

# Praćenje osjetljivosti na antibiotike izolata vrste *Escherichia coli* u razdoblju od 2003. do 2007. u Primorsko-goranskoj županiji

## Surveillance of antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates during the period of 2003-2007. in Primorsko-Goranska County

Maja Farkaš<sup>1\*</sup>, Mihaela Ajman Kustić<sup>1</sup>, Silvana Udović-Gobić<sup>1</sup>, Nilia Volarević<sup>1</sup>, Brigita Tićac<sup>1,2</sup>, Tomislav Rukavina<sup>1,3</sup>

**SAŽETAK. Cilj:** *Escherichia coli* (*E. coli*) uzrokuje i do 80% izvanbolničkih infekcija mokraćnog sustava. Zbog nužnosti empirijske terapije infekcija mokraćnog sustava došlo je do pojave smanjene osjetljivosti uzročnika na antibiotike. Cilj ovog rada bio je istražiti kretanje osjetljivosti izolata *E. coli* u petogodišnjem razdoblju na području Primorsko-goranske županije.

**Metode:** U Laboratoriju za urogenitalne infekcije Mikrobiološkog odjela Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije od 2003. do 2007. godine izolirano je 18.869 sojeva *E. coli*. Disk difuzijskom metodom ispitana je osjetljivost na amoksicilin, ko-trimoksazol (trimetoprim-sulfametoksazol), amoksicilin-klavulonsku kiselinu, norfloksacin, cefalotin, cefuroksim, ceftibuten i gentamicin. **Rezultati:** Testirani sojevi pokazali su najveći stupanj otpornosti prema amoksicilinu (37 – 41%) i ko-trimoksazolu (19 – 30%). Otpornost prema svim ostalim antibioticima bila je niža od 10,26%. **Zaključak:** U razdoblju od 2003. do 2007. godine osjetljivost izolata *E. coli* s područja Primorsko-goranske županije na istraživane antibiotike nije se bitnije mijenjala.

**Ključne riječi:** *Escherichia coli*, infekcije mokraćnog sustava, osjetljivost na antibiotike

**ABSTRACT. Aim:** *Escherichia coli* (*E. coli*) is responsible for up to 80% of community-acquired urinary tract infections. As the onset of treatment of urinary tract infections is mostly empirical, the antibiotic resistance of uropathogens has become an increasing problem. The aim of the present study was to investigate the movement of antimicrobial susceptibility of *E. coli* strains isolated during a five year period in Primorsko-Goranska County. **Methods:** During the years 2003-2007 in the Laboratory for urogenital infections, Department of Microbiology of the Teaching Institute of Public Health of Primorsko-Goranska County, the number of *E. coli* isolates was 18.869. Susceptibility to amoxicillin, co-trimoxazole (trimethoprim – sulfamethoxazole), amoxicillin-clavulanic acid, norfloxacin, cephalothin, cefuroxime, ceftibuten and gentamicin was tested using the disk diffusion method. **Results:** Analysed *E. coli* strains demonstrated the highest resistance rate to amoxicillin (37% – 41%), followed by co-trimoxazole (19% – 30%). Resistance of *E. coli* isolated to all other antibiotics was lower than 10,26%. **Conclusions:** During the period 2003-2007 the antimicrobial susceptibility of *E. coli* isolates from Primorsko-Goranska County remained almost unchanged.

**Key words:** antimicrobial susceptibility, *Escherichia coli*, urinary tract infections

<sup>1</sup>Mikrobiološki odjel, Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije, Krešimirova 52a, 51 000 Rijeka

<sup>2</sup>Zavod za mikrobiologiju i parazitologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka

<sup>3</sup>Katedra za socijalnu medicinu i epidemiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka

Prišlo: 17. 1. 2008.  
Prihvaćeno: 5. 5. 2008.

Adresa za dopisivanje:

\*Maja Farkaš, dr. med.

Mikrobiološki odjel, Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije, Krešimirova 52a, 51 000 Rijeka, tel. 051 358 775, faks 051 358 775  
e-mail: maja.farkas@zzjzpgz.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

*Escherichia coli* je gram negativni štapić iz porodice *Enterobacteriaceae* koja, osim što je najčešći uzročnik infekcija mokraćnog sustava, uzrokuje i sepsu, neonatalni meningitis te gastroenteritis. U etiologiji bolničkih infekcija mokraćnog sustava njezin je udio do 40%, dok kod izvanbolničkih infekcija taj udio iznosi i do 80% od ukupnih patogena<sup>1</sup>.

Retrospektivnom analizom osjetljivosti na antibiotike izolata vrste *Escherichia coli* u razdoblju

usklađena s laboratorijskim preporukama CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute – ranije NCCLS)<sup>3-8</sup>. Istraživani su sljedeći antibiotici (Bio-Rad, SAD): amoksisilin (25 µg), ko-trimoksazol (trimetoprim-sulfametoksazol) (1,25/23,75 µg), amoksisilin-klavulonska kiselina (20/10 µg), norfloksacin (10 µg), cefalotin (30 µg), cefuroksim (30 µg), ceftibuten (30 µg) i gentamicin (10 µg). Osjetljivost je stupnjavana prema sljedećim kategorijama: osjetljiv – S (engl. sensitive), umjereno osjetljiv – I (engl. intermediate), te otporan – R (engl. resistant).

*Escherichia coli* je najčešći uzročnik infekcija mokraćnog sustava (40% bolničkih i 80% izvanbolničkih), a uzrokuje i sepsu, neonatalni meningitis te gastroenteritis. Infekcije mokraćnog sustava su najčešće akutne bakterijske infekcije, a pretjerana uporaba antibiotika dovela je do značajnog razvoja otpornosti. Praćenje kretanja osjetljivosti na antibiotike izolata vrste *E. coli* važno je zbog racionalnog propisivanja antibiotika pri liječenju infekcija mokraćnog sustava, s ciljem kontroliranja postojećeg stupnja otpornosti i promicanja etiološke dijagnostike.

od 2003. do 2007. godine htjeli smo utvrditi kretanje osjetljivosti u Primorsko-goranskoj županiji, te naglasiti problem otpornosti na amoksisilin i ko-trimoksazol na našem području.

## METODE

U periodu od 2003. do 2007. u Laboratoriju za urogenitalne infekcije Mikrobiološkog odjela Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije obrađivani su uzorci urina bolesnika s područja Primorsko-goranske županije.

Adekvatni uzorci urina su dobiveni srednjim mlazom i u Laboratorij dostavljeni u sterilnim transportnim bočicama. Po dolasku u Laboratorij, uzorci su naciepljivani na CPS ID 2 odnosno CPS ID 3 kromogeni agar (bioMérieux, Francuska) 10 µl-skrom ezom, te aerobno inkubirani na 37°C kroz 24 sata. Identifikacija izolata je provedena standardnim identifikacijskim testovima, dokazivanjem njihovih biokemijskih osobina.

Osjetljivost na antibiotike istraživana je tehnikom disk difuzije prema metodi Bauer- Kirby<sup>2</sup>, koja je

iz 18.869 uzoraka (52%) (slika 2).

U 2003. godini identificirano je 3.296 *E. coli*, što iznosi 51% od ukupnog broja izolata. U razdoblju 2004. godine izolirano je 3.393 sojeva *E. coli*, tj. 53% od ukupnog broja uzročnika. Najveći broj izoliranih uropatogena zabilježen 2005. godine (8.393), pri čemu je *E. coli* bila zastupljena s 3.885 izolata (46%). Godine 2006. dokazano je 4.158 sojeva *E. coli* ili 51% od ukupnih patogena. Najveći udio *E. coli* zabilježen je 2007. godine, iznosi 59%, odnosno ukupno je izolirano 4.137 izolata vrste *E. coli*.

Od 2003. do 2007. godine disk difuzijskom metodom analizirana je osjetljivost izolata vrste *E. coli* na amoksisilin, ko-trimoksazol, amoksisilin-klavulonsku kiselinu, norfloksacin, cefalotin, cefuroksim, ceftibuten i gentamicin. Prikazani su podatci o osjetljivosti (S) i otpornosti (R), dok su podatci o umjerenoj osjetljivosti (I) zbog zanemarivog udjela izostavljeni iz grafičkih prikaza.

Na slici 3 vidi se da su testirani sojevi *E. coli* pokazali najvišu otpornost (R) na amoksisilin, koja se kreće u rasponu od 37% do 41%.

## REZULTATI

U razdoblju od 2003. do 2007. godine obrađeno je 123.486 uzoraka urina bolesnika s područja Primorsko-goranske županije. U Laboratoriju za urogenitalne infekcije mikrobiološkom je obradom dobiveno 32.418 pozitivnih uzoraka (26%) i 91.068 negativnih uzoraka (74%) (slika 1).

U petogodišnjem razdoblju ukupno je izolirano 36.422 uropatogena, a *E. coli* je dokazana

Visoka otpornost je također zabilježena prema ko-trimoksazolu (trimetoprim-sulfametoksazol), te iznosi od 19% do 30% (slika 4).

Udio otpornih izolata vrste *E. coli* je prema svim ostalim testiranim antibioticima bio niži od 10,26% (slike 5-10).

## RASPRAVA

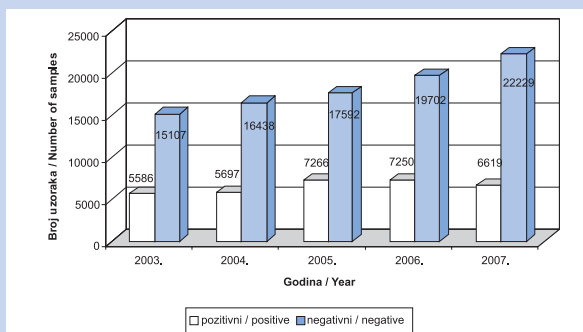
*Escherichia coli* je pripadnik fiziološke crijevne flore u ljudi, ali je ujedno i potencijalno patogena bakterija, jer izvan probavnog sustava najčešće

još nije poznat uzročnik i njegova osjetljivost na antibiotike.

S obzirom na rastući problem otpornosti bakterija na antibiotike diljem svijeta, od izuzetne je važnosti poznavanje osjetljivosti pojedinih uzročnika u vlastitoj sredini, zbog što racionalnijeg pristupa terapiji, posebno pristupa empirijskoj antibiotskoj terapiji. Iako je *E. coli* urođeno dobro osjetljiva na antibiotike, njihova je pretjerana uporaba dovela do značajnog razvoja otpornosti, posebno u odnosu na neke, u prošlosti vrlo često korištene

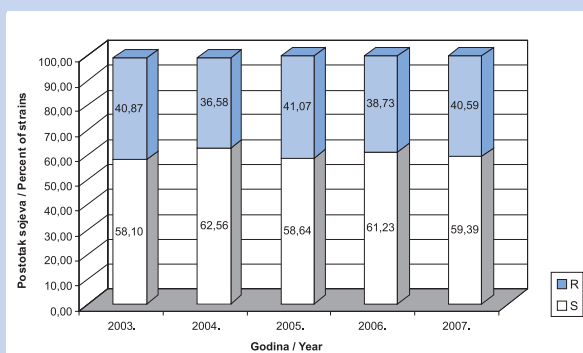
**Slika 1.** Distribucija pozitivnih i negativnih uzoraka mikrobioloških analiza urina dobivenih u Laboratoriju za urogenitalne infekcije (2003.-2007. godina)

**Figure 1.** Distribution of positive and negative samples of microbiological urine analyses performed in the Laboratory for urogenital infections (years 2003-2007)



**Slika 3.** Osjetljivost izolata vrste *Escherichia coli* na amoksicilin

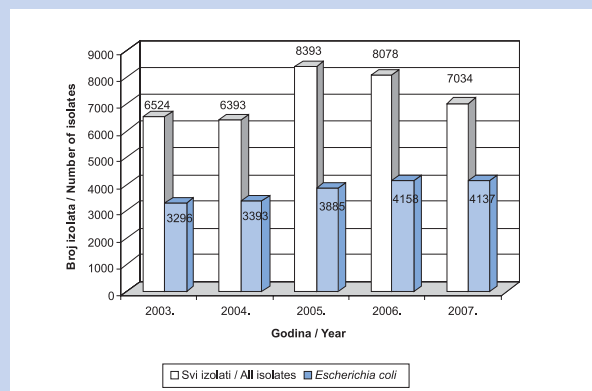
**Figure 3.** Susceptibility of *Escherichia coli* isolates to Amoxicillin



uzrokuje infekcije mokraćnog sustava<sup>9</sup>. Infekcije mokraćnog sustava su najčešće akutne bakterijske infekcije. Jedno od njihovih obilježja je nužnost započinjanja empirijskog liječenja, dok

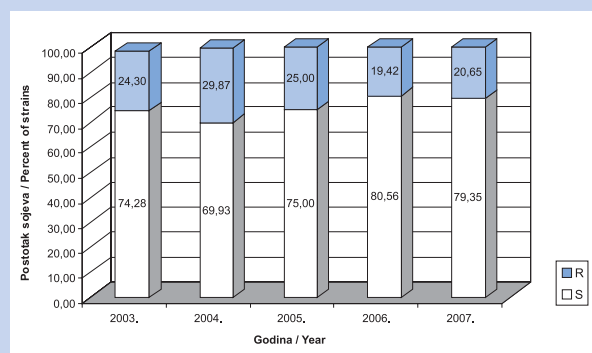
**Slika 2.** Ukupan broj svih izolata i izolata vrste *Escherichia coli* iz uzoraka urina (2003.-2007. godina)

**Figure 2.** Total number of all isolates and *Escherichia coli* isolates from urine samples (years 2003-2007)



**Slika 4.** Osjetljivost izolata vrste *Escherichia coli* na ko-trimoksazol (trimetoprim-sulfametoksazol)

**Figure 4.** Susceptibility of *Escherichia coli* isolates to Co-trimoxazole (Trimethoprim- sulfamethoxazole)



lijekove za liječenje infekcija mokraćnog sustava, poput aminopenicilina ili ko-trimoksazola. Za razliku od vrste *E. coli*, u drugih je potencijalnih uropatogena iz porodice *Enterobacteriaceae* pro-

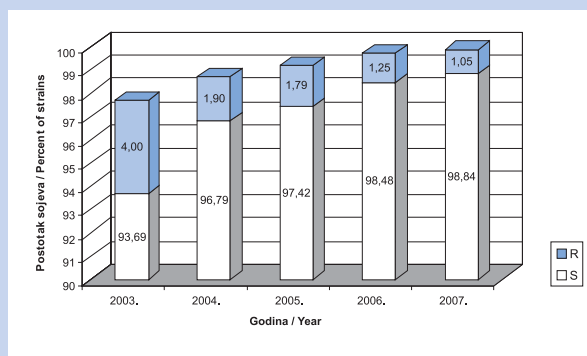
blem urođene i stečene otpornosti mnogo izraženiji<sup>10</sup>.

Iz prikazanih podataka za Primorsko-goransku županiju vidljivo je kako je među svim analiziranim antibioticima stupanj otpornosti vrste *E. coli* najviši na aminopenicilinski pripravak amoksicilin, a kreće se na razini od oko 40%. Vrijednosti zabilježene u analiziranom razdoblju nešto su niže u odnosu na prosječne vrijednosti stupnja otpornosti na razini Republike Hrvatske. Prema podacima Akademije

medicinskih znanosti Hrvatske, stupanj otpornosti prema amoksicilinu se kretao između 47% u godini 2003. i 52% u godini 2006.<sup>11-14</sup>. Podatci iz drugih dijelova Europe općenito govore o visokoj prevalenciji otpornosti, ali i o prilično raznolikoj situaciji u različitim državama. U Španjolskoj je stupanj otpornosti na aminopeniciline viši od onog zabilježenog u Hrvatskoj i kreće se od 54 -57%, dok s druge strane, podatci za Švedsku govore o svega oko 16% otpornih sojeva *E. coli*<sup>15,16</sup>.

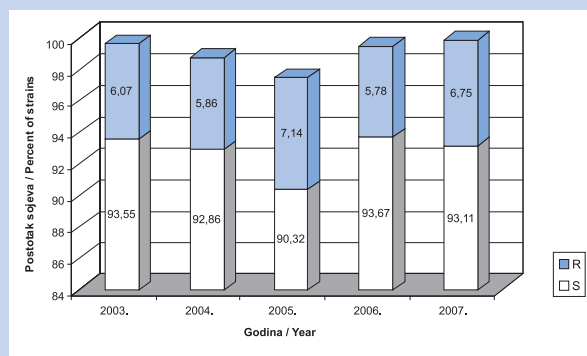
**Slika 5.** Osjetljivost izolata vrste *Escherichia coli* na amoksicilin-klavulonsku kiselinu

**Figure 5.** Susceptibility of *Escherichia coli* isolates to Amoxicillin-clavulanic acid



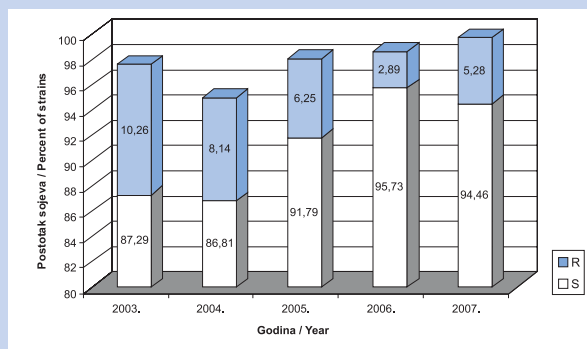
**Slika 6.** Osjetljivost izolata vrste *Escherichia coli* na norfloksacin

**Figure 6.** Susceptibility of *Escherichia coli* isolates to Norfloxacin



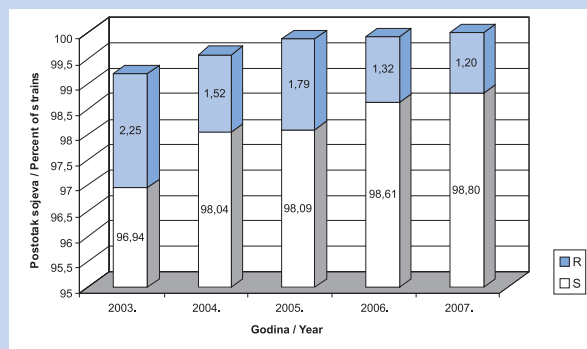
**Slika 7.** Osjetljivost izolata vrste *Escherichia coli* na cefalotim

**Figure 7.** Susceptibility of *Escherichia coli* isolates to Cephalothin



**Slika 8.** Osjetljivost izolata vrste *Escherichia coli* na cefuroksim

**Figure 8.** Susceptibility of *Escherichia coli* isolates to Cefuroxime



U Primorsko-goranskoj županiji utvrđeno je kretanje osjetljivosti *E. coli* na različite antibiotike, a među svim analiziranim antibioticima stupanj otpornosti *E. coli* najviši je na aminopenicilinski pripravak amoksicilin i ko-trimoksazol.

Otpornost sojeva *E. coli* prema ko-trimoksazolu u Primorsko-goranskoj županiji je također relativno visoka i u analiziranom razdoblju se kretala u rasponu od 19 – 30%, što je na razini prosječnih vrijednosti za Republiku Hrvatsku<sup>11-14</sup>. Ko-trimoksazol pokazuje izvrsna eradikacijska svojstva u odnosu na velik broj uropatogena. Smatra se da je upravo ta činjenica dovela do njegove vrlo široke primjene, što je rezultiralo razvojem relativno visokog stupnja otpornosti među najučestalijim uzročnicima infekcija mokraćnog sustava<sup>17</sup>. Rezultati iz našeg laboratorija usporedivi su s onim u europskim zemljama u kojima postoji viša razina otpornosti u odnosu na ko-trimoksazol, posebno sa Španjolskom i Portugalom, gdje je udio otpornih izolata preko 25%<sup>15,16</sup>.

Prema analiziranim podacima, udio otpornih izolata vrste *E. coli* prema svim ostalim istraženim antibioticima bio je niži od 10,26%. U usporedbi s podacima Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, podatci o stupnju otpornosti izolata *E. coli* gotovo za sve analizirane antibiotike nalaze se na donjim granicama raspona lokalnih rezultata za bilježenih u Republici Hrvatskoj<sup>11-14</sup>. S obzirom na široku primjenu betalaktamskih antibiotika, od osobitog interesa je raširenost sojeva koji posjeduju mehanizme rezistencije na sve betalaktamske antibiotike osim na karbapeneme. Udio *E. coli* koje produciraju betalaktamaze proširenog spektra (engl. extended spectrum beta-lactamases, ESBL) među našim je izolatima nizak, kao i u većini centara u Hrvatskoj.

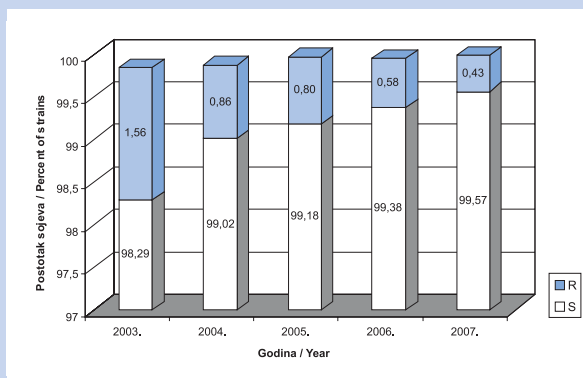
Sukladno prikazanim rezultatima, te analizom kretanja stupnja osjetljivosti izolata vrste *E. coli* u Primorsko-goranskoj županiji tijekom petogodišnjeg razdoblja, uočljivo je kako ne postoje značajnije razlike među rezultatima za pojedinačne godine obuhvaćene analizom, odnosno osjetljivost i otpornost vrste *E. coli* tijekom spomenutog razdoblja nije se bitnije mijenjala.

Praćenje kretanja osjetljivosti na antibiotike izolata vrste *E. coli* važno je zbog racionalnog propisivanja antibiotika pri liječenju infekcija mokraćnog sustava, s ciljem kontroliranja postojećeg stupnja otpornosti, ali i promicanja etiološke dijagnostike.

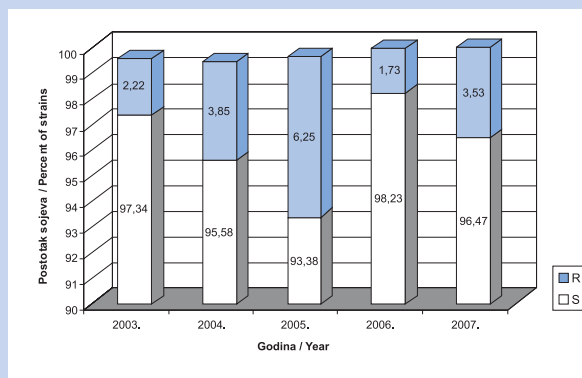
## LITERATURA

1. Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. Urinary tract infections. In: Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M (eds). *Medical Microbiology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2004:241-49.
2. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966;45:493–6.
3. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing:12th Informational Supplement M100-S12. Wayne, PA: NCCLS, 2002.
4. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing:13th Informational Supplement M100-S13. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
5. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing:14th Informational Supplement M100-S14. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
6. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing:15th Informational Supplement M100-S15. Wayne, PA: CLSI, 2005.

**Slika 9.** Osjetljivost izolata vrste *Escherichia coli* na ceftibuten  
**Figure 9.** Susceptibility of *Escherichia coli* isolates from urine to Cefitibuten



**Slika 10.** Osjetljivost izolata vrste *Escherichia coli* na gentamicin  
**Figure 10.** Susceptibility of *Escherichia coli* isolates to Gentamicin



7. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing:16th Informational Supplement M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006.
8. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing:17th *Informational Supplement* M100-S17.Wayne, PA: CLSI, 2007.
9. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Enterobacteriaceae. *In: Medical Microbiology*. 5th ed. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds). Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005:323-38.
10. Tambić Andrašević A, Andrašević S. Rezistencija uropatogena na antibiotike. Abstracts of the 9th Symposium on sexually transmitted diseases and urogenital infections with international participation. Opatija, 2007;5.
11. Tambić T, Tambić Andrašević A. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH. U: Tambić T, Tambić Andrašević A. ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2003. Zagreb: AMZH, 2004:12.
12. Tambić T, Tambić Andrašević A. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH. U: Tambić T, Tambić Andrašević A. ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2004.g. Zagreb: AMZH, 2005:60.
13. Tambić T, Tambić Andrašević A. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH. U: Tambić T, Tambić Andrašević A. ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005.g. Zagreb: AMZH, 2006:54.
14. Tambić T, Tambić Andrašević A. Praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH. U: Tambić T, Tambić Andrašević A. ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2006.g. Zagreb: AMZH, 2007:60.
15. Kahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:1005-10.
16. Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:199-203.
17. Andrašević S, Tambić Andrašević A. Rezistencija uzročnika urogenitalnih infekcija na antibiotike. *Medicus* 2006; 15:245-50.