OSETLJIVOST URINARNIH PATOGENA NA ANTIMIKROBNU TERAPIJU KOD PACIJENATA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

Snežana Matić,¹ Violeta Ninković,¹ Aleksandra Arsović,¹ Nikola Obrenović,¹ Dejan Baskić¹

¹Institut za javno zdravlje, Kragujevac

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica

SENSITIVITY OF URINARY PATHOGENS TO ANTIMICROBIAL THERAPY IN PATIENTS FROM PRIMARY HEALTH CARE

Snezana Matic,¹ Violeta Ninkovic,¹ Aleksandar Arsovic,¹ Nikola Obrenovic,¹ Dejan Baskic¹

¹Institute of Public Health, Kragujevac, Serbia

²Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SAŽETAK

Cilj. Cilj studije je ispitivanje etiologije urinarnih infekcija, kao i osetljivost urinarnih patogena na antimikrobnu terapiju kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Metode. Istraživanje je sprovedeno retrospektivno na osnovu prikupljenih i analiziranih rezultata trogodišnjih (2009–2011) mikrobioloških analiza uzročnika urinarnih infekcija i antibiograma u mikrobiološkoj laboratoriji Instituta za javno zdravlje Kragujevac. Mikroorganizmi su identifikovani nakon zasejavanja i rasta na hromogenom agaru i ispitana je osetljivost na antibiotike disk-difuzionom metodom na Mueller-Hinton agaru (Biomerieux). Rezultati su analizirani χ^2 -testom, pri $p \leq 0,05$.

Rezultati. Od ukupno 44.559 ispitivanih uzoraka, pozitivno na infekciju bilo je 14.738 (33,1%). Najčešći izolati su bili *Escherichia coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp* i *Pseudomonas spp*. Najčešće izolovani mikroorganizam kod žena je bila *Escherichia coli* (72%), a kod muškaraca *Klebsiella spp*. (28,3%). Takođe, zapažen je pad osetljivosti *Proteus spp*. na aminoglikozide i hinolone, zatim pad osetljivosti *Klebsiella spp*. na cefalosporine II i III generacije i hinolone, pad osetljivosti enterokoka na doksiciklin i pad osetljivosti *Pseudomonas spp*. na cefalosporine III generacije. Porast ESBL (engl. extended spectrum beta-lactamase) sojeva zabeležen je kod *E. coli* (sa 0,08% na 0,62%) i *Proteus spp*. (sa 0,49% na 4,14%).

Zaključak. Navedeni podaci ukazuju na problem razvoja rezistencije mikroorganizama na antimikrobne lekove, ne samo u bolničkim uslovima, već i u opštoj populaciji. Iz tog razloga neophodno je praćenje cirkulišućih sojeva u različitim životnim uslovima, pojave rezistencije, istraživanje mehanizama rezistencije, i u skladu s tim, formiranje odgovarajućih terapijskih protokola.

Ključne reči: primarna zdravstvena zaštita; infekcije urinarnog trakta; testovi mikrobiološke senzitivnosti.

UVOD

Infekcija urinarnog trakta je jedna od najčešćih prezentacija infekcije u opštoj medicinskoj praksi. Svake godine, širom sveta, se dijagnostikuje oko 150 miliona ljudi sa infekcijom urinarnog trakta (bilo da se radi o

ABSTRACT

Objective. The aim of this study was to investigate bacterial etiology of urinary tract infections as well as microbial susceptibility to antimicrobials.

Methods. The study was conducted retrospectively on basis of data collected and analyzed during the three-year period (2009-2011) concerning analysis of microbial pathogens of urinary tract infections and their antibiotic susceptibility in microbiology laboratory of the Institute of Public Health of Kragujevac. Microorganisms were identified after cultivating and growth on agar chromogen and susceptibility was tested using antibiotic disk diffusion method on Mueller-Hinton agar (Biomerieux). The results were analyzed by χ^2 -test, at $p < 0.05$.

Results. From the total of 44559 samples, 14738 (33.1%) were positive to infection. The most frequent isolates were *Escherichia coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp* and *Pseudomonas spp*. The most frequently isolated pathogen in women was *E. coli* (72%), and in men *Klebsiella spp* (28.3%). Also, decrease in susceptibility to antibiotics was detected in *Proteus spp* (to aminoglycosides and quinolones), *Klebsiella spp* (to II and III generation of cephalosporins and quinolones), *Enterococcus spp* (to doxycycline) and *Pseudomonas spp* (to III generation of cephalosporins). It was observed that there was an increase in percentage of ESBL strains in *Escherichia coli* (from 0,08% to 0,62%) and in *Proteus spp* (from 0,49% to 4,14%).

Conclusion. Those data indicate global problem concerning antimicrobial resistance development, not just in hospital conditions, but also in the community. Monitoring of circulating bacterial isolates in different life conditions and resistance mechanisms investigation is needed. In line with all these information, the goal is to make appropriate therapeutic protocols.

Key words: primary health care; urinary tract infections; microbial sensitivity tests.

komplikovanoj bilo o nekomplikovanoj infekciji) (1). Nekomplikovana urinarna infekcija je češća kod seksualno aktivnih mladih žena sa anatomo-fiziološki normalnim urinarnim traktom, dok se komplikovana infekcija češće sreće kod osoba koje imaju neku drugu bolest (prolongirana upotreba antibiotika, dijabetes),

abnormalnosti urinarnog trakta, prisustvo stranog tela (kateter, kalkulus). Urinarna infekcija kod muškaraca se smatra komplikovanom infekcijom (2, 3). Približno, jedna od tri žene se pre 24. godine leči antibioticima od urinarnе infekcije, a 40–50% svih žena tokom života ima urinarnu infekciju (4). Jedan od najčešćih uzročnika urinarnih infekcija kod pacijenata iz primarne zdravstvene zaštite je *Escherichia coli* (5). Učestalost drugih uzročnika urinarnе infekcije je različita u odnosu na geografsku distribuciju. U Belgiji su pored *Escherichia coli*, najučestalije *Staphylococcus saprophyticus* i *Proteus spp.* (6), u Iranu *Klebsiella spp.*, *Enterobacter*, *Pseudomonas spp.* (4), a u Nigeriji i Etiopiji *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus saprophyticus* (7, 8). Značajan problem u Evropi je pojava ESBL (engl. *extended spectrum β -lactamase*) sojeva *Escherichia coli* i *Klebsiella spp.* U početku, pojava ESBL je bila karakteristična za bolničke sojeve, a pokazana je povećana učestalost ovih sojeva kod urinarnih infekcija u opštoj populaciji (prvi slučajevi su bile mlade, zdrave osobe koje nisu bile lečene u bolnici) (9, 10). Jedan od najozbiljnijih problema u terapiji urinarnih infekcija jeste neadekvatna upotreba antibiotika, što uzrokuje selekciju rezistentnih sojeva mikroorganizama. Testiranje antimikrobne aktivnosti može se vršiti različitim metodama kako u eksperimentalnim (11), tako i u kliničkim uslovima (12). U praksi, najčešće se koristi disk-difuziona metoda koja omogućava da se na jednostavan način obezbede informacije o učestalosti i osetljivosti mikroorganizama na određenom području, što može biti koristan vodič lekarima u empirijskoj terapiji urinarnih infekcija (13).

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno retrospektivno na osnovu prikupljenih i analiziranih rezultata trogodišnjih (2009–2011) mikrobioloških analiza uzročnika urinarnih infekcija i antibiograma u mikrobiološkoj laboratoriji Instituta za javno zdravlje Kragujevac, upućenih iz ustanove primarnog nivoa zdravstvene zaštite – Doma

zdravlja Kragujevac. Uzorci urina su uzimani kao srednji mlaz u sterilnu posudu.

Izolacija i identifikacija mikroorganizama. Uzorci su zasejavani na hromogeni agar (CPS3 Biomerieux) i inkubirane na 37 °C/24 h. Pozitivan nalaz je predstavljao broj kolonija $\geq 10^5$ CFU/mL.

Ispitivanje osetljivosti na antibiotike. Sprovedeno je disk-difuzionom metodom na Mueller-Hinton agaru (Biomerieux), a zone inhibicije rasta očitavane su prema preporukama CLSI (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*) (14). Ispitivana je osetljivost na: ampicilin, penicilin G, cefaleksin, cefaclor, cefotaksim, ceftriakson, doksiciklin, sulfametoksazol/trimetoprim, gentamicin, amikacin, ofloksacin, ciprofloksacin i vankomicin. Test osetljivosti je interpretiran prema kriterijumima koje je objavio CLSI (14).

Statistička obrada rezultata izvršena je pomoću komercijalnog programskog paketa SPSS. Rezultati su analizirani χ^2 -testom, a nivo verovatnoće manji od 0,05 smatran je statistički značajnim.

REZULTATI

Trogodišnja, retrospektivna studija je obuhvatila 44.559 uzoraka urina, od kojih je 14.738 (33,1%) bilo pozitivno na patogene mikroorganizme. Takođe, zapažen je porast broja, odnosno procenta, pozitivnih uzoraka iz godine u godinu (4.264/29%, 4.952/33,6%, 5.522/36,5%; $\chi^2 = 195$; df = 2; p < 0,001) (tabela 1). Od 12.421 (27,9% ukupnog broja uzoraka) ispitivanih uzoraka osoba muškog pola, pozitivan nalaz u urinu je zabeležen kod 4.633 (37,3%), a od 32.138 (72,1% ukupnog broja uzoraka) ispitivanih uzoraka osoba ženskog pola, pozitivno je bilo 10.105 (31,4%) (tabela 1).

Ukupno je izolovano 11 vrsta uropatogena (tabela 2), a pet najčešćih su bili: *E. coli* (8.366/56,8%), *Proteus spp.* (2.257/15,3%), *Klebsiella spp.* (2.173/14,7%), *Enterococcus spp.* (760/5,2%) i *Pseudomonas spp.* (678/4,6%) (tabela 2). Tokom ispitivanog perioda, uočen je

Tabela 1. Ukupan broj ispitivanih uzoraka u opštoj populaciji i u odnosu na pol (broj izolata i procenat).

	2009	2010	2011	Ukupno
Opšta populacija (100%)				
Negativan nalaz	10445 (71%)	9788 (66.4%)	9588 (63.5%)	29821 (66.9%)
Pozitivan nalaz	4264 (29%)	4952 (33.6%)	5522 (36.5%)	14738 (33.1%)
Ukupno	14709 (100%)	14740 (100%)	15110 (100%)	44559 (100.0%)
Muški pol (27.9%)				
Negativan nalaz	2717 (67.7%)	2604 (64.4%)	2467 (56.5%)	7788 (62.7%)
Pozitivan nalaz	1299 (32.3%)	1438 (35.6%)	1896 (43.5%)	4633 (37.3%)
Ukupno	4016 (100%)	4042 (100%)	4363 (100%)	12421 (100%)
Ženski pol (72.1%)				
Negativan nalaz	7728 (72.3%)	7184 (67.2%)	7121 (66.3%)	22033 (68.6%)
Pozitivan nalaz	2965 (27.7%)	3514 (32.8%)	3626 (33.7%)	10105 (31.4%)
Ukupno	10693 (100%)	10698 (100%)	10747 (100%)	32138 (100%)

pad pozitivnih uzoraka na *E. coli* (2.511/58,9%, 2.933/59,2%, 2.922/52,9%; $\chi^2 = 14,9$; df = 2; p = 0,001), dok je broj, odnosno procenat, na *Klebsiella spp.* pozitivnih uzoraka porastao (452/10,6%, 695/14,0%, 1.026/18,6%; $\chi^2 = 92,9$; df = 2; p < 0,001) (tabela 2). Kada je reč o distribuciji uropatogena u odnosu na pol, najčešći uzročnici urinarnih infekcija kod osoba muškog pola su bili *Klebsiella spp.* (1.309/ 28,3%), *E. coli* (1.270/ 27,4%), *Proteus spp.* (1.212/ 26,2%), *Pseudomonas spp.* (430/9,3%) i *Enterococcus spp.* (214/4,6%) (tabela 3). Za vreme ispitivanog perioda, uočen je porast izolovanih *Klebsiella sp.p* (262/20,2%, 378/26,3%, 669/35,3%, $\chi^2 = 51,1$; df = 2; p < 0,001) u uzorcima osoba muškog pola, kao i da je *Acinetobacter spp.* bio češći uzročnik infekcija

urinarnog trakta muškaraca, nego žena (kod muškaraca *Acinetobacter spp.* je bio uzročnik u 3,2% pozitivnih nalaza, a kod žena u 0,8%) (tabela 3). Kod osoba ženskog pola, najčešći izazivači urinarnih infekcija bili su *E. coli* (7.096/70,2%), *Proteus spp.* (1.045/10,3%), *Klebsiella sp.p* (864/8,6%), *Enterococcus spp.* (546/5,4%) i *Pseudomonas spp.* (248/2,5%). Zapažen je blagi pad u procentu izolata *E. coli* kod žena (sa 71,0% na 68,8%; $\chi^2 = 0,913$; df = 2; p < 0,633), a porast procenta izolata *Klebsiella spp.* kod žena (sa 6,4% na 9,8%; $\chi^2 = 22,3$; df = 2; p < 0,001), kao i to da je beta-hemolitički streptokok B grupe češće izazivao urinarne infekcije kod žena, nego muškaraca (kod žena, streptokok grupe B je bio uzročnik infekcije kod 167/1,7%, a kod muškaraca kod 28/0,6%) (tabela 3).

Tabela 2. Najčešće izolovani mikroorganizmi (broj izolata i procenat).

Izolovani mikroorganizmi	2009	2010	2011	Ukupno
<i>Escherichia coli</i>	2511 (58.9%)	2933 (59.2%)	2922 (52.9%)	8366 (56.8%)
<i>Proteus spp.</i>	665 (15.6%)	720 (14.5%)	872 (15.8%)	2257 (15.3%)
<i>Klebsiella spp.</i>	452 (10.6%)	695 (14.0%)	1026 (18.6%)	2173 (14.7%)
<i>Enterococcus spp.</i>	221 (5.2%)	234 (4.7%)	305 (5.5%)	760 (5.2%)
<i>Pseudomonas spp.</i>	224 (5.3%)	215 (4.3%)	239 (4.3%)	678 (4.6%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	109 (2.6%)	65 (1.3%)	58 (1.1%)	232 (1.6%)
Beta hemol. streptokok B grupe	61 (1.4%)	62 (1.3%)	72 (1.3%)	195 (1.3%)
Koagulaza negativan stafilokok	10 (0.2%)	15 (0.3%)	9 (0.2%)	34 (0.2%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (0.1%)	5 (0.1%)	10 (0.2%)	19 (0.1%)
<i>Providencia spp.</i>	2 (0%)	5 (0.1%)	7 (0.1%)	14 (0.1%)
<i>Candida albicans</i>	5 (0.1%)	3 (0.1%)	2 (0.0%)	10 (0.1%)

Tabela 3. Najčešći prouzrokovaci urinarnih infekcija u odnosu na pol (broj izolata i srednja vrednost procenata).

Pol	Godina	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	Beta hemol. streptokok B grupe	Koagulaza negativan stafilokok	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Providencia spp.</i>	<i>Candida albicans</i>
Muški	2009	405 31.2%	350 26.9%	262 20.2%	59 4.5%	141 10.9%	70 5.4%	7 0.5%	1 0.1%	1 0.1%	2 0.2%	1 0.1%
	2010	439 30.5%	365 25.4%	378 26.3%	72 5.0%	133 9.2%	40 2.8%	6 0.4%	1 0.1%	2 0.1%	2 0.1%	0 0.0%
	2011	426 22.5%	497 26.2%	669 35.3%	83 4.4%	156 8.2%	38 2.0%	15 0.8%	3 0.2%	3 0.2%	3 0.2%	0 0.0%
	Ukupno	1270 27.4%	1212 26.2%	1309 28.3%	214 4.6%	430 9.3%	148 3.2%	28 0.6%	5 0.1%	6 0.1%	10 0.2%	1 0.0%
Ženski	2009	2106 71.0%	315 10.6%	190 6.4%	162 5.5%	83 2.8%	39 1.3%	54 1.8%	9 0.3%	3 0.1%	0 0.0%	4 0.1%
	2010	2494 71.0%	355 10.1%	317 9.0%	162 4.6%	82 2.3%	25 0.7%	56 1.6%	14 0.4%	3 0.1%	3 0.1%	3 0.1%
	2011	2496 68.8%	375 10.3%	357 9.8%	222 6.1%	83 2.3%	20 0.6%	57 1.6%	6 0.2%	7 0.2%	1 0.0%	2 0.1%
	Ukupno	7096 70.2%	1045 10.3%	864 8.6%	546 5.4%	248 2.5%	84 0.8%	167 1.7%	29 0.3%	13 0.1%	4 0.0%	9 0.1%

Kada je reč o osetljivosti na antibiotike, u periodu od tri godine, je zapažen pad osetljivosti *Proteus spp.* na aminoglikozide i hinolone ($\chi^2 = 6,36$; $df = 2$; $p = 0,042$), zatim pad osetljivosti *Klebsiella spp.* na cefalosporine II i III generacije i hinolone ($\chi^2 = 11,1$; $df = 2$; $p < 0,004$), pad osetljivosti *Enterococcus spp.* na doksiciklin ($\chi^2 = 3,16$; $df = 2$; $p < 0,206$) i pad osetljivosti *Pseudomonas spp.* na cefalosporine III generacije ($\chi^2 = 7,62$; $df = 2$; $p < 0,022$) (tabela 4). *E. coli* je bila najosetljivija na cefalosporine III generacije (oko 90%) i aminoglikozide (gentamicin oko 82% i amikacin oko 95%). *Proteus spp.* je bio najosetljiviji na cefalosporine III generacije (46–57%) i aminoglikozide (amikacin, 54–60%), a bakterije *Klebsiella spp.* na aminoglikozide (amikacin, 67–82%). Enterokok je pokazao najvišu osetljivost na ampicilin (89–95%), penicilin G (89–95%) i vankomicin (87–95%). *Pseudomonas spp.* je bio najviše osetljiv na aminoglikozide (42–59%) (tabela 4).

Sojevi smanjene osetljivosti na cefalosporine III generacije zapaženi su kod *E. coli* (34/0,45% izolata na cefotaksim i 34/0,43% izolata na ceftriakson), *Proteus spp.* (53/2,57% izolata na cefotaksim i 55/2,63% izolata na ceftriakson), *Klebsiella spp.* (20/1,07% izolata na cefotaksim i 22/1,21% izolata na ceftriakson) i *Pseudomonas spp.* (18/3,44% izolata na cefotaksim i 20/3,74% izolata na ceftriakson) (tabela 5). Prema kriterijumima CLSI za tumačenje rezultata antibiograma (12), verovatno je reč o ESBL sojevima. Kod *E. coli* i *Proteus spp.*, zabeležen je porast u broju, odnosno procentu, ovih sojeva iz godine u godinu. Za *E. coli*, broj, odnosno procenat, smanjeno osetljivih izolata na cefotaksim je sa 4/0,17% porastao na 15 (0,6%), a na ceftriakson sa 2/0,08% na 16/0,6% ($\chi^2 = 14,5$; $df = 2$; $p < 0,001$). Broj (procenat) izolata *Proteus spp.* smanjene osetljivosti na cefotaksim sa 3/0,49% porastao je na 29/3,93%, a na ceftriakson sa 3/0,49% na 31/4,14% ($\chi^2 = 30,0$; $df = 2$; $p < 0,001$) (tabela 5).

DISKUSIJA

Urinarna infekcija je čest problem svuda u svetu, posebno kod osoba ženskog pola u svim uzrastima. S obzirom na to da uropatogeni poseduju paletu mehanizama za razvoj rezistencije, neophodno je praćenje tzv. šablona rezistencije, za koje je pokazano da se razlikuju, ne samo u odnosu na geografsku lokaciju, već i u odnosu na nivo sprovođenja zdravstvene zaštite (primarna, ili tercijarna zdravstvena zaštita) (6–8).

Naša studija se bavila proučavanjem ovog problema na nivou opšte populacije. Zapravo, trogodišnjim presekom je prikazala uropatološki status populacije na nivou jednog grada, što će, nadamo se, biti terapeutska smernica, posebno lekarima opšte prakse. Pokazali smo da je najučestaliji uropatogen bila *E. coli*, koja je češće izazivala urinarne tegobe kod osoba ženskog pola. Ostali uropatogeni, koje treba imati na umu su *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* Slični podaci su dobijeni u studijama sprovedenim u Španiji (15), Brazilu (16) i Libanu (17). Afinitet uropatogena prema

Tabela 5. Izolati snižene osetljivosti na cefalosporine III generacije.

Najčešći izolati	God.	Broj i procenat izolata snižene osetljivosti na	
		Cefotaksim	Ceftriakson
<i>Escherichia coli</i>	2009	4 (0.17%)	2 (0.08%)
	2010	15 (0.59%)	16 (0.62%)
	2011	15 (0.6%)	16 (0.6%)
	Ukupno	34 (0.45%)	34 (0.43%)
<i>Proteus spp.</i>	2009	3 (0.49%)	3 (0.49%)
	2010	21 (3.28%)	21 (3.26%)
	2011	29 (3.93%)	31 (4.14%)
	Ukupno	53 (2.57%)	55 (2.63%)
<i>Klebsiella spp.</i>	2009	4 (0.88%)	5 (1.12%)
	2010	10 (1.64%)	11 (1.81%)
	2011	6 (0.7%)	6 (0.7%)
	Ukupno	20 (1.07%)	22 (1.21%)
<i>Pseudomonas spp.</i>	2009	8 (4.19%)	10 (5.24%)
	2010	5 (3.07%)	5 (2.99%)
	2011	5 (3.05%)	5 (2.98%)
	Ukupno	18 (3.44%)	20 (3.74%)

Tabela 4. Osetljivost pet najčešćih izolata na antibiotike (u procentima).

Najčešći izolati	Godina	Broj izolata	Ampicilin	Penicilin G	Cephalexin	Cefaclor	Cefotaksim	Ceftriakson	Doxiciklin	Sulfametoks/Trimetoprim	Gentamicin	Amikacin	Ofloxacin	Ciprofloksacin	Vankomicin
<i>Escherichia coli</i>	2009	2511	44.21	-	62.59	62.35	90.21	90.01	-	60.74	82.95	94.6	77.07	77.73	-
	2010	2933	45.55	-	63.42	63.38	90.89	90.98	-	62.75	82.23	95.75	73.87	75.49	-
	2011	2922	45.71	-	63.46	63.42	90.9	90.98	-	62.75	82.06	95.79	73.96	75.51	-
<i>Proteus spp.</i>	2009	665	18.77	-	26.16	26.78	46.52	45.95	-	26.93	37.92	54.44	36.45	37.59	-
	2010	720	22.71	-	33.66	33.56	57.5	57.92	-	27.77	40.87	60.83	41.6	44.27	-
	2011	872	18.17	-	26.03	25.88	49.12	49	-	25.42	32.14	54.36	31.36	36.11	-
<i>Klebsiella spp.</i>	2009	452	-	-	26.87	27.16	43.24	42.51	-	30.07	38.8	67.07	36.31	37.28	-
	2010	695	-	-	28.97	28.85	47.79	47.78	-	31.68	48.79	82.02	37.99	40.23	-
	2011	1026	-	-	21.65	21.51	35.62	35.49	-	28.1	38.68	69.02	28.36	30.01	-
<i>Enterococcus spp.</i>	2009	221	89.55	89.45	-	-	-	-	33.56	-	-	-	-	66.48	87.94
	2010	234	90.87	90.52	-	-	-	-	23.98	-	-	-	-	69	98.97
	2011	305	95.24	94.57	-	-	-	-	26.38	-	-	-	-	63.11	95.3
<i>Pseudomonas spp.</i>	2009	224	1.7	-	-	-	33.71	34.27	-	5.71	17.12	42.13	16.99	20.73	-
	2010	215	1.18	-	-	-	21.47	21.56	-	2.01	19.75	59.24	15.88	26.75	-
	2011	239	1.18	-	-	-	21.34	21.43	-	2	19.39	58.86	15.79	25.58	-

polu određen je anatomo-fiziološkim karakteristikama pola (18, 19). U našoj studiji, pokazano je da su učestaliji uzročnici infekcija urinarnog trakta kod muškog pola bile *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.* Veći procenat pozitivnih nalaza kod muškaraca nego kod žena mogao bi se objasniti činjenicom da se osobe ženskog pola češće javljaju doktoru kada sumnjaju na urinarnu infekciju, i zato ih češće upućuju da rade ovu vrstu analize.

Porast rezistencije uropatogena bio je mnogo veći problem bolničkih sredina. Međutim, studijama sprovedenim u poslednjih deset godina, pokazan je porast rezistentnih sojeva i u opštoj populaciji (20–25). Iz ovog razloga, treba biti obazriv prilikom empirijskog propisivanja terapije, naročito ako se radi o starijim osobama, osobama s hroničnim oboljenjima, ili osobama s malformacijama urinarnog trakta. Tada se naročito preporučuje propisivanje terapije po antibiogramu. U našoj studiji zapažen je porast u procentu ESBL sojeva za *E. coli* i *Proteus spp.* Porast procenta ESBL je verovatno posledica nekritičke primene antibiotika.

Sojevi enterokoka iz naše studije pokazali su izrazitu osetljivost na ampicilin i penicilin, što nije bio slučaj sa bolničkim sojevima enterokoka prikazanim u nekim studijama (26, 27), gde je bolnički enterokok bio rezistentan na pomenute antibiotike, a senzitivniji jedino na meropenem, imipenem, piperacilin/tazobaktam i vankomicin (te je ove antibiotike uputno štedeti za infekcije uzrokovane rezistentnim sojevima). Našom studijom je pokazan pad osetljivosti enterokoka na doksiciklin.

Prema analizi naše studije zapažen je pad osetljivosti *Klebsiella spp.* na cefalosporine II i III generacije i hinolone, *Proteus spp.* na aminoglikozide i hinolone i *Pseudomonas spp.* na cefalosporine III generacije, što je u skladu sa rezultatima dobijenim i u drugim studijama (15–17).

Navedeni podaci ukazuju na globalni problem razvoja rezistencije mikroorganizama na antimikrobne lekove ne samo u bolničkim uslovima već i u opštoj populaciji. Iz tog razloga je neophodno praćenje cirkulišućih sojeva u različitim životnim uslovima, pojave rezistencije, istraživanje mehanizama rezistencije i, u skladu s tim, formiranje odgovarajućih terapijskih protokola kojih bi se pridržavali kako lekari opšte prakse, tako i ostali lekari u čijem je delokrugu rada i propisivanje antibiotske terapije.

LITERATURA

1. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama challenges. J Infect Dis 2001; 183: Suppl 1: S1–S4.
2. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. J Antimicrob Chemotherap 2000; 46: 1–7.
3. Stapleton AE. Urinary tract infections on healthy women. Curr Treat Opt Infect Dis 2003; 5: 43–51.
4. Amin M, Mehdinejad M, Pourdangchi Z. Study of bacteria isolated from urinary tract infections and determination of their susceptibility to antibiotics. Jundishapur J Microbiol 2009; 2: 118–23.
5. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med 2002; 113(Suppl 1A): 14S–19S.
6. De Backer D, Christiaens T, Heytens S, De Sutter A, Stobberingh EE, Verschraegen G. Evolution of bacterial susceptibility pattern of *Escherichia coli* in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption: a comparison of two surveys with a 10 year interval. J Antimicrob Chem 2008; 62: 364–8.
7. Beyene G, Tsegaye W. Bacterial uropathogens in urinary tract infection and antibiotic susceptibility pattern in jimma university specialized hospital, southwest ethiopia. Ethiop J Health Sci 2011; 21: 141–6.
8. Okesola AO, Aroundegbe TI. Antibiotic resistance pattern of uropathogenic *Escherichia coli* in South West Nigeria. Afr J Med Med Sci 2011; 40: 235–8.
9. Fang H, Lundberg C, Olsson-Liljequist B, et al. Molecular epidemiological analysis of *Escherichia coli* isolates producing extended spectrum beta-lactamases for identification of nosocomial outbreaks in Stockholm, Sweden. J Clin Microbiol 2004; 42: 5917–20.
10. Lytsy B, Sandegren L, Tano E, Torell E, Anderson Dan I, Melhus Å. The first major extended-spectrum beta-lactamase outbreak in Scandinavia was caused by clonal spread of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-15. APMIS 2008; 116: 302–8.
11. Durgaryan AA. Investigation of direct antibacterial activity of proline-rich peptides, galarmin and analogues, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and clinically relevant Gram-positive and Gram-negative bacteria, in vitro. PONS Med J 2010; 7: 131–7.
12. Jovanović D, Ilić N, Đokić D, Tošović S, Relić T, Baskić D. IgM serokonverzija na *Campylobacter jejuni* u prve dve godine života kod dece sa gastrointestinalnim simptomima. Med Čas 2011; 45: 24–8.
13. Khanemeh ZR, Afshar AT. Antimicrobial susceptibility pattern of urinary tract pathogens. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009; 20: 251–3.
14. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-first informational supplement, 2011.

15. Llor C, Aspiroz C, Cano A, Barranco M. The use of amoxicillin and clavulanic acid and quinolones as first choice antibiotics in uncomplicated urinary tract infections in Spain should be reviewed. *Aten Primaria* 2012; 44: 443–4.
16. Araujo SMHA, Mourao TC, Oliveira JL, et al. Antimicrobial resistance of uropathogens in women with acute uncomplicated cystitis from primary care settings. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 461–6.
17. Daoud Z, Afif C. *Escherichia coli* isolated from Urinary tract infections of Lebanese patients between 2000 and 2009: epidemiology and profiles of resistance. *Chemother Res Pract* 2011; ID 218431, 6. doi:10.1155/2011/218431.
18. Kumar M, Lakshmi V, Rajagopalan R. Occurrence of extended spectrum β -lactamases among *Enterobacteriaceae* spp. isolated at a tertiary care Institute. *Ind J Med Microbiol* 2006; 24: 208–11.
19. Strom BL, Collins M, West SL, Kreisberg J, Weller S. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria. A case control study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 816–23.
20. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13: 1–11.
21. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. Changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 165–74.
22. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 52–9.
23. Rodriguez-Bano J, Lopez-Cerero L, Navarro MD, Diaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta – lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1142–9.
24. Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4769–75.
25. Arpin C, Quentin C, Grobost F, et al. Nation-wide survey of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the French community setting. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1205–14.
26. Han YJ, Yu SL, Tao YZ. Urinary tract infections in the neonatal intensive care unit: clinical analysis of 229 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2012; 14: 177–80.
27. Walkty A, Lagace-Wiens PRS, Karlowsky JA, et al. Change in antimicrobial susceptibility of urinary tract isolates at a single institution over period of 10 years. *Can J Microbiol* 2012; 58: 345–9.