

Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) u Hrvatskoj

Ana BUDIMIR^{1,2)}, doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist medicinske mikrobiologije s
parazitologijom

Zrinka BOŠNJAK²⁾, dr. sc., dr. med.,
specijalist medicinske mikrobiologije s
parazitologijom

Smilja KALENIĆ¹⁾, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist medicinske mikrobiologije s
parazitologijom

¹⁾ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²⁾ Klinički bolnički centar Zagreb

Ključne riječi

Staphylococcus aureus
MRSA infekcije
mecA
mecC
klonalni kompleksi

Key words

Staphylococcus aureus
MRSA infections
mecA
mecC
clonal complexes

Primljeno: 2012-04-04

Received: 2012-04-04

Prihvaćeno: 2012-06-27

Accepted: 2012-06-27

Uvod

Staphylococcus aureus predstavlja jednog od najzastupnijih mikroorganizama u čovjeka, koji ga može kolonizirati (kliconoštvo), ali, u određenim uvjetima, izazvati vrlo teške infekcije. Najčešće se infekcije koje izaziva *S. aureus* odnose na kožu, postoperativne rane, ali može izazvati i sve druge vrste infekcija koje su svojstvene bakteri-

Znanstveni rad

Staphylococcus aureus predstavlja jednog od najzastupnijih mikroorganizama u čovjeka, koji ga može kolonizirati (kliconoštvo), ali, u određenim uvjetima, izazvati vrlo teške infekcije. *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin zauzima značajno mjesto u modernoj mikrobiologiji i postupcima kontrole infekcija. Procjenjuje se da broj infekcija koje uzrokuje MRSA iznosi 171 200 godišnje, u zemljama Europske unije, Islandu i Norveškoj. Taj broj predstavlja 44 % svih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi u već spomenutim zemljama. Teret MRSA kolonizacije i infekcije nedavno se prenio i na druge ekološke niše, od onih od prije poznatih tako da danas postoje MRSA izolati u izvanbolničkoj populaciji (CA MRSA) te u uzorcima domaćih životinja (LA MRSA). Novosti su prisutne i u genetskoj podlozi meticilinske rezistencije. Naime, nedavno je otkriven i *mecC*-novootkriveni homolog *mecA*, ali je homologija između ta dva elementa relativno mala pa molekularni testovi za detekciju *mecA*, ne otkrivaju *mecC*. Izraziti trend smanjenja prevalencije MRSA u različitim europskim zemljama, i u Hrvatskoj javlja se kao rezultat dugogodišnje politike multifaktorijskog pristupa kontroli bolničkih infekcija i jačanja kampanja za higijenu ruku.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Croatia

Scientific paper

Staphylococcus aureus is one of the most common microorganisms in humans that can colonize (carriage) multiple body sites, but in certain circumstances, also cause very severe infections. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* plays an important role in modern microbiology and infection control procedures. It is estimated that the number of infections caused by MRSA is 171,200 per year in the European Union, Iceland and Norway. This number represents 44 % of all infections associated with health care in these countries. The burden of MRSA colonization and infection has recently been transferred to other ecological niches, from those well-known, so that today there are MRSA isolates among outpatient population (community acquired MRSA) and in samples from domestic animals (livestock-associated MRSA). New developments have been recorded in the genetic background of methicillin resistance. In fact, a novel *mecA* homologue designated *mecC* was recently discovered, but since the homology between these two elements is relatively small, molecular tests for detection of *mecA* do not detect *mecC*. A distinct trend of decreasing prevalence of MRSA in different European countries and in Croatia occurs as a result of long-time policy of multifactorial approach to hospital infection control and intensifying campaigns for hand hygiene.

jama kao što su: pneumonija, endokarditis, meningitis, sepsu i slično. Sve ove karakteristike, odnose se i na meticilin-rezistentni *S. aureus*, koji je rezistentan na sve beta-laktamske antibiotike, u velikom broju slučajeva i na druge skupine antibiotika kao što su makrolidi, linkozamidi, aminoglikozidi. Zanimljivo je i dodati da MRSA, svojom prisutnošću u infekcijama, na zamjenjuje dio meticilin-osjetljivih *S. aureus* nego predstavlja dodatni

teret infekcija za pacijente a samim time raste i ukupan broj stafilokoknih infekcija [1].

Staphylococcus aureus rezistentan na meticilin zauzima značajno mjesto u modernoj mikrobiologiji i postupcima kontrole infekcija. Među različitim multirezistentnim uzročnicima bolničkih infekcija, gram-pozitivnim i gram-negativnima, *Staphylococcus aureus* se dugo vremena zadržao na prvom mjestu zbog učestalosti javljanja i raširenosti u svijetu. Kad govorimo o MRSA kao jednom od najznačajnijih patogena uzročnika bolničkih infekcija, što je ono što nas najviše zabrinjava? Prevalencija? Virulencija? Liječenje? Mortalitet?

Prevalencija

Procjenjuje se da broj MRSA infekcija iznosi 171 200 godišnje, u zemljama Europske unije, Islandu i Norveškoj. Taj broj predstavlja 44 % svih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi u već spomenutim zemljama [1]. U nekim zemljama je redukcija broja MRSA infekcija jedan od glavnih prioriteta u zdravstvenom sustavu, kao i jedan od indikatora kvalitete zdravstvene zaštite i važnu stavku u pitanjima sigurnosti pacijenata. Naime, procjenjujući utjecaj MRSA na zdravstveni sustav zamijećeno je sljedeće: infekcijama izazvanim MRSA izolatima pripisuje se 5400 dodatnih smrti, 1 050 000 dana hospitalizacije više, a trošak boravka u bolnici zbog MRSA infekcija iznosi do-

datnih 380 milijuna EUR godišnje. Velike su varijacije u prevalenciji MRSA u različitim europskim zemljama, a postotak MRSA se kreće od manje od 1 % skandinavskim zemljama, Nizozemskoj, do više od 50 % u Španjolskoj.

Izrazito značajan trend smanjenja postotka MRSA u različitim vrstama uzoraka i paralelnim sustavima praćenja revolucionaran je preokret u MRSA epidemiologiji. Sudeći prema podacima iz EARSS-a, značajan pad postotka MRSA-bakterijemija je primijećen u sljedećim zemljama: Austriji, Poljskoj, Latviji, Rumunjskoj, Italiji, Francuskoj i Ujedinjenom kraljevstvu. Također, prema podacima HELICS mreže, značajno se smanjuje incidencija infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja koje izaziva MRSA u razdoblju o 2004. do 2007. godine.

MRSA: novije značajke

Teret MRSA kolonizacije i infekcije nedavno se prenio i na druge ekološke niše, od onih od prije poznatih. Već od 90.-tih godina prošlog stoljeća pojavljuju se MRSA izolati u izvanbolničkoj populaciji u mnogim zemljama diljem svijeta, prvo u SAD-u, zatim u Australiji pa i u Europi. Još recentnije, MRSA je izoliran iz uzoraka domaćih životinja, i ljudi izloženih tim animalnim rezervoarima u nekoliko zemalja (Livestock-associated MRSA LA-MRSA), npr. Nizozemskoj, Danskoj i slično [2, 3].

Tablica 1. Osnovne epidemiološke značajke MRSA infekcija u Europi [1]

Table 1. Basic epidemiological characteristics of MRSA infections in Europe [1]

Karakteristike / Characteristics	Sažetak/Summary
MRSA prema MSSA infekcija	Recentna istraživanja pokazuju da: <ul style="list-style-type: none"> – MRSA izaziva dodatne infekcije na infekcije izazvane <i>S. aureus</i>-om – invazivne MRSA infekcije su povezane s većim mortalitetom u usporedbi s MSSA – MRSA infekcije generiraju dodatne troškove zbog produljenog boravka u bolnici i skupljeg liječenja
Epidemiološki rezervoari	U Europskim zemljama, MRSA se povezuje s tri glavna rezervoara: ustanove zdravstvene skrbi (HA), izvanbolnička sredina (CA) i MRSA povezan sa stokom (LA-MRSA)
HA-MRSA	Prema EARSS i HELICS podacima, prevalencija HA-MRSA uvelike varira između zemalja ali se u nekoliko njih smanjuje tijekom zadnjih 5 godina
CA-MRSA	CA-MRSA infekcije su se javile u većini europskih zemalja ali su i dalje puno rjeđe nego HA-MRSA infekcije
LA-MRSA	U većini europskih zemalja, stoka je kolonizirana s LA-MRSA. Utjecaj toga na javno zdravlje je još nejasan.

Legenda/Legend:

MSSA – *Staphylococcus aureus* osjetljiv na meticilin (Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*)

HA-MRSA – bolnički MRSA (hospital-associated)

CA-MRSA – izvanbolnički MRSA (community-associated)

LA-MRSA – MRSA povezana sa stokom (livestock-associated MRSA)

EARSS – European Antimicrobial Resistance Surveillance System

HELICS – Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance

Također su zamijećene i interakcije, odnosno međuprijenos između različitih rezervoara MRSA.

Primjerice, tipični izvanbolnički izolati izazivaju, u nekim zemljama, bolničke infekcije [2], vrlo često takvi izolati posjeduju gen za kodiranje bikomponentnog toksina Panton Valentin leukocidina (PVL), koji doprinosi težini infekcija izazvanim izvanbolničkim MRSA. Prisutnost LA-MRSA značajan je i zbog potencijala za izazivanje infekcija kod ljudi, za koje već postoje izvješća, a također postoje izvješća o unosu LA-MRSA u bolnice [4].

Novosti su prisutne i u genetskoj podlozi meticilinske rezistencije za pojedine MRSA izolate. Naime, nedavno je otkriven i *mecC*-novootkriveni homolog *mecA*, također iskazuje, odnosno kodira produkciju PBP2a, kao i dobro poznati *mecA* gen, ali je homologija između ta dva elementa relativno mala pa molekularni testovi za detekciju *mecA*, ne otkrivaju *mecC*. Izolati koji imaju pozitivan *mecC* uglavnom se povezuju s mliječnim proizvodima i kontaktom sa životinjama u UK, Danskoj, a i u Francuskoj [5,6]. Nema dovoljno podataka o učestalosti pojave tog genetskog elementa među MRSA izolatima, no nedavnom studijom iz Danske utvrđeno je da izolati s *mecC* (LGA251) potječu iz izvanbolničkih izolata, od bolesnika iz ruralnih područja, koji su nešto stariji od tipičnih izvanbolničkih pacijenata s MRSA infekcijom.

Osnovne epidemiološke značajke MRSA infekcija u Europi prikazane su u tablici 1.

Bolničke infekcije su se dugo prezentirale kao klasična manifestacija MRSA infekcija. Većina HA-MRSA izoliranih u Europi nastala je uvođenjem stafilokoknih kromosomskih elemenata koji nose i *mecA* gen, u 5 glavnih klonalnih MSSA linija, definiranih metodom multilokusnog sekvencijskog tipiziranja (MLST). Najzastupljenije klonalne linije su sljedeće: CC5, CC8, CC22, CC30 i CC45.

MRSA u Hrvatskoj

MRSA u Hrvatskoj se spominje prvi put 70-tih godina prošlog stoljeća (Marija Vesna Vukadinović, neobjavljeni podaci) a nakon pojave MRSA u Europi 60.-tih godina i u SAD u 70.-tima. Nije bilo sistematičnog pregleda o broju i postotku MRSA u Hrvatskoj, a MRSA je izoliran u rijetkim prilikama.

Tijekom Domovinskog rata u Hrvatskoj uočen je povećan broj MRSA izolata. Vjerojatni razlozi za takvu pojavu su: dolazak različitih sudionika iz raznih dijelova svijeta, promet lijekova iz različitih smjerova i velika migracija stanovništva kao i veliki broj ranjavanja i operativnih zahvata.

U 1992. godini postotak MRSA unutar *S. aureus* izolata iznosio je oko 12 %, u 1995. godini, postotak je iznosio oko 20 % (S. Kalenić, neobjavljeni podaci).

Sistematičan nadzor nad MRSA iniciran je i koordiniran je od Odbora za rezistenciju Hrvatske Akademije Medicinskih znanosti a započet je u 1998. godini.

U razdoblju od 1998. do 2004., postotak MRSA izolata iznosio je u rasponu od 18–24 %, bez značajnijih trendova porasta ili pada [7].

Od 2001. godine, Hrvatska sudjeluje u Europskom praćenju antimikrobne rezistencije (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*, EARSS). U sastavu EARSS praćenja prikupljeni su podaci o izolatima iz hemokulture i likvora iz velikog broja laboratorija iz Hrvatske (trenutno ih je 14). Osim detalja o osjetljivosti na antimikrobne lijekove prikupljeni su i obrađivani i demografski podaci o pacijentima kao i njihova osnovna dijagnoza.

U 2001. prevalencija je iznosila 32 %, u najveći postotak unutar *S. aureus* izolata iz hemokulture i likvora potiče iz 2004 i 2008. godine. Nakon 2008 godine nastupio je pad postotka MRSA iz hemokulture i likvora koji se nastavio i u 2010. i 2011. godini u kojoj je iznosio 14 % [7].

Grafički prikaz postotaka izolata MRSA iz hemokulture i likvora u studiji EARSS prikazan je na Slici 1.

Osim podataka koji se šalju i obrađuju u EARS-Net sustavu koji je dio ECDC-a, na razini Hrvatske je 2005. godine, od strane Državnog povjerenstva za bolničke infekcije, uvedeno prikupljanje godišnjih izvješća iz svih bolnica, a jedan od parametara koji se prati su i postoci multirezistentnih uzročnika.

Izvješćem su obuhvaćene sve bolnice, kliničke, opće, kronične i specijalne, kao i lječilišta.

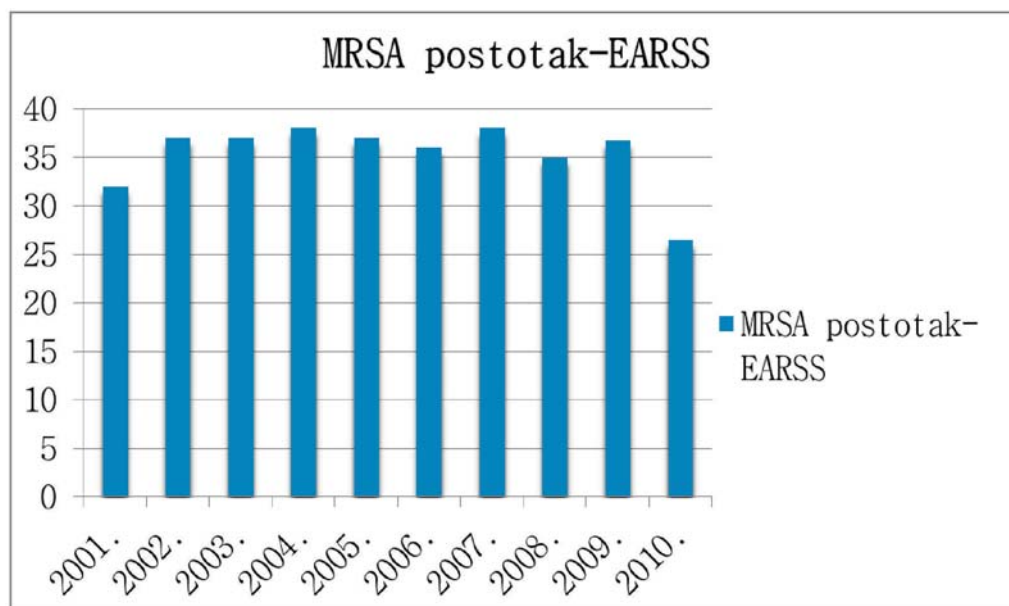
U 2005. godini u izvješću je bilježen postotak MRSA, ne specificirajući na koje se uzorke odnosi, što prikazuje Tablica 2.

Iz tablice 2. vidljivo je da je 9 od 14 bolnica pratilo, odnosno izračunalo i prijavilo postotak MRSA, a u tim bolnicama postotak se kretao od najnižih 7,6 % do 88 %, ali u ustanovi u kojoj je ukupan broj izolata *S. aureus*, ukupno osjetljivog i rezistentnog iznosio 18 [8].

U Tablici 3. Prikazan je postotak MRSA u 2005. godini u općim bolnicama.

Od 2006. godine, postavke praćenja MRSA razrađene su u izvješću u nekoliko komponenti: Broj MRSA/1000 bolničkih dana, Broj MRSA-infekcije/1000 bolesničkih dana, broj MRSA u screening-u/100 bolesnika u screeningu, % MRSA od svih SA [8].

U Tablici 4. prikazano je kretanja MRSA/1000 bolesničkih dana u 14 ustanova (klinički bolnički centri, kliničke bolnice, i klinike), a na Slici 2. grafički je prikazano kretanja MRSA /1000 bolesničkih dana od 2006–2010. godine u kliničkim bolnicama i klinikama. Tablica 5. prikazuje kretanja MRSA/1000 bolesničkih dana u općim bolnicama u Hrvatskoj od 2005.–2010. godine.



Slika 1. Postotak izolata MRSA iz hemokulture i likvora u studiji EARSS

Figure 1. Percentage of MRSA isolated from blood cultures and cerebrospinal fluid in EARSS study

Tablica 2. Klinički bolnički centri, kliničke bolnice i klinike – postotak MRSA

Table 2. Clinical hospital centers, clinical hospitals and clinics – percentage of MRSA

KBC, KB, K	% MRSA OD SVIH SA
1	31,40
2	42,60
3	88 (16/18)
4	
5	
6	
7	39
8	27
9	22,70
10	6,50
11	
12	38,98
13	
14	7,60

Broj MRSA/1000 bolničkih dana varira od 0 do 1,9 na 1000 bolesničkih dana u kliničkim bolnicama a u općim bolnicama od 0 do 4,57. Kod ustanova koje su izjavile incidenciju od 17 i 19/1000 bolesničkih dana, najvjerojatnije se radi o određenim pogreškama u izračunu, jer izrazito

Tablica 3. Postotak MRSA u općim bolnicama u 2005. godini

Table 3. Percentage of MRSA in general hospitals in 2005

OPĆE BOLNICE	% MRSA OD SVIH SA
1	25
2	
3	47,60
4	
5	27,40
6	
7	30
8	
9	6,30
10	
11	48,7
12	41
13	100
14	50
15	
16	
17	
18	
19	
20	90
21	
22	

Tablica 5. Prikaz kretanja MRSA/1000 bolesničkih dana u općim bolnicama u Hrvatskoj od 2005.–2010. godine**Table 5.** MRSA rate per 1,000 patient days in general hospitals in Croatia from 2005 to 2010

	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.
USTANOVA-OPĆA BOLNICA-REDNI BROJ					
1	1,12	0,15	0,087	0,05	0,083
2				0,18	0,2
3	0,1	0,091	0,1	0,78	
4	0,28	0,069	0,12	0,15	0,18
5	0,27	0,27	0,28	0,26	0,17
6	0,5		0,53	0,47	0,4
7	0,43	0,35	0,59	0,34	0,56
8	3,2	0,55	0,15	0,19	0,1
9	0,1	0,2	0,33	0,34	0,19
10	0,3	0,8	0,21	0,22	0,004
11	0,12	0,09	0,2	0,41	0,62
12	0,16	0,34	0,2	0,26	0,27
13	0,9	0,24	0,06	0,045	0,04
14	0,12	0,11	0,65	0,5	0,75
15	0,23		19?	0,02	0,02
16	0,45	0,34	0,36	0,32	0,22
17	0,07	0	0,21	0,26	0,32
18	0	0		0	0
19	0,2	0,28	0,4	0,5	0,25
20			4,57	0,196	0,2
21	0,38	0,16	0,24	0,13	3
22	0,17	2,1	17?	0	

U prethodnom tekstu je već obrazložena podjela na bolničke (HA) izvanbolničke (CA) i MRSA povezan sa stokom (LA-MRSA).

Među najznačajnije HA-MRSA klonove spadaju Arhaični (ST250), Berlinski (ST45), Brazilski/Mađarski klon (ST239), zatim Iberijski klon (ST 247), New York/Japan (ST5), Pedijatrijski (ST5) i Južnonjemački klon (ST228) kao i uspješni epidemijski klonovi iz UK: UK EMRSA 2/6, UK EMRSA 3, 15 i 16.

Među najvažnije izvanbolničke klonove MRSA spadaju: Europski (ST80), Južnopacifički (ST30) i USA300 (ST8), 400 (ST1) i USA 1000 (ST59) [13].

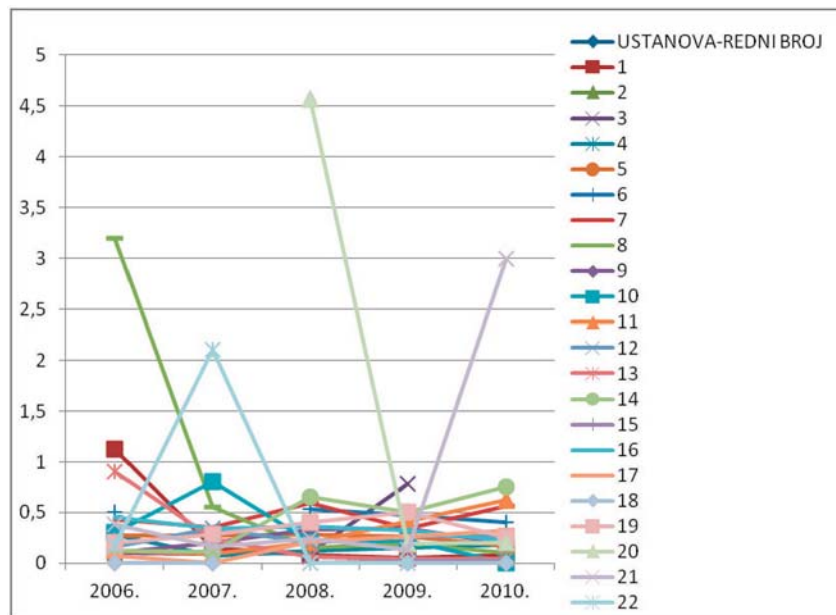
U Hrvatskoj je potvrđena prisutnost i dominacija uglavnom bolničkih MRSA, a detalji tipizacije potječu iz 2001. – 2002. godine kad je u uzorku izolata iz hemokul-

tura nađena dominacija ST111 i ST247 [14]. Za ST111 smatra se da je evoluirao iz Južnonjemačkog klona (ST228).

U 2004. godini, među 248 MRSA sojeva iz cijele Hrvatske nađeno je da je većina MRSA izolata (78 %) povezana s ST111-MRSA-I klonom [15].

Tipizacijskim tehnikama utvrđena je i prisutnost ostalih klonalnih linija u istoj grupi izolata, ali u značajno manjem postotku: ST247-MRSA-I (4 %), ST45-MRSA-IV (2 %), ST5-MRSA-I (2 %), ST239-MRSA-III (2 %), ST5-MRSA-II (1 %), ST8-MRSA-IV (1 %) i ST5-MRSA-IV (<1 %) [15].

Što se tiče izvanbolničkih MRSA, u Hrvatskoj je prvi izolot tipiziran 2006. godine [16], a sustavnom analizom različitih MRSA izolata iz cijele Hrvatske, ustvrđena je



Slika 3. Prikaz kretanja MRSA/1000 bolesničkih dana u općim bolnicama u razdoblju od 2006. do 2010. godine

Figure 3. MRSA rate per 1,000 patient days in general hospitals in the period from 2006 to 2010

prevalencija 0,03 %. Identificirani izvanbolnički MRSA uglavnom nisu izolirani kod težih kliničkih sindroma [15].

U 2011. godini, utvrđeno je da je u zdravih ljudi različitih dobnih skupina pronađen MRSA u postotku od 0,012 % u nosnom vestibulumu (oko 800 SA, 7 od njih MRSA). Činjenica je da se zasad još ne može reći radi li se o izvanbolničkim MRSA jer njihov profil rezistencije na to ne ukazuje, ali rezervoar u zajednici, jasno je, perzistira.

Ono što je relativno novi moment u Hrvatskoj je prisutnost MRSA u uzorcima okoline na farmama svinja (na 6 od 8 farmi nađeni su MRSA izolati iz uzoraka prašine). Svi izolati pripadaju ST398 koji se zasad jedini povezuje s MRSA s podrijetlom iz životinja koje se uzgajaju za proizvodnju hrane (LA-MRSA) [17].

Zaključak

Činjenice koje nas mogu brinuti u budućnosti su: prilagođenost MRSA različitim, novijim ekološkim nišama, pojava MRSA kao bakterije koju je moguće izolirati u hrani, u životinja, a nepovezanost s dosadašnjim, klasičnim rizičnim faktorima (boravak u bolnici, kronična bolest, pomagala koja narušavaju prirodne barijere, dugotrajna uporaba antibiotika i slično) [1].

Ono što nas, vezano uz MRSA, može ohrabriti je, izraziti trend smanjenja broja slučajeva, prevalencije MRSA u različitim europskim zemljama, i, konačno, i u Hrvatskoj.

Rezultat je to višedesetljetne politike multifaktornog pristupa kontroli bolničkih infekcija, jačanja kampanja za higijenu ruku i, vjerojatno, pojave drugih multi-

rezistentnih patogena koji zauzimaju dio prostora u bolničkim sredinama i u populaciji stanovnika koji su prinuđeni često biti upućeni na zdravstvene ustanove [18–20].

Literatura

- [1] Köck R, Becker K, Cookson B i sur. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill* 2010; 15: 19688.
- [2] Skov R, Jensen KS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect* 2009; 73: 364–70.
- [3] van Rijen MM, Van Keulen PH, Kluytmans JA. Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clin Infect Dis* 2008; 46:2 61–3.
- [4] van Cleef BA, Monnet DL, Voss A i sur. Livestock-associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Humans, Europe. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 502–5.
- [5] Shore AC, Deasy EC, Slickers i sur. Detection of staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3765–73.
- [6] García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H i sur. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:5 95–603.
- [7] Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj: Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2001.–2010. Zagreb; AMZH.
- [8] Godišnja izvješća o sprječavanju i suzbijanju bolničkih infekcija u bolnicama u Republici Hrvatskoj od 2005.–2010. Zagreb; Referentni centar za bolničke infekcije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske.

- [9] Pfaller MA, Caliendo AM, Versalovic J. Molecular Methods for Epidemiological Typing of Microorganisms. U: Isenberg HD. Clinical Microbiology Procedures Handbook. ASM Press; Washington D.C.: 2005.
- [10] Goering RV. Pulsed-Field Gel Electrophoresis. U: Persing DH. Molecular Microbiology: Diagnostic Principles and Practice. ASM Press; Washington D.C.: 2004, str. 185–96.
- [11] Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV i sur. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995; 33: 2233–9.
- [12] Frenay HM, Bunschoten AE, Schouls LM i sur. Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphism. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 60–4.
- [13] Deurenberg RH, Vink C, Kalenić S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 222–35.
- [14] Budimir A, Deurenberg RH, Plečko V i sur. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from Croatia. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 331–4.
- [15] Budimir A, Deurenberg RH, Bošnjak Z, Stobberingh EE, Četković H, Kalenić S. A variant of the Southern German clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predominant in Croatia. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 1077–83.
- [16] Krzyszton-Russjan J, Tambić-Andrašević A, Bukovski S, Sabat A, Hryniewicz W. First community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Croatia. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 697–8.
- [17] Habrun B, Racic I, Beck R i sur. The presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on large pig breeding farms in Croatia. Acta Vet Hung 2011; 59: 419–25.
- [18] Kalenić S, Budimir A, Bošnjak Z i sur. Smjernice za higijenu ruku u zdravstvenim ustanovama. Liječ Vjesn 2011; 133: 155–70.
- [19] Kalenić S, Payer-Pal M, Vlahović Palčevski V i sur. Smjernice za prevenciju, kontrolu i liječenje infekcija koje uzrokuje meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA). Liječ Vjesn 2008; 130(Suppl.1): 7–32.
- [20] Budimir A, Kalenić S. Izvanbolnički meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* – molekularna evolucija, karakteristike i značenje. Liječ Vjesn 2007; 129: 355–63.