

# Metycylinooporny *Staphylococcus aureus* (MRSA) – występowanie u zwierząt a potencjalne zagrożenia zdrowia człowieka

IWONA KANIA, JACEK OSEK

Zakład Higieny Żywności Pochodzenia Zwierzęcego Państwowego Instytutu Weterynaryjnego  
– Państwowego Instytutu Badawczego, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Kania I., Osek J.

## Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) – occurrence in animals and potential threat of human health

### Summary

Due to the widespread prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) it has been included in the group of microorganisms causing severe human and animal infections. These bacteria occur in cattle, sheep, pigs, horses, dogs, cats, rabbits and poultry. The main diseases that are caused by *S. aureus* are dermatosis, mastitis, arthritis and urinary tract infections. People may develop more serious complications; e.g. pneumonia, endocarditis, bacteraemia. Moreover, these microorganisms are frequently connected with postoperative wound infections. The first MRSA strains emerged in the early 1960s after the acquisition of the methicillin resistance gene *mecA*, which is carried by the staphylococcal chromosomal cassette *mec* (SCC*mec*). The *mecA* gene encodes for a penicillin-binding protein (PBP2a) which has a low affinity to  $\beta$ -lactam antibiotics. Epidemiological data suggests that MRSA isolates from various animal species are genetically very similar or even indistinguishable from human isolates. The transfer of MRSA strains can occur between animals and humans as well as vice versa. The antibiotics that are effective for the treatment of infections caused by MRSA are still glycopeptides: vancomycin and teicoplanin, mupirocin and linezolid. However, there are already strains resistant to all known antibiotic groups. MRSA may be a source of antibiotic resistance genes and contribute to the spread of drug-resistance genetic elements to other disease-causing microorganisms.

**Keywords:** methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA, occurrence, animals, resistance genes

Metycylinooporny *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA) jest Gram-dodatnią bakterią oporną na wszystkie antybiotyki z grupy  $\beta$ -laktamów. Jest przyczyną zakażeń szpitalnych (hospital-acquired MRSA; HA-MRSA), jak również występuje w środowisku pozaszpitalnym (community-acquired MRSA; CA-MRSA) (13). Stanowi główny problem nie tylko szpitali, ale także domów opieki, więzień, ferm i gospodarstw zajmujących się hodowlą zwierząt, gdyż drobnoustrój ten jest patogenem zarówno człowieka, jak i zwierząt. Ze względu na oporność na większość stosowanych antybiotyków, zakażenie MRSA jest szczególnie niebezpieczne dla pacjentów z obniżoną odpornością immunologiczną. Biorąc pod uwagę wpływ MRSA na zdrowie publiczne, jak również brak bliższych informacji dotyczących występowania tego drobnoustroju u świń, będących potencjalnym źródłem zakażenia dla ludzi, Komisja Wspólnot Europejskich 20 grudnia 2007 r.

wydała decyzję w sprawie monitoringu MRSA w stadach świń hodowlanych w państwach członkowskich UE. Uzyskane z tych badań informacje pozwolą rozpoznać sytuację epidemiologiczną i określić ewentualne środki, jakie powinny zostać podjęte dla kontroli MRSA w tej grupie zwierząt, a co za tym idzie – ograniczenia zagrożeń ze strony tych drobnoustrojów (5). W Polsce badania te prowadzone są od 1 stycznia 2008 r. przez Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy w Puławach, gdzie również znajduje się Krajowe Laboratorium Referencyjne ds. gronkowców.

Po raz pierwszy szczepy gronkowca złocistego opornego na metycylinę odkryto w 1961 r. w Wielkiej Brytanii, zaś w połowie lat dziewięćdziesiątych ub. wieku stały się one głównym źródłem zakażeń szpitalnych na całym świecie. Pierwsze MRSA wyizolowane od zwierząt zbadano w 1972 r. i były to szczepy pochodzące z mleka krów ze stanem zapalnym gru-

czołu mlekowego (21). W ostatnich latach wykazano, że MRSA oznaczone jako klon ST 398 występuje u zwierząt, szczególnie u: świń, bydła, koni, drobiu i psów. Bakterie tej grupy klonalnej mają zdolność wywoływania zakażeń u ludzi, zwłaszcza mających bezpośredni kontakt ze zwierzętami – nosicielami. Z tych też względów uznano, że klon ten może mieć charakter zoonotyczny, tzn. występuje u zwierząt, mając równoczesną zdolność zakażenia ludzi (16).

### Charakterystyka i metody wykrywania MRSA

Oporność MRSA na czynniki przeciwbakteryjne warunkowana jest przez gen *mecA*, kodujący białko PBP2a wiążące penicylinę. Białko to znajduje się na powierzchni ściany komórkowej bakterii i charakteryzuje się małym powinowactwem do antybiotyków  $\beta$ -laktamowych (15). Gen *mecA* zlokalizowany jest w mobilnym elemencie genetycznym – kasecie chromosomowej SCCmec, której zdolność przemieszczania się warunkują dwa specyficzne geny kodujące rekombinazę A i B. Dodatkowo, oprócz genu *mecA*, SCCmec zawiera transpozony i integrujące się w różnych miejscach genomu plazmidy, niosące ze sobą różne geny oporności na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe (1). Opisano pięć typów kaset, różniących się pod względem wielkości i zawartych w nich genów (15).

Szczepy MRSA są identyfikowane i odróżniane od innych izolatów *S. aureus* zarówno przy użyciu metod fenotypowych, jak i molekularnych. Metody fenotypowe opierają się na określaniu charakterystycznych kolonii rosnących na pożywkach selektywnych, reakcjach biochemicznych, określaniu wrażliwości szczepów na antybiotyki (głównie oksacylinę, która jest wyznacznikiem oporności MRSA na wszystkie antybiotyki  $\beta$ -laktamowe) oraz produkcji toksyn (3, 15). W przypadku metod molekularnych wykorzystuje się analizę plazmidów, hybrydyzację Southern, technikę łańcuchowej reakcji polimeryzacji (PCR), w tym losową amplifikację polimorficznych fragmentów DNA (RAPD), rep-PCR, test SCCmec, elektroforezę pulsacyjną w żelu agarozowym (PFGE) oraz typowanie wielomiejscowych sekwencji (MLST) i określanie sekwencji genu *spa* (1, 7).

### Antybiotykooporność MRSA

Szeroko rozpowszechnione występowanie metycylinoopornego gronkowca złocistego spowodowane jest jego opornością na większość znanych chemioterapeutyków. Antybiotykami skutecznymi w leczeniu zakażeń szczepami MRSA pozostają nadal glikopeptydy, a zwłaszcza wankomycyna i teikoplanina. Związki te to duże molekuly, które hamują syntezę ściany komórkowej bakterii, poprzez tworzenie wiązań wodorowych z D-alanylo-D-alaniną bocznych łańcuchów peptydoglikanu (27). Najlepiej znanym spośród antybiotyków glikopeptydowych jest wankomycyna. Jej okres półtrwania wynosi od 6 do 8 godzin. Praktycznie nie wchłania się z przewodu pokarmowego. W 90% wy-

dalana jest z moczem. W terapii preferowane jest podawanie dożylnie wankomycyny, choć czasem może wywoływać zakrzepowe zapalenie żył. Posiada liczne działania niepożądane m.in.: oto- i nefrotoksyczne, powoduje nudności, wymioty, trombocytopenię, neutropenię, skórne odczyny alergiczne. Drugim ważnym glikopeptydem stosowanym w terapii zakażeń na tle MRSA jest teikoplanina. Jej okres półtrwania jest dłuższy, dlatego można podawać ją rzadziej, nawet raz dziennie, zarówno dożylnie, jak i domięśniowo. Tak jak wankomycyna nie wchłania się po podaniu doustnym (25). Teikoplanina jest mniej ototoksyczna i nefrotoksyczna, w szczególności, kiedy stosowana jest w kombinacji z aminoglikozydami. Jej znacząca aktywność i niska toksyczność w porównaniu z wankomycyną powoduje, że jest preferowana w leczeniu pacjentów nie tolerujących wankomycyny. Spośród innych glikopeptydów na uwagę zasługuje również daptomycyna, szczególnie MDL 63246 i LY191145, które są półsyntetycznymi antybiotykami o aktywności *in vitro* wyższej niż wankomycyna (27).

Antybiotyki  $\beta$ -laktamowe (penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy, karbapenemy, penemy) z uwagi na wspomniany wyżej mechanizm oporności nie są skuteczne w zwalczaniu MRSA. Zbadano, że niektóre z nich *in vitro* niszczą MRSA, lecz w organizmie żywym nie udało się osiągnąć wystarczająco dobrych efektów terapeutycznych. Cefalosporyna IV generacji FK-037 okazała się najbardziej aktywnym czynnikiem antybakteryjnym spośród przebadanych cefalosporyn, jednak była mniej efektywna od wankomycyny. MRSA dysponują dwoma mechanizmami oporności na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe. Pierwszy z nich polega na blokowaniu aktywnych transkryptaz PBP biorących udział w syntezie peptydoglikanu ściany komórkowej. Drugi, odgrywający mniejszą rolę w oporności MRSA na  $\beta$ -laktamy, związany jest z wytwarzaniem  $\beta$ -laktamaz (m.in. penicylinaz, cefalosporynaz, karbapenemaz), czyli enzymów hydrolizujących pierścień  $\beta$ -laktamowy (27). Działają one poprzez resztę seryny w centrum aktywnym enzymu lub przez aktywację cynkiem. Połączenie ampicyliny i sulbaktamu efektywnie hamuje  $\beta$ -laktamazy, ale przeciwko szczepom MRSA nie jest wystarczająco skuteczne (10).

Spośród innych chemioterapeutyków wykazujących pewną aktywność w stosunku do niektórych szczepów MRSA na uwagę zasługują: nowe fluorochinolony – sparfloksacyna, lewofloksacyna, temafloksacyna; klindamycyna, trimetoprim i sulfametoksazol, ryfampicyna i kwas fuksydowy. Klindamycyna była skuteczna w leczeniu zakażeń kości, lecz ze względu na rosnącą oporność MRSA na ten antybiotyk stosowana jest coraz rzadziej (27). Spośród przebadanych 285 izolatów MRSA pochodzących od zwierząt 71,8% okazało się opornych na ten chemioterapeutyk (24).

Obecnie często stosowanym antybiotykem przeciwko MRSA jest mupirocin. Jego działanie polega na hamowaniu syntezy białek, poprzez inhibitowanie ak-

tywności bakteryjnej syntetazy izoleucylo-tRNA. Niestety, coraz większa liczba szczepów *S. aureus* staje się oporna na ten antybiotyk, co jest wynikiem jego powszechnego użycia (27). Oporność niektórych szczepów MRSA na mupirocin została jednak odkryta niedługo po wprowadzeniu tego antybiotyku do lecznictwa. Gen oporności na mupirocin zlokalizowany jest na plazmidzie o masie 48 Md (11).

Nowym antybiotykiem wprowadzonym do lecznictwa w 2000 r. jest linezolid. Hamuje on syntezę białka w fazie inicjacji, w przeciwieństwie do innych antybiotyków blokujących wytwarzanie białka na etapie wydłużania łańcucha polipeptydowego. Nie wykazano oporności krzyżowej między linezolidem a innymi antybiotykami. Udowodniono, że linezolid hamuje ekspresję czynników wirulencji (alfa-hemolizyny i koagulazy) wytwarzanych przez gronkowca złocistego. Szczepy MRSA średnio odporne na wankomycynę, a także odporne na teikoplaninę, są jednak wrażliwe na linezolid. Jest to lek dość dobrze tolerowany, który można podawać również w postaci doustnej. Oporność na linezolid zdarza się bardzo rzadko (18).

W 2003 r. Lee przebadał 15 szczepów MRSA wyizolowanych od bydła i drobiu. Wszystkie okazały się odporne na penicylinę, ampicylinę oraz oksacylinę i jednocześnie wrażliwe na wankomycynę, trimetoprim-sulfametoksazol oraz amikacin (14). W Holandii przetestowano 540 świń, wśród których 209 okazało się nosicielami MRSA. Wszystkie 44 przebadane izolaty były odporne na tetracyklinę. Na erytromycynę i klindamycynę oporność wykazywało 23% izolatów, na kanamycynę, gentamycynę i tobramycynę 36%, na kotrimoksazol tylko 1 izolat i żaden na cyprofloksacynę (20). Goni i wsp. (9) przebadali 50 szczepów gronkowca złocistego wyizolowanych od królików i owiec. Wykorzystali m.in. takie antybiotyki, jak: gentamycyna, neomycyna, streptomycyna, ampicylina, amoksylicyna, metycylina, chloramfenikol, erytromycyna i tetracyklina. Tylko 2 szczepy wyizolowane od królików były wrażliwe na wszystkie użyte antybiotyki, podczas gdy pozostałe 10 izolatów było opornych przynajmniej na jeden chemioterapeutyk. Większość szczepów pochodzących od owiec była wrażliwa na użyte antybiotyki, z wyjątkiem 8 izolatów opornych na chloramfenikol, tetracyklinę i erytromycynę. MRSA wyizolowano także od 5 psów i 3 kotów. Wszystkie z nich były odporne na oksacylinę, erytromycynę, klindamycynę, cyprofloksacynę oraz wrażliwe na wankomycynę, tetracyklinę, doksykycynę, ryfampicynę, trimetoprim-sulfametoksazol i linezolid (28).

### Chorobotwórczość

Metacyliooporny gronkowiec złocisty jest patogenem występującym u wielu gatunków zwierząt – bydła, owiec, świń, koni, psów, kotów, królików i drobiu, wywołując u nich szereg chorób, zwłaszcza zapalenia gruczołu mlekowego, stawów, dróg moczowych lub zmian skórnych. Spowodowane jest to wytwarzaniem

przez MRSA licznych czynników wirulencji, a zwłaszcza zewnątrzkomórkowych toksyn i enzymów (9, 14, 15, 22).

U bydła i owiec MRSA powoduje zapalenie gruczołu mlekowego o ostrym i przewlekłym przebiegu. Jest również przyczyną tworzenia się ropni w tkance podskórnej. U nowo narodzonych jagniąt wywołuje posocznicę, a u kilkutygodniowych – ropowicę (22). Lee (14) wyizolował od bydła, świń i drobiu 421 szczepów gronkowca złocistego, z których 15 okazało się metacylioopornych. Wśród nich 12 pochodziło z mleka krów (9 zwierząt wykazywało objawy zapalenia gruczołu mlekowego), a 3 od drobiu, u którego MRSA powoduje ostre zapalenie stawów (22).

MRSA wyizolowano także od świń i osób mających z nimi kontakt. Khanna i wsp. (13) przebadali w Kanadzie 285 świń pochodzących z 20 ferm. Zwierzęta te należały do trzech różnych grup wiekowych. Wymazy pobierane były z nosa i z odbytu. MRSA wyizolowano z 9 (45%) ferm, łącznie od 71 (25%) zwierząt. Wiek świń nie miał znaczącego wpływu na występowanie MRSA. Wśród 25 przebadanych pracowników ferm 5 (20%) okazało się nosicielami metacylioopornego gronkowca złocistego. Zauważono, że dominujący szczep u świń i ludzi był typu spa 539 (Ridom t034). Od zwierząt, jak i osób zajmujących się nimi wyizolowano także wariant MRSA – CMRSA-2 (USA 100), ludzki szczep powszechnie występujący w Kanadzie (13). Przebadano również chlewnie reprodukcyjne i fermy zarodowe świń w Holandii. Spośród 310 zwierząt pochodzących z 31 ferm, w nozdrzach 35 (11%) sztuk obecne były szczepy MRSA. W 7 z 31 ferm występowały zakażone zwierzęta. Szczepy MRSA należały do klonu MLST 398, w którego obrębie zidentyfikowano następujące typy spa: t011, t108, t567, t899, t1939. Badania te wykazały, że szczepy MRSA mogą być przenoszone z jednej fermy na drugą poprzez transport zainfekowanych nimi zwierząt. Również drobnoustroje te mogą przenosić się ze zwierząt na ludzi i odwrotnie. Przebadano 26 hodowców świń, wśród których aż 6 (23%) było nosicielami MRSA (7). Na podstawie m.in. tych badań Komisja Europejska podjęła wspomnianą wcześniej decyzję o prowadzeniu badań monitoringowych świń w kierunku nosicielstwa MRSA.

Kolejną grupą zwierząt domowych, u których wykryto metacylioopornego gronkowca złocistego, są psy i koty. Ostatnie badania wskazują na wzrost ilości infekcji u tych zwierząt spowodowanych przez MRSA. Głównie wywołują one zakażenia pooperacyjne, występują w otwartych ranach i na skórze (15, 17). Spośród 252 przebadanych zwierząt (192 psy i 60 kotów) metacyliooporny *S. aureus* obecny był na skórze tylko u 2 chorych psów. Zdrowe zwierzęta nie były jego nosicielami (17). Weese i wsp. (28) wyizolowali MRSA od 8 chorych zwierząt (5 psów i 3 kotów). W Irlandii od 14 psów i 1 kota wyizolowano szczepy MRSA, które były nie do odróżnienia od szczepów

pochodzących od ludzi mających kontakt z tymi zakażonymi zwierzętami (21).

U koni i zajmujących się nimi osób także wykryto szczepy MRSA. Z badań 79 zwierząt i 27 osób mających z nimi kontakt, przeprowadzonych w Kanadzie w latach 2000-2002 wynika, że 96% izolatów od koni i 93% izolatów ludzkich było subtypami kanadyjskiego szczepu MRSA-5, z typem spa 7 i SCCmec typ IV. Ten ludzki szczep występuje stosunkowo rzadko, ale zdolny jest do zasiedlania jamy nosowej koni i do rozprzestrzeniania się między tymi zwierzętami oraz między zwierzętami a ludźmi (15).

Metacyklinooporny *S. aureus* jest groźnym patogenem człowieka, do niedawna uważanym za szczep bytujący tylko w środowisku szpitalnym (HA-MRSA), jednak coraz częściej odpowiada on za zakażenia pozaszpitalne (CA-MRSA). CA-MRSA powodują zakażenia charakteryzujące się ciężkim przebiegiem, wynikającym z dużej zjadliwości tych szczepów, spowodowanej wytwarzaniem m.in. leukocydyny (panton valentine leukocidin toxin PLV). PLV kodowana jest przez geny *pri* (LukS-PV i LukF-PV) zlokalizowane w kasecie chromosomowej SCCmec IV. Geny te pochodzą z genomu lizogennego bakteriofaga. PVL odpowiada m.in. za powstawanie zmian ropnych i martwiczych skóry oraz innych tkanek, jak również ostrego martwiczego zapalenia płuc. Na podstawie badań genetycznych stwierdzono, że CA-MRSA nie są szczepami przeniesionymi ze szpitala, lecz powstałymi *de novo* w środowisku pozaszpitalnym (8, 19, 23, 26).

MRSA kolonizuje różne miejsca w organizmie, szczególnie jamę nosową i gardłową oraz obszary o mniejszym dostępie powietrza, jak pachy i pachwiny. Zwykle nie powoduje żadnych objawów chorobowych u ludzi, gdy zasiedla skórę lub błony śluzowe nosa. Staje się niebezpieczny, gdy przedostanie się do wnętrza organizmu np. poprzez rany i obrażenia. Najczęściej na infekcje narażone są osoby o obniżonej odporności spowodowanej przewlekłą chorobą, długim okresem antybiotykoterapii oraz osoby przebywające w szpitalach. Drobnoustroje te mogą być przenoszone na dłoniach lekarzy, pielęgniarek, innych chorych, osób odwiedzających, poprzez pościel i urządzenia szpitalne (6).

MRSA wywołuje u człowieka szereg chorób, takich jak: ropne zapalenie skóry i tkanek miękkich, zakażenia kości i stawów, zakażenia układu moczowego i oddechowego, zapalenie płuc, zapalenie wsierdzia i bakteriemie. MRSA często powoduje też zakażenia ran pooperacyjnych (8).

Szczepy MRSA odpowiadają za występowanie stosunkowo znacznego odsetka zakażeń wywołanych przez *S. aureus*. Wykazano, że izolowano je z 0-5% przypadków infekcji w krajach skandynawskich i Holandii, 6-20% w Niemczech i Wielkiej Brytanii, 31-40% we Francji i Włoszech, 21-30% w USA i nawet 40% zakażeń gronkowcowych stwierdzonych w Azji (2).

W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby infekcji powodowanych przez MRSA. W Stanach Zjednoczonych między 1992 a 2003 r. udział MRSA wśród wszystkich gronkowców złocistych wyizolowanych od pacjentów oddziałów intensywnej terapii wzrósł z 35,9% do 64,4%. W Anglii i Walii odsetek MRSA powodujących bakteriemie w 2000 r. wyniósł około 40% (15). W 2005 r. opublikowano badania z głównych szpitali w Anglii, które wykazały, że MRSA wywoływał 44% przypadków bakteriemii (12). W Niemczech w 2002 r. przeprowadzono badania w szpitalach uniwersyteckich, w wyniku których okazało się, że wśród zakażeń wywoływanych przez gronkowce złociste 44,4% powodowanych było przez MRSA. Najczęściej były to zakażenia ran (56,9%), zapalenia płuc (21%) i infekcje układu krążenia (15,1%) (4).

Odzwierzęce szczepy MRSA różnią się we właściwościach genetycznych od tzw. szczepów szpitalnych, czyli wyizolowanych od pacjentów i personelu medycznego szpitali. Uważa się, że szczepy odzwierzęce pełnią mniejszą rolę w wywoływaniu zakażeń gronkowcowych niż typowe izolaty ludzkie, powstające w wyniku intensywnej szpitalnej antybiotykoterapii (15, 22).

## Podsumowanie

Metacyklinooporne gronkowce złociste stanowią zagrożenie zarówno dla zdrowia zwierząt, jak i człowieka. Udowodniono, że szczepy wyizolowane od różnych gatunków zwierząt są genetycznie bardzo podobne lub nawet identyczne ze szczepami wyizolowanymi od ludzi mających kontakt z tymi zwierzętami. Przenoszenie MRSA między zwierzętami a ludźmi może następować w obie strony. Bardzo prawdopodobne wydaje się także zakażenie człowieka poprzez spożycie produktów żywnościowych pochodzenia zwierzęcego zawierających MRSA (14). Duże zagrożenie dla człowieka stanowią zwierzęta nie wykazujące objawów klinicznych, a będące nosicielami MRSA. Częste stosowanie określonych grup antybiotyków niesie ze sobą ryzyko powstawania i rozprzestrzeniania się oporności na te chemioterapeutyki wśród szczepów MRSA (8). Istnieją już szczepy odporne na wszystkie znane grupy antybiotyków. MRSA stanowią źródło genów determinujących antybiotkooporność i przez to przyczyniają się do rozprzestrzeniania lekooporności na inne drobnoustroje chorobotwórcze.

## Piśmiennictwo

1. Aires de Sousa M., de Lencastre H.: Bridges from hospitals to the laboratory: genetic portraits of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2004, 40, 101-111.
2. Bednarek M., Majda-Stanisławska E.: Występowanie szczepów metacyklinoopornych gronkowców złocistych (MRSA) oraz trudności w leczeniu wywołanych przez nie infekcji u dzieci hospitalizowanych w klinice. *Przegl. Epidemiol.* 2006, 60, 49-52.
3. Bukharie H. A., Abdelhadi M. S., Saeed I. A., Rubaish A. M., Larbi E. B.: Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community pathogen. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2001, 40, 1-4.

4. Chaberny I. F., Ziesing S., Mattner F., Barwolff S., Brandt Ch., Eckmanns T., Ruden H., Sohr D., Weist K., Gastmeier P.: The burden of MRSA in four German university hospitals. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2005, 208, 447-453.
5. Decyzja Komisji z dnia 20 grudnia 2007 r. w sprawie wkładu finansowego Wspólnoty na rzecz badania dotyczącego występowania *Salmonella* spp. oraz opornego na metycylinę gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) w stadach świń hodowlanych prowadzonego w państwach członkowskich. Dz. U. UE L 14 z 17.1.2008, 10-25.
6. Denton M.: Zakażenia gronkowcem złocistym opornym na metycylinę (MRSA) u chorych na mukowiscydozę. *MATIO* 2001, 12, 7-9.
7. Duijkeren E. van, Ikawaty R., Broekhuizen-Stins M. J., Jansen M. D., Spalburg E. C., de Neeling A. J., Allaart J. G., van Nes A., Wagenaar J. A., Fluit A. C.: Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains during different kinds of pig farms. *Vet. Microbiol.* 2008, 126, 383-389.
8. Gemmell C. G., Edwards D. I., Fraise A. P., Gould F. K., Ridgway G. L., Warren R. E.: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, 57, 589-608.
9. Goni P., Vergara Y., Ruiz J., Albizu I., Vila J., Gomez-Lus R.: Antibiotic resistance and epidemiological typing of *Staphylococcus aureus* strains from ovine and rabbit mastitis. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2004, 23, 268-272.
10. Hemaiswarya S., Kruthiventi A. K., Doble M.: Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomed.* 2008, 15, 639-652.
11. Irish D., Eltringham I., Teall A., Pickett H., Farelly H., Reith S., Woodford N., Cookson B.: Control of an outbreak of an epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* also resistant to mupirocin. *J. Hosp. Infect.* 1998, 39, 19-26.
12. Karas J. A., Enoch D. A., Emery M. M.: Community-onset healthcare-associated MRSA bacteraemia in a district general hospital. *J. Hosp. Infect.* 2006, 62, 480-486.
13. Khanna T., Friendship R., Dewey C., Weese J. S.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet. Microbiol.* 2008, 128, 298-303.
14. Lee J. H.: Methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003, 69, 6489-6494.
15. Leonard F. C., Markey B. K.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: A review. *Vet. J.* 2008, 175, 27-36.
16. Lewis H. C., Molbak K., Reese C., Aarestrup F. M., Selchau M., Sorum M., Skov R. L.: Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans. *Denmark. Emerg. Infect. Dis.* 2008, 14, 1383-1389.
17. Malik S., Peng H., Barton M. D.: Partial nucleotide sequencing of the *mecA* genes of *Staphylococcus aureus* isolates from cats and dogs. *J. Clin. Microbiol.* 2006, 44, 413-416.
18. Mądry K.: Nowe antybiotyki. *Współczesna Onkol.* 2004, 2, 52-57.
19. Moellering R. C., Graybill J. R., McGowan J. E., Corey L.: Antimicrobial resistance prevention initiative – An update: Proceedings of an expert panel on resistance. *Am. J. Med.* 2007, 120, S4-S25.
20. Neeling A. J. de, van de Broek M. J. M., Spalburg E. C., van Santen-Verheul M. G., Dam-Deisz W. D. C., Boshuizen H. C., van de Giessen A. W., van Duijkeren E., Huijsdens X. W.: High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet. Microbiol.* 2007, 122, 366-372.
21. O'Mahony R., Abbott Y., Leonard F. C., Markey B. K., Quinn P. J., Pollock P. J., Fanning S., Rossney A. S.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. *Vet. Microbiol.* 2005, 109, 285-296.
22. Pejsak Z., Truszczyński M.: Wskazania do monitorowania występowania u zwierząt gronkowca złocistego opornego na metycylinę. *Życie Wet.* 2008, 83, 648-650.
23. Rankin S., Roberts S., O'Shea K., Maloney D., Lorenzo M., Benson C. E.: Panton valentine leukocidin (PVL) toxin positive MRSA strains isolated from companion animals. *Vet. Microbiol.* 2005, 108, 145-148.
24. Rich M., Deighton L., Roberts L.: Clindamycin-resistant in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from animals. *Vet. Microbiol.* 2005, 111, 237-240.
25. Robak P., Robak T.: Zastosowanie antybiotyków glikopeptydowych u chorych z gorączką neutropeniczną. *Acta Haemat. Pol.* 2006, 3, 317-328.
26. Roberts S., O'Shea K., Morris D., Robb A., Morrison D., Rankin S.: A real-time PCR assay to detect the Pantone Valentine Leukocidin toxin in staphylococci: screening *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans* strains from companion animals. *Vet. Microbiol.* 2005, 107, 139-144.
27. Schmitz F. J., Jones M. E.: Antibiotics for treatment of infections caused by MRSA and elimination of MRSA carriage. What are the choices? *Int. J. Antimicrob. Agents* 1997, 9, 1-19.
28. Weese J. S., Dick H., Willey B. M., McGeer A., Kreiswirth B. N., Innis B., Low D. E.: Suspected transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household. *Vet. Microbiol.* 2006, 115, 148-155.

Adres autora: prof. dr hab. Jacek Osek, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: josek@piwet.pulawy.pl