

Novi molekuli i novi izazovi u terapiji bakterijskih infekcija (Kontinuirana medicinska edukacija, Kopaonik 10-11.03.2012.)

New molecules and new challenges in bacterial infections treatment (Continual medical education, Kopaonik 10-11.03.2012.)

KOMPLIKOVANE INFEKCIJE KOŽE I MEKIH TKIVA IZAZVANE GRAM POZITIVNIM BAKTERIJAMA

COMPLICATED SKIN AND SOFT TISSUES INFECTIONS CAUSED BY GRAM POSITIVE BACTERIA

Ljiljana Gvozdenović,^{1,2} Nebojša Ladjević,^{3,4}
Vesna Pajtić,^{1,5} Dejan Marković,^{3,4}
Nemanja Gvozdenović,^{1,5} Sladjana Stojilović⁶

Ljiljana Gvozdenović,^{1,2} Nebojša Ladjević,^{3,4}
Vesna Pajtić,^{1,5} Dejan Marković,^{3,4}
Nemanja Gvozdenović,^{1,5} Sladjana Stojilović⁶

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

²Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

⁴Centar za anesteziju Kliničkog centra Srbije

⁵Urgentni centar, Klinički centar Vojvodine

⁶HemofarmSTADA, Novi Sad

¹School of medicine, Novi Sad University

²Clinic for anesthesiology and intensive therapy, Clinical Center Voivodina Novi Sad

³School of medicine, Belgrade University

⁴Center for anesthesia and resuscitation, Clinical Center Serbia

⁵Emergency Center, Clinical Center Voivodina

⁶HemofarmSTADA, Novi Sad

Sažetak. Svetska literatura u svojim vodičima, ukazuje na teške infekcije kože i mekih tkiva, koje su aktuelne i u trećem milenijumu, a predstavljaju svakodnevnu enigm u cilju njihove terapije. Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) predstavlja značajan medicinski problem s kojim se bolnice suočavaju već decenijama. Zbog njegove ekspanzije, devedesetih godina prošlog veka, otvara se novo poglavje interesovanja i istraživanja kao problem u oblasti bolničkih i vanbolničkih infekcija. Danas je MRSA jedan od najčešćih uzročnika bakterijskih nozokomijalnih infekcija ali i teških infekcija kože i mekih tkiva, uzrokujući 40-70% *Staphylococcus aureus* infekcija u jedinicama intenzivne terapije. Linezolid (uz vankomicin) smatra secekom izbora kod teških, po život opasnih infekcija u područjima s velikom prevalencijom bolničkih i vanbolničkih MRSA. Stručna literatura objavljuje podatke o pretpostavkama da bi u slučaju infekcija izazvanih vanbolničkim MRSA koji proizvode PVL toksin, najefikasniji bili antibiotici koji djeluju na ribosomalnu translaciju proteina, kao što su linezolid i klindamicin. Zbog visoke zastupljenosti rezistencije enterokoka na vankomicin i druge antibiotike, one danas zauzimaju jedno od vodećih mesta među uzročnicima intrahos-

Summary. The world literature, in their guidelines pointed to some of its most common serious infections skin and soft tissues, which are actual and in the third millennium, represent everyday enigma in order to their therapy. Meticilin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) is a significant medical problem with which the hospitals face for decades. Because of its expansion, in the 90s years last century, opens a new chapter interest and research as a problem in the hospital and outpatient infections. Today the MRSA one of most common causes bacterial nosokomial infections as well as and serious infections skin and soft tissues, causing 40-70% *Staphylococcus aureus* infections in units intensive therapy. Linezolid (with vankomycin) is considered remains elections by difficult, to life dangerous infections in areas with large prevalens hospital and outpatients MRSA. Outside literature published data on assumptions that in the case infections evacuations under outpatients MRSA which will produce PVL toxin, the most efficient players were antibiotics that working in ribosomal translation proteins, such as the linezolid and klindamicin. Because of the high representation resistance enterococcae on vankomicin and other antibiotics, they are today occupy one of the leading

pitalnih infekcija kože i mekih tkiva, u mnogim zemljama. Sood S. i saradnici su 2011 godine, objavili da je rezistencija enterokoka na vankomicin tokom trogodišnjeg ispitivanja iznosila 10,5% u 2009. godini, 18,4% i 17,7% u 2008. godini, dok se statistički podaci u 2010. godini nisu znatno promijenili u odnosu na podatke iz 2007. godine, kad je rezistencija iznosila 13%. Linezolid je izuzetno efikasan u lečenju rezistentnih gram-pozitivnih infekcija, komplikovanih infekcija kože i mekih tkiva, što potvrđuju celokupni rezultati terapijskih studija. Preparat je vrlo efikasan i bitan upravo u situacijama gde konvencionalno lečenje nema rezultata. Jedna od prednosti je visoka bioraspodivnost, koja dostiže skoro 100 posto, otvara mogućnost da se mnoge infekcije koje su ranije lečene dugotrajnom intravenskom antibakterijskom terapijom, sada mogu lečiti ranim prelaskom na oralnu terapiju i ambulantno lečenje bolesnika.

Ključne reči: infekcija, teške infekcije kože i mekih tkiva, gram-pozitivne bakterije, linezolid

positions among root causes intrahospital infections in many countries. Sood S. and associates in 2011 announced that the resistance of enterococcae on vankomicin during its three-year examination stood at 10.5 per cent in 2009 year, 18.4 per cent and 17.7 per cent in 2008. and in 2010. year is not to be much has changed in relation to the data from 2007. year, when it is proven by 13%. Linezolid is a very effective in treating resistant gram-positive infections, complicated skin infections and soft tissues, which is confirmed the results therapeutic study. Preparation is very efficient and important just in situations where conventionally treatment there is no results. One of the benefits linezolid is high sustainability, which is reaching almost 100 percent, opens the possibility that the many infections that were previously treated longstanding intravenous antibacterial with appropriate therapy, can be treated early slipping on oral therapy and an ambulance treatment of patients.

Key words: infections, grave infection skin and soft tissues, gram-positive bacteria, linezolid

Uvod

Pojam "infekcija" podrazumeva štetan prodor i multiplikaciju nekog biološkog agensa - mikroorganizma u telo domaćina - makroorganizma. Poreklo je nastalo od latinske reči. 'infierē' - umrljati, pokvariti. Ovaj termin datira još od antičkih vremena pri opisivanju neke bolesti. Kao pojam je u upotrebi od XIV veka. Svetska literatura, u svojim vodičima ukazuje na neke od najčešćih teških infekcija kože i mekih tkiva koje su aktuelne u trećem milenijumu i predstavljaju svakodnevnu enigm u cilju njihove terapije.¹

Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva izazvane meticilin-rezistentnim stafilokokusom aureusom (MRSA)

Infekcije kože i mekih tkiva izazvane meticilin-rezistentnim Staphylococcus aureus (MRSA) predstavljaju značajan medicinski problem sa kojim se bolnice suočavaju već decenijama. Zbog njihove ekspanzije, devedesetih godina prošlog veka, otvara se novo poglavlje interesovanja i istraživanja kao problem u oblasti bolničkih i vanbolničkih infekcija. Hromosomska kasetna koja sadrži *mecA* gen, odgovoran za rezistenciju na beta-laktamske anti-

biotike (SCC*mec*), u vanbolničkim izolatima je tipa IV ili V i manja je od SCC*mec* tipičnih za bolničke izolate (SCC*mec* I, II, i III). Karakterističan za veliki deo vanbolničkih MRSA, je gen za Pantone-Valentine leukocidin (PVL).^{2,3,4,5}

U dijagnostici MRSA infekcija, koriste se standardne laboratorijske metode, a u ugroženoj populaciji moguće je primeniti brze molekularne metode za ciljano lečenje i sprečavanje širenja vanbolničkih i bolničkih MRSA izolata.^{6,7} Vanbolnički MRSA razlikuje se od bolničkog po genotipskim i fenotipskim osobinama. Tipično za vanbolničke MRSA infekcije kože i mekih tkiva, je da su osetljiviji na većinu ne-beta-laktamskih antibiotika. Ovaj oblik, uzrokuje infekcije kod mladih, prethodno zdravih ljudi, a najčešće su izazvani uzročnikom teških infekcija kože i mekih tkiva kao i teškim oblikom, nekrotizirajućih pneumonija.⁸ Staphylococcus aureus rezistentan na meticilin prvi put se pojavio među bolničkim izolatima 1961. godine, kao izolat iz krvi. Prvi MRSA izolat, 1961. godine iz Velike Britanije, objavio je SCC*mec* i tipični je predstavnik Arhaičnog klona koji se proširio svetom šezdesetih godina. Meticilin, izvornog naziva celbenin, je uveden u terapiju u Evropi 1959.-1960. godine. Iako se meticilin ne upotrebljava više u terapiji stafilokoknih infekcija, akronim MRSA je ostao a odnosi se

na *Staphylococcus aureus* koji je rezistentan na sve bata-laktamske antibiotike, uključujući cefalosporine i karbapeneme. Prva MRSA epidemija je opisana 1963.godine.^{9,10}

Šezdesetih godina, MRSA sojevi su se proširili među evropskim bolnicama. Sedamdesetih je i u SAD zabeležena pojava MRSA izolata kao i u Japanu i Australiji. 1982.godine MRSA SCC*mec* tipa II je otkriven u Japanu. New York/Japan klon se proširio, nakon čega sledi izolacija MRSA soja SCC*mec* tipa III na Novom Zelandu. Prvi MRSA izolati SCC*mec* tipa IV pojavili su se devedesetih godina prošlog veka u SAD. U Australiji je 2000. pronađen prvi izolat SCC*mec* tipa V.¹¹ Wagenvoort JH i saradnici, potvrđuju da je danas MRSA jedan od najčešćih uzročnika bakterijskih nozokomijalnih infekcija kao i teških infekcija kože i mekih tkiva, uzrokujući 40-70% *Staphylococcus aureus* infekcija u jedinicama intenzivne terapije.¹²

Skov R. sa saradnicima ističe, da je pri izboru antibiotika za empirijsko lečenje ovih infekcija, koje uzrokuju stafilokoki, potrebno uzeti u obzir težinu infekcije, prisutnost rizičnih faktora za bolnički MRSA i lokalnu prevalenciju vanbolničkih MRSA.¹³ Linezolid (uz vankomicin) se smatra lekom izbora kod teških, po život opasnih infekcija kože i mekih tkiva, u područjima s velikom prevalencijom bolničkih i vanbolničkih MRSA.¹⁴

Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva izazvane vankomicin rezistentnim *Enterococcus faecium* (VRE)

Sood S. i saradnici su u 2011 godini objavili da je rezistencija enterokoka na vankomicin tokom trogodišnjeg ispitivanja iznosila je 10,5% u 2009.godini, 18,4% i 17,7% u 2008. i da se u 2010.godini nije znatno promenila u odnosu na podatke iz 2007.godine, kad je dokazana kod 13% izolata.¹⁵

Zbog visoke zastupljenosti rezistencije enterokoka na vankomicin i druge antibiotike, one danas zauzimaju jedno od vodećih mesta među uzročnicima intrahospitalnih infekcija u mnogim zemljama. Mada je glavni uzrok pojave vankomicin rezistentnog *Enterococcus faecium* (VRE), u bolnicama velika upotreba glikopeptida, selekciji rezistentnih sojeva doprinosi i primena drugih antibiotika, pre svega cefalosporina treće generacije, kao i fluorhinolona i antibiotika koji deluju na anaerobne bakterije.¹⁶

Vankomicin rezistentni sojevi izolovani su u svim

delovima sveta, ali postoje znatne razlike u regionalnoj zastupljenosti. Nakon prve izolacije VRE u Njujorku 1987.godine, došlo je do brzog širenja i dramatičnog porasta rezistencije u svim delovima SAD, što je bila posledica, pre svega, velike upotrebe vankomicina u bolnicama. Prema podacima iz višegodišnjih multicentričnih ispitivanja, rezistencija se kretala u rasponu od 28 do čak 60 i 70%.¹⁷

Goossens H. ističe da je u Evropi učestalost rezistencije znatno manja nego u SAD, ali da postoje bitne razlike između pojedinih geografskih područja. Najmanje prisustvo VRE nađeno je u zemljama Severne Evrope, gde je učestalost iznosila manje od 1%.^{18,19,20,21}

Na održanom Evropskom skupu, Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2010. govorilo se o tome da Francuska, Holandija, Poljska, Italija i Bugarska beleže veoma nizak procenat vankomicin rezistentnih enterokoka.²¹ Najveća učestalost nađena je u Grčkoj, Irskoj, Portugaliji i Velikoj Britaniji, gde se kretala od 26 do 46%. U periodu 2005—2008. godine znatan pad je postignut u Francuskoj (sa 2 na 0,6%), Grčkoj (od 37 na 28%), Italiji (19 na 6%) i Izraelu (46 na 20%).²²

Faktori rizika za nastanak teških infekcija kože i mekih tkiva, izazvanih VRE sojevima su: boravak u jedinicama intenzivne terapije, primena više vrsta antibiotika, produžena hospitalizacija, hematološka maligna oboljenja, transplantacija koštane srži i izloženost kontaminiranoj opremi. Van Schaik W. i saradnici u svojim radovima ističu da je rezistencija na novije antibiotike linezolid i quinupristin/dalfopristin zabeležena samo kod 4,76% populacije.²²

Zbog dramatičnog porasta VRE infekcija kože i mekih tkiva, a u cilju sprečavanja daljeg razvoja i širenja rezistentnih sojeva, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (*Centre for Disease Control and Prevention* (CDC)) dao je sledeće preporuke :

- kritična primena vankomicina, smanjenje upotrebe cefalosporina treće generacije i drugih antibiotika koji mogu da dovedu do kolitisa izazvanog *Clostridium difficile*;
- edukacija bolničkog osoblja o epidemiologiji VRE i njihovom uticaju na ishod i cenu lečenja;
- efikasno korišćenje mikrobioloških laboratorija u cilju ranog otkrivanja pacijenata kolonizovanih ili inficiranih VRE;
- primena mera prevencije infekcija, nošenje rukavica i zaštitne odeće, kao i izolacija ili grupisanje

pacijenata.

Visoko učešće multirezistentnih izolata osetljivih samo na linezolid quinupristin/dalfopristin među vankomicin rezistentnim enterokokama jeste od posebnog značaja, što zahteva dalje praćenje osetljivosti ovih bakterija i preduzimanje mera za kontrolu i prevenciju pojave i širenja rezistentnih sojeva.²²

Furnijeova gangrena

Norton KS, u svom radu daje podatak da je 1764.godine, Burijen opisao idiopatski, brzo progresivni nekrotizirajući proces mekih tkiva, koji dovodi do gangrene muških genitalija. Francuski venerolog Žan Alfred Furnije (Fournie) 1883.godine prvi opisuje 5 slučajeva, dijagnostikovane rapidno progresivne gangrene na penisu i skrotumu, bez vidljivih razloga kod prethodno zdravih mladića. Žan-Alfred Furnije daje detaljan prikaz ove bolesti koja po njemu i dobija ime.²³

Romiks (Romics) i saradnici u svojim istraživanjima pominju Furnijeovu gangrenu (FG) koja predstavlja nekrotizujuću infekciju kože i potkožnog mekog tkiva. Ona nastaje kao posledica širenja anorektalnih, urogenitalnih ili kožnih infekcija. Princip lečenja FG podrazumeva stabilizaciju opšteg stanja bolesnika, debridman rane, odstranjivanje nekrotičnih promena, kombinovanu antibiotsku terapiju, oksigenoterapiju i eventualne rekonstruktivne zahvate. Ovo je vrlo retko, ali veoma teško stanje koje, uprkos agresivnoj terapiji, dovodi do letalnog ishoda kod 20–30% obolelih.²⁴

U SAD Furnijeova gangrena je relativno retka. Incidenca bolesti je nepoznata. Retrospektivna istraživanja otkrila su 1726 slučajeva prikazana u literaturi u periodu 1950. do 1999.g. Od 1989-1998.g. u SAD u proseku je godišnje prijavljivano 97 slučajeva. Učestalost Furnijeove gangrene se verovatno nije značajno promenila, već je prividno povećanje broja slučajeva u novijoj literaturi najverovatnije posledica poboljšanog izveštavanja. Stopa smrtnosti kod Furnijeove gangrene varira od 4-75%. Smrt obično nastaje kod sistemskih bolesti, kao što su sepsa, koagulopatija, akutna bubrežna insuficijencija, dijabetesna ketoacidoza, ili je rezultat istovremene bolesti više organa.²⁵

Muškarci obljavaju 10 puta češće od Furnijeove gangrene nego žene. Niža incidenca kod žena je posledica bolje drenaže perinealne regije kroz vaginalni sekret. Homoseksualna populacija ima veći rizik razboljevanja, posebno infekcijom genitalija, penicilin -rezistentnim stafilokokus aure-

usom. Veća zastupljenost Furnijeove gangrene je kod bolesnika uzrasta od 30 do 60 godina. Od 1997 slučajeva, iz jedne studije sprovedene u SAD, samo 56 su pedijatrijski slučajevi, a od tog broja 66% su odojčad mlađa od 3 meseca. Iako je prvobitno opisana kao idiopatska gangrena genitalija, Furnijeova gangrena je u oko 95% slučajeva nastala kao posledica infekcija u anorektalnom predelu, urogenitalnom traktu, koži ili genitalijama. Bolesti koje ugrožavaju imuni sistem su jedan od predisponirajućih činilaca za razvoj Furnijeove gangrene.²⁵

Na osnovu izveštaja turskih lekara, u ovoj zemlji je 46% bolesnika sa Furnijeovom gangrenom bolovalo od šećerne bolesti, dok druge studije kao uzrok bolesti navode kod oko trećine bolesnika šećernu bolest, alkoholizam ili neuhranjenost, a kod preostalih 10% poremećaj imunološkog sistema (imunopresiju) najčešće izazvanu; hemoterapijom, steroidnim hormonima, malignim tumorima.

Linezolid

Svetska zdravstvena organizacija ističe neophodnost pronalaska savremenijih antibiotika u cilju borbe komplikovanih infekcija kože i mekih tkiva. Jedan od najsavremenijih antibiotika je svakako linezolid koji je sintetski antibakterijski lek, i koji pripada novoj grupi antibakterijskih lekova pod nazivom oksazolidinoni.²⁶

Ispoljava dejstvo u kliničkim infekcijama protiv većine sojeva *Enterococcus faecium* (potvrđeno samo za vankomicin rezistentne sojeve), *Staphylococcus aureus* (uključujući meticilin rezistentne sojeve), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (potvrđeno samo za sojeve osetljive na penicilin) i *Streptococcus pyogenes*. Pokazao je i aktivnost in vitro protiv *Enterococcus faecalis* (uključujući vankomicin rezistentne sojeve), *Enterococcus faecium* (sojevi osetljivi na vankomicin), *Staphylococcus epidermidis* (uključujući meticilin rezistentne sojeve), *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (penicilin rezistentni sojevi), streptokoke grupe *viridans* i *Pasteurella multocida*. Linezolid je aktivan protiv sledećih gram-pozitivnih anaeroba: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius* i *Peptostreptococcus species*.^{27, 28, 29, 30, 31, 32, 33}

Trajanje terapije zavisi od vrste uzročnika, lokalizacije, težine infekcije i kliničkog odgovora bolesnika na terapiju. Maksimalno trajanje lečenja iznosi 28 dana.^{34, 35} Primena linezolida se ne preporučuje kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina. Kod

bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom, nije neophodno prilagođavanje doze. Ističe se podatak da su kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije primarnih metabolita linezolida za oko 10 puta veće nego kod osoba sa normalnom funkcijom.^{36, 37}

Postoji ograničen broj podataka o primeni linezolida kod bolesnika sa insuficijencijom jetre, te se njegova primena preporučuje samo onda kada je očekivana korist veća od potencijalnog rizika.³⁸

Jones RN, sa saradnicima, je objavio pozitivne rezultate dejstva linezolida, u okviru projekta, urađjenih na 5591 bolesniku, sa klinički gram-pozitivnim izolatom, dokazanih u čak 23 zemlje sveta (ZAAPS International Surveillance Program for linezolid resistance: results from 5591 Gram-positive clinical isolates in 23 countries³⁹).

Zaključak

Svetska literatura ističe neophodnost pronalaska najsavremenijih antibiotika u cilju borbe protiv komplikovanih infekcija kože i mekih tkiva, uključujući i Furnijeovu gangrenu koja spada u najteže forme, sa visokom stopom smrtnosti. Jedan od najaktuelnijih je svakako linezolid koji pripada novoj grupi antibakterijskih lekova pod nazivom oksazolidinoni. Linezolid (uz vankomicin) se smatra lekom izbora kod teških, po život opasnih infekcija u područjima s velikom prevalencijom bolničkih i vanbolničkih MRSA.

Visoko učešće multirezistentnih izolata osetljivih samo na linezolid quinupristin/dalfopristin među vankomicin rezistentnim enterokokama jeste od posebnog značaja, što zahteva dalje praćenje osetljivosti ovih bakterija i preduzimanje mera za kontrolu i prevenciju pojave i širenja rezistentnih sojeva.

Linezolid je izuzetno efikasan u lečenju rezistentnih gram-pozitivnih infekcija, komplikovanih infekcija kože i mekih tkiva, što potvrđuju celokupni rezultati brojnih studija. Preparat je vrlo efikasan i bitan upravo u situacijama gde konvencionalno lečenje nema rezultata. Jedna od prednosti Linezolida, je visoka bioraspodivnost, koja dostiže skoro 100 posto, otvara mogućnost da se mnoge infekcije koje su ranije lečene dugotrajnom intravenskom antibakterijskom terapijom, sad mogu lečiti ranim prelaskom na oralnu terapiju i ambulantno lečenje bolesnika.

Literatura

1. Seybold U, Kourbatova E V, Johnson J G i sar., Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* 2006;42:647-56.
2. Aramburu C, Harbarth S, Liassine N i sar., Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Switzerland: first surveillance report. *Euro Surveill* 2006;11:42
3. Zaoutis T E, Toltzis P, Chu J i sar., Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for health care-associated infection: 2001-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:343-8.
4. Obed A, Schnitzbauer A A, Bein T, Lehn N, Linde H J, Schlitt H J, Fatal pneumonia caused by Panton-Valentine Leucocidine-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (PVL-MRSA) transmitted from a healthy donor in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2006;81:121-4.
5. Udo E E, Al-Sweih N, Noronha B, Characterisation of non-multiresistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (including EMRSA-15) in Kuwait Hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:262-9.
6. Dancer S J, Coyne M, Speekenbrink A, Samavedam S, Kennedy J, Wallace P G, MRSA acquisition in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 2006;34:10-7.
7. Otter J A, French G L, Nosocomial transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. <http://infection.thelancet.com> 2006;6:753-755.
8. Nimmo GR, Coombs GW, Pearson JC i sar., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Australian community: an evolving epidemic. *Med J Aust* 2006;17:374-75.
9. Krzyston-Russjan J, Tambic-Andrasevic A, Bukovski S, Sabat A, Hryniewicz W, First community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains in Croatia. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:697-8.
10. Otsuka T, Saito K, Dohmae S i sar., Key adhesion gene in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;4:1234-44.
11. Kwon N H, Park K T, Jung W K i sar., Characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from chicken meat and hospitalized dogs in Korea and their epidemiological relatedness. *Vet Microbiol* 2006;117:304-12.
12. Wagenvoort J H, De Brauwier E I, Gronenschild J M, Toenbreker H M, Bonnemayers G P, Bilkert-Mooiman M A, Laboratory-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in two microbiology laboratory technicians. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:470-2.

13. Skov R, Smyth R, Larsen A R i sar., Phenotypic Detection of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* by Disk-Diffusion Testing and Etest on Mueller-Hinton Agar. *J Clin Microbiol* 2006;44:4395-4399.
14. Wilson A P, Hayman S, Cepeda J A, Singer M, Bellingan G, Screening for MRSA and GISA in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 2006;64:85-.
15. Sood S, Malhotra M, Das BK, Kapil A. Enterococcal infection and antimicrobial resistance Indian *J Med Res.* 2008;128:111-21.
16. Heath CH, Blackmore TK, Gordon DI. Emerging resistance in *Enterococcus* spp. *Med J Aust.* 1996;164:116-20.
17. Lester CH, Sandvang D, Olsen SS, Sconheyder HC, Jarlov JO, Bangsborg J, et al. Emergence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecalis* in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother.*2008;62(6):1203-6.
18. Goossens H. Spread of vancomycin-resistant enterococci: differences between the United States and Europe. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19:546-51.
19. Brown DE, Hope R, Livermore DM, Brick G, Broughton K, George RC, et al. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62 (Suppl 2):75-85.
20. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Mougat S, Coignard B, Leclercq R, et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(4):713-21.
21. Van Schaik W, Top J, Riley RD, Boekhorst J, Vrijenhoek J, Schapendonk CME, et al. Pyrosequencing-based comparative genome analysis of the nosocomial pathogen *Enterococcus faecium* and identification of a large transferable pathogenicity island. *BMC Genomics.* 2010;11:239.
22. Antimicrobial resistance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2010.
23. Norton KS, Johnson LW, Perry T, Perry KH, Schon JK, Zibari GB. Management of Fournier's gangrene: an eleven year retrospective analysis of early recognition, diagnosis, and treatment. *Am Surg* 2002; 68(8): 709-13.
24. Romics I. Fournier's disease-an elusive disorder: *European Urology Today* 2007; 19: 20.
25. Yanar H, Taviloglu K, Ertekin C, Guloglu R, Zorba U, Cabioglu N. Fournier's gangrene: risk factors and strategies for management. *World J Surg* 2006; 30(9): 1750-4.
26. Mindrup SR, Kealey GP, Fallon B. Hyperbaric oxygen for the treatment of Fournier's gangrene. *J Urol* 2005; 173(6): 1975-7.
27. Tascini C, Gemignani G, Doria R, et al. (June 2009). "Linezolid treatment for gram-positive infections: a retrospective comparison with teicoplanin". *Journal of Chemotherapy* 21 (3): 311-6.
28. Naesens R, Ronsyn M, Druwé P, Denis O, Ieven M, Jeurissen A (June 2009). "Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: case report and review of the literature". *Journal of Medical Microbiology* 58 (Pt 9): 1247-51.
29. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, et al. (January 2009). "Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study". *Clinical Infectious Diseases* 48 (2): 203-12
30. Metaxas EI, Falagas ME (July 2009). "Update on the safety of linezolid". *Expert Opinion on Drug Safety* 8 (4): 485-91.
31. Brown J, Aitken SL, van Mannen RP (June 2011). "Potential for Linezolid-Related Blindness: a Review of Spontaneous Adverse Event Reports". *Pharmacotherapy* 31 (6): 585-90.
32. Perrault WR, Keeler JB, Snyder WC, et al. (June 25, 2008). "Convergent green synthesis of linezolid (Zyvox)", in 12th Annual Green Chemistry and Engineering Conference, June 24-26, 2008, New York, NY. Retrieved on 2009-06-08.
33. Lovering AM, Le Floch R, Hovsepian L, et al. (March 2009). "Pharmacokinetic evaluation of linezolid in patients with major thermal injuries". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 63 (3): 553-9.
34. Feng J, Lupien A, Gingras H, et al. (May 2009). "Genome sequencing of linezolid-resistant *Streptococcus pneumoniae* mutants reveals novel mechanisms of resistance". *Genome Research* 19 (7): 1214-23.
35. Lincopan N, de Almeida LM, Elmor de Araújo MR, Mamizuka EM (April 2009). "Linezolid resistance in *Staphylococcus epidermidis* associated with a G2603T mutation in the 23S rRNA gene". *International Journal of Antimicrobial Agents* 34 (3): 281-2.
36. Liakopoulos A, Neocleous C, Klapsa D, et al. (July 2009). "A T2504A mutation in the 23S rRNA gene responsible for high-level resistance to linezolid of *Staphylococcus epidermidis*". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 64 (1): 206-7.
37. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Woodford N (April 2009). "Activity of oxazolidinone TR-700 against linezolid-susceptible and -resistant staphylococci and enterococci". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 63 (4): 713-5.
38. Kalia V, Miglani R, Purnapatre KP, et al. (April 2009). "Mode of Action of Ranbezolid against *Staphylococci* and Structural Modeling Studies of Its Interaction with Ribosomes". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53 (4): 1427-33.
39. Jones RN, Kohno S, Ono Y, Ross JE, Yanagihara K (June 2009). "ZAAPS International Surveillance Program (2007) for linezolid resistance: results from 5591 Gram-positive clinical isolates in 23 countries". *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 64 (2): 191-201.