

## Rezistencija bakterija na antibiotike

### *The Resistance of Bacteria to Antibiotics*

**Smilja Kalenić**

Zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju

Klinički bolnički centar Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

**Sažetak** Antibiotici se upotrebljavaju 60-ak godina, njima se mogu liječiti praktički sve danas poznate infekcije, no, također, na njih se trajno razvija i rezistencija. U tekstu se opisuje nastanak rezistencije, mehanizmi rezistencije, na primjeru *S. pyogenes* i *H. pylori* odnos rezistencije i uporabe antibiotika te potanko današnje stanje rezistencije glavnih bakterijskih izvanbolničkih i bolničkih patogenih bakterija u Hrvatskoj. Na temelju tih podataka upozorava se na potrebu promjene empirijske antimikrobne terapije akutnih nekompliranih infekcija mokraćnog sustava, invazivnih salmoneloza i šigelozisa.

**Ključne riječi:** rezistencija, bakterije, antibiotici

**Summary** Antibiotics have been in use for about 60 years, being applied in treatment of almost all today known infections. However, resistance to them has been permanently developing as well. In the text are described the emergence of resistance, its mechanisms, the relationship of resistance and use of antibiotics through the example of *S. pyogenes* and *H. pylori*, and in detail is described the present resistance of main pathogenic bacteria in Croatia (in community and in hospitals). The obtained data point to the need of changing the empirical antimicrobial therapy of acute non-complicated infections of the urinary system, invasive salmonellosis and shigellosis.

**Key words:** resistance, bacteria, antibiotics

Antibiotici pripadaju među vrlo djelotvorne i često upotrebljavane lijekove. No, bakterije imaju izvrsno razvijene mehanizme genetske prilagodbe i posljedica uporabe antibiotika je uvijek - brži ili sporiji - razvoj rezistencije bakterija na njih (1, 2). Budući da prilikom liječenja infekcija antibiotici ne razlikuju patogene bakterije koje su infekciju uzrokovale od nepatogenih bakterija normalne flore, ta se rezistencija razvija i u bakterija normalne flore, stvarajući tako rezervoare gena rezistencije u prirodi. Povijest antibiotika relativno je kratka - počeli su se upotrebljavati tek prije šezdesetak godina. Danas posjedujemo antibiotike kojima se mogu liječiti praktički sve bakterijske infekcije; nažalost, neke bakterije (stafilokoki, enterokoki, pseudomonas, acinetobakter) postaju rezistentne na većinu antibiotika u primjeni. Rezistencija je danas problem u čitavom svijetu, pa se i u nas na taj problem obraća sve veća pozornost.

### *Nastanak rezistencije*

Rezistencija bakterija na antibiotike nastaje na nekoliko načina: malim promjenama u genomu, takozvanim točkastim mutacijama - promjenama na jednom paru

baza u DNK (tako na primjer nastaju geni za beta-laktamaze proširenog spektra u genima za "stare" beta-laktamaze); velikim promjenama u genomu, odnosno preinakama velikih dijelova genoma - najčešće umetanjem ili gubitkom transpozona ili insercijskih sljedova kao jednim događajem; napokon unosom izvanjske DNK (procesima konjugacije, transformacije, transdukcije ili transpozicije). Prva su dva mehanizma ograničena na jednu bakterijsku stanicu, no zatim, kad gen rezistencije nastane, može se širiti vertikalno - dijeljenjem bakterija (klonalno širenje) ili horizontalno - od jedne bakterije na drugu, na način prijenosa izvanjske DNK. Takvo horizontalno širenje gena rezistencije moguće je ne samo unutar iste bakterijske vrste nego i istoga roda, ali i sasvim različitih rodova. Rezistencija bakterija na antibiotike važna je evolucijska prednost za bakteriju, te se tako dalje u prirodi šire rezistentni klonovi (3, 4).

### *Mehanizmi rezistencije*

Bakterija može razviti rezistenciju na antibiotike na nekoliko načina. Geni odgovorni za rezistenciju mogu biti smješteni na kromosomu ili na plazmidu, ili pak i na jednoj i na

Tablica 1. Mehanizmi rezistencije bakterija na najčešće upotrebljavane antibiotike

Mehanizam rezistencije	Antibiotik								
	$\beta$ -lak	AG	klor	mak	link	kotr	tet	kin	van
Enzimi koji razaraju ili modificiraju antibiotik	O	O	P	P	-	-	-	-	-
Nepropusnost membrane	K	K	P	-	-	K	O	-	K
Efluks	-	-	-	K	K	-	O	K	-
Promjena ciljnog mjesta na ribosomu	-	K	K	O	O	-	O	-	-
Promjena prekursora stanične stijenke	-	-	-	-	-	-	-	-	O
Promjena ciljnog enzima	K	-	-	-	-	O	-	K	-
Hiperprodukcija ciljnog enzima	-	-	-	-	-	K	-	-	-
Auksotrofi koji preskaču inhibirani korak u metabolizmu	-	-	-	-	-	O	-	-	-

$\beta$ -lak = beta-laktamski antibiotik; AG = aminoglikozid; klo = kloramfenikol; mak = makrolid; link = linkozamid; kotr = sulfametoksazol-trime-toprim; tet = tetraciklin; kin = kinolon; van = vankomicin; O = gen rezistencije smješten i na kromosomu i na plazmidu; P = gen rezistencije smješten na plazmidu; K = gen rezistencije smješten na kromosomu

drugoj staničnoj DNK. Na tablici 1. prikazani su mehanizmi bakterijske rezistencije na pojedine skupine antibiotika, zajedno sa smještajem gena rezistencije (3). Treba napomenuti da se geni rezistencije smješteni na plazmidima jednostavno i brzo mogu širiti horizontalno, dok se geni smješteni na kromosomu u pravilu šire vertikalno, a horizontalno ako se radi o transpozonu koji prelazi s kromosoma na plazmid, pa se dalje širi plazmidom, ili pak mehanizmom transformacije koji u prirodi vjerojatno nije čest (prijenos velikog dijela kromosomske DNK u srodnu bakteriju).

## Rezistencija bakterija u svijetu

Već je u uvodu rečeno da se na svaki antibiotik s vremenom stvara rezistencija. Brzina nastanka rezistencije nije uvijek linearna s opsegom potrošnje antibiotika, nego ovisi i o drugim činiteljima, koji nisu uvijek posve jasni. Ipak ima primjera na kojima se jasno vidi da stupanj rezistencije bakterija na neki antibiotik ovisi o potrošnji tog antibiotika - poznati primjer iz Finske, gdje je smanjenje potrošnje makrolida dovelo do pada rezistencije *S. pyogenes* na eritromicin (5). Drugi relativno jasan primjer je rezistencija *H. pylori*. U Europi rezistencija je viša u ranijoj dječjoj dobi (djeca mlađa od 10 godina imaju rezistenciju na klaritromicin 19% prema 9% rezistentnih sojeva izoliranih u ostalim dobnim skupinama) (6), vjerojatno zato što djeca mnogo češće zbog akutnih respiratornih infekcija dobivaju makrolide; rezistencija na metronidazol iznosi od 7 do 49% u europskim zemljama (7) i viša je za oko 25% u izolata od žena (8),

odnosno iznosi 38% u žena i 28% u muškaraca u Europi 1998. (6), što se objašnjava češćom upotrebom metronidazola u žena zbog ginekoloških infekcija. Rezistencija na metronidazol osobito je visoka (i do 90%) u zemljama u razvoju (9, 10) u kojima ima mnogo parazitarnih bolesti koje se liječe metronidazolom.

Vrlo je dobro dokumentirano u brojnim radovima da je rezistencija bakterija na antibiotike vrlo različita u različitim područjima svijeta; nadalje, u različitim dijelovima jedne zemlje, te napokon, na različitim odjelima jedne te iste bolnice (11, 12). Stoga, bez obzira na poznavanje općenitih trendova, na svakom odjelu, u svakoj bolnici, u svakom dijelu neke zemlje, treba poznavati lokalne rezistencije pojedinih bakterijskih vrsta na antibiotike koji se upotrebljavaju na tom području.

## Rezistencija pojedinih važnih bakterijskih vrsta u Hrvatskoj

U Hrvatskoj se podaci o rezistenciji bakterija na antibiotike sustavno bilježe na razini države od 1997. godine (13-17). Godine 1999. u to je praćenje rezistencije bilo uključeno oko 70% svih mikrobioloških laboratorija iz svih dijelova Hrvatske. U daljnjem tekstu prikazana je rezistencija glavnih uzročnika izvanbolničkih i bolničkih infekcija (prosječna vrijednost za sve laboratorije) na antibiotike u ove tri godine praćenja. Treba napomenuti da je raspon rezistencije pojedinih bakterija na pojedine antibiotike u pojedinim dijelovima Hrvatske vrlo velik, to jest rezistencija se u pojedinim dijelovima Hrvatske za

neke bakterije i neke antibiotike veoma razlikuje. Zainteresirani čitalac upućuje se na izvornike (13-15).

## a) Bakterije uzročnici (uglavnom) izvanbolničkih infekcija

**1.** *Streptococcus pneumoniae* nije značajno promijenio rezistenciju na penicilin (37,5%, 32,5% i 37,8%) u ove tri godine, računajući da se tu radi uglavnom samo o umjerenj rezistenciji. Porasla je međutim rezistencija na ceftriakson (1998.: 0,4%, 1999.: 3,1%), a neprekidno je u porastu rezistencija na makrolide (azitromicin: 1997.: 11,8%, 1998.: 18,2% i 22,9% u 1999. godini). Rezistencija na kloramfenikol nije porasla u ovom razdoblju i iznosi oko 7%.

Problem rezistencije *S. pneumoniae* na penicilin (PRP) ipak je sve veći i u nas. Dosada međutim nemamo sustavno razdvajanje umjerene od visoke rezistencije, a nekoliko laboratorija koji imaju takve podatke, slaže se u tome da je visoka rezistencija uglavnom rijetka (svega oko 1%). Osobito je važno da je i umjerena i visoka rezistencija pneumokoka na penicilin značajno manje raširena među izolatima iz cerebrospinalnog likvora i hemokultura nego među izolatima iz nazofarinksa gdje pneumokoki čine kolonizacijsku floru.

**2.** *Streptococcus pyogenes* počeli smo pratiti 1998. godine. Zasada nije otkrivena rezistencija na penicilin, kao ni drugdje u svijetu, no značajna je rezistencija na makrolide (azitromicin: 1998.: 19,4%, 1999.: 21,9%). Također je u porastu i rezistencija na klindamicin (1998.: 1,9%, 1999.: 5,6%).

Podataka o rezistenciji *Haemophilus influenzae* za sada nemamo, jer se njegova rezistencija počela pratiti istom 2000. godine.

**3.** *Proteus* spp (uglavnom je to *Proteus mirabilis*) nije bitno mijenjao rezistenciju u protekle dvije godine (njegova se rezistencija nije posebno bilježila 1997. godine). Značajno je da je rezistentan na ampicilin (1998.: 41,9%, 1999.: 49,3%), amoksicilin s klavulanskom kiselinom (oko 15%), cefalosporine prve generacije (oko 25%), cefuroksim (oko 12%), kotrimoksazol (1999.: 28,5%) te gentamicin (14%). Dobro je osjetljiv na kinolone (oko 5% rezistentnih sojeva), netilmicin (1998.: 10,9%, a 1999.: 8% rezistentnih sojeva) te amikacin (1998.: 6,2%, a 1999.: 2,3% rezistentnih sojeva).

**4.** *Salmonella* spp kao najčešći uzročnik bakterijskih gastroenteritisa pomno se prati svuda u svijetu i opisuje se razvoj rezistencije na antibiotike koji se upotrebljavaju u terapiji invazivnih salmoneloza. Njezinu smo rezistenciju počeli pratiti 1998. godine. U nas se opaža značajan razvoj rezistencije na ampicilin (1998.: 9,4%, 1999.: 19,2%) te manji postotak sojeva rezistentnih na amoksicilin s klavulanskom kiselinom (1998.: 9,2%, 1999.: 3,4%), ceftriakson (1999.: 0,02%), ciprofloksacin (1999.: 0,1%), kotrimoksazol (1998.: 3,2%, 1999.: 1%) i kloramfenikol (1998.: 6,1%, 1999.: 5,7%).

**5.** *Shigella* spp je rijedak uzročnik enterokolitisa, no postaje vrlo rezistentan na antibiotike koji se upotrebljavaju u terapiji ako za to postoji klinička indikacija. U dvije godine praćenja opazili smo porast rezistencije na sve korisne antibiotike: ampicilin (1998.: 70%, 1999.: 87%), amoksicilin s klavulanskom kiselinom (1998.: 4,6%, 1999.: 9,1%), tetracikline (1998.: 52,7%, 1999.: 79%), norfloksacin (1998.: 0,4%, 1999.: 2,8%), kloramfenikol (1998.: 0,5%, 1999.: 7,7%) i kotrimoksazol (1998.: 70%, 1999.: 89%).

**6.** *Mycobacterium tuberculosis* u svijetu postaje sve važniji problem upravo zbog razvoja multiple rezistencije na antituberkulotike. U Hrvatskoj, u dvije posljednje godine, bilo je 8,9% (1998.), odnosno 8,2% (1999.) rezistentnih sojeva *M. tuberculosis*. Od toga je 3%, odnosno 3,3% rezistentno na jedan antituberkulotik, 1,9%, odnosno 1,5% na dva, 2,3%, odnosno 1,7% na tri te 1,6%, odnosno 1,7% na četiri i pet antituberkulotika.

## b) Bakterije uzročnici bolničkih i izvanbolničkih infekcija

**7.** *Escherichia coli*, najčešći bakterijski uzročnik izvanbolničkih, ali i bolničkih infekcija, nije u istraživanom razdoblju bitnije mijenjala svoju rezistenciju na antibiotike. Treba međutim navesti visoku rezistenciju na ampicilin (1997.: 51,1%, 1998.: 53,8%, 1999.: 48,3%), kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline (1997.: 22,1%, 1998.: 15,3%, 1999.: 14,9%), cefalosporine prve generacije (1997.: 18,0%, 1998.: 16,9%, 1999.: 12,7%) te kotrimoksazol (1998.: 22%, 1999.: 23,6%). Rezistencija na cefuroksim oscilira (1997.: 7,8%, 1998.: 1,5%, 1999.: 12,6%). *E. coli* je i dalje dobro osjetljiva na aminoglikozide (gentamicin 5-7% rezistentnih sojeva, netilmicin 2,5-5% rezistentnih sojeva, amikacin 4-5% rezistentnih sojeva) te na kinolone (norfloksacin i ciprofloksacin: oko 5% rezistentnih sojeva).

**8.** Enterokoki su u ovom razdoblju pokazali pad rezistencije na ampicilin (1997.: 9,2%, 1998.: 6,6%, 1999.: 1,9%) te pad visoke rezistencije na gentamicin (1998.: 32,6%, 1999.: 11,9), što nismo mogli za sada objasniti. Međutim, polagano raste rezistencija na vankomicin (1998.: 0,2%, 1999.: 0,9%), no ta se rezistencija ustanovila za sada samo u jednom centru u Hrvatskoj (18).

**9.** *Staphylococcus aureus* je važan izvanbolnički, a osobito bolnički patogen. Godine 1997. bilo je čak 46,5% na metilicilin rezistentnih *S. aureus* (MRSA) u Hrvatskoj, što se 1998. smanjilo na 21,2%, a 1999. na 17,8%. Na metilicilin osjetljivi stafilokoki dobro su osjetljivi i na sve ostale antistafilokokne antibiotike, dok su MRSA sojevi visoko rezistentni na njih, i to podjednako u čitavom ovom razdoblju (oko 50% rezistentnih sojeva na klindamicin i rifampicin, 55% na ciprofloksacin, oko 65% na gentamicin i azitromicin;) rezistencija na fucidinsku kiselinu (antibiotik za kombiniranu terapiju) jest niska - 5-7%, a i na lokalni antibiotik mupirocin - 5-7%. Za sada nije utvrđena homogena smanjena osjetljivost na vankomicin.



Slika 1. Kontrola kvalitete antibiograma

### c) Bakterije uzročnici (uglavnom) bolničkih infekcija

**10.** *Klebsiella* spp je čest uzročnik bolničkih infekcija. Njezina se rezistencija na amoksicilin s klavulanskom kiselinom, na cefalosporine svih triju generacija te na kinolone u ovom razdoblju uglavnom nije mijenjala. Porasla je rezistencija na kotrimoksazol (1998.: 12,5%, 1999.: 21,8%). Zanimljivo je da se rezistencija na aminoglikozide uglavnom smanjila (gentamicin 1997.: 36,0%, 1998.: 31,9%, 1999.: 21,2%; netilmicin 1997.: 18,2%, 1998.: 18,0%, 1999.: 8,3%; amikacin 1997.: 16,3%, 1998.: 28%, 1999.: 10,1%).

**11.** *Pseudomonas aeruginosa* jedan je od najvažnijih bolničkih patogena. Njegova se rezistencija također nije bitno mijenjala, nego je praktički jednaka i visoka kao i 1997. godine. Zabrinjava rezistencija na imipenem, koja je 1999. godine iznosila 11%. Napominjemo da je ta rezistencija u oko 30% sojeva rezistencija niskoga stupnja (MIK 16-32 mg/L), te je vjerojatno uzrokovana promjenom propusnosti bakterijske stanične stijenke, dok je u oko 70% sojeva (MIK >256 mg/L) vjerojatno riječ o produkciji karbapenemaze. Godine 1999. rezistencija na piperacilin iznosila je 22,4%, na cefoperazon 21%, na ceftazidim 7,3%, ciprofloksacin 33%, gentamicin 44%, netilmicin 41% te amikacin 31%.

**12.** *Acinetobacter* spp kao važan bolnički patogen prćen je prvi put u 1999. godini. Sojevi su u 50-89% slučajeva rezistentni na sve antibiotike, osim na netilmicin (26,7% rezistentnih sojeva), amikacin (25,1% rezistentnih sojeva) i imipenem (svoga 1% rezistentnih sojeva).

## Zaključak

Ovdje prikazana prosječna rezistencija bakterija na antibiotike vrlo je različita u pojedinim dijelovima Hrvatske, pa je donošenje zaključaka o empirijskoj upotrebi nekog antibiotika u bolesnika s određenom infekcijom uglavnom lokalno.

Ipak se, međutim, može na temelju ovih podataka upozoriti na neke moguće implikacije rezultata praćenja rezistencije bakterija na antibiotike na razini države. Tako posebno treba naglasiti da, općenito govoreći za Hrvatsku, u empirijskom liječenju gnojne angine makrolidi nisu više prikladni lijekovi, u empirijskom liječenju akutne nekomplicirane uroinfekcije nisu više prikladni ni ampicilin (amoksicilin), ni kotrimoksazol, a možda ni amoksicilin s klavulanskom kiselinom ni cefalosporini prve generacije. Također je upitno može li ampicilin biti antibiotik za empirijsko liječenje invazivnih salmoneloza, a posve je jasno da se pretpostavljena šigeloza ne može empirijski liječiti ni ampicilinom, ni kotrimoksazolom ni tetraciklinom.

Ovdje nisu navedeni postoci rezistencije bakterija na pojedinim bolničkim odjelima, zato što se za sada rezistencija u Hrvatskoj nije pratila na taj način. Međutim, ako se pogleda bilo koja bolnička ustanova, lako se vidi da je rezistencija bakterija u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) obično mnogo viša prema svim antibiotici- ma nego na "običnim" odjelima iste bolnice. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp, kao i neki sojevi *Escherichiae coli*, kao uzročnici bolničkih infekcija, imaju uglavnom nepredvidivu osjetljivost na antibiotike i vrlo često posve različitu u različitim bolnicama, dapače na različitim odjelima iste bolnice. Stoga je u bolnici značenje riječi "lokalno" još uže: znači pojedini bolnički odjel i empirijska se terapija bolničkih infekcija u kojima su pretpostavljeni ovi uzročnici, mora uvijek oblikovati lokalno (19).

Razvoj rezistencije u čitavom svijetu, kao što je na početku rečeno postaje prioritetni problem (20), te se svuda nastoji uspostaviti sustav praćenja rezistencije koji bi davao relevantne podatke, prema kojima bi se tada donosile preporuke za takvu uporabu antibiotika koja bi smanjila postojeću rezistenciju, odnosno pokušala spriječiti ili barem usporiti razvoj nove rezistencije. Praćenje rezistencije bakterija u Hrvatskoj, prikazano i u ovom članku, u smjeru je tih nastojanja.

## Literatura

1. HERITAGE J, M, ZALI FH, GASCOYNE-BINZI D, HAWKEY PM. Evolution and spread of SHV extended-spectrum betalactamases in Gram-negative bacteria. *JAC* 1999;44:309-18.
2. THOMSON KS. Minimizing quinolone resistance: are the new agents more or less likely to cause resistance? *JAC* 2000;45:719-23.
3. OPAL SM, MAYER KH, MEDEIROS AA. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. U: Mandel GL, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. izd., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000:236-52.
4. MARTINEZ JL, BAQUERO F. Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemoth* 2000;44:1771-7.
5. SEPPALA H, KLAUKKA T, VUOPIO-VARKILA J et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997;337:441-6.
6. GLUPCZYNSKI Y, MÉGRAUD F, ANDERSEN LP, LOPEZ-BREA M. Antibiotic susceptibility of *H. pylori* in Europe in 1998: results of the third multicentre study. *Gut* 1999;45 (Suppl 111):A105.
7. MÉGRAUD F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori*. *E J Gastroenterol Hepatol* 1995;7 (SUPPL 1):S49-S54.
8. GRAHAM DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterol* 1998;115:1272-7.
9. GLUPCZYNSKI Y, BURETTE A, DE KOSTER E, NYST JF, DELTENRE M, CADRANEL S. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;330:976-7.
10. WILLEMIN B, CAMOU C, OUEDRAOGO I, ROCHEREAU A, MÉGRAUD F. *Helicobacter pylori* in Africa: is there an African enigma? *Acta Gastroenterol Belg* 1993;56 (Suppl):93.
11. WHITE RL, FRIEDRICH LV, MIHM LB, BOSSO JA. Assessment of the relationship between antimicrobial usage and susceptibility: differences between the hospital and specific patient-care areas. *CID* 2000;31:16-23.
12. TRIPKOVIĆ V, REBROVIĆ B, KALENIĆ S, PLEČKO V. ESBL producing *Escherichia coli* in neonatal intensive care patients. 8th ESCMID Abstracts. *CMI* 1997;3:303.
13. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 1997. g. Izd. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Kolegij javnog zdravstva, Odbor za praćenje rezistencije bakterija u Republici Hrvatskoj. Zagreb, 1998.
14. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 1998. g. Izd. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Kolegij javnog zdravstva, Odbor za praćenje rezistencije bakterija u Republici Hrvatskoj. Zagreb, 1999.
15. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 1999. g. Izd. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Kolegij javnog zdravstva, Odbor za praćenje rezistencije bakterija u Republici Hrvatskoj. Zagreb, 2000.
16. TAMBIĆ T, TAMBIĆ A, KALENIĆ S. i sur. "Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj", *Liječn Vjesn* 2000;122:160-4.
17. KALENIĆ S, TAMBIĆ T, TAMBIĆ A, FRANCETIĆ I. Rezistencija bakterija na antibiotike u Hrvatskoj godine 1998. i 1999. *Liječn Vjesn* 2000;122:198-9.
18. KALENIĆ S, PLEČKO V, SENJI P, TRIPKOVIĆ V, JELIĆ I, VEGAR V, DADIĆ D, BODUEN Z. Vankomicin-rezistentni enterokoki. *Liječn Vjesn* 1997; 119:298.
19. KALENIĆ S, SEKULIĆ A, FRANCETIĆ I, ŠČAP M, JUSTINIĆ Ž. Empirical therapy of sepsis based on local resistance at a neurosurgical intensive care unit. *Neurologia Croatica* 1993; 42: 47-56.
20. Draft Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance. <http://www.cdc.gov/drugresistance/action-plan/>.