA a tetraciclinelor cu spectru extins, fapt ce ar argumenta necesitatea testării sensibilității la doxiciclină și minociclină [19,24].

Cel mai scăzut nivel de rezistență s-a dovedit la biseptol, atât pentru tulpinile MRSA (6,78%), cât și MSSA (1,84%) (tabel II). Chiar dacă FDA nu a aprobat folosirea biseptolului în infecțiile stafilocice, existența a numeroase studii care dovedesc sensibilitate in vitro între 95%-100%, subliniază faptul că biseptolul poate constitui o importantă opțiune terapeutică în infecțiile tegumentelor și ale părților moi [19].

Testarea tulpinilor la acid fusidic, de asemenea, a arătat un nivel redus de rezistență, respectiv 9 tulpini (4,05%) din totalul tulpinilor testate, cu o rezistență de 8,47 % la tulpinile MRSA. În ghidul britanic de terapie și profilaxie a infecțiilor cauzate de MRSA se arată un studiu în care procentul de rezistență la MRSA este similar, de 9,3 %, însă același ghid contraindică administrarea terapeutică, datorită toxicității ridicate [17].

Stafilococii dobândesc rezistența la quinolone prin două mecanisme: mutații punctiforme la nivelul genelor cromozomiale ce codifică topoizomerazele, mai rar prin intermediul unor pompe de eflux mediate de proteina de transport *norA* [19]. Optarea pentru terapia cu fluoroquinolone este recomandată să se facă conform

Tabel III. Repartiția fenotipurilor de rezistență la AG la tulpinile testate.

Fenotip	Enzima Determinantă	Total tulpini (n = 222)	MRSA (n = 59)	MSSA (n = 163)
K	APH(3'')-III	55 (24,77%)	27 (45,76%)	28 (17,18%)
KT	ANT(4')-I	5 (2,25%)	4 (6,78%)	1 (0,61%)
KTG	AAC(6'')/APH(2'')	27 (12,16%)	23 (38,98%)	4 (2,45%)
Sălbatic	-	135 (60,81%)	5 (8,48%)	130 (79,76%)

antibiogramei [3]. Așa cum reiese din tabelul II, doar 5 tulpini (3,07%) MSSA au fost rezistente la ciprofloxacina, spre deosebire de cele MRSA la care s-a observat o rezistență de 40,68% (24 tulpini).

Sensibilitate 100% s-a obținut pentru vancomicina și linezolid.

9 tulpini din cele 163 metilino-sensibile (5,52%) au prezentat sensibilitate la toate grupele de antibiotice definind tulpini sălbatice.

Concluzii

La tulpinile de *S.aureus* izolate din infecții ale tegumentului și țesuturilor moi, fenotipul cel mai frecvent observat a fost metilinosensibil, fără rezistență asociată la alte grupe de antibiotice. Tulpinile MRSA au reprezentat 26,58% din tulpinile testate și au dovedit o rezistență asociată crescută la macrolide, lincosamide, aminoglicozide, tetraciclină. Utilizarea largă în practica medicală a eritromicinei și clindamicinei explică procentele ridicate de rezistență observate și ridică problema utilizării acestora în terapia infecțiilor tegumentelor și părților moi. Cu toate că tulpinile testate au arătat o sensibilitate crescută față de acidul fusidic, agent recunoscut ca având eficacitate crescută în terapia infecțiilor tegumentelor și părților moi cauzate de *S.aureus*, toxicitatea ridicată dovedită îi limitează aplicabilitatea ca agent terapeutic. Biseptolul, a cărei eficiență clinică nu este pe deplin dovedită, poate constitui o opțiune terapeutică în cazul tulpinilor de *S.aureus* multirezistente, ținând cont de sensibilitatea ridicată la testarea in vitro. Deși literatura de specialitate citează apariția unor tulpini rezistente la vancomicina și linezolid, toate tulpinile testate s-au dovedit sensibile la aceste antibiotice.

Bibliografie

- Palit A, Inamadar AC. Current concepts in the management of bacterial skin infections in children. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010. Available from URL: <http://www.ijdv.com/text.asp?2010/76/5/476/69053>
- Denton M, O'Connell B, Bertnard P, Jarlier V, Williams Z, Santere Hnriksen A. The EPISA study: antimicrobial susceptibility of Staphylococcus aureus causing primary or secondary skin and soft tissue infections in the community in France, the UK and Ireland. J Antimicrob Chemother 2008;61:586-588
- Templer SJ, Brito MO. Bacterial Skin and Soft Tissue Infections 2009 Available from URL: http://www.turnerwhite.com/memberfile.php?PubCode=hp_mar09_bacterial.pdf
- Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Epidemiology of Antimicrobial Resistance: Species Prevalence, Susceptibility Profiles, and Resistance Trends. In: Victor L Antibiotics in Laboratory Medicine. 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 815-835
- Al-Masaudi SB, Day MJ, Russell AD. Antimicrobial resistance and gene transfer in Staphylococcus aureus. J Appl Bacteriology 1991;70:279-290
- Calderon CB, Sabundayo CB. Antimicrobial Classification: Drugs for Bugs. In: Schwalbe R, Steele-Moore L, Goodwin AC. Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols, CRC, 2007, 7-52
- Duckworth G. Controlling methicillin resistant Staphylococcus aureus: Time to return to more stringent methods of control in the United Kingdom? BMJ 2003; 327(7425):1177-1178
- Shanson DC. Antibiotic-resistant Staphylococcus aureus. J Hosp Infect 1981;2(1):11-36
- Naidoo J, Noble WC. Acquisition of antibiotic resistance by Staphylococcus aureus in skin patients. J Clin Pathol 1978;31:1187-1192
- Shanson DC, McSwiggan DA. Operating theatre acquired infection with a gentamicin-resistant strain of Staphylococcus aureus. J Hosp Infect 1980;i:171-172
- Tenover FG, Hindler JF, Rosner E. Antimicrobial Susceptibility Testing: A self-study program. CDC 2002
- Bell SM, Pham JN, Carter IW. Antibiotic Susceptibility Testing By The CDC Method: A Manual for Medical and Veterinary Laboratories 2009. Available from: URL: <http://web.med.unsw.edu.au/cdstest/>
- Jehl F, Chomarat M, Weber M, Gérard A. De la antibiogramă la prescripție. 2th Edition, Editura Științelor Medicale 2003
- Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger et al. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2005
- ***EARS-Net Annual Report 2009 Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf
- Bonomo RA, Tolmasky ME. Enzyme Mediated Resistance to Antibiotics: Mechanisms, Dissemination, and Prospects for Inhibition. ASM Press 2007
- Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the United Kingdom. J Antimicrob Chemother 2009;63: 849-861
- Stevens LS, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. Clin Infect Dis 2005;41:1373-1406
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Disease Society of America for Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children. Clin Infect Dis 2011;1:38
- Hauschild T, Sacha P, Wiecezorek P, Zalewska M, Kaczyńska K, Tryniszewska E. Aminoglycosides resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus from a University hospital in Białystok, Poland. Folia Histochem Cytobiol 2008;46(2):225-228
- Emaneini M, Taherikalani M, Estampour MA, et al. Phenotypic and Genotypic Evaluation of Aminoglycoside Resistance in Clinical Isolates of Staphylococci in Teheran, Iran. Microb Drug Resist 2009;15(2):129-132
- Schmitz FZ, Fluit AC, Gondolf M, et al. The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals. J Antimicrob Chemother 1999;43:253-259
- Merlino JJ, Mangaloni MA. Complicated soft-tissue infections: Diagnostic approach and empiric treatment options. Cleve Clin J Med 2007;74(4):21-28
- Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an Oral Treatment Option for Patients with Community Onset Skin and Soft Tissue Infections Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2007;3298-3303