

ПРЕВАЛЕНЦА И СТЕПЕН РЕЗИСТЕНЦИЈЕ УЗРОЧНИКА ИНФЕКЦИЈА УРИНАРНОГ ТРАКТА КОД ПАЦИЈЕНАТА ЛЕЧЕНИХ У КЛИНИЧКОМ ЦЕНТРУ КРАГУЈЕВАЦ У ПЕРИОДУ 2009-2011.

Радиша Павловић¹, Слободан Јанковић^{1,2}, Зорана Ђорђевић³

¹ Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

² Служба клиничке фармакологије, Клинички центар Крагујевац

³ Клиника за инфективне болести, Клинички центар Крагујевац

PROFILE OF URINARY TRACT INFECTIONS PATHOGENS AND THEIR ANTIMICROBIAL RESISTANCE PATTERNS DURING THREE-YEAR PERIOD (2009- 2011) IN THE CLINICAL CENTER KRAGUJEVAC

Radiša Pavlović¹, Slobodan Janković^{1,2}, Zorana Đorđević³

¹ Faculty of Medical Science, University in Kragujevac

² Department of Clinical Pharmacology, Clinical Center Kragujevac

³ Clinic for Infectious Diseases, Clinical Center Kragujevac

Примљен/Received: 18.2.2013.

Прихваћен/Accepted: 22.3.2013.

САЖЕТАК

Инфекције уринарног тракта су чест узрок прописивања антибиотске терапије. Познавање врсте патогена и њихове резистенције на антибиотике може помоћи при одабиру адекватне терапије. У овој студији су испитивани преваленца и степен резистенције узročника инфекција уринарног тракта хоспитализованих пацијената.

Спроведена је студија пресека у болничким условима. Узето је укупно 662 узорака урина пацијената са инфекцијом уринарног тракта који су анализирани стандардном процедуром. Коришћена је диск дифузиона метода на Милер-Хинтон агару, а процена антимицробне осетљивости је извршена према Clinical and Laboratory Standards Institute смерницама.

Најчешћи изоловани патогени су били *Klebsiella spp.* (219 изолата, тј. 33,1%), затим *Proteus mirabilis* (107 изолата, тј. 16,2%), *Enterobacter* (86 изолата, тј. 13%), *Escherichia*

ABSTRACT

Urinary tract infections are common bacterial diseases and also a frequent reason for prescribing antibiotics. Knowledge about the type of pathogens and their resistance patterns may help the clinician to choose the correct treatment. In this study, the prevalence and the resistance pattern of the main bacteria responsible for urinary tract infections of hospitalized patients in Clinical center Kragujevac was evaluated throughout a three-year period.

Cross-sectional study in the hospital settings was conducted and urine samples were collected from 662 patients with urinary tract infections and tested using standard procedures. The disk-diffusion method on Mueller-Hinton agar according to Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines (CLSI) was performed for assessment of antimicrobial susceptibility.

Контакт: Радиша Павловић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
e-mail: rpavlovic@medf.kg.ac.rs

coli (82 изолата, тј. 12,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (70 изолата, тј. 10,6%), *Enterococcus spp* (39 изолата, тј. 5,9%) и *Proteus vulgaris* (38 изолата, тј. 5,7%). Група болесника старијих од 65 година је била најбројнија (426 пацијената, тј. 64,4%). Грам негативне бактерије су показале највиши степен резистенције (92,3% - 100%) на пеницилине (ампицилин, амоксицилин, амоксицилин + клавуланска киселина) и цефалоспорине треће генерације (цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим) (88,3% - 98,4%), док је грам позитивни *Enterococcus spp* био највише резистентан на аминогликозиде (гентамицин и амикацин) (96,8% - 100%) и флуорохинолон ципрофлоксацин (100%). Најнижи степен резистенције грам негативни патогени су показали на карбапенеме (имипенем и меропенем) и пиперацилин / тазобактам (6,9% - 35,5%), док је за грам позитивни *Enterococcus spp* утврђен најмањи степен резистенције на гликопептидне антибиотике (ванкомицин и теикопланин) (3,0% - 3,3%).

При избору антибиотика треба узети у обзир фармакокинетику и фармакодинамику антибиотика, стање бубрега и јетре, нежељене реакције са другим лековима, као и резултате антибиограма. Према нашим подацима, када су изазивачи инфекција уринарног тракта *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris* емпиријски изабрани антибиотици би требало да буду карбапенеме или пиперацилин / тазобактам, а када је изазивач *Enterococcus spp*, емпиријски треба изабрати гликопептидне антибиотике.

Кључне речи: уринарни тракт, инфекција, антибиотик, резистенција

УВОД

Инфекције уринарног тракта (ИУТ) спадају у групу обољења која се често јављају како код хоспитализованих пацијената тако и код пацијената који се лече на нивоу примарне здравствене заштите^{1,2}. Процењено је да је годишњи број случајева ових обољења у свету око 250 милиона што представља све већи проблем и за саме пацијенте али и за здравствени систем у целини². *Escherichia coli* је један од најчешћих узрочника ИУТ (75-90%)³. Друге *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*) као и *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Pseudomonas spp*. такође могу изазвати ИУТ^{3,4}. Примена антибиотске терапије код ових па-

The most frequently isolated pathogen were *Klebsiella spp*. (219 isolates, i.e. 33.1%), *Proteus mirabilis* (107 isolates, i.e. 16.2%), *Enterobacter* (86 isolates, i.e. 13%), *Escherichia coli* (82 isolates, i.e. 12.4%), *Pseudomonas aeruginosa* (70 isolates, i.e. 10.6%), *Enterococcus spp* (39 isolates, i.e. 5.9%) and *Proteus vulgaris* (38 isolates, i.e. 5.7%). Group of patients older than 65 years was the largest one 426 (64.4%). Gram negative bacteria showed the highest degree of resistance (92.3% - 100%) to penicillins (ampicillin, amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid) and third-generation cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone and ceftazidime) (88.3% - 98,4%), while Gram positive *Enterococcus spp* showed the highest degree of resistance to aminoglycosides (gentamicin and amikacin) (96.8% - 100%) and fluoroquinolone ciprofloxacin (100%). The lowest resistance rate of the studied Gram negative pathogens was to carbapenems (imipenem and meropenem) and piperacillin / tazobactam (6.9% - 35.5%), while the lowest level of resistance of gram positive *Enterococcus spp* was found to glycopeptide antibiotics (vancomycin and teicoplanin) (3.0% - 3.3%).

When choosing antibiotics, the pharmacokinetics and pharmacodynamics, renal and liver function, adverse reactions with other drugs, as well as the results of susceptibility testing should be taken into consideration. According to our data, empiric treatment for *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus vulgaris* should include carbapenems or piperacillin / tazobactam, and when it comes to *Enterococcus spp*, glycopeptide antibiotics are appropriate choice.

Key words: urinary tract, infection, anti-bacterial agents, drug resistance

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTI) are frequent disorders in both inpatients and patients who are treated at the primary health care facilities^{1,2}. It is estimated that the world annual number of these diseases is about 250 million and it is a growing problem for the patients and for the whole health system². *Escherichia coli* is one of the most common causes of UTI (75-90%)³. Other *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*),

толошких стања је честа, а избор антибиотика ограничен обзиром на све већи раст стопе резистенције патогена који их изазивају⁵.

Добро познавање локалне дистрибуције узročника и њихове стопе резистенције је од великог значаја при одабиру адекватне терапије за пацијента. Изражене разлике у врсти узročника, стопи резистенције и употреби антибиотика сврставају ИУТ у групу обољења чији протоколи лечења као и емпиријска терапија у различитим срединама нису идентични и захтевају периодичну ревизију у зависности од претходно изолованих микроорганизама из урина пацијената⁶. Поред тога, пол и старост пацијената могу бити значајни фактори у утврђивању етиолошких чинилаца ИУТ тј. могу помоћи у одређивању узročника и дати корисне смернице за адекватан одабир емпиријске терапије⁷.

Данас се за одређивање осетљивости бактерија на антибиотике и хемотерапеутике користе фенотипске (дифузиони, дилуциони и комбиновани) и генотипске (детекција гена резистенције на антибиотике) методе. Најчешће је у употреби диск дифузиони метод који се заснива на принципу дифузије антибиотика кроз чврсту хранљиву подлогу. Овај метод је једноставан, брз и јефтин, и помоћу њега се истовремено може испитати осетљивост бактерија на већи број антибиотика, с тим што се не може одредити минимална инхибиторна концентрација (МИК).

Дистрибуција узročника ИУТ и њихова резистенција у нашој земљи нису проучавани у значајнијој мери⁸. Нема доступних података о расподели ових микроорганизама у односу на пол и старост пацијената. Примарни циљ нашег испитивања био је да утврдимо учесталост и осетљивост проузроковача ИУТ код пацијената који су лечени у Клиничком центру Крагујевац у периоду од три године (2009-2011) као и да увидимо да ли ови подаци могу бити од помоћи за адекватан одабир емпиријске терапије.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Ова студија је имала опсервациони карактер, и постављена је као студија пресека. Подаци су прикупљани у периоду од 2009. до 2011. Године, тако да су обухваћени сви случајеви уринарних инфекција пацијената који су били хоспитализовани у Клиничком центру Крагујевац на Хирушкој клиници, Клиници за ортопедију, у Јединици интензивне неге, Клиници за неурологију, Клини-

Enterococcus, *Streptococcus*, *Staphylococcus* and *Pseudomonas spp.* can also provoke UTI^{3,4}. Antibiotics are frequently used for these conditions, but the choice of antibiotics is limited due to the increasing resistance rate of UTI pathogens⁵.

When antibiotic therapy is decided, it is very important to know and understand local microbial distribution and their resistance rates. Significant differences in bacterial distribution, resistance rates and utilization of antibiotics classify UTI into a group of diseases whose treatment protocols as well as the empirical therapy are dependent on local resistance patterns⁶. In addition, gender and age are important factors in determining UTI etiology and can provide useful guidance for selecting appropriate empiric therapy⁷.

In order to determine susceptibility of bacteria to antibiotics and chemotherapeutics nowadays, phenotypic (disk-diffusion, dilution method and combined) and genotypic (detection of antibiotic resistance genes) methods of susceptibility testing are often utilized. Disc diffusion method, based on the principle of antibiotics diffusion through a solid substrate, is the most frequently used. This method is simple, fast and inexpensive, and it can be used to measure susceptibility of bacteria to a number of antibiotics at the same time, while minimum inhibitory concentrations (MICs) can not be determined.

Prevalence of UTI pathogens and their resistance rates in our country have not been studied extensively⁸. There are no available data about distribution of these microorganisms in regard to gender and age. The primary goal of our investigation was to determine prevalence and susceptibility of UTI pathogens in patients hospitalized in the Clinical Center Kragujevac during the three-year period (2009 – 2011) as well as to establish whether these data could be helpful in causal assessment of the UTI and in selection of appropriate empiric therapy.

MATERIAL AND METHODS

This was an observational study, designed as a cross-sectional research. The data were collected during the three-year period (2009 – 2011). All cases of UTI among the patients who were hospitalized during that period in the Clinical Center Kragujevac at Surgical Clinic, Orthopedic Clinic, Intensive Care Unit, Neurology Clinic,

ци за интерну медицину, Клиници за урологију и у Центру за онкологију. Није било могуће прикупити податке о тежини ИУТ, као ни о томе да ли се радило о рецидивантној инфекцији или не.

Изолација и идентификација микроорганизама. Узорци су засејавани на хромогени агар и инкубирани на 37°C/24 часа. Број колонија већи од 10⁵ cfu/ml (енгл. Colony forming unit) је тумачен као позитиван резултат.

Испитивање осетљивости узročника на антибиотике. За испитивање осетљивости узročника на антибиотике коришћена је диск-дифузиона метода на Mueller-Hinton – агару. Према препорукама CLSI (енгл. Clinical and Laboratory Standards Institute) читаване су зоне инхибиције раста (округла зона око диска са антибиотиком у којој нема видљивог пораста бактерија). Измерени пречници зона инхибиције испитиване бактерије су упоређивани са пречницима стандардних инхибиторних зона за одређену бактерију и одређени антибиотик.

У студији је испитивана осетљивост на: ампицилин, амоксицилин, амоксицилин + клавуланска киселина, имипенем, меропенем, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим, гентамицин, амикацин, ципрофлоксацин, ванкомицин, теикопланин, триметоприм/сулфаметоксазол и пиперацилин/тазобактам. Тест осетљивости је интерпретиран према CLSI критеријумима који подразумевају три категорије осетљивости (С - осетљив – вероватноћа успеха терапије је висока након примене уобичајених доза антибиотика, датих на уобичајени начин, И - интермедијарно [умерено] осетљив – могућ је успех терапије ако се антибиотик примени у максималним концентрацијама и парентералним путем и Р - резистентан - никада се не примењује у терапији; без обзира на дозу, терапија је врло вероватно неуспешна)⁹.

РЕЗУЛТАТИ

Највећи број изолата 269 (40,6%) прикупљен је са Неуролошке клинике Клиничког центра Крагујевац (Табела 1). Већина пацијената од којих су узети узорци урина је имала пласиран уринарни катетер 592 (89,4%), док су код њих 112 (16,9%) била изолована најмање два различита изазивача ИУТ (подаци нису приказани).

Од укупно 662 пацијента подељна у три старосне групе, највише пацијената је било у групи старијих од 65 година 426 (64,4%). Па-

Clinic for Internal Medicine, Urology Clinic or Center for Oncology were included. The data about severity and recurrence of UTI were not available.

Isolation and identification of microorganisms. The samples were inoculated on chromogenic agar and incubated at 37 ° C/24 hours. Colony counts greater than 10⁵ cfu / ml (Colony forming unit) were considered as positive result.

Antibiotic susceptibility testing. Disk-diffusion method on Mueller-Hinton - Agar was used for antibiotic susceptibility testing. Zones of growth inhibition (circular zone around antibiotic disk with no visible growth of bacteria) were interpreted according to CLSI recommendations (Clinical and Laboratory Standards Institute). Obtained diameters of bacteria inhibition zone were compared with the standard recommended zone diameters for appropriate bacteria and appropriate antibiotics.

The following antibiotics were tested: ampicillin, amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid, imipenem, meropenem, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, vancomycin, teicoplanin, trimethoprim / sulfamethoxazole and piperacillin / tazobactam. Sensitivity test was interpreted according to the CLSI criteria, which include three categories of sensitivity (S - sensitive - the probability of success of treatment is high after the application of the usual dose of antibiotics given in the usual way, I - intermediate (moderately) sensitive – there is only potential success of antibiotic therapy after parenteral administration and with the maximum concentrations achieved, and R - resistant – it should not be used in therapy; regardless of dose, the treatment is most likely to fail)⁹.

RESULTS

Most of the isolates 269 (40.6%) were collected from the Neurology Clinic (Table 1). Most of the patients from whom the urine samples were collected had an urinary catheter (592 [89.4%]), whereas 112 (16.9%) patients had at least two different causative agents of UTI isolated (the data are not shown).

When the total of 662 patients was divided into three age groups, majority of the patients (426 [64.4%]) were in the group older than 65

цијената старости од 35 до 64 године је било 209 (31,6%) док је најмлађа група пацијената старости од 19 до 34 године обухватала 27 (4,1%) особа (Табела 2).

Од свих изолованих узročника *Klebsiella spp.* је била најзаступљенија (219 изолата, тј. 33,1%). Остали узročници су имали мању учесталост: *Proteus mirabilis* (107 изолата, тј. 16,2%), *Enterobacter* (86 изолата, тј. 13%), *Escherichia coli* (82 изолата, тј. 12,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (70 изолата, тј. 10,6%), *Enterococcus spp* (39 изолата, тј. 5,9%) и *Proteus vulgaris* (38 изолата, тј. 5,7%). Резултати заступљености *Klebsiella spp* по старосним групама су показали да је *Klebsiella spp* најчешће била присутна у групи пацијената старијих од 65 година (142 изолата), тј. 64,8% од укупног броја изоловане *Klebsiella spp.* у свим испитиваним групама. Дистрибуција изолованих патогена у осталим старосним групама је била слична (Табела 2).

Није било значајне разлике у броју узорака пацијената мушког пола и броју узорака пацијената женског пола (327 тј. 49,4% и 335 тј. 50,6%). Разлика у дистрибуцији међу половима је била најочљивија код узорака код којих је потврђен *Pseudomonas aeruginosa* (број изолата код особа мушког пола 43 тј. 61,4%, број изолата код особа женског пола 27 тј. 38,6%) или *Escherichia coli* (30 тј. 36,6% и 52 тј. 63,4%) (Табела 2). У оквиру старосних група пацијената, међу особама мушког пола, најчешћи изазивачи, изузимајући *Klebsiella-u spp.*, нису били идентични: *Proteus mirabilis* 3 изолата (27,3%) у групи пацијената старости од 19 до 34 године, *Pseudomonas aeruginosa* 19 изолата (16,8%) у групи пацијената старости од 35 до 64 године и *Enterobacter* 34 изолата (16,7%) у групи пацијената старости преко 65 година. Код особа женског пола у прве две старосне групе (19-34 и 35-64 године старости) најчешћи изазивач ИУТ после *Klebsiella spp.* је био *Proteus mirabilis*; 3 изолата (18,8%) и 20 изолата (20,8%), док је у групи пацијената старости преко 65 година то била *Escherichia coli*; 38 (17,1%).

Резултати испитивања осетљивости узročника ИУТ су приказани у Табели 3. Сви испитивани Грам-негативни узročници су показали висок степен резистенције (92,3% - 100%) на пеницилине (ампицилин, амоксицилин, амоксицилин + клавуланска киселина) као и на цефалоспорине треће генерације (цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим)

years. Number of the patients between 35 and 64 years of age was 209 (31.6%), while the youngest group, between 19 and 34 years of age, there were 27 (4.1%) patients (Table 2).

Klebsiella spp. was the most commonly isolated pathogen (219 [33.1%]). Other microbes were less frequent: *Proteus mirabilis* (107 [16.2%]), *Enterobacter* (86 [13%]), *Escherichia coli* (82 [12.4%]), *Pseudomonas aeruginosa* (70 [10.6%]), *Enterococcus spp* (39 [5, 9%]) and *Proteus vulgaris* (38 [5.7%]). The distribution of *Klebsiella spp.* isolates according to the age groups showed that *Klebsiella spp* was commonly present in the group of patients older than 65 years: 142 patients, which is 64.8% of the total number of isolated *Klebsiella spp.* in all study groups. Distribution of the other isolated pathogens across the remaining age groups was similar (Table 2).

The difference in the number of samples between male and female patients was not significant (327 [49.4%] and 335 [50.6%]). The most pronounced difference in distribution between genders was among the samples with confirmed *Pseudomonas aeruginosa* (number of isolates in males 43 [61.4%], number of isolates in females 27 [38.6%]) and *Escherichia coli* (30 [36.6%] and 52 [63.4%]) (Table 2). Within the age groups of patients, among male patients, the most frequent causative agents were differently distributed, with the exception of *Klebsiella spp*: *Proteus mirabilis* 3 cases (27.3%) in the group of patients from 19 to 34 years, *Pseudomonas aeruginosa* 19 cases (16, 8%) in the group of patients from 35 to 64 years and *Enterobacter* 34 cases (16.7%) in the group of patients over 65 years. Among females within the first two age groups (19-34 and 35-64 years), the second most common cause of UTI after *Klebsiella spp.* was *Proteus mirabilis* with 3 cases [18.8%] and 20 cases (20.8%) respectively, while in the group of patients over 65 years the most frequent agent was *Escherichia coli* 38 (17.1%).

The results of the antibiotic susceptibility testing of UTI pathogens are shown in the Table 3. All tested Gram-negative bacteria demonstrated high resistance level (92.3% - 100%) to penicillins (ampicillin, amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid) as well as to third-generation of cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone and ceftazidime) (88.3% - 98.4%), while Gram-positive

(88,3% - 98,4%), док је Грам позитивни *Enterococcus spp* највећи степен резистенције показао на аминогликозиде (гентамицин и амикацин) (96,8% - 100%) и флуорохинолон ципрофлоксацин (100%). Резистенција Грам-негативних узročника на карбапенеме (имипенем и меропенем) је била на нижем нивоу (5,4%-44,9%) као и на пиперацилин/тазобактам (6,9% - 35,5%), док је најмањи степен резистенције забележен код сојева *Proteus vulgaris* на имипенем (5,4%) и пиперацилин/тазобактам (6,9%).

Најмањи степен резистенције Грам-позитивног *Enterococcus spp* (3,0% - 3,3%) је утврђен на гликопептидне антибиотике (ванкомицин и теикопланин). *Klebsiella spp* као најчешћи узročник ИУТ је имала најмањи степен резистенције на меропенем (14,3%). Од Грам-негативних испитиваних сојева најочљивија разлика у погледу резистенције код особа различитог пола је уочена код следећих патогена: *Pseudomonas aeruginosa* и његове резистенције на пиперацилин/тазобактам (77,8% код особа мушког пола и 22,2 % код особа женског пола), имипенем (71% и 29%) и на меропенем (69% и 31%), *Klebsiella spp* на имипенем (43,8% и 56,2%), меропенем (44,8% и 55,2%) и пиперацилин/тазобактам (55,3% и 44,7%) и *Proteus mirabilis* на пиперацилин/тазобактам (28,6% и 71,4%) (Табела 3).

Enterococcus spp had the highest level of resistance to aminoglycosides (gentamicin and amikacin) (96.8% - 100%) and fluoroquinolone ciprofloxacin (100%). Resistance of Gram-negative pathogens was lower to carbapenems (imipenem and meropenem) (5.4% - 44.9%) and piperacillin / tazobactam (6.9% - 35.5%), while the lowest level of resistance was detected in strains of *Proteus vulgaris* to imipenem (5.4%) and piperacillin / tazobactam (6.9%).

Gram positive *Enterococcus spp* showed the lowest level of resistance (3.0% - 3.3%) to glycopeptide antibiotics (vancomycin and teicoplanin). As the most common cause of UTI, *Klebsiella spp* had the lowest level of resistance to meropenem (14.3%). In regard to the Gram negative strains tested, the highest difference in terms of resistance among opposite genders was as following: *Pseudomonas aeruginosa* resistance to piperacillin / tazobactam (77.8% in males and 22.2% in females), imipenem (71% and 29%) and meropenem (69% and 31%), *Klebsiella spp* resistance to imipenem (43.8% and 56.2%), meropenem (44.8% and 55.2%) and piperacillin / tazobactam (55.3% and 44.7%), and *Proteus mirabilis* resistance to piperacillin / tazobactam (28.6% and 71.4%) (Table 3).

Табела 1. Дистрибуција узорак урина у Клиничком центру Крагујевац

Клинике/центри	n* (%)
Хирушка клиника	70(10,6)
Клиника за ортопедију	117(17,7)
Јединица интензивне неге	40(6)
Клиника за неурологију	269(40,6)
Клиника за интерну медицину	130(19,6)
Клиника за урологију	33(5)
Центар за онкологију	3(0,5)
Укупно	662(100)

*n – број узорак урина

Table 1. Distribution of urine samples at the Clinical Centre in Kragujevac

Clinics / centers	N* (%)
Surgical Clinic	70(10.6)
Orthopedic Clinic	117(17.7)
Intensive Care Unit	40(6)
Neurology Clinic	269(40.6)
Clinic for Internal Medicine	130(19.6)
Urology Clinic	33(5)
Center for Oncology	3(0.5)
Total	662(100)

*N – number of urine samples

Табела 2. Дистрибуција изазивача инфекција уринарног тракта у Клиничком центру Крагујевац по старосним групама пацијената и по полу.

Старосне групе пацијената Узročници	група I (19-34)			група II (35-64)			група III (> 65)			укупно пацијената		
	М ¹	Ж ¹	Укупно ²	М ¹	Ж ¹	Укупно ²	М ¹	Ж ¹	Укупно ²	М ¹	Ж ¹	Укупно ⁴
Klebsiella spp	4(36,4)	4(25)	8(3,7)	37(32,7)	32(33,3)	69(31,5)	71(34,8)	71(32)	142(64,8)	112(51,1)	107(48,9)	219(33,1)
Enterobacter	1(9,1)	1(6,3)	2(2,3)	14(12,4)	10(10,4)	24(27,9)	34(16,7)	26(11,7)	60(69,8)	49(57)	37(43)	86(13)
Proteus mirabilis	3(27,3)	3(18,8)	6(5,6)	17(15)	20(20,8)	37(34,6)	30(14,7)	34(15,3)	64(59,8)	50(46,7)	57(53,3)	107(16,2)
Pseudomonas aeruginosa	1(9,1)	2(12,5)	3(4,3)	19(16,8)	8(8,3)	27(38,6)	23(11,3)	17(7,7)	40(57,1)	43(61,4)	27(38,6)	70(10,6)
Escherichia coli	2(18,2)	3(18,8)	5(6,1)	11(9,7)	10(10,4)	21(25,6)	18(8,8)	38(17,1)	56(68,3)	30(36,6)	52(63,4)	82(12,4)
Proteus vulgaris	0	0	0	5(4,4)	5(5,2)	10(26,3)	11(5,4)	17(7,7)	28(73,7)	16(42,1)	22(57,9)	38(5,7)
Enterococcus spp	0	2(12,5)	2(5,1)	7(6,2)	9(9,4)	16(41)	9(4,4)	12(5,4)	21(53,8)	16(41)	23(59)	39(5,9)
остали	0	1(6,3)	1(4,8)	3(2,7)	2(2,1)	5(23,8)	8(3,9)	7(3,2)	15(71,4)	11(52,4)	10(47,6)	21(3,2)
укупно	11(40,7) ³	16(59,3) ³	27(4,1) ⁴	113(54,1)	96(45,9)	209(31,6) ⁴	204(47,9)	222(52,1)	426(64,4) ⁴	327(49,4)	335(50,6)	662(100)

1. проценат је израчунаг у односу на укупан број пацијената истог пола у оквиру одређене старосне групе
2. проценат је израчунаг у односу на укупан број узорока одређеног узročника
3. проценат је израчунаг у односу на укупан број пацијената у оквиру одређене старосне групе
4. проценат је израчунаг у односу на укупан број изолата

Table 2. Distribution of urinary tract infections pathogens in Clinical Center Kragujevac by age groups and gender

Age groups microbes	Group I (19-34)			Group II (35-64)			Group III (> 65)			All patients		
	M ¹	F ¹	Total ²	M ¹	F ¹	Total ²	M ¹	F ¹	Total ²	M ¹	F ¹	Total ⁴
Klebsiella spp	4(36,4)	4(25)	8(3,7)	37(32,7)	32(33,3)	69(31,5)	71(34,8)	71(32)	142(64,8)	112(51,1)	107(48,9)	219(33,1)
Enterobacter	1(9,1)	1(6,3)	2(2,3)	14(12,4)	10(10,4)	24(27,9)	34(16,7)	26(11,7)	60(69,8)	49(57)	37(43)	86(13)
Proteus mirabilis	3(27,3)	3(18,8)	6(5,6)	17(15)	20(20,8)	37(34,6)	30(14,7)	34(15,3)	64(59,8)	50(46,7)	57(53,3)	107(16,2)
Pseudomonas aeruginosa	1(9,1)	2(12,5)	3(4,3)	19(16,8)	8(8,3)	27(38,6)	23(11,3)	17(7,7)	40(57,1)	43(61,4)	27(38,6)	70(10,6)
Escherichia coli	2(18,2)	3(18,8)	5(6,1)	11(9,7)	10(10,4)	21(25,6)	18(8,8)	38(17,1)	56(68,3)	30(36,6)	52(63,4)	82(12,4)
Proteus vulgaris	0	0	0	5(4,4)	5(5,2)	10(26,3)	11(5,4)	17(7,7)	28(73,7)	16(42,1)	22(57,9)	38(5,7)
Enterococcus spp	0	2(12,5)	2(5,1)	7(6,2)	9(9,4)	16(41)	9(4,4)	12(5,4)	21(53,8)	16(41)	23(59)	39(5,9)
Other	0	1(6,3)	1(4,8)	3(2,7)	2(2,1)	5(23,8)	8(3,9)	7(3,2)	15(71,4)	11(52,4)	10(47,6)	21(3,2)
Total	11(40,7) ³	16(59,3) ³	27(4,1) ⁴	113(54,1)	96(45,9)	209(31,6) ⁴	204(47,9)	222(52,1)	426(64,4) ⁴	327(49,4)	335(50,6)	662(100)

1. percentage was calculated in relation to the total number of patients within a certain age group and of the same gender
2. percentage was calculated in relation to the total number of samples of a particular agent
3. percentage was calculated in relation to the total number of patients within a certain age group
4. percentage was calculated in relation to the total number of isolates

Табела 3. Стопа резистенције изолованих узročника инфекција уринарног тракта и дистрибуција по половима

антибиотик	Klebsiella spp			Enterobacter			Proteus mirabilis			Pseudomonas aeruginosa						
	n ¹	p ²	M	F	n ¹	p ²	M	F	n ¹	p ²	M	F				
ампицилин	68(3,3)	67(98,5)	23(50,7)	33(49,3)	29(3,6)	29(100)	22(75,9)	7(24,1)	43(4,1)	43(100)	18(41,9)	25(58,1)	9(1,3)	9(100)	5(55,6)	4(44,4)
амоксацилин	23(1,1)	23(100)	15(65,2)	8(34,8)	6(0,7)	6(100)	5(83,3)	1(16,7)	17(1,6)	17(100)	5(29,4)	12(70,6)	5(0,7)	5(100)	3(60)	2(40)
Амо+клав	154(7,4)	145(94,2)	76(52,4)	69(47,6)	71(8,7)	67(94,4)	40(59,7)	27(40,3)	69(7,5)	73(92,4)	36(49,3)	37(50,7)	27(96,4)	17(63)	10(37)	9(29)
имипенем	210(10,1)	32(15,2)	14(43,8)	18(56,3)	79(9,7)	13(16,5)	6(46,2)	7(53,8)	102(9,7)	16(15,4)	9(56,3)	7(43,8)	69(10,3)	31(44,9)	22(71)	9(29)
меропенем	203(9,7)	29(14,3)	13(44,8)	16(55,2)	77(9,4)	13(16,9)	6(46,2)	7(53,8)	101(9,6)	15(14,9)	8(53,3)	7(46,7)	68(10,2)	29(42,6)	20(69)	9(31)
цефотаксим	159(7,6)	155(97,5)	80(51,6)	75(48,4)	61(7,5)	60(98,4)	37(61,7)	23(38,3)	76(7,2)	73(96,1)	36(49,3)	37(50,7)	49(7,3)	47(95,9)	27(57,4)	20(42,6)
цефтриаксон	166(8)	162(97,6)	85(52,5)	77(47,5)	72(8,8)	69(95,8)	40(58)	29(42)	87(8,2)	82(94,3)	39(47,6)	43(52,4)	60(9)	58(96,7)	34(58,6)	24(41,4)
цефтриазид	149(7,1)	146(98)	77(52,7)	69(47,3)	61(7,5)	58(95,1)	34(58,6)	24(41,4)	68(6,4)	64(94,1)	29(45,3)	35(54,7)	65(9,7)	58(89,2)	32(55,2)	26(44,8)
цефепим	186(8,9)	175(94,1)	93(53,1)	82(46,9)	70(8,6)	62(88,6)	38(61,3)	24(38,7)	87(8,2)	82(59,8)	26(50)	26(50)	65(9,7)	51(78,5)	30(55,8)	21(41,2)
гентамицин	167(8)	156(93,4)	83(53,2)	73(46,8)	57(7)	54(94,7)	29(53,7)	25(46,3)	91(8,6)	83(91,2)	38(45,8)	45(54,2)	61(9,1)	59(96,7)	36(61)	23(39)
амикацин	202(9,7)	137(67,8)	69(50,4)	68(49,6)	71(8,7)	46(64,8)	26(56,5)	20(43,5)	98(9,3)	83(84,7)	42(50,6)	41(49,4)	65(9,7)	59(90,8)	35(59,3)	24(40,7)
шипрофл.*	189(9,1)	174(92,1)	92(52,9)	82(47,1)	72(8,8)	66(91,7)	39(59,1)	27(40,9)	95(9)	82(86,3)	40(48,8)	42(51,2)	61(9,1)	56(91,8)	33(58,9)	23(41,1)
ванкомицин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
теикопланин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
СХТ**	78(3,7)	76(97,4)	34(44,7)	42(55,3)	27(3,3)	26(96,3)	17(65,4)	9(34,6)	43(4,1)	41(95,3)	19(46,3)	22(53,7)	-	-	-	-
пил/таз***	134(6,4)	47(35,1)	26(55,3)	21(44,7)	62(7,6)	22(35,5)	13(59,1)	9(40,9)	68(6,4)	14(20,6)	4(28,6)	10(71,4)	62(9,3)	9(14,5)	7(77,8)	2(22,2)
укупно	2088(34,6) ³	1524(73)	791(51,9)	733(48,1)	815(13,5) ³	591(72,5)	352(59,6)	239(40,4)	1055(17,5) ³	738(70)	349(47,3)	389(52,7)	667(11) ³	498(74,7)	301(60,4)	197(39,6)

антибиотик	Escherichia coli			Proteus vulgaris			Enterococcus spp			укупно						
	n ¹	p ²	M	F	n ¹	p ²	M	F	n ¹	p ²	M	F				
ампицилин	28(3,6)	27(96,4)	9(33,3)	18(66,7)	10(2,8)	10(100)	3(30)	7(70)	23(12,1)	24(70,6)	10(41,7)	14(58,3)	22(13,7)	209(94,6)	101(48,3)	108(51,7)
амоксацилин	13(1,7)	12(92,3)	3(25)	9(75)	-	-	-	-	15(5,3)	12(80)	4(33,3)	8(66,7)	79(1,3)	75(94,9)	35(46,7)	40(53,3)
Амо+клав	64(8,2)	60(93,8)	20(33,3)	40(66,7)	26(7,4)	24(92,3)	8(33,3)	16(66,7)	23(8,2)	14(60,9)	10(71,4)	4(28,6)	445(7,4)	410(92,1)	207(50,5)	203(49,5)
имипенем	71(9,1)	5(7)	2(40)	3(60)	37(10,5)	2(5,4)	1(50)	1(50)	29(10,3)	19(65,5)	10(52,6)	9(47,4)	597(9,9)	118(19,8)	64(54,2)	54(45,8)
меропенем	70(9)	4(5,7)	2(50)	2(50)	35(10)	2(5,7)	1(50)	1(50)	28(10)	18(64,3)	9(50)	9(50)	582(9,6)	110(18,9)	59(53,6)	51(46,4)
цефотаксим	61(7,8)	55(90,2)	22(40)	33(60)	26(7,4)	24(92,3)	10(41,7)	14(58,3)	-	-	-	-	432(7,2)	414(95,8)	212(51,2)	202(48,8)
цефтриаксон	69(8,8)	60(87)	23(38,3)	37(61,7)	30(8,5)	27(90)	12(44,4)	15(55,6)	-	-	-	-	484(8)	458(94,6)	233(50,9)	225(49,1)
цефтриазид	60(7,7)	53(88,3)	22(41,5)	31(58,5)	24(6,8)	23(95,8)	9(39,1)	14(60,9)	-	-	-	-	427(7,1)	402(94,1)	203(50,5)	199(49,5)
цефепим	58(7,4)	39(67,2)	19(48,7)	20(51,3)	30(8,5)	10(33,3)	3(30)	7(70)	-	-	-	-	496(8,2)	389(78,4)	209(53,7)	180(46,3)
гентамицин	61(7,8)	49(80,3)	20(40,8)	29(59,2)	29(8,3)	27(93,1)	11(40,7)	16(59,3)	31(11)	30(96,8)	10(33,3)	20(66,7)	497(8,2)	458(92,2)	227(49,6)	231(50,4)
амикацин	71(9,2)	38(52,8)	14(36,8)	24(63,2)	33(9,4)	29(87,9)	12(41,4)	17(58,6)	29(10,3)	29(100)	10(34,5)	19(65,5)	570(9,4)	421(73,9)	208(49,4)	213(50,6)
шипрофл.*	69(8,8)	56(81,2)	21(37,5)	35(62,5)	30(8,5)	28(93,3)	13(46,4)	15(53,6)	29(10,3)	29(100)	12(41,4)	17(58,6)	545(9)	491(90,1)	250(50,9)	241(49,1)
ванкомицин	-	-	-	-	-	-	-	-	33(11,7)	1(3)	0	1(100)	33(0,5)	1(3)	0	1(100)
теикопланин	-	-	-	-	-	-	-	-	30(10,7)	1(3,3)	0	1(100)	30(0,5)	1(3,3)	0	1(100)
СХТ**	32(4,1)	28(87,5)	10(35,7)	18(64,3)	12(3,4)	12(100)	1(8,3)	11(91,7)	-	-	-	-	192(3,2)	183(95,3)	81(44,3)	102(55,7)
пил/таз***	53(6,8)	12(22,6)	6(50)	6(50)	29(8,3)	2(6,9)	2(100)	-	-	-	-	-	408(6,8)	106(26)	58(54,7)	48(45,3)
укупно	781(12,9) ³	498(63,8)	193(38,8)	305(61,2)	351(5,8) ³	220(62,7)	86(39,1)	-	281(4,7) ³	177(63)	75(42,4)	102(57)	6038(100)	4246(70,3)	2147(50,6)	2099(49,4)

* ципрофлоксацин, **триметоприм/сулфаметоксазол, *** пиперацилин/тазобактам

p – број испитиваних изолата узročника на одређен антибиотик; P – број резистентних узорака одређеног узročника; - није испитивано

1. проценат је израчунат у односу на укупан број узорака одређеног узročника

2. проценат је израчунат у односу на укупан број испитиваних изолата одређеног узročника на одређен антибиотик

3. проценат је израчунат у односу на укупан број изолата

Table 3. The resistance rate of pathogens isolated from urinary tract and its distribution by gender

Antibiotic	Klebsiella spp				Enterobacter				Proteus mirabilis				Pseudomonas aeruginosa			
	N ¹	R ²	M	F	N ¹	R ²	M	F	N ¹	R ²	M	F	N ¹	R ²	M	F
Ampicillin	68(3,3)	67(98,5)	23(50,7)	33(49,3)	29(3,6)	29(100)	22(75,9)	7(24,1)	43(4,1)	43(100)	18(41,9)	25(58,1)	9(1,3)	9(100)	5(55,6)	4(44,4)
Amoxicillin	23(1,1)	23(100)	15(65,2)	8(34,8)	6(0,7)	6(100)	5(83,3)	1(16,7)	17(1,6)	17(100)	5(29,4)	12(70,6)	5(0,7)	5(100)	3(60)	2(40)
Amo + klav	154(7,4)	145(94,2)	76(52,4)	69(47,6)	71(8,7)	67(94,4)	40(59,7)	27(40,3)	79(7,5)	73(92,4)	36(49,3)	37(50,6)	28(4,2)	27(96,4)	17(63)	10(37)
Imipenem	210(10,1)	32(15,2)	14(43,8)	18(56,3)	79(9,7)	13(16,5)	6(46,2)	7(53,8)	102(9,7)	16(15,7)	9(56,3)	7(43,8)	69(10,3)	31(44,9)	22(71)	9(29)
Meropenem	203(9,7)	29(14,3)	13(44,8)	16(55,2)	77(9,4)	13(16,9)	6(46,2)	7(53,8)	101(9,6)	15(14,9)	8(53,3)	7(46,7)	68(10,2)	29(42,6)	20(69)	9(31)
Cefotaxime	159(7,6)	155(97,5)	80(51,6)	75(48,4)	61(7,5)	60(98,4)	37(16,7)	23(38,3)	76(7,2)	73(96,1)	36(49,3)	37(50,7)	49(7,3)	47(95,9)	27(57,4)	20(42,6)
Ceftriaxone	166(8)	162(97,6)	85(52,5)	77(47,5)	72(8,5)	69(95,8)	40(58)	29(42)	87(8,2)	82(94,3)	39(47,6)	43(52,4)	60(9)	58(96,7)	34(58,6)	24(41,4)
Ceftazidime	149(7,1)	146(98)	77(52,7)	69(47,3)	61(7,5)	58(95,1)	34(58,6)	24(41,4)	68(6,4)	64(94,1)	29(45,3)	35(54,7)	65(9,7)	58(89,2)	32(55,2)	26(44,8)
Cefepime	186(8,9)	175(94,1)	93(53,1)	82(46,9)	70(8,6)	62(88,6)	38(61,3)	24(38,7)	87(8,2)	52(59,8)	26(50)	26(50)	65(9,7)	51(78,5)	30(58,8)	21(41,2)
Gentamicin	167(8)	156(93,4)	83(53,2)	73(46,8)	57(7)	54(94,7)	29(53,7)	25(46,3)	91(8,6)	83(91,2)	38(45,8)	45(54,2)	61(9,1)	59(96,7)	36(61)	23(39)
Amikacin	202(9,7)	137(67,8)	69(50,4)	68(49,6)	71(8,7)	46(64,8)	26(56,5)	20(43,5)	98(9,3)	83(84,7)	42(50,6)	41(49,4)	65(9,7)	59(90,8)	35(59,3)	24(40,7)
Ciprofl.*	189(9,1)	174(92,1)	92(52,9)	82(47,1)	72(8,8)	66(91,7)	39(59,1)	27(40,9)	95(9)	82(86,3)	40(48,8)	42(51,2)	61(9,1)	56(91,8)	33(58,9)	23(41,1)
Vankomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teicoplanin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SXT **	78(3,7)	76(97,4)	34(44,7)	42(55,3)	27(3,3)	26(96,3)	17(65,4)	9(34,6)	43(4,1)	41(95,3)	19(46,3)	22(53,7)	-	-	-	-
Pip / taz ***	134(6,4)	47(35,1)	26(55,3)	21(44,7)	62(7,6)	22(35,5)	13(59,1)	9(40,9)	68(6,4)	14(20,6)	4(28,6)	10(71,4)	62(9,3)	9(14,5)	7(77,8)	2(22,2)
Total	2088(34,6) ³	1524(73)	791(51,9)	733(48,1)	815(13,5) ³	591(72,5)	352(59,6)	239(40,4)	1055(17,5) ³	738(70)	349(47,3)	389(52,7)	667(11) ³	498(74,7)	301(60,4)	197(39,6)

Antibiotic	Escherichia coli				Proteus vulgaris				Enterococcus spp				Total			
	N ¹	R ²	M	F	N ¹	R ²	M	F	N ¹	R ²	M	F	N ¹	R ²	M	F
Ampicillin	28(3,6)	27(96,4)	9(33,3)	18(66,7)	10(2,8)	10(100)	3(30)	7(70)	23(12,1)	24(70,6)	10(41,7)	14(58,3)	22(13,7)	209(94,6)	101(48,3)	108(51,7)
Amoxicillin	13(1,7)	12(92,3)	3(25)	9(75)	-	-	-	-	15(5,3)	12(80)	4(33,3)	8(66,7)	79(1,3)	75(94,9)	35(46,7)	40(53,3)
Amo + klav	64(8,2)	60(93,8)	20(33,3)	40(66,7)	26(7,4)	24(92,3)	8(33,3)	16(66,7)	23(8,2)	14(60,9)	10(71,4)	4(28,6)	445(7,4)	410(92,1)	207(50,5)	203(49,5)
Imipenem	71(9,1)	5(7)	2(40)	3(60)	37(10,5)	2(5,4)	1(50)	1(50)	29(10,3)	19(65,5)	10(52,6)	9(47,4)	597(9,9)	118(19,8)	64(54,2)	54(45,8)
Meropenem	70(9)	4(5,7)	2(50)	2(50)	35(10)	2(5,7)	1(50)	1(50)	28(10)	18(64,3)	9(50)	9(50)	582(9,6)	110(18,9)	59(53,6)	51(46,4)
Cefotaxime	61(7,8)	55(90,2)	22(40)	33(60)	26(7,4)	24(92,3)	10(41,7)	14(58,3)	-	-	-	-	432(7,2)	414(95,8)	212(51,2)	202(48,8)
Ceftriaxone	69(8,8)	60(87)	23(38,3)	37(61,7)	30(8,5)	27(90)	12(44,4)	15(55,6)	-	-	-	-	484(8)	458(94,6)	233(50,9)	225(49,1)
Ceftazidime	60(7,7)	53(88,3)	22(41,5)	31(58,5)	24(6,8)	23(95,8)	9(39,1)	14(60,9)	-	-	-	-	427(7,1)	402(94,1)	203(50,5)	199(49,5)
Cefepime	58(7,4)	39(67,2)	19(48,7)	20(51,3)	30(8,5)	10(33,3)	3(30)	7(70)	-	-	-	-	496(8,2)	389(78,4)	209(53,7)	180(46,3)
Gentamicin	61(7,8)	49(80,3)	20(40,8)	29(59,2)	29(8,3)	27(93,1)	11(40,7)	16(59,3)	31(11)	30(96,8)	10(33,3)	20(66,7)	497(8,2)	458(92,2)	227(49,6)	231(50,4)
Amikacin	71(9,2)	38(52,8)	14(36,8)	24(63,2)	33(9,4)	29(87,9)	12(41,4)	17(58,6)	29(10,3)	29(100)	10(34,5)	19(65,5)	570(9,4)	421(73,9)	208(49,4)	213(50,6)
Ciprofl.*	69(8,8)	56(81,2)	21(37,5)	35(62,5)	30(8,5)	28(93,3)	13(46,4)	15(53,6)	29(10,3)	29(100)	12(41,4)	17(58,6)	545(9)	491(90,1)	250(50,9)	241(49,1)
Vankomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	33(11,7)	1(3)	0	1(100)	33(0,5)	1(3)	0	1(100)
Teicoplanin	-	-	-	-	-	-	-	-	30(10,7)	1(3,3)	0	1(100)	30(0,5)	1(3,3)	0	1(100)
SXT **	32(4,1)	28(87,5)	10(35,7)	18(64,3)	12(3,4)	12(100)	1(8,3)	11(91,7)	-	-	-	-	192(3,2)	183(95,3)	81(44,3)	102(55,7)
Pip / taz ***	53(6,8)	12(22,6)	6(50)	6(50)	29(8,3)	2(6,9)	2(100)	-	-	-	-	-	408(6,8)	106(26)	58(54,7)	48(45,3)
Total	781(12,9) ³	498(63,8)	193(38,8)	305(61,2)	351(5,8) ³	220(62,7)	86(39,1)	-	281(4,7) ³	177(63)	75(42,4)	102(57)	6038(100)	4246(70,3)	2147(50,6)	2099(49,4)

* ciprofloxacin ** trimethoprim / sulfamethoxazole, *** piperacillin / tazobactam

N - number of tested isolates of pathogens to a certain antibiotic, R - number of samples of a drug-resistant pathogen; - not tested

1. percentage was calculated in relation to the total number of samples of a particular agent

2. percentage was calculated in relation to the total number of tested isolates of a particular causative agent to a particular antibiotic

3. percentage was calculated in relation to the total number of isolates

Табела 4. Употреба антибиотика у Клиничком центру Крагујевац у периоду од 2007 до 2011 године (ДДД/100БД¹)

антибиотик / године	2007	2008	2009	2010	2011
ципрофлоксацин	4,15	5,14	5,68	5,48	5,53
цефотаксим	0,94	1,37	1,22	0,78	0,27
цефтазидим	0,90	1,39	1,46	2,08	1,88
цефтриаксон	4,91	4,87	5,23	4,62	6,46
гентамицин	3,02	2,40	2,09	1,84	2,05
амикацин	5,45	5,47	5,63	6,05	5,26
ванкомицин	0,40	0,64	0,62	0,80	0,98
ампицилин	1,04	0,87	0,84	0,67	0,47
амоксицилин	2,58	2,57	2,58	2,29	2,19
амоксицилин + клавуланска киселина	3,48	3,63	4,90	5,49	4,48

1 – дефинисане дневне дозе на 100 болесничких дана

Table 4. Utilization of antibiotics in the Clinical Center Kragujevac from 2007 to 2011 (DDD/100BD).

Antibiotic / year	2007	2008	2009	2010	2011
Ciprofloxacin	4.15	5.14	5.68	5.48	5.53
Cefotaxime	0.94	1.37	1.22	0.78	0.27
Ceftazidime	0.90	1.39	1.46	2.08	1.88
Ceftriaxone	4.91	4.87	5.23	4.62	6.46
Gentamicin	3.02	2.40	2.09	1.84	2.05
Amikacin	5.45	5.47	5.63	6.05	5.26
Vancomycin	0.40	0.64	0.62	0.80	0.98
Ampicillin	1.04	0.87	0.84	0.67	0.47
Amoxicillin	2.58	2.57	2.58	2.29	2.19
Amoxicillin + clavulanic acid	3.48	3.63	4.90	5.49	4.48

ДИСКУСИЈА

Примарни циљ ове студије био је да утврдимо учесталост и осетљивост узročника ИУТ код хоспитализованих пацијената у периоду од три године (2009-2011). Како су, у односу на податке из литературе⁶, уочене разлике у врсти узročника, стопи резистенције и употреби антибиотика, други циљ нашег испитивања био је да увидимо да ли ови подаци могу помоћи у процесима адаптације локалних протокола лечења и емпиријског одређивања терапије ИУТ. Велики број аутора је показао да је најчешћи узročник ИУТ *Escherichia coli*, било да се ради о пацијентима који су хоспитализовани, било да се ради о пацијентима који се лече на нивоу примарне здравствене заштите^{4,8,10,11}. Према нашим подацима, овај узročник је тек на четвртном месту по учесталости са укупно 82 изолата (12,4%). Најчешћи узročник ИУТ у нашем испитивању је *Klebsiella spp.* са укупно 219 изолата што чини 33,1% свих изолованих патогена, и разликује се од података из литературе¹². Ипак, висока учесталост овог уропатогена у нашој популацији вероватно је по-

DISCUSSION

The primary objective of this study was to determine prevalence and susceptibility of UTI pathogens in hospitalized patients over the period of three years (2009-2011). We also intended to compare our results with published literature on this topic⁶, in order to establish whether these data can help in the processes of local treatment protocols development and choice of empirical antibiotic therapy of the UTI.

Many authors showed that the most common cause of UTI is *Escherichia coli*, in both hospitalized and in the patients treated at the primary health care^{4,8,10,11}. According to our data, it is only the fourth most frequent agent of UTI with a total of 82 isolates (12.4%). The most common cause of UTI in our study was *Klebsiella spp.* with a total of 219 isolates accounting for 33.1% of all isolated pathogens, which was not observed in other studies¹². However, a high frequency of this pathogen in our study population likely re-

следица утицаја више фактора: тежине болести пацијената, претходне употребе антибиотика – флуорохинолона, цефалоспорина, гликопептида, аминогликозида^{15,16}, хируршких интервенција, хоспитализације у јединицама интензивне неге¹⁶ као и саме особине *Klebsiella spp* да се преноси путем руку медицинског особља и у мањем броју случајева преко контаминираних медицинске опреме и течности. Висока учесталост *Klebsiella spp.* у испитиваним узорцима могла би се објаснити подацима приказаним у Табели 4, који указују на повећану употребу појединих антибиотика у периоду од 2007. до 2011. године у Клиничком центру Крагујевац.

Слично другим испитивањима¹³, популација старости преко 65 година је највише била подложна ИУТ (38,6% vs 64,4%) и у оквиру наше студије. Даље, сојеви *Escherichia coli* су били више заступљени код особа женског пола у популацији пацијената старијих од 65 година, као и код особа женског пола у целокупној посматраној популацији, што је такође у складу са неким од претходних студија^{7,13}. У литератури је показана већа заступљеност *Pseudomonas aeruginosa* код мушкараца у популацији старости преко 65 година као и код мушкараца у целокупној посматраној популацији^{7,13}, што је потврђено и у нашем испитивању (Табела 2). Већа учесталост *Pseudomonas aeruginosa* код мушкараца који имају ИУТ се може објаснити подацима из до сада публикованих студија. Наиме показано је да се *Pseudomonas aeruginosa* чешће јавља код особа мушког пола, код особа које су претходно користиле антибиотску терапију, код особа које су претходно имале неку од интервенција на уринарном тракту као и код особа који имају поремећај функционисања мокраћне бешике тзв. неурогену бешику^{13,14}. Подаци из наше студије показују да је од укупно 70 пацијената (43 особе мушког пола и 27 особа женског пола) са ИУТ код којих је изолован *Pseudomonas aeruginosa*, њих 50 (71,4%) користило антибиотике месец дана пре хоспитализације, и да је код 65 пацијената (92,6%) био пласиран уринарни катетер (подаци нису приказани).

Просечна резистенција свих испитиваних сојева у нашем испитивању је била на високом нивоу (70,3%) посебно када су у питању пеницилински антибиотици и цефалоспорини треће генерације. Резистенција *Klebsiella spp* на поменуте антибиотике у нашем истраживању се кретала од 94,1% до 100%. Претходни подаци показују нешто нижи степен

флект the impact of several factors: severity of disease, previous use of antibiotics – fluoroquinolones, cephalosporins, glycopeptides, aminoglycosides^{15,16}, surgical intervention, hospitalization in intensive care unit¹⁶ as well as the properties of *Klebsiella spp* itself: transfer by the hands of medical staff and, in minor extent, through contaminated medical equipment and fluids. High incidence of *Klebsiella spp.* in the tested samples could be explained by the data presented in Table 4, indicating increased utilization of certain antibiotics during the period 2007 - 2011 in the Clinical Center Kragujevac.

In accordance to results of other studies¹³, the population aged over 65 years was the most susceptible to UTI (38.6% vs. 64.4%) in our study. Furthermore, strains of *Escherichia coli* were more present in females older than 65 years and in females of all ages, which is also consistent with some previous reports^{7,13}. It was shown that *Pseudomonas aeruginosa* is more common in males over 65 years and in males of all ages^{7,13}, which was also confirmed in our study (Table 2). Higher incidence of *Pseudomonas aeruginosa* in men with UTI can be explained by the data from literature. Actually it was shown that *Pseudomonas aeruginosa* occurs more frequently in males, in patients who have previously used antibiotics, in patients who previously had one of the interventions in the urinary tract as well as in the patients with functional disorder of the urinary bladder called neurogenic bladder^{13,14}. The data from our study showed that out of 70 patients (43 males and 27 females) with UTI and isolated *Pseudomonas aeruginosa*, 50 (71.4%) received antibiotics one month before hospitalization, and 65 patients (92.6%) had urinary catheter (the data are not shown).

The average resistance rate of all tested pathogens in our study was high (70.3%), especially to penicillin antibiotics and third-generation cephalosporins. *Klebsiella spp* resistance rate to aforementioned antibiotics in our study ranged from 94.1% to 100%. Previous data indicated a slightly lower level of resistance (58% - 74%) and (42.9% - 78.6%)^{17,18}, whereas a study from Canada showed low *Klebsiella spp* resistance to penicillin antibiotics and third-genera-

резистенције (58% - 74%) и (42,9% - 78,6%)^{17,18}, док су истраживања у Канади показала учесталост резистенције *Klebsiella spp* на пеницилинске антибиотике и цефалоспорине треће генерације од 0% до 6,6%¹⁹. Овако низак ниво резистенције ових патогена се објашњава контролисаном употребом и малом потрошњом ових антибиотика¹⁹, што није случај у Клиничком центру Крагујевац (табела 4).

Сличан степен резистенције је у нашем испитивању показао и *Proteus mirabilis* (92,4%-100%). Мања осетљивост је показана у претходним студијама (32% - 80%)²⁰, док је у Шпанији степен резистенције *Proteus mirabilis-a* био од 1 % до 7,6%²¹. Показано је да су главни фактори ризика за настанак резистенције *Proteus mirabilis-a* претходна употреба флуорохинолона и цефалоспорина, боравак пацијента у установи хоспиталног типа, пласирање уринарног катетера као и претходна хоспитализација²². У нашој студији, од 107 пацијената код којих је изолован *Proteus mirabilis*, 73 пацијента (68,2%) је користило неки од антибиотика у периоду од месец дана пре хоспитализације, 103 пацијента (96,3%) је имало пласиран уринарни катетер, а 16 пацијената (15%) је претходно, у периоду од једне године, било хоспитализовано (подаци нису приказани).

Enterobacter је у нашем испитивању као и *Escherichia coli* показао сличан ниво резистенције на пеницилинске антибиотике као и на цефалоспорине треће генерације (94,4% - 100%) и (67,2% - 96,4%). Подаци из других испитивања се нису много разликовали (20% - 60%)¹⁸ или су показивали нешто нижи степен резистенције (20,4% - 37,1%) када је у питању *Enterobacter* (19), док је степен резистенције *Escherichia coli* знатно нижи (9% - 40%) и (0,9% - 4,4%)^{18,19}.

Грам-позитивни *Enterococcus spp* је показао ниво резистенције од 60,9% до 70,6% на пеницилинске антибиотике што је такође на вишем нивоу од резултата претходних истраживања (47,3% - 48,6%) и (20,4% - 37,1%)^{23,19}.

Највећу осетљивост Грам негативни уропатогени су показали на карбапенеме (5,4% - 44,9%) и пиперацилин/тазобактам (6,9% - 35,5%), док је Грам-позитивни *Enterococcus spp* био највише осетљив на ванкомицин и теикопланин (3% - 3,3%). *Pseudomonas aeruginosa* је изазивач са највећим степеном резистенције на карбапенеме, тачније имипенем (44,9%) што је у складу са запажањима из више истраживања различитог трајања,

tion cephalosporins: from 0% to 6.6%¹⁹. Low resistance level of these pathogens can be explained by controlled use and low utilization of these antibiotics¹⁹, which is contrary to the situation in Clinical Center Kragujevac (Table 4).

Similar degree of resistance in our study showed *Proteus mirabilis* (92.4% -100%). Higher susceptibility of this agent was shown in some previous studies (32% - 80%)²⁰, while the level of resistance of *Proteus mirabilis* in Spain ranged from 1% to 7.6%²¹. It was shown that the main risk factors for emergence of *Proteus mirabilis* resistant strains are previous use of fluoroquinolones and cephalosporins, hospitalization, placement of a urinary catheter and previous hospitalization²². In our study, 73 (68.2%) out of 107 patients with isolated *Proteus mirabilis* received antibiotics one month before hospitalization, 103 patients (96.3%) had a urinary catheter, and 16 patients (15%) were hospitalized during the last year (the data are not shown).

In our study *Enterobacter* and *Escherichia coli* showed similar level of resistance to penicillin antibiotics as well as to the third-generation cephalosporins (94.4% - 100%) and (67.2% - 96.4%), respectively. Results from other studies showed lower (20% - 60%)¹⁸ or very low level of resistance (20.4% - 37.1%) of *Enterobacter*¹⁹, while the resistance rate of *Escherichia coli* was extremely low (9% - 40% in one study, and 0.9% - 4.4% in another)^{18,19}.

Resistance rate of Gram positive *Enterococcus spp* to penicillin antibiotics ranged from 60.9% to 70.6%, which is also higher than in other studies (47.3% - 48.6% in one study, and 20.4% - 37.1% in another)^{23,19}.

Gram-negative pathogens were the most susceptible to carbapenems (5.4% - 44.9%) and piperacillin / tazobactam (6.9% - 35.5%), while Gram positive *Enterococcus spp* showed the lowest resistance rate to vancomycin and teicoplanin (3% - 3.3%). *Pseudomonas aeruginosa* is a pathogen with the highest resistance rate to carbapenems (e.g. resistance to imipenem was 44.9%) among Gram-negative bacteria, which is consistent with observations from several studies of varying duration, conducted over 15 years²⁵. Carbapenems and piperacillin / tazobactam are

спроведених у периоду од 15 година²⁵. Карбапенеме и пиперацилин/тазобактам су антибиотици избора када су Грам-негативне инфекције у питању тј. Грам-негативни уропатогени су показали најмањи степен резистенције на ове антибиотике и по другим ауторима^{19,26}. Гликопептидни антибиотици ванкомицин и теикопланин би били суверени у борби против Грам-позитивног *Enterococcus spp* према нашој студији, мада се у појединим истраживањима јављају и резистенти сојеви^{27,28}.

Најзад, при избору антибиотика треба имати у виду више фактора: фармакокинетске и фармакодинамске особине лека, очуваност функција бубрега и јетре, минимум могућих непожељних реакција са другим лековима, као и резултате антибиограма који представља само један од фактора при избору антибиотика и кога треба узети са резервом²⁹.

ЗАКЉУЧАК

У Клиничком центру Крагујевац, Грам-негативни изазивачи су били чешће изоловани од Грам-позитивних, а сојеви *Klebsiella spp.* су били најчешћи међу њима. Имајући у виду пол и старост, особе старије од 65 година су подложније ИУТ при чему је *Pseudomonas aeruginosa* чешће изолован код особа мушког пола, а *Escherichia coli* код особа женског пола.

Према нашим резултатима када су *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris* у питању емпиријски треба изабрати карбапенеме или пиперацилин/тазобактам, док када је у питању *Enterococcus spp* емпиријски треба изабрати гликопептидне антибиотике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bergman M, Nyberg S, Huovinen P, Paakkari P, Hakanen A, -Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance . Association between Antimicrobial Consumption and Resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 2009 53(3): 912-7.
2. Ronald AR, Nicolle LE, Stamm E, Krieger J, Warren J, Schaeffer A, Naber KG, Hooton TM, Johnson J, Chambers S, Andriole V. Urinary tract infection in adults: research priorities and strategies. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(4): 343-8.
3. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, Cocuzza CE. Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *ScientificWorldJournal*. 2012 ;2012: id 349597.
4. Nicoletti J, Kuster SP, Sulser T, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, Weber R. Risk factors for urinary tract infections due to ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a tertiary care urology department in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: 13059.
5. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECOSENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(1): 69-76.
6. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36S: 50-4.
7. Livermore DM, Pearson A. Antibiotic resistance: location, location, location. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (Suppl 2): 7-16.

antibiotics of choice for Gram-negative infections according to our data. Gram-negative UTI pathogens showed the lowest level of resistance to these antibiotics in other studies as well^{19,26}. Glycopeptide antibiotics vancomycin and teicoplanin were very active in vitro against Gram-positive *Enterococcus spp* in our study, although resistant strains occurred in some studies^{27,28}. However, when selecting an antibiotic, several factors should be taken into account: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs, kidney and liver function, possible adverse reactions of antibiotics, and the results of susceptibility testing²⁹.

CONCLUSION

Gram-negative pathogens were more frequently isolated than Gram positive in Clinical Center Kragujevac, and the strains of *Klebsiella spp.* were the most common among them. Bearing in mind age and gender of a patient, those over 65 are more susceptible to UTI, *Pseudomonas aeruginosa* is more frequent in males and *Escherichia coli* more frequent in females, with the exception of *Klebsiella spp.*

According to our results, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus vulgaris* infections should be treated empirically with carbapenems or piperacillin / tazobactam, and when it comes to *Enterococcus spp* infection, glycopeptide antibiotics should be the first choice.

8. Potic M, Ignjatovic I. Catheter-associated and nosocomial urinary tract infections: antibiotic resistance and influence on commonly used antimicrobial therapy. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(3): 461-4.
9. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2011. Twenty-first informational supplement.
10. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39(1): 45-51.
11. Farrell DJ, Morrissey I, de Rubeis D, Robbins M, Felmingham D. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *J Infect* 2003; 46(2): 94-100.
12. Dada-Adegbola HO, Muili KA. Antibiotic susceptibility pattern of urinary tract pathogens in Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Med Sci* 2010; 39(3):173-9.
13. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infect Dis* 2013; 13: 19.
14. Tabibian JH, Gornbein J, Heidari A, Dien SL, Lau VH, Chahal P, Churchill BM, Haake DA. Uropathogens and host characteristics. *J Clin Microbiol* 2008; 46(12): 3980-6.
15. Gasink L, Edelstein P, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman N. Risk Factors and Clinical Impact of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(12): 1180-5.
16. Falagas M, Rafailidis P, Kofteridis D. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1124-30.
17. Subramanian P, Shanmugam N, Sivaraman U, Kumar S, Selvaraj S. Antibiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterized patients in Pondicherry, India. *Australas Med J* 2012; 5(7): 344-8.
18. Ghadiri H, Vaez H, Khosravi S, Soleymani E. The antibiotic resistance profiles of bacterial strains isolated from patients with hospital-acquired bloodstream and urinary tract infections. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 890797.
19. Karlowsky JA, Lagacé-Wiens PR, Simner PJ, DeCorby MR, Adam HJ, Walkty A, Hoban DJ, Zhanel GG. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(7): 3169-75.
20. Feglo KP, Gbedema YS, Armar QNS, Adu-Sarkodie Y, Opoku-Okrah C. Occurrence, species distribution and antibiotic resistance of *Proteus* isolates: A case study at the Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH) in Ghana. *Int J Pharm Sci Res* 2010; 1(9): 347-52.
21. Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, Romo FG, Hontangas JL, Calvo CR, Barrenechea AI, Tubau F, Weber I, Yuste P, Cavanillas R; SMART-Spain Working Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). *Rev Esp Quimioter* 2011; 24(4): 223-32.
22. Tumbarello M, Trearichi EM, Fiori B, Losito AR, Tiziana D, Campana L, Spanu T. Multidrug-resistant *Proteus mirabilis* bloodstream infections: risk factors and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(6): 3224-31.
23. Sreeja S, Babu SPR, Prathab AG. The Prevalence and the Characterization of the *Enterococcus* Species from Various Clinical Samples in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res* 2012; 6(9): 1486-88.
24. Salem-Bekhit MM, Moussa IMI, Muharram MM, Alanazy FK, Hefni HM. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of multidrug-resistant enterococci isolated from clinical specimens. *Indian J Med Microbiol* 2012; 30(1): 44-51.
25. Zilberberg MD, Chen J, Mody SH, Ramsey AM, Shorr AF. Imipenem resistance of *Pseudomonas* in pneumonia: a systematic literature review. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 45.
26. Tan TY, Hsu LY, Koh TH, Ng LSY, Tee NWS, Krishnan P, Jureen R. Antibiotic resistance in gram-negative bacilli: a Singapore perspective. *Ann Acad Med Singap* 2008; 37(10): 819-25.
27. Thierfelder C, Keller PM, Kocher C. Vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13540.
28. Johnson PDR, Ballard SA, Grabsch EA, Stinear TP, Seemann T, Young HL, Howden BP. A sustained hospital outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia due to emergence of vanB *E. faecium* sequence type 203. *J Infect Dis* 2010; 202(8): 1278-86.
29. Jankovic S. Rational Use Of Antibiotics In Clinical Practice. *Racionalna terapija* 2009; 1(1): 1-6.