

Urosepsa u hospitaliziranih bolesnika u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu tijekom 2009. godine

*Elvira ČELJUSKA-TOŠEV, dr. med.,
specijalist infektolog
Arjana TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ,
prof. dr. sc., dr. med., specijalist mikrobiolog
Suzana BUKOVSKI-SIMONOSKI,
doc. dr. sc., dr. med., specijalist mikrobiolog*

Klinika za infektivne bolesti
"Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

*urosepsa
čimbenici rizika
osjetljivost na antibiotike*

Key words

*urosepsis
risk factors
antibiotic sensitivity*

Primljeno: 2010-06-21

Received: 2010-06-21

Prihvaćeno: 2010-06-30

Accepted: 2010-06-30

Znanstveni rad

Tijekom 2009. godine u Klinici je hospitaliziran 301 bolesnik zbog urosepse, što je činilo 47 % bolesnika sa sepsom. Najčešće se radilo o sekundarnim, izvanbolnički akviriranim sepsama koje su često posljedica kompliciranih i rekurirajućih infekcija mokraćnog sustava (IMS). Hospitalizirani su bili pretežno stariji bolesnici, u dobi iznad 60 godina 223 (74 %), s nekim od čimbenika rizika u preko 60 %, a bolest se javljala češće u žena (68,44 %). Enterobakterije su izolirane u 276 (62,30 %) uzoraka, najčešće *E. coli* (41,76 %), *K. pneumoniae* (9,54 %) i *P. mirabilis* (8,35 %). Rezistencija enterobakterija je iznosila na ko-amoksiklav 11,96 %, ceftriakson 17,75 %, cefuroksim 20,29 %, ciprofloksacin 25,72 %, gentamicin 13,04 %, ko-trimoksazol 37,32 % i na nitrofuratoin 25 %. Rezistencija pojedinačno najčešćeg uzročnika *E. coli* bila je u očekivanima granicama, na amoksicilin 58,70 %, ko-trimoksazol 29,19 %, ko-amoksiklav 4,32 % uz intermedijarnu osjetljivost od 10,27 % i na ciprofloksacin 16,22 %. Terapija je u većine bolesnika započeta kao empirijska, parenteralno, a nastavljena prema rezultatima antibiograma, pa je tako najčešće primjenjivani lijek bio ko-amoksiklav i cefalosporini II i III generacije. Veći dio urosepsi bio je klasificiran kao srednje teška sepsa u 74 %, dok je septički šok imalo 18 % bolesnika. U većine bolesnika ishod liječenja je bio povoljan, pa je 87 % bolesnika iz bolnice otpušteno u poboljšanom stanju ili izliječeno, a 13 % je imalo smrtni ishod.

Urosepsis in patients hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljevic" in Zagreb during 2009

Scientific paper

Altogether 301 patients with urosepsis were hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr Fran Mihaljevic" in Zagreb during 2009, comprising a total of 47 % patients with sepsis. These were mostly cases of secondary, community acquired sepsis, often a consequence of complicated and recurrent urinary tract infections (UTI). Mostly elderly patients (223; 74 %) were hospitalized, older than 60 years of age, with some of the risk factors present in over 60 % of cases. The disease occurred more frequently in women (68,44 %). Enterobacteria were isolated in 276 (62,30 %) samples, most commonly *E. coli* (41,76 %), *K. pneumoniae* (9,54 %) and *P. mirabilis* (8,35 %). Enterobacterial resistance to co-amoxiclav was 11,96 %, ceftriaxone 17,75 %, cefuroxime 20,29 %, ciprofloxacin 25,72 %, gentamicin 13,04 %, co-trimoxazole 37,32 % and nitrofurantoin 25 %. The resistance of a single most common pathogen, *E. coli*, was within expected levels, to amoxicilin 58,70 %, co-trimoxazole 29,19 %, co-amoxiclav 4,32 % with intermediate susceptibility of 10,27 % and to ciprofloxacin 16,22 %. The therapy in the majority of patients was started as empirical, parenteral, and was continued according to antibiogram results, so that the most commonly administered drug was co-amoxiclav and II and III generation cephalosporins. The majority of urosepsis cases were classified as moderately severe sepsis in 74 %, while septic shock was recorded in 18 % of patients. In the majority of patients the outcome of treatment was favorable, so that 87 % of patients were discharged from hospital as improved or cured, while 13 % of the patients died.

Uvod

Pojam urosepsa označava sindrom sepse koja je uzrokovana infekcijom mokraćnog sustava [1]. Urosepse su jedan od najčešćih septičkih oblika i razlog čestih hospitalizacija. Kod odraslih bolesnika obuhvaća oko 25 % svih sepsi kako vanbolničkih tako i bolničkih [2].

Urosepsa uključuje kliničke znakove infekcije mokraćnog sustava uz dva ili više od sljedećih kriterija:

1. tjelesna temperatura $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ili $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$
2. srčana akcija preko 90 otkucaja/min
3. respiratorna frekvencija >20 udaha/min. ili $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg
4. leukociti $>12000/\text{mm}^3$ ili $<4000/\text{mm}^3$ ili $>10\%$ ne-segmentiranih polimorfonuklearnih leukocita [3].

Prema kliničkim znacima sepsa se dijeli u sljedeće entitete [4]:

- *Sepsu* ili *sindrom sistemske upalne reakcije* (SSUR) s dokazanim uzročnikom ili sumnjom na mikrobnu etiologiju
- *Tešku sepsu* – sepsa s jednim ili više znakova disfunkcije organa
- *Septički šok* – sepsa s arterijskim krvnim tlakom manjim od 90 mmHg ili 40 mmHg ispod krvnog tlaka normalnog za tog bolesnika barem 1h unatoč naknadi tekućine

Najčešći uzročnici urosepsi su bakterije koje čine fiziološku floru crijeva: enterobakterije, poglavito *Escherichia coli*. Ovi uzročnici se često javljaju kod prvih i akutnih IMS, dok se kod kompliciranih IMS javljaju druge enterobakterije kao *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., te non-fermentori *Pseudomonas* spp., i *Acinetobacter* spp., i enterokoki. [3, 4].

Kod urosepse se najčešće radi o domicilnoj ili sekundarnoj izvanbolnički stečenoj sepsi, iako su, zbog sve većeg broja kroničnih bolesnika s trajnim urinarnim kate-terima, sve češće i bolnički stečene sepse [3, 4, 5].

Ciljevi rada

Osnovni cilj rada je prikazati epidemiologiju, etiologiju, težinu kliničke slike, liječenje, osjetljivost na antibiotike kod najčešćih izolata i ishod urosepse u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu tijekom 2009. godine.

Bolesnici i metode

Analizirali smo podatke bolesnika koji su zbog urosepse bili hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu (KIB) s datumom otpusta iz Klinike u razdoblju od 1. siječnja 2009. do 31. prosinca 2009. godine [6].

Podaci o bolesnicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije. U pretraživanju podataka koristili smo bazu podataka "Urosepse 2009" koja je nastala ostvariva-

njem relacijskih veza između baze podataka "Evidencija hospitaliziranih bolesnika" Odjela za medicinsku dokumentaciju KIB i baze podataka Zavoda za kliničku mikrobiologiju KIB.

Bolesnici su razvrstani prema vremenu stjecanja infekcije, prema dobi i spolu. Analizirani su klinički simptomi, čimbenici rizika, laboratorijski nalazi, manifestacija bolesti, liječenje i komplikacije, te uzročnici i njihova antimikrobna osjetljivost, ishod liječenja te trajanje hospitalizacije. U svih bolesnika učinjena je biokemijska, citološka i mikrobiološka pretraga krvi i urina. Analizom su obuhvaćene i obrađene domicilne, izvanbolnički stečene sepse.

U istraživanje su uključeni svi bolesnici koji su zadovoljili sve kriterije prema definiciji urosepse.

Glavni kriteriji za postavljanje dijagnoze bili su: klinička slika, laboratorijski nalazi i dokaz uzročnika iz krvi i/ili urina.

Kliničku sliku urosepse definira: evidencija infekcije mokraćnog sustava uz dva ili više od sljedećih kriterija: tjelesna temperatura $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ili $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$, srčana akcija 90 otkucaja/min, respiratorna frekvencija >20 udaha/min. ili $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg, leukociti $>12000/\text{mm}^3$ ili $<4000/\text{mm}^3$ ili $>10\%$ ne-segmentiranih polimorfonuklearnih leukocita. Kod djece: tjelesna temperatura $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ili $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$, tahikardija >2 standardne devijacije od normale za dob, tahipneja >2 standardne devijacije od normale za dob, $>12000/\text{mm}^3$ ili $<4000/\text{mm}^3$ ili $>10\%$ ne-segmentiranih polimorfonuklearnih leukocita.

Temelj dijagnostike i ispravne antimikrobne terapije urosepsi bila je hemokultura i/ili bakteriološka kultura urina s određivanjem antimikrobne osjetljivosti izoliranog uzročnika. Tako su izolirani uzročnici iz urina uključeni u etiologiju urosepsi unatoč tome što uzročnik nije bio potvrđen i u krvi, kod bolesnika koji su imali jasne kliničke parametre za urosepsu.

Mikrobiološka dijagnostika krvi i urina učinjena je standardnim metodama [7]. Kod svih bolesnika uzet je najmanje jedan set kulture krvi prije početka antimikrobne terapije. Uzorci krvi kultivirani su u BacT/ALERT automatskom sustavu (BioMerieux, France). Osjetljivost izoliranih sojeva na antimikrobna sredstva rađena je standardiziranom metodom disk-difuzije [8] uz interpretaciju antibiograma prema standardima Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

U ispitivanje osjetljivosti bili su uključeni sljedeći antibiotici: amoksisilin, ko-amoksiklav (amoksisilin s klavulanskom kiselinom), ampicilin/sulbaktam, cefaleksin (I gen. cefalosporina), cefuroksim (II gen. cefalosporina), ceftazidim (III gen. cefalosporina), ceftriakson (III gen. cefalosporina), ceftibuten (III gen. cefalosporina), cefiksim (III gen. cefalosporina), cefoperazon (III gen. cefalosporina), cefepim (IV gen. cefalosporina), piperacilin/tazobaktam, ertapenem, imipenem, meropenem, kotrimoksazol, nitrofurantoin, ciprofloksacin, norfloksacin, gentamicin, netilmicin, amikacin.

Osjetljivost ispitivanih bakterija interpretirana je kao: S = osjetljiv, I = intermedijarno osjetljiv, R = rezistentan [9]. Podaci su obrađeni na osobnom računalu, a u statističkoj analizi korištena je deskriptivna statistika. Vrijednosti kontinuiranih varijabli opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Za sve analize korišten je MS Access.

Rezultati

Tijekom 2009. godine u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu (KIB) bilo je hospitalizirano ukupno 7511 bolesnika, od kojih s urosepsom 301 bolesnik.

U studiju su uključeni bolesnici svih dobnih skupina, najmlađi bolesnik s urosepsom bilo je novorođenče u dobi od 13 dana, a najstariji 94 godine. Od urosepse su oboljevali pretežno bolesnici starije životne dobi, iznad 60 godina starosti i to u 223 (74,08 %) slučajeva. Pretežno se radilo o bolesnicama ženskog spola u 156 (51,82 %). Sveukupni omjer M : Ž je iznosio 95 (31,56 %) : 206 (68,44 %). Prosječna starost iznosila je 65 godina. Kada se analiziraju samo odrasli bolesnici, stariji od 18 godina, prosječna dob je još viša, i iznosi 68 godina (slika 1).

Bolesnici s urosepsom hospitalizirani su podjednako tijekom cijele godine, prosječno se mjesečno liječilo 25 bolesnika.

Čimbenike rizika za nastanak urosepse imala je većina bolesnika, njih 200 (66,44 %).

Najčešći čimbenik rizika je bila šećerna bolest, koju je imalo 57 (18,9 %) bolesnika. Kod muškaraca je najčešći čimbenik rizika bila opstrukcija zbog hipertrofije, adenoma ili tumora prostate, prisutna u 27 (8,9 %) bolesnika.

Nefrolitijaza je bila zastupljena u 15 (4,9 %) bolesnika, lezija jetre ili ciroza jetre u 34 (11,2 %) bolesnika, bubrežna insuficijencija u 15 (4,9 %) bolesnika te različiti neurološki poremećaji kao parapareze i nepokretnost uz trajni urinarni kateter u 24 (7,9 %) bolesnika. Od drugih čimbenika rizika zabilježili smo limfoproliferativnu bolest, neutropeniju, različite malformacije urinarnog trakta (vezikoureteralni refluks različitog stupnja) i trajni urinarni kateter u 6 (1,9 %) bolesnika. Većina bolesnika imala je istovremeno dva ili više čimbenika rizika.

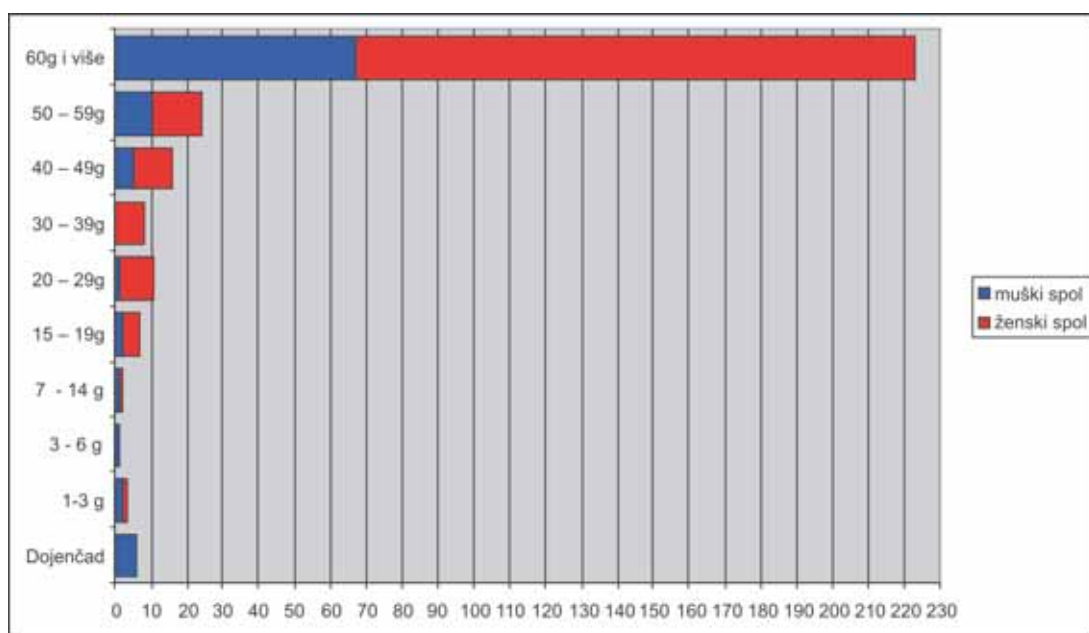
Težina kliničke slike urosepse ocijenjena je najčešće kao srednje teška u 223 (74,02 %), lagana sepsa u 24 (7,97 %) i septički šok u 54 (17,94 %). Tako je i duljina hospitalizacije kod najtežih bolesnika iznosila prosječno 22 dana, dok se kod lakše i srednje teške sepse kretala od 10–13 dana, ukupno prosječno 15 dana (tablica 1).

U manjem broju bolesnika, u njih dvadeset i troje (7,6 %) primjećeno je neko od sekundarnih žarišta. U petero bolesnika (1,6 %) se radilo o meningitisu, kod po

Tablica 1. Klinički oblik urosepse i duljina hospitalizacije

Table 1. Clinical presentation of urosepsis and duration of hospitalization

Klinički oblik	Bolesnici		Prosječna duljina hospitalizacije u danima
	n	%	
Lagana sepsa	24	7,97	10,6
Srednje teška sepsa	223	74,02	13,24
Septički šok	54	17,94	22,62
Ukupno	301	100	15,48



Slika 1. Raspodjela bolesnika hospitaliziranih zbog urosepse po dobi
Figure 1. Age distribution among hospitalized patients with urosepsis

jednog bolesnika (0,33 %) o endokarditisu, tromboflebitisu, apscesu, empijemu, osteomijelitisu i drugim sekundarnim žarištima. Dva ili više sekundarnih žarišta registrirano je u 8 (2,66 %) bolesnika.

Antimikrobna terapija je provedena prema nacionalnim smjernicama za antimikrobno liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava [10, 11]. U 197 (65,45 %) bolesnika empirijski je započeta kombinirana antimikrobna terapija. Bolesnici su najčešće liječeni kombinacijom ko-amoksiklava ili cefalosporina s aminoglikozidima (65 % bolesnika) (tablica 2).

U 87 % bolesnika stanje je bilo poboljšano ili izliječeno, a od toga broja je njih 39 (12,96 %) na daljnje liječenje premešteno u druge ustanove. Smrtni ishod je imalo 13 % bolesnika (tablica 3).

U 37 bolesnika (17,45 %) nije izoliran uzročnik ni u krvi niti u urinu, već je dijagnoza postavljena na temelju kliničke slike. U 171 bolesnika uzročnik je izoliran iz krvi (tablica 5). Udio pozitivnih hemokultura iznosio je 171/301 (56,81 %), što odgovara podacima iz literature [2].

Osjetljivost i rezistencija na antibiotike izoliranih uzročnika prikazana je na slikama 2, 3, 4, 5 i 6.

Rezistencija kod 185 izolata *E. coli* u našoj analizi pokazuje da je rezistencija na amoksisilin 58,70 %, ko-trimoksazol 29,19 %, norfloksacin 16,21 %, ko-amoksiklav 4,32 %, uz intermedijarnu osjetljivost od 10,27 %, cefaleksin 12,97 %, uz intermedijarnu osjetljivost od 5,94 %, cefuroksim 9,73 %, uz intermedijarnu osjetljivost od 2,7 %, ceftriakson 8,65 %, ciprofloksacin 16,22 %, a gentamicin 2,7 %.

E. coli iz ovih uzoraka je 100 % osjetljiva na meropenem, imipenem i ertapenem (slika 2).

Tablica 2. Antimikrobno liječenje bolesnika s urosepsom

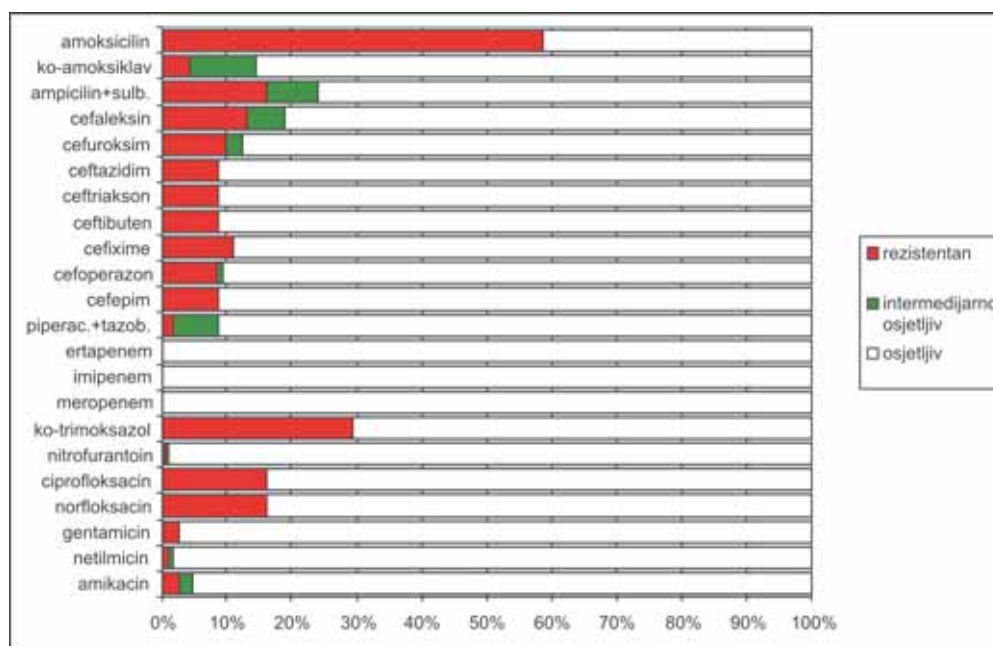
Table 2. Antimicrobial treatment of hospitalized patients with urosepsis

Antimikrobni lijek	Bolesnici	
	n	%
ko-amoksiklav	40	13,29
cefalosporini II. i III. gen.	34	11,30
aminoglikozidi	4	1,33
ostalo (fluorokinoloni, karbapenemi)	26	8,64
kombinacije	197	65,45
Ukupno	301	100

Tablica 3. Ishod liječenja u bolesnika s urosepsom

Table 3. Outcome of hospitalized patients with urosepsis

Ishod	Bolesnici	
	n	%
izliječen	89	29,57
poboljšan	160	53,16
premeštaj	13	4,32
umro	39	12,96
Ukupno	301	100



Slika 2. Osjetljivost *E. coli* na ispitivane antimikrobne lijekove u hospitaliziranih bolesnika s urosepsom u razdoblju od 01.01.2009. do 31.12.2009.

Figure 2. Susceptibility of *E. coli* to tested antimicrobial drugs in hospitalized patients with urosepsis, in the period from January 1, 2009 to December 31 2009

Tablica 4. Izolirani uzročnici u bolesnika s urosepsom iz krvi i/ili urina u čistoj i miješanoj kulturi**Table 4.** Isolated pathogens from blood and/or urine in pure or mixed culture in patients with urosepsis

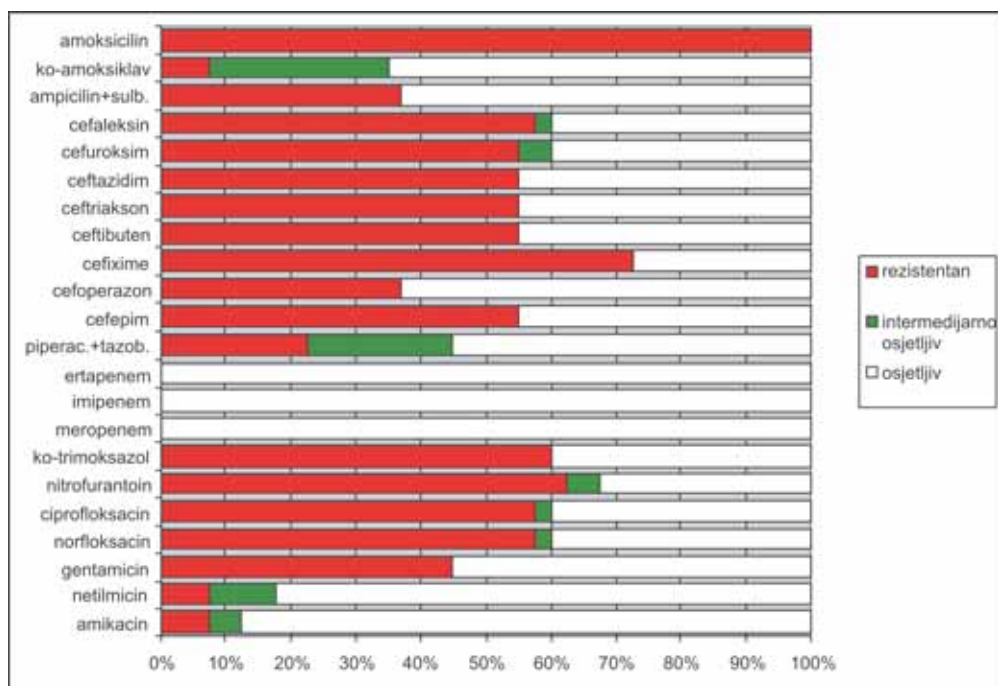
Mikroorganizmi izolirani iz krvi i/ili urina	Broj bolesnika	Broj izolata	
	Čista kultura	Miješana kultura	Ukupno broj izolata
<i>E. coli</i>	133 (62,73 %)	52 (22,51 %)	185 (41,76 %)
<i>K. pneumoniae</i>	13 (6,1 %)	27 (11,68 %)	40 (9,02 %)
<i>K. oxitoca</i>	1 (0,47 %)	1 (0,43 %)	2 (0,45 %)
<i>P. mirabilis</i>	15 (7,07 %)	20 (8,65 %)	35 (7,9 %)
<i>P. vulgaris</i>	0	2 (0,86 %)	2 (0,45 %)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,47 %)	3 (1,29 %)	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	3 (1,29 %)	3
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,47 %)	2 (0,86 %)	3
<i>E. faecalis</i>	2 (0,94 %)	12 (5,19 %)	14 (3,16 %)
<i>E. faecium</i>	1 (0,47 %)	12 (5,19 %)	13 (2,93 %)
<i>S. aureus</i>	0	2 (0,86 %)	2
<i>S. aureus-MRSA</i>	2 (0,94 %)	0	2
<i>S. epidermidis</i>	0	2 (0,86 %)	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (0,94 %)	29 (12,55 %)	31 (6,99 %)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	9 (3,89 %)	9 (2,03 %)
<i>Citrobacter freundii</i>	0	1 (0,43 %)	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1 (0,43 %)	1
<i>Providentia stuartii</i>	0	1 (0,43 %)	1
<i>Candida albicans</i>	2 (0,94 %)	21 (9,09 %)	23 (5,19 %)
<i>Candida non albicans</i>	2 (0,94 %)	7 (3,03 %)	9 (2,03 %)
nedokazani uzročnik*	37 (17,45 %)	–	37 (8,3 %)
Ukupno	212 (100 %)	207 (89,6 %)	419 (94,58 %)
Ostalo**	0	24 (10,38 %)	24 (5,41 %)
Sveukupno broj izolata (broj bolesnika)	212 (212)	231 (89)	443 (301)

* klinički dijagnosticirane urosepse bez izolata iz krvi i urina (u tablici su prikazani zbog točnog prikaza ukupnih vrijednosti)

** ostalo: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, BHS-B, *Chryseobacterium indologenes*, koagulaza negativan stafilokok, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus viridans*

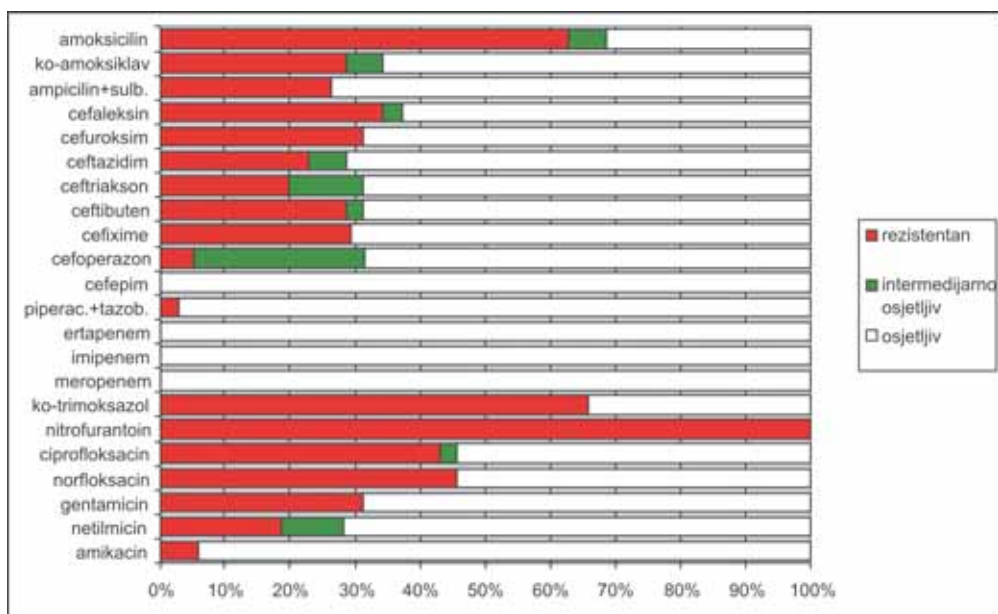
Tablica 5. Vrsta uzročnika izoliranih iz krvi u bolesnika s urosepsom**Table 5.** Types of pathogens isolated from blood culture

Mikroorganizmi izolirani iz krvi (hemokultura)	Broj bolesnika
<i>E. coli</i>	121 (70,76 %)
<i>Klebsiella</i> spp. (<i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxitoca</i>)	19 (11,11 %)
<i>Proteus</i> (<i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i>)	18 (10,52 %)
<i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Citrobacter freundii</i>	4
<i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>)	2
<i>S. aureus</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	5
Ukupno	171 (100 %)



Slika 3. Osjetljivost *K. pneumoniae* na ispitivane antimikrobne lijekove u hospitaliziranih bolesnika s urosepsom u razdoblju od 01.01.2009. do 31.12.2009.

Figure 3. Susceptibility of *K. pneumoniae* to tested antimicrobial drugs in hospitalized patients with urosepsis, in the period from January 1, 2009 to December 31, 2009

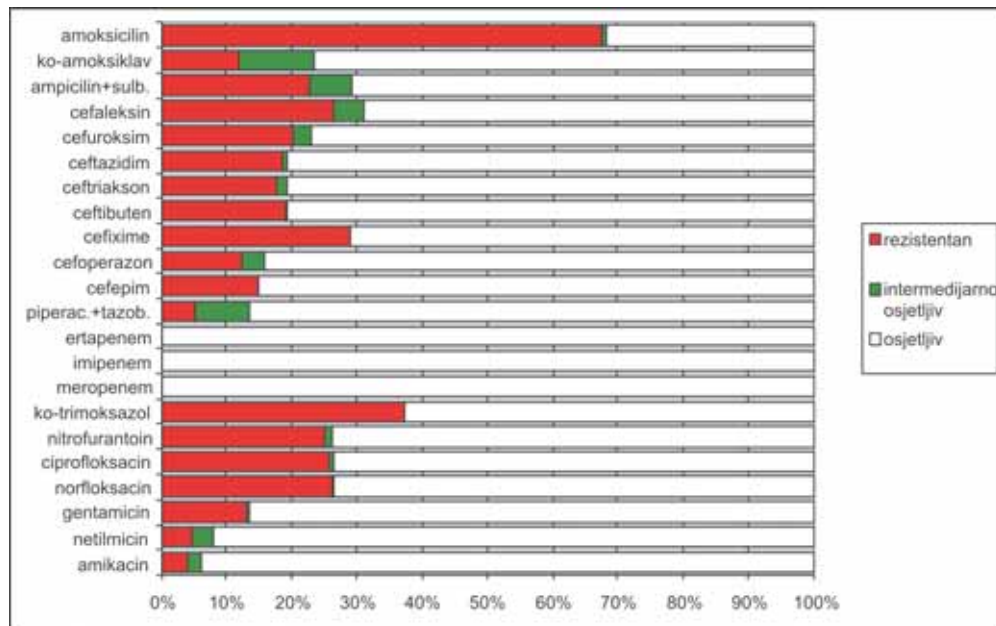


Slika 4. Osjetljivost *P. mirabilis* na ispitivane antimikrobne lijekove u hospitaliziranih bolesnika s urosepsom u razdoblju od 01.01.2009. do 31.12.2009.

Figure 4. Susceptibility of *P. mirabilis* to tested antimicrobial drugs in hospitalized patients with urosepsis, in the period from January 1, 2009 to December 31, 2009

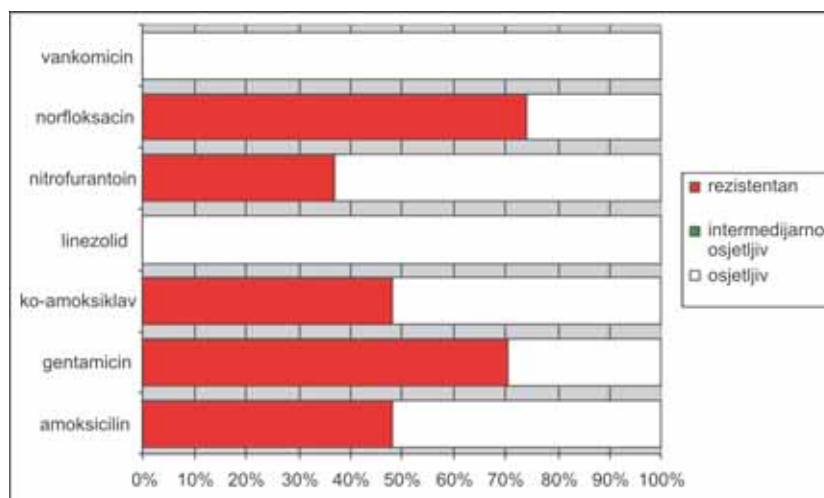
Rezistencija kod 40 izolata *Klebsielle pneumoniae* u našoj analizi pokazuje da je rezistencija na amoksicilin 100 %, ko-trimoksazol 60 %, norfloksacin 57,50 %, uz in-

termedijarnu osjetljivost 2,50 %, ko-amoksiklav 7,50 %, uz intermedijarnu osjetljivost 27,50 %, cefaleksin 57,50 %, uz intermedijarnu osjetljivost 2,50 %, cefu-



Slika 5. Osjetljivost enterobakterija (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Providentia stuartii*) na ispitivane antimikrobne lijekove u bolesnika s urosepsom u razdoblju od 01.01.2009. do 31.12.2009.

Figure 5. Susceptibility of enterobacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Providentia stuartii*) to tested antimicrobial drugs in patients with urosepsis in the period from from January 1, 2009 to December 31, 2009



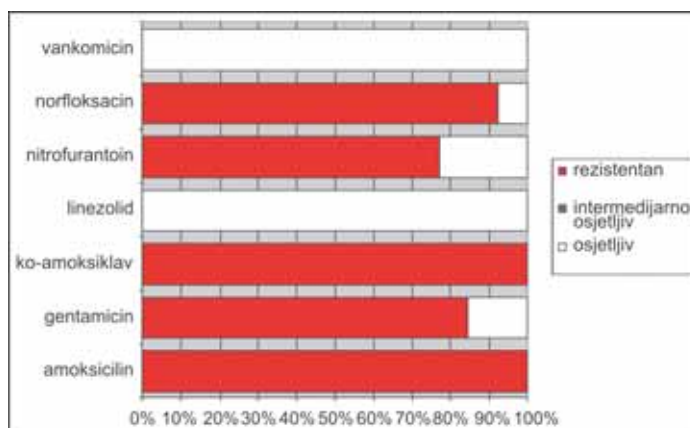
Slika 6. Osjetljivost *Enterococcus* spp. (*E. faecalis*, *E. faecium*) u hospitaliziranih bolesnika s urosepsom u razdoblju od 01.01.2009. do 31.12.2009. na ispitivane antimikrobne lijekove

Figure 6. Susceptibility and resistance of *Enterococcus* spp. (*E. faecalis*, *E. faecium*) to tested antimicrobial drugs in hospitalized patients with urosepsis, in the period from January 1, 2009 to December 31, 2009

roksim 55 %, uz intermedijarnu osjetljivost 5 %, ceftriakson 55 %, ciprofloksacin 57,50 %, uz intermedijarnu osjetljivost 2,50 %, a gentamicin 45 %.

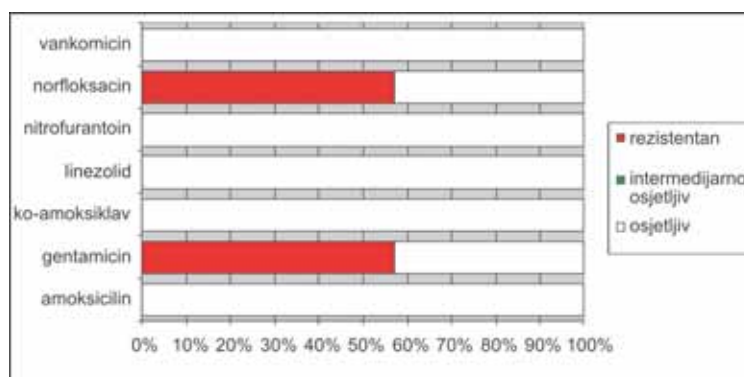
Klebsiella pneumoniae iz ovih uzoraka osjetljiva na ko-amoksiklav 65 %, amikacin 87,50 %, cefalosporine III. gen. i 4. generacije 45 % a 100 % je osjetljiva na meropenem, imipenem i ertapenem (slika 3).

Rezistencija kod 35 izolata *Proteus mirabilis* u našoj analizi pokazuje da je rezistencija na amoksicilin 62,86 %, uz intermedijarnu osjetljivost 5,71 %, ko-trimoksazol 65,71 %, norfloksacin 45,71 %, ko-amoksiklav 28,57 %, uz intermedijarnu osjetljivost 5,71 %, cefaleksin 34,29 %, uz intermedijarnu osjetljivost 2,86 %, cefuroksim 31,43 %, ceftriakson 20 %, uz intermedijarnu osjetljivost u



Slika 6a. Osjetljivost *Enterococcus faecium* na ispitivane antimikrobne lijekove u hospitaliziranih bolesnika s urosepsom u razdoblju od 01.01.2009. do 31.12.2009.

Figure 6a. Susceptibility of *Enterococcus faecium* to tested antimicrobial drugs in hospitalized patients with urosepsis in the period from 01.01.2009. to 31.12.2009.



Slika 6b. Osjetljivost *Enterococcus faecalis* na ispitivane antimikrobne lijekove u hospitaliziranih bolesnika s urosepsom u razdoblju od 01.01.2009. do 31.12.2009.

Figure 6b. Susceptibility of *Enterococcus faecalis* to tested antimicrobial drugs in hospitalized patients with urosepsis in the period from 01.01.2009. to 31.12.2009.

11,43 %, ciprofloksacin 42,86 %, uz intermedijarnu osjetljivost 2,86 %, a gentamicin 31,43 %.

P. mirabilis iz ovih uzoraka je osjetljiv na ceftriakson 68,57 %, gentamicin 68,57 %, ko-amoksiklav 65,72 %, ciprofloksacin 54,28 % i 100 % je osjetljiv na ertapenem, meropenem, imipenem i cefipim (slika 4).

Kada se gleda skupna osjetljivost ispitivanih antibiotika na sve izolate enterobakterija kojih je bilo 276 dobivamo sljedeće rezultate:

Rezistencija kod 276 izolata enterobakterija u našoj analizi pokazuje da je rezistencija na ko-amoksiklav 11,96 %, uz intermedijarnu osjetljivost 11,59 %, ceftriakson 17,75 %, uz intermedijarnu osjetljivost od 1,49 %, cefuroksim 20,29 %, uz intermedijarnu osjetljivost od 2,45 %, ciprofloksacin 25,72 %, uz intermedijarnu osjetljivost od 0,72 %, cefaleksin 26,45 %, uz intermedijarnu osjetljivost od 4,71 %, gentamicin 13,04 % uz intermedijarnu osjetljivost od 0,36 %, amoksicilin 67,52 % uz intermedijarnu osjetljivost od 7,3 %, ko-trimoksazol 37,32 % i nitrofurantoin 25 %.

Enterobakterije iz ovih uzoraka su 100 % osjetljive na meropenem, imipenem i ertapenem (slika 5).

Rezistencija kod 27 izolata *Enterococcus* spp. (*E. faecium*, *E. faecalis*) pokazuje da je rezistencija na amoksicilin i ko-amoksiklav 48,15 %, nitrofurantoin 37,04 %, gentamicin 70,37 %, a na norfloksacin 74,07 %. *Enterococcus* spp. iz ovih uzoraka je 100 % osjetljiv na vankomicin i linezolid (slika 6).

Rezistencija kod 13 izolata *Enterococcus faecium* u ovoj analizi pokazuje da je rezistencija na amoksicilin i ko-amoksiklav 100 %, gentamicin 84,61 %, a norfloksacina 92,30 %. *Enterococcus faecium* iz ovih uzoraka je 100 % osjetljiv na vankomicin i linezolid (slika 6a).

Rezistencija kod 14 *Enterococcus faecalis* u našoj analizi pokazuje da je rezistencija na gentamicin i norfloksacin u 57,14 % izolata.

Enterococcus faecalis iz ovih uzoraka je 100 % osjetljiv na ko-amoksiklav, vankomicin, nitrofurantoin, linezolid i amoksicilin (slika 6b).

Rasprava

Urosepse, kao klinički sindrom se javljaju u oko 25 % svih vrsta sepsi, a u našem radu se postotak hospitalizacija zbog urosepsi zadnjih deset godina kreće oko 47 % [1, 2, 6, 9].

Važna su poticajna stanja kod domaćina, osobito postojanje anatomskih i funkcionalnih anomalija urotakta zbog kojih se javljaju kompliciran IMS nakon kojih češće nastaju urosepse [1, 2, 18].

Bitni faktori u nastanku urosepse su postojanje kroničnih bolesti kao što su šećerna bolest, bubrežna insuficijencija, imunosupresija (neutropenija), transplantirani bubreg, kod muškaraca hipertrofija, adenom ili tumor prostate, te različiti neurološki poremećaji kao različite pareze i nepokretnost uz trajni urinarni kateter ili postojanje istovremeno nekoliko faktora rizika [1, 2]. Rezultati ovog rada potvrđuju da je 74 % bolesnika imalo neki od faktora rizika, a većina njih istovremeno i nekoliko.

Prethodno nastala IMS može biti nekomplikirana, a odnosi se na bolesnike koji imaju strukturno i neurološki normalni urinarni trakt. Komplicirane IMS imaju bolesnici s funkcionalnim i strukturalnim abnormalnostima kao što su unutarnji kateter i kamenci, a to su ujedno i čimbenici uz koje češće dolazi do razvoja urosepse [1, 3].

Hemokulture su pozitivne u 20–40 % slučajeva sepse i u 40–70 % slučajeva septičkog šoka [4]. U našim rezultatima pozitivnih hemokultura bilo je 171/301 (57 %) što odgovara srednje teškim odnosno teškim sepsama kojih je bilo 74 %.

Bilo koja vrsta bakterija može uzrokovati tešku sepsu. Iako u značajnom postotku slučajeva sepse mikrobiološki nalazi ostanu negativni [4], u našem radu nedokazane etiologije je bilo samo 17,45 % urosepsi.

Incidencija teške sepse i septičkog šoka je u porastu (više od 300 000 slučajeva svake godine u SAD-u). Dvije trećine slučajeva otpada na bolesnike hospitalizirane iz drugih razloga. Sepsa doprinosi smrtnom ishodu u više od 200 000 slučajeva svake godine u SAD-u [4].

U Hrvatskoj se broj gram-negativnih sepsi (koje su označene prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti MKB-10 (1996.): (A41.5–A41.9) u 2009. godini kretao prema podacima HZJZ oko 2963 što je nešto više nego prethodnih godina [21].

Najčešći uzročnici urosepse kao i svih IMS su *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. mirabilis* [5, 6, 11, 12, 18], što je potvrđeno i u ovom radu.

K. pneumoniae se javlja u 5–17 % kompliciranih infekcija, a *P. mirabilis* u 10–15 % kompliciranih uroinfekcija, posebno onih povezanih s urinarnim kateterom [4].

Enterokoki (*E. faecalis*, *E. faecium*) su značajni patogeni skloni izazivanju infekcija u starijih ili iscrpljenih pacijenata, u onih s oštećenim sluznicama i epitelom te u onih čija je normalna flora poremećena antibiotskom terapijom [3, 4]. Često se, međutim, javljaju u miješanoj kulturi te treba pažljivo procijeniti njihov klinički značaj, s obzirom da često koloniziraju urogenitalno područje.

Zbog starenja stanovništva i sve većeg broja hospitalizacija takovih bolesnika, broj hospitalizacija s urosepsom je u zadnjih 10 godina znatno veći [3, 4]. Tako je i u našoj Klinici evidentirano u 2009. godini pet puta više urosepsi (301), nego 1999. godine kada ih je bilo 71 [17]. Prosječna dob hospitaliziranih bolesnika se u zadnjih 10 godina također znatno povećala, i to od 26 godina u 1999. godini, na 37 godina u 2009. [9].

Osjetljivost i rezistencija najčešćih uropatogena kao što su *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterococcus* spp. prikazali smo u rezultatima ovog rada, pa bi tako naglasili da je rezistencija nešto viša u odnosu na prosjek Republike Hrvatske u 2009. godini, ali odgovara rezultatima nekih centara kao što su Klinička bolnica "Sestre Milosrdnice" Zagreb, (ZG KBSM), Kliničkoj bolnici "Dubrava", Zagreb (ZG KBD) i Zavodu za javno zdravstvo Vukovarsko-srijemske županije (VK ZZJZ) [16].

Posebno zabrinjava činjenica da je u našem radu 19 (8,65 %) izolata *E. coli* bilo rezistentno na ceftriakson (III. gen. cefalosporina). Prosjek u RH za 4. kvartal 2009. g. je bio 4 % (raspon lokalnih rezultata od 1–9 %). Rezistencija na ko-amoksiklav je u našem radu (4,32 %) bila podjednaka hrvatskom prosjeku (5 %) uz ipak nešto veći udio intermedijarno osjetljivih izolata (10,27 % u odnosu na hrvatski prosjek od 3 %) [16]. Rezistencija na gentamicin (2,7 %) je nešto niža negoli hrvatski prosjek (7 %), dok je rezistencija na ciprofloksacin (16,22 %) nešto viša negoli prosječno u Hrvatskoj (11 %). Kao i svugdje u Hrvatskoj rezistencija na amoksicilin je oko 50 %, na ko-trimoksazol preko 20 %, a na nitrofurantoin ispod 5 % [16].

Ovi rezultati pokazuju da je za empirijsko liječenje urosepse koja je najčešće uzrokovana *E. coli* opravdana primjena ko-amoksiklava i gentamicina samih ili u kombinaciji sukladno ISKRA smjernicama. Porast rezistencije na III. generaciju cefalosporina i kinolone ukazuje da bi se ovi antibiotici trebali čuvati za ciljanu terapiju kod izolata rezistentnih na prvu liniju terapije.

Rezistencija na III. generaciju cefalosporina je još više izražena u izolata *K. pneumoniae* (55 %) i *P. mirabilis* (20 %), što je značajno više izraženo u ovom radu negoli u republičkom prosjeku [16]. Slično je i s rezistencijom na ciprofloksacin koja je u ovom radu viša od republičkog prosjeka i za *K. pneumoniae* (57,5 %) i za *P. mirabilis* (42 %).

U našem radu enterokoki su izolirani iz hemokultura samo u dva pacijenta (1 %), a iz uzorka urina uvijek su izolirani u miješanoj kulturi, što dovodi u pitanje klinički značaj njihovog nalaza. U empirijskoj terapiji urosepse na ove uzročnike, ipak, treba misliti kod osoba koje su prethodno bile na terapiji cefalosporinima.

Zaključak

Urosepsa se najčešće javlja kod starijih osoba s kroničnim bolestima i u ženskog spola, često kod bolesnika s postojećim dijabetesom, limfoproliferativnim bolestima, cirozom jetre, neutropenijom i urinarnim kateterom.

Veća incidencija urosepsi je posljedica starenja stanovništva, dužeg proživljavanja kroničnih bolesnika, sve češćeg primjenjivanja antibiotika i steroida.

Praćenje osjetljivosti i rezistencije bakterija na antibiotike od najveće je važnosti za optimalnu antimikrobnu terapiju, zbog sve većeg broja težih bolesnika i regionalne specifičnosti u osjetljivosti i rezistenciji bakterija.

U liječenju bolesnika s urosepsom najvažnija je brza dijagnostika i primjena ciljane antimikrobne terapije, koja je moguća jedino uz dobru suradnju kliničara i mikrobiologa.

Rad je prezentiran na 2. hrvatskom kongresu o urogenitalnim i spolno prenosivim infekcijama, s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, 14.–16.5.2010.

Literatura

- [1] Wagenlehner FM, Pilatz A, Naber KG, Weidner W. Therapeutic challenges of urosepsis. *Eur J Clin Invest* 2008;38(Suppl. 2):45–9.
- [2] Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Optimal management of urosepsis from the urological perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30: 390–7.
- [3] Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010, 957–85.
- [4] Ivančević Ž i sur. Sepsa i septični šok. U: Ivančević Ž i sur, ur. *Harrison principi interne medicine: priručnik*. 3. hrv. izd. Split: Placebo; 2007, 49–53.
- [5] Baršić B. Sepsa. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić i sur, ur. *Infektologija*. Zagreb: Profil international; 2006, 209–23.
- [6] Izvješće o medicinskom radu u 2009. godini. Odjel za medicinsku dokumentaciju. Baza podataka "Evidencija hospitaliziranih bolesnika". Zagreb: Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"; 2010.
- [7] Hudzicki J. Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol. Kansas City: University of Kansas Medical Center; 2009. Dostupno na: <http://www.microbelibrary.org/asmonly/details.asp?id=2999>
- [8] Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Philadelphia: Lippincott – Raven; 1997.
- [9] Izvješće o medicinskom radu – godišnja izvješća 1999.–2009. Zagreb: Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević".
- [10] Škerk V, Krhen I, Kalenić S i sur. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. *Liječ Vjesn* 2004; 126: 169–81.
- [11] Škerk V, Tambić-Andrašević A, Andrašević S i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – Hrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn* 2009;131: 105–18.
- [12] Andrašević S, Vranić-Ladavac M, Pristaš I, Škerk V. Uzročnici mokraćnog sustava i njihova osjetljivost na antibiotike. *Infektol Glasn* 2009;29: 165–70.
- [13] Andrašević S, Vranić-Ladavac M, Tambić Andrašević A. Osjetljivost enterobakterija na antibiotike. *Infektol Glasn* 2009; 29: 171–6.
- [14] Rubenstein JN, Schaeffer AJ. Managing complicated urinary tract infections: the urologic view. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 333–51.
- [15] Hemaides HS, Hulscehr ME, Schouten JA et al. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. *Clin Infect Dis* 2008;46: 703–11.
- [16] Tambić-Andrašević A, Tambić T, Kalenić S, Kalinić-Janković V, Payerl Pal M. Rezistencija bakterijskih izolata u 2009. U: Tambić Andrašević A, Tambić T i sur. *Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2009. godini* Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2010.
- [17] Puntarić A, Čeljuska-Tošev E, Vrsalović R, Škerk V. Kliničke i laboratorijske osobitosti sepsa s ishodištem iz urogenitalnog trakta. *Infektol Glasn* 2000; 20: 99–104.
- [18] Tešović G, Batinić D. Infekcije mokraćnog sustava u djece. *Medicus* 2006; 15: 275–82.
- [19] URL:<http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/EuropeanAntimicrobialResistanceSurveillanceSystemEARSS/EARSSSurveillanceReports/2009Reports/File,-3811,en.pdf>, pristupljeno 21. srpnja 2010.
- [20] URL:<http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/EuropeanAntimicrobialResistanceSurveillanceSystemEARSS/EARSSSurveillanceReports/2009Reports/File,-3999,en.pdf>, pristupljeno 21. srpnja 2010.
- [21] URL: http://www.hzjz.hr/publikacije/hzs_ljetopis/index.htm