

## IZOLATI MULTIREZISTENTNIH BAKTERIJA U UNIVERZITETSKOM KLINIČKOM CENTRU REPUBLIKE SRPSKE

Darija Knežević, Duška Jović, Miroslav Petković

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

## MULTIRESISTANT BACTERIAL ISOLATES IN UNIVERSITY CLINICAL CENTRE OF THE REPUBLIC OF SRPSKA

Darija Knežević, Duška Jović, Miroslav Petković

Medical Faculty, University of Banja Luka, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Hercegovina

### SAŽETAK

**Cilj.** Cilj ove studije bio je da se utvrdi multirezistencija najčešćih bakterijskih izolata na hirurškoj, internoj i ginekološkoj klinici i Jedinici za intenzivnu medicinsku negu (JIM) Univerzitetskog kliničkog centra (UKC) Republike Srpske od januara do decembra 2015. godine.

**Metode.** Za pribavljanje relevantnih podataka o bakterijskim izolatima i rezistenciji korišćena je retrogradna analiza laboratorijske dokumentacije za navedeni period. Statistička analiza je obavljena uz upotrebu programskog paketa SPSS, uz nivo značajnosti razlike od 5% ( $\alpha=0.05$ ).

**Rezultati.** Postojala je visoko statistički značajna razlika pojave rezistencije izolovanih bakterija na više grupa antibiotika između različitih vrsta bakterija i bolničkih odeljenja ( $p<0,001$ ). U ukupnom uzorku multirezistentnih izolata (678) najčešća izolovana bakterija bila je *Acinetobacter* spp. (46,8%), a po učestalosti su sledili *Pseudomonas* spp. (16,4%), *Klebsiella/Enterobacter* spp. (14,2%), *Escherichia coli* (5,6%), *Enterococcus* spp. (4,9%), *Staphylococcus aureus* (4,4%), *S. epidermidis* (3,1%) i *Serratia marcescens* (1%). Najveći broj multirezistentnih bakterija izolovan je iz JIM ( $p<0,001$ ).

**Zaključak.** U ovoj studiji zabeležena je visoka učestalost multirezistentnog *Acinetobacter* spp. Izolati bakterija iz JIM bili su rezistentniji od izolata sa hirurške, interne i ginekološke klinike.

**Ključne riječi:** antimikrobna rezistencija, multiple, učestalost, infekcije.

### ABSTRACT

**Objective.** The objective of this study was to determine the resistance and multi-drug resistance of clinical isolates on Surgical, Internal and Gynaecological clinic and Intensive Care Unit (ICU) at the University Clinical Center (UCC) of the Republic Srpska in the period from January to December 2015.

**Methods.** To obtain relevant data on bacterial isolates and resistance the retrograde analysis of the laboratory documentation for the specified period of time was used. Statistical analysis was done by using the SPSS software package, along with the level of statistical significance of 5% ( $\alpha=0.05$ ).

**Results.** There was a highly statistically significant difference in resistance of isolated bacteria to more classes of antibiotic between different species of bacteria and hospital wards ( $p<0.001$ ). In the total sample of multi-drug resistant isolates (678) the most common isolated bacteria were *Acinetobacter* spp. (46.8%), followed by *Pseudomonas* spp. (16.4%), *Klebsiella/Enterobacter* spp. (14.2%), *Escherichia coli* (5.6%), *Enterococcus* spp. (4.9%), *Staphylococcus aureus* (4.4%), *S. epidermidis* (3.1%), and *Serratia marcescens* (1%). The largest number of multi-drug resistant bacteria were isolated at the ICU ( $p<0.001$ ).

**Conclusion.** There is a high prevalence of multidrug resistance *Acinetobacter* spp. in this study. The isolates from the ICU were more resistant than the isolates originating from Surgical, Internal and Gynaecological clinic.

**Key words:** drug resistance, multiple, prevalence, infections.

## UVOD

Antimikrobna rezistencija dramatično se povećala tokom poslednjih nekoliko godina, što predstavlja globalnu pretnju za javno zdravlje. Prekomerna upotreba antibiotika kod ljudi i životinja, globalizacija i suboptimalna kontrola infekcija olakšavaju širenje antimikrobne rezistencije. Pojava multirezistentnih izolata kao uzročnika invazivnih bolesti posebno zabrinjava jer konačni ishod lečenja infekcija uzrokovanih multirezistentnim (engl. multidrug resistance – MDR) bakterijama može da bude neizvestan i često nepovoljan (1, 2). MDR bakterije mogu da inficiraju bilo koji organ ili tkivo, ali najčešće su uzročnici infekcija krvi, hirurških rana, urinarnog i respiratornog trakta. Bolesnici koji su imali prethodnu infekciju ili kolonizaciju, produženu antibiotsku terapiju, koji su podvrgnuti invazivnim medicinskim procedurama (centralni venski kateter, intubacija), kao i starija populacija pod povećanim su rizikom za dobijanje MDR bakterijske infekcije. Ove infekcije se teško leče, jer MDR bakterije ne reaguju na većinu dostupnih antibiotika, uzrok su produžene hospitalizacije, kao i većih troškova lečenja (3).

U medicinskoj literaturi postoje različiti termini za definisanje MDR bakterija, ekstremno rezistentnih (engl. extreme drug resistance – XDR) i bakterija koje su rezistentne na sve postojeće antibiotike (engl. pandrug-resistant bacteria – PDR). Stoga se na inicijativu Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti i američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti okupila grupa međunarodnih stručnjaka kako bi formirala standardnu međunarodnu terminologiju kojom bi se definisala otpornost bakterija. Na osnovu toga, MDR bakterije su one bakterije koje su rezistentne na barem jedan antibiotik u tri ili više antibiotskih grupa. XDR bakterije su osetljive samo na jednu ili dve grupe antibiotika. PDR bakterije su rezistentne na sve antibiotike u svim antibiotskim grupama. Da bi se obezbedila pravilna primena ovih definicija, bakterijske izolate bi trebalo testirati na sve ili gotovo sve antibiotike u antimikrobnim kategorijama, a treba izbegavati selektivno objavljivanje rezultata (4, 5).

Najveći klinički problem su multirezistentne bakterije poznate pod akronimom ESKAPE (*Enterococcus faecium* – VRE, *Staphylococcus aureus* – MRSA, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Enterobacter spp.* koje imaju sposobnost produkcije  $\beta$ -laktamaze-ESBL). Iako im mehanizmi rezistencije nisu isti, poslednjih godina je prevalenca svih ESKAPE patogena u porastu zbog selektivnog pritiska antibiotika (6). Veliki izazov za kliničare je i pojava MDR gram negativnih bakterija kao što su npr. *Klebsiella pneumoniae* i *Acinetobacter spp.* koji proizvode karbapenemaze, koje mogu da budu rezistentne na sve dostupne antimikrobne lekove ili su osetljive samo na starije, potencijalno toksične agense kao što su polimiksini (7).

Vrste patogenih bakterija koje najčešće izazivaju bolničke infekcije, kao i njihovi profili rezistencije, ne razlikuju se samo od bolnice do bolnice, već postoje i unutarbolničke razlike, npr. između klinika u jednoj zdravstvenoj ustanovi. Svi koji rade u zdravstvu moraju da budu upoznati sa mogućom izloženosti visokorizičnih bolesnika MDR bakterijama, kao i sa merama za sprečavanje širenja ovih infekcija. Postoji nekoliko mogućih načina za usporavanje rastuće tendencije antibiotske rezistencije, kao što su higijenske mere za kontrolu prenosa rezistentnih bakterija (higijena ruku, skrining, izolacija bolesnika), razvijanje novih antibiotika i racionalna upotreba postojećih. Potrebno je identifikovati pacijente sa infekcijom rezistentnom na klasičnu antibiotsku terapiju (8, 9).

Cilj ove studije bio je da se utvrdi multirezistentija najčešćih bakterijskih izolata na hirurškoj, internoj, i ginekološkoj klinici i u JIM UKC Republike Srpske od januara do decembra 2015. godine.

## MATERIJAL I METODE

Za pribavljanje relevantnih podataka korišćena je analiza laboratorijske dokumentacije Zavoda za mikrobiologiju UKC Republike Srpske za period od januara do decembra 2015. godine. U studiju su bili uključeni multirezistentni izolati gram pozitivnih (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*) i gram negativnih bakterija (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp.*) iz bolesničkih materijala sa hirurške, interne i ginekološke klinike, te iz Jedinice za intenzivnu medicinsku negu. Izolati bakterija bili su poreklom iz različitih uzoraka pacijenata: briseva, urina, krvi, likvora, respiratornih uzoraka, centralnih venskih katetera. U istraživanju nisu korišćeni ponavljani uzorci pacijenata niti uzorci sa izolovane dve ili više vrsta bakterija. Analize su rađene standardnim bakteriološkim tehnikama (inkubiranjem razmaza materijala na odgovarajuću podlogu) za izolaciju bakterija. Identifikacija bakterijskih sojeva obavljena je na osnovu karakterističnog izgleda kolonija, određivanjem fizioloških i biohemijskih osobina kultivisanih kolonija, kao i automatizovanim sistemom VITEK 2 (*bioMérieux, Marcy l'Étoile, Francuska*). Osetljivost na antibiotike rađena je diskdifuzionom metodom, prema uputstvu Evropskog udruženja za antimikrobnu osetljivost (EUCAST).

Multirezistentnim je smatran soj bakterija koji je bio istovremeno rezistentan na najmanje tri klase antibiotika, a ekstremno rezistentan bakterijski izolat osetljiv je na samo jednu ili dve grupe antibiotika,

Za statističku analizu unesenih podataka korišćen je programski paket SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Za određivanje statistički značajne razlike između pojedinih podataka korišćen je Pirsonov  $\chi^2$ -test.

## REZULTATI

Tokom jednogodišnjeg perioda na analizu u mikrobiološku laboratoriju ukupno je poslato 5.753 uzorka bolesničkog materijala, koji su uzeti od pacijenata hospitalizovanih na hirurškoj, internoj i ginekološkoj klinici, te u Jedinici za intenzivnu medicinsku negu. Od toga je 42,4% (2439/5753) uzoraka bilo pozitivno, a u 27,8% (678/2439) uzoraka registrovane su MDR i XDR bakterije. PDR bakterije nisu izolovane. U ukupnom uzorku izolata multirezistentne gram negativne bakterije izolovane su u nesrazmerno većem broju (87,6%) (tabela 1). Najčešće registrovana multirezistentna bakterija bila je *Acinetobacter spp.* (46,8%), a najređa *Serratia marcescens* (1%) (tabela 2).

Najveći procenat multirezistentnih bakterija zabeležen je kod briseva rana (23,8%), aspirata traheje (17,4%), bronhoalveolarnog lavaža (15,8%) i hemokultura (13%) (tabela 3). Multirezistentna *Acinetobacter spp.* bila je najčešća izolovana bakterija iz svih uzoraka. Osim ove bakterije, *Klebsiella/Enterobacter spp.* često su izolovani iz briseva rana (17,1%), bronhoalveolarnog lavaža (13,1%) i hemokultura (11,4%). *Pseudomonas spp.* najčešće je izolovan iz urina (41,1%), bronhoalveolarnog lavaža (19,6%) i briseva rana (18,3%). *E. coli* iz urina (8,9%) i briseva rana (7%). *S. aureus* najčešće je izolovan iz hemokultura (8,9%) i briseva rana (6,6%), dok je *S. epidermidis* najčešće izolovan iz hemokultura (15,4%). Multirezistentni enterokok uglavnom je izolovan iz hemokultura (15,4%) (tabela 4).

Posmatrano na nivou svih vrsta, MDR sojevi su izolovani u većem procentu u odnosu na XDR sojeve ( $p < 0,001$ ). Primitno je da je ukupni uzorak zbog izolata *Acinetobacter spp.* značajno disproporcionalan, te je mogućnost generalizacije ovog podatka ograničena (tabela 5).

Tabela 1. Učestalost MDR gram pozitivnih i gram negativnih bakterija

	<i>n</i>	%
MDR gram pozitivne bakterije	84	12,4
MDR gram negativne bakterije	594	87,6

Tabela 2. Učestalost izolata multirezistentnih bakterija

Izolat	<i>n</i>	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	4,4
<i>Enterococcus spp.</i>	33	4,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	21	3,1
<i>Klebsiella/Enterobacter spp.</i>	96	14,2
<i>Proteus spp.</i>	25	3,7
<i>Pseudomonas spp.</i>	111	16,4
<i>Acinetobacter spp.</i>	317	46,8
<i>Escherichia coli</i>	38	5,6
<i>Serratia marcescens</i>	7	1,0
<b>Ukupno</b>	<b>678</b>	<b>100</b>

Tabela 3. Vrste uzoraka iz kojih su izolovane multirezistentne bakterije

	RANA	AT	BAL	HEM	CVK	URIN	ostali uzorci
	<i>n</i> = 1080	<i>n</i> = 235	<i>n</i> = 417	<i>n</i> = 949	<i>n</i> = 304	<i>n</i> = 1523	<i>n</i> = 1245
MDR ( <i>n</i> )	257	41	107	123	27	56	67
MDR (%)	23,8	17,4	15,8	13,0	8,9	3,7	5,4

AT – aspirat tubusa ; BAL – bronhoalveolarni lavaž; HEM – hemokultura; CVK – centralni venski kateter.

U tabeli 6 prikazana je učestalost multirezistentnih bakterija na posmatranim klinikama. U JIM je izolovano najviše MDR (44,6%) i XDR (58%) bakterija, a zatim na hirurškoj klinici MDR (39,6%) i XDR (36,2%). Najmanje izolata multirezistentnih bakterija bilo je na ginekološkoj klinici (1%), što je statistički visoko značajno ( $p < 0,001$ ).

Analiza rezultata pokazala je statističku značajnost ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ) i u vezi s multirezistentnim bakterijskim izolatima s pomenutih klinika. U JIM je najviše bio zastupljen *Acinetobacter spp.* (56,2%), a zatim *Pseudomonas spp.* (15,3%) i *Klebsiella/Enterobacter spp.* (11%). Na hirurškoj klinici je takođe najviše zastupljen

Tabela 4. Multirezistencija bakterija u zavisnosti od vrste bolesničkog materijala

	RANA	HEM	BAL	URIN	AT	CVK	ostali uzorci
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>S. aureus</i>	17 (6,6)	11 (8,9)	-	-	-	1 (3,7)	1 (1,5)
<i>S. epidermidis</i>	1 (0,4)	19 (15,4)	-	-	-	1 (3,7)	-
<i>Enterococcus spp.</i>	16 (6,2)	6 (4,9)	4 (3,7)	1 (1,8)	-	5 (18,5)	1 (1,5)
<i>E. coli</i>	18 (7,0)	7 (5,7)	3 (2,8)	5 (8,9)	-	1 (3,7)	4 (6,0)
<i>Klebsiella/Enterobacter spp.</i>	44 (17,1)	14 (11,4)	14 (13,1)	2 (3,6)	5 (12,2)	2 (7,4)	15 (22,4)
<i>Proteus spp.</i>	17 (6,6)	2 (1,6)	-	5 (8,9)	-	-	1 (1,5)
<i>Serratia spp.</i>	3 (1,2)	2 (1,6)	-	-	-	-	2 (3,0)
<i>Pseudomonas spp.</i>	47 (18,3)	6 (4,9)	21 (19,6)	23 (41,1)	4 (9,8)	3 (11,1)	7 (10,4)
<i>Acinetobacter spp.</i>	94 (36,6)	56 (45,5)	65 (60,7)	20 (35,7)	32 (78)	14 (51,9)	41 (61,2)
<b>Ukupno</b>	257 (100)	123 (100)	107 (100)	56 (100)	41 (100)	27 (100)	67 (100)

BAL – bronhoalveolarni lavaž; HEM – hemokultura; CVK – centralni venski kateter; AT – aspirat tubusa.

Tabela 5. Rezistencija bakterija

Izolat	MDR	XDR	$\chi^2$	df	p
	n (%)	n (%)			
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 (4,6%)	-			
<i>Enterococcus spp.</i>	21 (3,2%)	12 (9,2%)	2,455	1	0,117
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20 (3,1%)	1 (0,8%)	17,19	1	0,000
<i>Klebsiella / Enterobacter spp.</i>	83 (12,8%)	13 (10%)	51,042	1	0,000
<i>Proteus spp.</i>	24 (3,7%)	1 (0,8%)	21,16	1	0,000
<i>Pseudomonas spp.</i>	75 (11,6%)	36 (27,7%)	13,703	1	0,000
<i>Acinetobacter spp.</i>	65 (15,6%)	252 (84,4%)	110,312	1	0,000
<i>Escherichia coli</i>	36 (5,5%)	2 (1,5%)	30,421	1	0,000
<i>Serratia marcescens</i>	7 (1,1%)	-			
<b>Ukupno</b>	<b>361 (53,2%)</b>	<b>317 (46,8%)</b>	<b>2,855</b>	<b>1</b>	<b>0,09</b>

XDR – ekstremno rezistentne bakterije; MDR – multirezistentne bakterije.

Tabela 6. Učestalost MDR i XDR bakterija na klinikama

Rezistencija	JIM	HIR	INT	GIN	$\chi^2$	df	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
MDR	161 (44,6)	143 (39,6)	50 (13,9)	7 (1,9)	181,04	3	0,000
XDR	184 (58,0)	81 (36,2)	58 (16,4)	-	91,09	2	0,000

JIM – Jedinica intenzivne medicinske nege; HIR – Klinika za hirurgiju; INT – Klinika za internu medicinu; GIN – Klinika za ginekologiju.



Tabela 7. Izolati multirezistentnih bakterija na posmatranim klinikama

Izolat	JIM	HIR	INT	GIN	$\chi^2$	df	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
<i>S. aureus</i>	10 (2,9)	12 (5,4)	8 (7,8)	-	0,800	2	0,670
<i>Enterococcus spp.</i>	15 (4,3)	12 (5,4)	6 (5,9)	-	3,818	2	0,148
<i>S. epidermidis</i>	15 (4,3)	4 (1,8)	2 (2,0)	-	14,000	2	0,001
<i>Klebsiella / Enterobacter spp.</i>	38 (11,0)	47 (21,2)	10 (9,8)	1 (14,3)	60,417	3	0,000
<i>Proteus spp.</i>	10 (2,9)	11 (5,0)	4 (3,9)	-	3,440	2	0,179
<i>Pseudomonas spp.</i>	53 (15,3)	47 (21,2)	11 (10,8)	-	27,892	2	0,000
<i>Acinetobacter spp.</i>	195 (56,2)	68 (30,6)	51 (50,0)	3 (42,9)	254,091	3	0,000
<i>Escherichia coli</i>	11 (3,2)	15 (6,8)	10 (9,8)	2 (28,6)	9,368	3	0,025
<i>Serratia spp.</i>	-	6 (2,7)	-	1 (14,3)	2 ćelije (100%) imaju očekivane frekvencije manje od 5		
<b>Ukupno</b>	<b>347 (100,0)</b>	<b>222 (100,0)</b>	<b>102 (100,0)</b>	<b>7 (100,0)</b>	<b>384,808</b>	<b>3</b>	<b>0,000</b>

JIM – Jedinica intenzivne medicinske njege; HIR – Klinika za hirurgiju; INT – Klinika za internu medicinu; GIN – Klinika za ginekologiju.

*Acinetobacter spp.* (30,6%), a zatim su sa istim procentualnim udelom zastupljeni *Pseudomonas spp.* i *Klebsiella/Enterobacter spp.* (21,2%). Na internoj klinici polovina izolata multirezistentnih bakterija činila je *Acinetobacter spp.*, a zatim *Pseudomonas spp.* (10,8%) i *Klebsiella/Enterobacter spp.* i *E. coli* sa istim procentualnim udelom multirezistentnih izolata (9,8%) (tabela 7).

## DISKUSIJA

Praćenje učestalosti MDR bakterija je dobar način da se dobiju regionalni epidemiološki podaci o njima i da se podigne svest nadležnih lica i institucija. Kontrola bolničkih infekcija je važna s obzirom na učestalost bolničkih patogena (10). Prema sprovedenom istraživanju, od svih pozitivnih bakterioloških izolata u ispitivanom periodu registrovana je pojava MDR bakterija u 678 (27,8%) slučajeva. Najzastupljenije su bile gram negativne MDR bakterije, i to *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* i *Klebsiella/Enterobacter spp.*

Podaci iz literature pokazali su da su MDR gram negativne bakterije u porastu u bolnicama širom sveta. Tako u studiji Oliveira i sar. u jednoj bolnici tercijarnog nivoa od 1999. do 2008. učestalost gram negativnih MDR bakterija porasla je 3,7 puta. *Acinetobacter baumannii* je najčešće izolovana (36,2%), i njena učestalost se značajno povećala (4,8 puta), a bakterije *Klebsiella pneumoniae* čak 14,6 puta (11).

Tokom posmatranog perioda u UKC Republike Srpske nisu izolovane bakterije koje su rezistentne na sve antibiotike u svim antibiotskim grupama (PDR). Bakterije rezistentne na sve raspoložive antibiotike najavljuju početak postantibiotskog perioda. Povećana prevalenca karbapenem rezistentnih gram negativnih bakterija predstavlja klinički, ali i javnozdravstveni problem. Ghafur i sar. su u svom istraživanju prijavili prve slučajeve PDR bakterija u Indiji. Kod 13 bolesnika sa PDR bakterijskom infekcijom izolovane su *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* i *Pseudomonas spp.* Visoka smrtnost zabeležena je kod bolesnika sa PDR *Klebsiella spp.* infekcijom (12). Slični rezultati PDR izolata gram negativnih bakterija zabeleženi su u Grčkoj, gde je izolovana 21 PDR bakterija (13).

Ako se posmatraju uzorci iz kojih su najčešće izolovane MDR bakterije, utvrđeno je da su to uglavnom brisevi rana, aspirata traheje, bronhoalveolarni lavaž i hemokulture. *Acinetobacter spp.* je bio na prvom mestu po zastupljenosti u svim uzorcima.

Faktori rizika za infekciju MDR *Acinetobacter spp.* jesu dužina hospitalizacije, hirurške intervencije, rane, terapija antibioticima širokog spektra delovanja, parenteralna ishrana, kateterizacija, mehanička ventilacija, boravak u jedinicama intenzivne medicinske nege (14). Zbog toga je *Acinetobacter spp.* čest uzročnik bolničkih pneumonija kao posledica endotrahealne intubacije i infekcija krvi kod imunokompromitovanih pacijenata.

Takođe je povezan i sa teškim i komplikovanim infekcijama kože i mekih tkiva, urinarnog trakta i CNS kod neurohiruških pacijenata (15). Podaci iz EARS-Neta (engl. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) ukazuju na velike varijacije antimikrobne rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* u Evropi – rezistencija je veća u baltičkim zemljama, u južnoj i jugoistočnoj Evropi. U Hrvatskoj, Grčkoj i Rumuniji rezistencija ove bakterije bila je veća od 80% na fluorohinolone, aminoglikozide i karbapeneme. Povećano prisustvo multirezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* u bolnicama predstavlja javnozdravstveni problem i ne samo što ozbiljno ograničava mogućnost lečenja pacijenata već je i izazov za kontrolu infekcije (16, 17).

U Grčkoj je velika većina kliničkih izolata *Acinetobacter spp.* multirezistentna. U studiji Maraki i sar. samo je 4,9% izolata bilo osetljivo na antimikrobne lekove, dok je 92,89% bilo multirezistentno. Izolati *Acinetobacter spp.* iz Jedinice za intenzivnu medicinsku negu bili su najviše rezistentni, a zatim su to bili izolati sa hirurške i interne klinike (18). I u studijskom periodu (2011–2014) Brkić i sar. primećen je povećan udeo XDR *Acinetobacter spp.* u odnosu na ukupan broj izolovanih sojeva ove bakterije (19). *Acinetobacter spp.* je teško iskoreniti iz bolničke sredine. Opšte mere kontrole infekcije (identifikacija izvora širenja infekcije, pranje ruku, dezinfekcija medicinske opreme, čišćenje površina) često su nedovoljne da se zaustavi širenje MDR *Acinetobacter spp.*, zbog čega treba uključiti specifične mere, uz zajedničko zalaganje svih članova medicinskog osoblja. Ove bolesnike treba izolovati i treba koristiti zatvoreni aspiracioni sistem za sve obolele koji su na mehaničkoj ventilaciji kako bi se sprečila kontaminacija. Radi sprečavanja epidemija sa *A. baumannii* ponekad treba i zatvoriti bolničko odeljenje na najmanje četiri nedelje (20).

Većina bakterija u ovde prikazanom istraživanju izolovana je u Jedinici za intenzivnu medicinsku negu, a u manjem procentu na Klinici za hirurgiju. Najmanje MDR bakterija izolovano je na Klinici za ginekologiju. Jedinice intenzivne nege često se nazivaju žarištem rezistencije i multirezistencije, prvenstveno zbog intenzivnog kontakta pacijenata smeštenih na malom prostoru, smanjenog imuniteta, invazivnih pregleda i procedura, mogućnosti pojave bakterijske kontaminacije infuzionih tečnosti, upotrebe istih aparata za više bolesnika, nesterilnih uslova i slično. Terapijski modeli lečenja infekcija uzrokovanih MDR bakterijama ograničeni su. Letalni ishodi bolesnika sa sepsom i septičnim šokom uzrokovani ovim bakterijama u jedinicama intenzivne nege tri puta su češći (21).

## ZAKLJUČAK

Iz uzoraka bolnički lečenih pacijenata multirezistentne gram negativne bakterije češće su izolovane od gram pozitivnih bakterija. *Acinetobacter spp.* je najčešće izolovana multirezistentna bakterija. Više od polovine multirezistentnih izolata bilo je iz Jedinice za intenzivnu medicinsku negu, dok je najmanje bilo sa Klinike za ginekologiju.

Kontinuirano praćenje antimikrobne osetljivosti i striktno pridržavanje smernica za prevenciju infekcija od suštinskog su značaja za sprečavanje širenja multirezistentnih bakterija. Buduće studije su neophodne za primenu molekularnih metoda u detekciji multirezistentnih bakterija.

## SKRAĆENICE

- ESBL –  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra dejstva
- GIN – Klinika za ginekologiju
- HIR – Klinika za hirurgiju
- INT – Klinika za interne bolesti
- JIM – Jedinica intenzivne medicinske nege
- MDR – multirezistentan
- PDR – rezistencija na sve antibiotike u svim antibiotskim grupama
- UKC – Univerzitetski klinički centar
- XDR – ekstremno rezistentan
- ICU – Intensive Care Unit
- UCC – University Clinical Center

## LITERATURA

1. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013; 2: 31.
2. Nathan C, Cars O: Antibiotic resistance – problems, progress, and prospects. *N Engl J Med* 2014; 371: 1761–3.
3. Division of Public Health Services: Recommendations for the Prevention & Control of MDRO and CDI for Healthcare Agencies and Community Settings. 2015, February. Dostupno na: <http://www.dhhs.nh.gov/dphs/cdcs/hai/documents/mdro.pdf> (12.10.2016).
4. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–81.

5. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2013. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (1.3. 2017).
6. Lisboa T, Nagel F. Infection with multi-resistant agents in the ICU: how to escape? *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; 23: 120–4.
7. Izadpanah M, Khalili H. Antibiotic regimens for treatment of infections due to multidrug-resistant Gram-negative pathogens: An evidence-based literature review. *J Res in Pharm Pract* 2015;4: 105–14.
8. Strausbaugh LJ, Siegel JD, Weinstein RA. Preventing transmission of multidrug-resistant bacteria in health care settings: a tale of 2 guidelines. *Clin Infect Dis* 2006;42: 828–35.
9. Lee CR, Cho IH, Jeong BC. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Envir Res Public Health* 2013; 10: 4247–305.
10. Mitchell BG, Hall L, MacBeth D, Gardner A, Halton K. Hospital infection control units: staffing, costs, and priorities. *Am J Infect Control* 2015; 43: 612–6.
11. Oliveira VD, Rubio FG, Almeida MT, Nogueira MC, Pignatari AC. Trends of 9,416 multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61: 244–9.
12. Ghafur A, Vidyalakshmi PR, Murali A, Priyadarshini K, Thirunarayan, M. A: Emergence of Pan-drug resistance amongst gram negative bacteria! The First case series from India. *Journal of Microbiology & Infectious Diseases*; 2014; 4: 86–91.
13. Tsioutis C, Kritsotakis EI, Maraki S, Gikas A. Infections by pandrug-resistant gram-negative bacteria: clinical profile, therapeutic management, and outcome in a series of 21 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 301–5.
14. Munoz-Price LS, Fajardo-Aquino Y, Arheart KL, Cleary T, DePascale D, Pizano L, et al. Aerosolization of *Acinetobacter baumannii* in a trauma ICU. *Crit Care Med* 2013; 41: 1915–8.
15. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 15;46(8): 1254–63.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. Dostupno na: <http://ecdc.europa.eu/en/ead/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016.pdf> (1. 3. 2017.)
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings. Dostupno na: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/8-Dec-2016-RRA-Acinetobacter%20baumannii-Europe.pdf> (1. 3. 2017.)
18. Maraki S, Mantadakis E, Mavromanolaki VE, Kofteridis DP, Samonis G. A 5-year surveillance study on antimicrobial resistance of *acinetobacter baumannii* clinical isolates from a tertiary Greek hospital. *Infect Chemother* 2016; 48: 190–8.
19. Brkić DV, Stanko AP, Pleško S, Tripković V, Bedenić B. *Acinetobacter baumannii* microbiological and phenotypic characteristics of isolates from Intensive Care Unit of the Department of Internal Medicine at the University Hospital Centre in Zagreb over a four-year period. *Signa Vitae* 2015; 10: 13–5.
20. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 751–62.
21. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18: 596.