

# Antimikrobna rezistencija uzročnika izvanbolničkih infekcija mokraćnog sustava u odraslih bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti Tuzla

**Dilista PILJIĆ<sup>1)</sup>, mr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog  
Sead AHMETAGIĆ<sup>1)</sup>, doc. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog  
Dragan PILJIĆ<sup>2)</sup>, mr. sc., dr. med.,  
specijalist kirurg  
Vildana STOJIĆ<sup>1)</sup>, dr. med.,  
specijalist infektolog  
Jasminka PETROVIĆ<sup>1)</sup>, dr. med.,  
specijalist infektolog**

Javna zdravstvena ustanova, Univerzitetski  
klinički centar Tuzla, Trnovac bb, 75000  
Tuzla, Bosna i Hercegovina

<sup>1)</sup> Klinika za infektivne bolesti

<sup>2)</sup> Klinika za kardiovaskularne bolesti

## Ključne riječi

etiološki uzročnici  
infekcije mokraćnog sustava  
antimikrobna rezistencija

## Key words

etiologic agents  
urinary tract infections  
antimicrobial resistance

**Primljeno:** 2009-01-05

**Received:** 2009-01-05

**Prihvaćeno:** 2009-03-19

**Accepted:** 2009-03-19

Stručni članak

Dosadašnja istraživanja su pokazala da je antimikrobna rezistencija uzročnika infekcija mokraćnog sustava (IMS) u porastu i da je zemljopisno i vremenski varijabilna. Za uspješnu empirijsku antimikrobnu terapiju IMS potrebno je stalno praćenje antimikrobne rezistencije u određenoj regiji. Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi antimikrobnu rezistenciju najčešćih uzročnika izvanbolničkih IMS u 200 odraslih bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti Tuzla u dvogodišnjem razdoblju (2007. i 2008. godine). Najčešći uzročnici IMS su *Escherichia coli* (73,5%), *Klebsiella spp.* (8,5%), *Proteus mirabilis* (5,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (4%) i *Enterococcus faecalis* (3%). *Escherichia coli* je pokazala veliki postotak antimikrobne rezistencije na ampicilin, amoksicilin, amoksicilin/klavulonsku kiselinu i trimetoprim-sulfametoksazol, a nizak postotak antimikrobne rezistencije na ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson, gentamicin, nitrofurantoin, norfloksacin, pipemidinsku kiselinu i ciprofloksacin. *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus mirabilis* su pokazali veliki postotak antimikrobne rezistencije na sve antimikrobne lijekove osim na imipenem i meropenem. *Enterococcus faecalis* je pokazao veliki postotak antimikrobne rezistencije na amoksicilin/klavulonsku kiselinu, norfloksacin, eritromicin, gentamicin i trimetoprim-sulfametoksazol, a mali postotak antimikrobne rezistencije na vankomicin, ampicilin, amoksicilin, ciprofloksacin, doksiciklin i nitrofurantoin.

## Antimicrobial Resistance of Etiologic Agents in Adult Patients with Community-Acquired Urinary Tract Infections Hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases in Tuzla

Professional paper

The new investigations show that antimicrobial resistance of etiologic agents in urinary tract infections (UTI) is increasing and that it has a geographical and time variability. For empiric antimicrobial therapy in UTI it is necessary to monitor the antimicrobial resistance in certain region. The purpose of our investigation was to determine antimicrobial resistance of the most common etiologic agents in 200 adult patients with community-acquired UTI hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases in Tuzla during 2007–2008. The most common etiologic agents were *Escherichia coli* (73.5%), *Klebsiella spp.* (8.5%), *Proteus mirabilis* (5.5%), *Pseudomonas aeruginosa* (4%) and *Enterococcus faecalis* (3%). *Escherichia coli* showed high percentage of antimicrobial resistance to ampicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid and trimethoprim-sulphamethoxazole, but low percentage of antimicrobial resistance to ceftazidim, cefotaxim, ceftriaxon, gentamycin, nitrofurantoin, norfloxacin, pipemidin acid and ciprofloxacin. *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis* showed high percentage of antimicrobial resistance to all antimicrobial agents except imipenem and meropenem. *Enterococcus faecalis* showed high percentage of antimicrobial resistance to amoxicillin/clavulanic acid, norfloxacin, erythromycin, gentamycin and trimethoprim/sulphamethoxazole and low antimicrobial resistance to vancomycin, ampicillin, amoxicillin, ciprofloxacin, doxycyclin and nitrofurantoin.

## Uvod

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) se ubrajaju u najčešće bakterijske infekcije u osoba svih dobi i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lijekova u općoj praksi [1]. U proteklih pedesetak godina zapaža se stalno povećanje bakterijskih infekcija uzrokovanih Gram-negativnim bacilima, posebno enterobakterijama koje su uzročnici preko 90 % IMS [2]. Primjena citotoksičnih lijekova, kortikosteroida i antibiotika te češća rutinska primjena agresivnih dijagnostičkih i terapijskih metoda, daljnji su razlog za veću učestalost infekcija uzrokovanih ovim bakterijama. S druge strane, zbog široke primjene antibiotika u humanoj i veterinarskoj medicini i poljodjelstvu rezistencija ovih bakterija stalno se povećava. Zbog svega nevedenog liječenje IMS sve je složenije [3]. Većina istraživanja iz ovog područja pokazuju da je antimikrobna rezistencija uzročnika IMS općenito u porastu, da pokazuje zemljopisnu varijabilnost i varijabilnost u vremenu. Pri određivanju empirijske antimikrobne terapije IMS potrebno je neprekidno pratiti antimikrobne rezistencije u određenoj regiji [4, 5, 6, 7, 8].

## Cilj rada

Cilj rada je utvrditi najčešće uzročnike IMS i njihovu antimikrobnu rezistenciju u odraslih bolesnika s izvanbolničkim IMS koji su zbog težine kliničke slike ili neuspješnog ambulantnog liječenja zaprimljeni i liječeni u Klinici za infektivne bolesti Tuzla tijekom 2007. i 2008. godine.

## Bolesnici i metode

Obradene su urinokulture koje potječu od 200 bolesnika s izvanbolničkim IMS koji su zbog težine kliničke slike ili neuspješnog ambulantnog liječenja zaprimljeni i liječeni u Klinici za infektivne bolesti UKC Tuzla tijekom 2007. i 2008. godine. Za mikrobiološku obradu od bolesnika je uzimana prva jutarnja mokraća metodom čistog srednjeg mlaza i prije propisivanja antimikrobnih lijekova. Utvrđivanje uzročnika IMS rađeno je u Zavodu za mikrobiologiju UKC Tuzla standardnim mikrobiološkim metodama. Antibiogrami su rađeni klasičnom disk-difuzijskom metodom na Müller-Hinton agaru na temelju čega je utvrđena rezistencija uzročnika IMS na antimikrobne lijekove.

## Rezultati

Rezultati istraživanja pokazuju da je *Escherichia coli* (*E. coli*) kao uzročnik izvanbolničkih IMS zabilježena u 147 (73,5 %) naših bolesnika, *Klebsiella spp.* u 17 (8,5 %), *Proteus mirabilis* u 11 (5,5 %), *Pseudomonas aeruginosa* u 8 (4 %), *Enterococcus faecalis* u 6 (3 %), *Staphylococcus aureus* u 3 (1,5 %), *Candida albicans* i *Salmonella enteri-*

*tidis* u 2 (1 %) i *Streptococcus agalctiae*, *Acinetobacter species*, *Enterobacter species* i *Mycobacterium tuberculosis* u 1 (0,5 %) bolesnika.

Najčešći uzročnik IMS je *E. coli*, a za njom po učestalosti slijede *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus faecalis* (Tablica 1). Rezultati istraživanja antimikrobne rezistencije pokazuju da je antimikrobna rezistencija *E. coli* na ampicilin zabilježena u 57,7 % izolata, na amoksisilin/klavulonsku kiselinu u 56,6 %, na amoksisilin u 53,5 %, na trimetoprim-sulfametoksazol u 33,5 %, na ciprofloksacin u 11,3 %, na pipemidinsku kiselinu u 9,5 %, na norfloksacin u 7,6 %, na nitrofurantoin u 7,5 %, na gentamicin u 6,1 %, na ceftriakson u 4,8 %, na cefotaksim u 4,5 % i na ceftazidim u 4,1 % izolata (Tablica 2). Antimikrobna rezistencija *Klebsiella spp.* na ampicilin i pipemidinsku kiselinu je zabilježena u 88,2 % izolata, na nitrofurantoin u 82,3 %, na amoksisilin i amoksisilin/klavulonsku kiselinu u 64,7 %, na norfloksacin i gentamicin u 58,8 %, na trimetoprim-sulfametoksazol u 53,0 %, na ceftazidim u 47 %, na ceftriakson i amikacin u 35,3 % izolata, a na imipenem i meropenem nije bilo rezistentnih izolata. *Proteus mirabilis* izolata rezistentnih na ampicilin i nitrofurantoin utvrđeno je 81,8 %, na ceftazidim i pipemidinsku kiselinu 72,7 %, na ceftriakson 63,6 %, na amoksisilin, amoksisilin/klavulonsku kiselinu i ciprofloksacin 54,5 %, na norfloksacin i gentamicin 45,5 %, na amikacin 18,2 % izolata dok na imipenem i meropenem nije bilo rezistentnih izolata. Na ceftriakson registrirano je 87,5 % rezistentnih izolata *Pseudomonas aeruginosa*, na ciprofloksacin i gentamicin 75 %, na norfloksacin i amikacin 62,5 %, na piperacilin 25,9 %, na mero-

**Tablica 1.** Uzročnici izvanbolničkih infekcija mokraćnog sustava u odraslih hospitaliziranih bolesnika

**Table 1.** Etiologic agents in adult hospitalized patients with community-acquired urinary tract infections

Uzročnik / Etiologic agents	<i>n</i>	%
<i>Escherichia coli</i>	147	73,5
<i>Klebsiella species</i>	17	8,5
<i>Proteus mirabilis</i>	11	5,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	4,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	3,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1,5
<i>Candida albicans</i>	2	1,0
<i>Salmonella enteritidis</i>	2	1,0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0,5
<i>Acinetobacter species</i>	1	0,5
<i>Enterobacter species</i>	1	0,5
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	0,5
Ukupno / Total	200	100

**Tablica 2.** Antimikrobna rezistencija najčešćih uzročnika izvanbolničkih IMS u odraslih hospitaliziranih bolesnika**Table 2.** Antimicrobial resistance of the most common etiologic agents in adult hospitalized patients with community-acquired UTI

Antimikrobni lijek / Antimicrobial drug	<i>Escherichia coli</i> 147		<i>Klebsiella species</i> 17		<i>Proteus mirabilis</i> 11		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 8		<i>Enterococcus faecalis</i> 6	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Ampicilin	85	57,7	15	88,2	9	81,8	–	–	1	16,6
Amoksisicilin	79	53,5	11	64,7	6	54,5	–	–	1	16,6
Amoksisicilin / klavulonska kiselina	83	56,6	11	64,7	6	54,5	–	–	2	33,3
Piperacilin	–	–	–	–	–	–	2	25,9	–	–
Norfloksacin	11	7,6	10	58,8	5	45,5	5	62,5	2	33,3
Ciprofloksacin	17	11,3	–	–	6	54,5	6	75,0	1	16,6
Imipenem	–	–	0	0,0	0	0,0	0	0,0	–	–
Meropenem	–	–	0	0,0	0	0,0	10	12,5	–	–
Vankomicin	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0,0
Cefotaksim	7	4,5	–	–	–	–	–	–	–	–
Ceftriakson	8	4,8	6	35,3	7	63,6	7	87,5	–	–
Ceftazidim	6	4,1	8	47,0	8	72,7	–	–	–	–
Eritromicin	–	–	–	–	–	–	–	–	2	33,3
Doksiciklin	–	–	–	–	–	–	–	–	1	16,6
Gentamicin	8	6,1	10	58,8	5	45,5	6	75,0	2	33,3
Amikacin	–	–	6	35,3	2	18,2	5	62,5	–	–
Trimetoprim – sulfametoksazol	49	33,5	9	53,0	–	–	–	–	2	33,3
Nitrofurantoin	11	7,5	14	82,3	9	81,8	–	–	1	16,6
Pipemidinska kiselina	14	9,5	15	88,2	8	72,7	–	–	–	–

penem 12,5 % izolata i na imipenem nije bilo rezistentnih izolata. Antimikrobna rezistencija *Enterococcus faecalis* na amoksisicilin/klavulonsku kiselinu, norfloksacin, eritromicin, gentamicin i trimetoprim-sulfametoksazol zabilježena je u 33,3 % izolata, na ampicilin, amoksisicilin, ciprofloksacin, doksiciklin i nitrofurantoin u 16,6 % i na vankomicin nije bilo rezistentnih izolata.

## Rasprava

Naši su rezultati pokazali da su najčešći uzročnici IMS kod naših bolesnika *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus faecalis*, što je skladu s podacima iz literature [4, 8, 9]. *E. coli* je »in vitro« pokazala veliki postotak antimikrobne rezistencije na polusintetske peniciline i to na ampicilin 57,7 %, amoksisicilin 53,5 % i amoksisicilin/klavulonsku kiselinu 56,6 %. Na trimetoprim-sulfametoksazol rezistencija je utvrđena u 33,5 % izolata, a na nitrofurantoin u 7,5 % izolata. Približno jednake rezultate istraživanja imali su istraživači iz Ja-

pana, Hrvatske i zapadne Irske [9, 4, 11]. Zhanel i sur. izvještavaju da je rezistencija *E. coli* na ampicilin utvrđena u 37,7 %, na trimetoprim-sulfametoksazol u 21,3 % i na nitrofurantoin u 1,1 % izolata, dok su naši izolati *E. coli* pokazali veći postotak antimikrobne rezistencije na iste antimikrobne lijekove, 57,7 %; 33,5 %; 7,5 % [6]. U odnosu na fluorokinolone rezistencija *E. coli* na norfloksacin je 7,6 %, a na ciprofloksacin 11,3 % što je posljedica vjerojatno što su preparati ciprofloksacina jeftiniji od norfloksacina te su se češće i propisivali. Ovi rezultati su približno jednaki rezultatima istraživača iz Japana koji izvještavaju da je postotak antimikrobne rezistencije *E. coli* na fluorokinolone do 8 % [10], dok rezultati istraživača iz Sjeverne Amerike pokazuju manji postotak antimikrobne rezistencije *E. coli* na fluorokinolone, do 5,5 % [6]. Izolati *E. coli* su pokazali mali postotak antimikrobne rezistencije na cefalosporine, do 4,8 % i na gentamicin 6,1 %, a *Klebsiella spp.* i *Proteus mirabilis* imaju veliki postotak rezistencije na sve antimikrobne lijekove osim na imipenem i meropenem, što je zabrinjavajuće. Antimikrobna rezistencija naših izolata *Pseudomonas aeruginosa* na norfloksacin

62,5% i na ciprofloksacin 75% je znatno veća, a *Enterococcus faecalis* na ampicilin 16,6% je znatno manja u odnosu na rezultate istraživanja japanskih istraživača kod kojih je antimikrobna rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* na fluorokinolone iznosila do 40%, a *Enterococcus faecalis* na ampicilin čak 60%. Oba uzročnika pokazuju veliki postotak rezistencije na gentamicin, iznad 70% [10].

Važno je napomenuti da naši rezultati pokazuju prosječne vrijednosti dvogodišnjeg praćenja antimikrobne rezistencije najčešćih uzročnika izvanbolničkih IMS samo u hospitaliziranih bolesnika, dok se daleko veći broj bolesnika s ovim infekcijama liječi ambulantno. Veliki postotak antimikrobne rezistencije *E. coli* kao ukupno najčešćeg uzročnika ovih IMS na navedene antimikrobne lijekove, upućuje na neracionalno propisivanje antimikrobnih lijekova u općoj praksi koje se smatra čimbenikom rizika za razvoj antimikrobne rezistencije [12]. Praksa je pokazala da ovi podaci o rezistenciji »*in vitro*« ne koreliraju sa rezultatima dobivenim »*in vivo*«, obzirom da se radi o antimikrobnim lijekovima koji se većinom koncentriraju u mokraći gdje im je koncentracija često veća od one koja se koristi pri određivanju antimikrobne rezistencije uzročnika »*in vitro*« [2]. Dalje, izolati ovih uzročnika potječu iz mokraće bolesnika s težom kliničkom slikom bolesti te se pretpostavlja da se radi o uzročnicima veće virulencije koji posjeduju i veću antimikrobnu rezistenciju. Također rezultate o antimikrobnoj rezistenciji malog broja izolata treba shvatiti relativno te je za uspješnu empirijsku terapiju potrebno testirati veći broj izolata, što ostaje kao obveza u sljedećem razdoblju. Ovi rezultati će se koristiti za formiranje empirijske terapije u Klinici za infektivne bolesti Tuzla gdje se liječe bolesnici sa IMS.

## Zaključci

Najčešći uzročnici izvanbolničkih IMS u naših odraslih hospitaliziranih bolesnika su: *E. coli* (73,5%), *Klebsiella spp.* (8,5%), *Proteus mirabilis* (5,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (4%) i *Enterococcus faecalis* (3%). U empirijskoj terapiji IMS koje uzrokuje *E. coli* potrebno je propisivati sljedeće antimikrobne lijekove: ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson, gentamicin, nitrofurantoin, norfloksacin, pipemidinsku kiselinu i ciprofloksacin. IMS koje uzrokuje *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* ili *Proteus mirabilis* treba liječiti imipenemom ili meropenemom, a za IMS koje uzrokuje *Enterococcus faecalis* treba davati vankomicin, ampicilin, amoksicilin, ciprofloksacin, doksiciklin ili nitrofurantoin.

## Literatura

- [1] Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections; Incidence, morbidity and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 (suppl 1A):5–13.
- [2] Jusufović E. Urinarne infekcije. *Acta Med Sal* 2002; 31 (suppl 2):7–20.
- [3] Peterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: *Enterobacteriaceae*. *Am J Med* 2006; 119 (6 suppl 1):20–28.
- [4] Škerk V, Krhen I, Šterk-Kuzmanović N, Baršić B, Vicković N, Schönwald S. Otpornost uzročnika infekcija mokraćnog sustava na antimikrobna sredstva. *Pharmaca* 2001; 29:211–216.
- [5] Alos JI. Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (suppl 4):3–8.
- [6] Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM i sur. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Collaborative Alliance (NAUTI-CA). *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27 (6):468–475.
- [7] Lemort ML, Neuville S, Medus M i sur. Comparative susceptibility evolution in *Escherichia coli* from urinary tract infections in outpatients and inpatients at Perpignan hospital in 2002 and 2004. *Pathol Biol (Paris)* 2006; 54 (8-9):427–430.
- [8] Neshar L, Novack V, Riesenberk K, Schlaeffer F. Regional community-acquired urinary tract infections in Israel: diagnosis, pathogens and antibiotic guidelines adherence: A prospective study. *Int J Infect Dis* 2007; 11:245–250.
- [9] Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. U: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R ur. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 2005; 875–901.
- [10] Muratani T, Matsumoto T. Bacterial resistance to antimicrobials in urinary isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24 (suppl 1):28–31.
- [11] Chulain MN, Murray AM, Corbett-Feeney G, Cormican M. Antimicrobial resistance in *E. coli* associated with urinary tract infection in the west of Ireland. *Ir J Med Sci* 2005; 174 (4):6–9.
- [12] Punda-Polić V. Mehanizmi bakterijske rezistencije na antibiotike. U: Punda-Polić V, Bagatin J, Bradarić N ur. Antibiotici i racionalna primjena. Medicinski fakultet Split, 2001; 94–101.