

ANTIMIKROBNA OTPORNOST SOJEVA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* IZOLOVANIH U KLINIČKOM CETRU BANJA LUKA U TROGODIŠNJEM PERIODU (01.01.2000. - 31.12.2002.)

ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS ISOLATED AT THE CLINICAL CENTER BANJA LUKA IN THREE-YEAR PERIOD (01/01/2000 - 31/12/2002)

Snežana Janjetović, Aleksandra Šmitran,
Mirjana Musić-Rakita*, Miroslav Petković

Sažetak. *Pseudomonas aeruginosa* je važan uzročnik morbiditeta i mortaliteta hospitalizovanih bolesnika koji su u kritičnom stanju ili boluju od bolesti kao što je cistična fibroza i neutropenija ili su jatrogeno imunosuprimirani. Prevalencija multirezistentnih sojeva *Pseudomonas aeruginosa* je u stalnom porastu.

Cilj rada je bio da se ispita osjetljivost sojeva *Pseudomonas aeruginosa* izolovanih iz različitih bolesničkih materijala u Kliničkom centru Banja Luka u trogodišnjem periodu.

U trogodišnjem periodu u Kliničkom centru Banja Luka izolovano je 403 soja *Pseudomonas aeruginosa*. Najveći broj sojeva *Pseudomonas aeruginosa* izolovan je iz materijala koji su poslani sa Klinike za hirurgiju (243 uzorka ili 60%), a prema vrsti uzorka najviše izolata bilo je iz brisa rane (192 ili 47,6%).

Osjetljivost sojeva *Pseudomonas aeruginosa* na ampicilin bila je samo 0,75%, na amoksicilin 2%, na amoksicilin sa klavulanskom kiselinom 4,1%, a na piperacilin 17,7%. Osjetljivost izolovanih sojeva *Pseudomonas aeruginosa* na imipenem je bila u 85,9%, dok je na meropenem bila nešto niža, odnosno 64,9%.

Osjetljivost izolovanih sojeva *Pseudomonas aeruginosa* na tetraciklin iznosila je 4,35%, a na hloramfenikol 6,25%. Samo 0,75% izolovanih sojeva bilo je osjetljivo na gentamicin, a na amikacin 56,5% sojeva. Osjetljivost na norfloksacin je iznosila 51%, a na ofloksacin 43%. Osjetljivost *Pseudomonas aeruginosa* na trimetoprim sa sulfametoksazolom bila je 12,1%.

Antimikrobna rezistencija sojeva *Pseudomonas aeruginosa* izolovanih u Kliničkom centru Banja Luka u ispitivanom periodu bila je izuzetno visoka.

Ključne riječi: *Pseudomonas aeruginosa*, Antimikrobna rezistencija, Epidemiologija

Uvod

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) je oportunistički patogen koji izaziva infekcije kože i mekih tkiva, uha, oka, respiratornog trakta, centralnog nervnog sistema, digestivnog trakta, kostiju i zglobova, bakterijemiju i širok spektar sistemskih infekcija, naročito kod pacijenata sa

teškim opekotinama, malignim oboljenima i AIDS. Ova bakterija je treća po učestalosti kao uzročnik bolničkih urinarnih infekcija (12%), a 40% bakterijemija *pseudomonasom* potiče iz primarno urinarnih infekcija.

P. aeruginosa se obično izoluje iz tla i vode, kao i sa površine biljaka i životinja. Ponekad je prisutan kao dio normalne mikroflore čovjeka, iako je

procenat kolonizacije zdravih osoba relativno nizak (2 do 24%, u zavisnosti od anatomske lokalizacije).

P. aeruginosa je primarno nozokomijalni patogen. U SAD procjenjuju da je 0,4% od svih infekcija izazvano ovom bakterijom, a ona je takođe i četvrti najčešće izolovan nozokomijalni patogen (10,1%) [1]. U Kini taj procenat iznosi 6,8% [2], a u Italiji 13,2% [3].

P. aeruginosa je poznat po svojoj rezistenciji na antimikrobne lijekove i zbog toga je naročito opasan i značajan. Ova bakterija je prirodno rezistentna na mnoge antibiotike zbog njihovog otežanog prolaska kroz spoljnu lipopolisaharidnu membranu. Takođe, njegova tendencija da kolonizuje površine u vidu biofilma čini ga nepristupačnim za terapijske koncentracije antibiotika. Budući da mu je prirodno boravište tlo i da živi u asocijaciji sa drugim bakterijama, aktinomycetama i buđima, razvio je rezistenciju na mnoge prirodne antibiotike. Dalje, *P. aeruginosa* posjeduje plazmide, R faktor i RTF (*engl., Resistance Transfer Factor*), koji se prenose procesom konjugacije [4].

Za Republiku Srpsku nisu poznati podaci osjetljivosti sojeva *P. aeruginosa*, tako da je cilj rada bio da se utvrdi osjetljivost sojeva izolovanih iz različitih uzoraka bolesnika liječenih u Kliničkom centru Banja Luka u periodu od 01. januara 2000. do 31. decembra 2002. godine na uobičajeno primjenjivane antimikrobne lijekove.

Materijal i metode

U Zavodu za mikrobiologiju Kliničkog centra Banja Luka, u periodu od 01. januara 2000. do 31. decembra 2002. godine ispitivana je osjetljivost na različite antimikrobne lijekove 403 soja *P. aeruginosa* koji su izolovani iz različitog materijala bolesnika liječenih u Kliničkom centru Banja Luka.

Uzorci su uzeti od pacijenata koji su liječeni na Hirurškoj klinici, Internoj klinici, Klinici za dječije bolesti, Klinici za plućne bolesti, Klinici za uho, grlo i nos, Klinici za očne bolesti, Klinici za onkologiju, Klinici za infektivne bolesti, Klinici za kožne bolesti i Klinici za ginekologiju i akušerstvo.

Bolesnički materijali su uzeti brisom rane, drena, kože, kanile, tubusa, stome, oka, uha, nosa, grla, pupka, vagine, a prikupljeni su i sputum, aspirat bronhija i sadržaj bronhoalveolarne lavaže.

U Zavodu za mikrobiologiju i virusologiju Kliničkog centra Banja Luka za ispitivanje

osjetljivosti sojeva *P. aeruginosa* korišćeno je od 16 do 21 disk sa različitim antimikrobnim lijekovima i to: ampicilin, piperacilin, amoksicilin, amoksiciklin sa klavu-lanskom kiselinom, cefaleksin, cefahlor, cefotaksim, cetriakson, ceftazidim, imipenem, meropenem, tetraciklin, hloramfenikol, gentamicin, amikacin, norfloksacin, ofloksacin, trimetoprim sa sulfametoksazolom, te u pojedinim slučajevima fuzidinska kiselina, neomicin i pipemidinska kiselina.

Osjetljivost izolovanih sojeva *P. aeruginosa* na antimikrobne lijekove ispitivana je standardnom difuzionom metodom po Kirby-Baueru na Müeller-Hintonovom agaru.

Rezultati

U periodu od 01. januara 2000. do 31. decembra 2002. godine izolovano je 403 soja *P. aeruginosa*.

Najveći broj izolovanih sojeva bio je sa Hirurške klinike (tabela 1), a uzorci su najčešće bili brisevi rane (tabela 2).

Tabela 1. Broj uzoraka iz kojih je izolovan *P. aeruginosa* po klinikama sa kojih su prikupljeni

Klinika	Broj uzoraka
Klinika za hirurgiju	243
Klinika za plućne bolesti	39
Klinika za dječije bolesti	29
Klinika za infektivne bolesti	26
Klinika za uho, grlo, nos	22
Klinika za kožne bolesti	19
Onkološka klinika	10
Klinika za interne bolesti	7
Klinika za očne bolesti	4
Klinika za ginekologiju i akušerstvo	2
Neurološka Klinika	2
Ukupno	403

Osjetljivost sojeva *P. aeruginosa* u periodu od 2000. do 2002. godine na ampicilin iznosila je 0,75%, 99% izolata je bilo rezistentno, a 0,25% granično osjetljivo (tabela 3). Osjetljivost na amoksicilin bila je 2%, na amoksicilin sa klavulanskom kiselinom 4,1%, a na piperacilin 17,7%. Osjetljivost *P. aeruginosa* na cefaleksin bila 2,8%, na cefahlor 4,6%, na cefotaksim 65%, na ceftriakson 73,3%, a na ceftazidim 93,5%.

Osjetljivost izolata *P. aeruginosa* na imipenem bila je u 85,9%, dok je na meropenem bila nešto niža, odnosno 64,9% (tabela 3).

Tabela 2. Vrsta uzorka iz kojeg je izolovan *P. aeruginosa*

Vrsta uzorka	Broj uzoraka
Bris rane	192
Bris tubusa	63
Sputum	31
Bris kanile	24
Bris uha	18
Aspirat	15
Bris kože	12
Bris grla	11
Bronhoalveolarna lavaža	9
Bris oka	7
Bris stome	5
Bris vagine	5
Bris drena	4
Bris pupka	4
Bris nosa	3
Ukupno	403

Tabela 3. Osjetljivost izolovanih sojeva *P. aeruginosa* na β -laktamske antibiotike

Antimikrobni lijek	S (%)	I (%)	R (%)
Ampicilin	0,75	0,25	99
Amoksicilin	2	1,3	96,7
Amoksicilin + klavulanska kis.	4,1	-	95,9
Piperacilin	17,7	1,9	80,4
Cefaleksin (I gener.)	2,8	1,2	96
Cefahlor (II gener.)	4,6	0,4	95
Cefotaksim (III gener.)	65	3,4	31,6
Ceftriakson (III gener.)	73,3	11	15,7
Ceftazidim (III gener.)	93,5	3	3,5
Imipenem	85,9	7,3	6,8
Meropenem	64,9	2,65	32,45

S – osjetljiv; I – granično osjetljiv; R – otporan

Osjetljivost izolovanih sojeva *P. aeruginosa* na tetracikline iznosila je 4,35%, a na hloramfenikol 6,25% (tabela 4).

Samo 0,75% izolovanih sojeva bilo je osjetljivo na gentamicin, 21,6% granično osjetljivo, a 77,65% rezistentno. Na amikacin 56,5% sojeva je bilo

osjetljivo, 13% granično osjetljivo, a 30,5% rezistentno.

Osjetljivost na norfloksacin je iznosila 51,02%, a na ofloksacin 43%.

Osjetljivost izolovanih sojeva *P. aeruginosa* na trimetoprim sa sulfametoksazolom bila je 12,1%, dok je 4,3% sojeva bilo granično osjetljivo, a 83,6% rezistentno.

Tabela 4. Osjetljivost izolovanih sojeva *P. aeruginosa* na ostale antimikrobne lijekove

Antimikrobni lijek	S (%)	I (%)	R (%)
Tetraciklini	4,35	1,65	94
Hloramfenikol	6,25	13	80,75
Gentamicin	0,75	21,6	77,65
Amikacin	56,5	13	30,5
Norfloksacin	51	1,35	47,65
Ofloksacin	43	8,5	48,5
Trimetoprim + sulfametoksazol	12,1	4,3	83,6

S – osjetljiv; I – granično osjetljiv; R – otporan

Diskusija

Osjetljivost izolovanih sojeva *P. aeruginosa* u ispitivanom periodu na ampicilin je samo 0,75%, na amoksicilin 2%, a na amoksiklav 4,1%.

Na piperacilin 17,7% izolovanih sojeva je osjetljivo. Procenat rezistentnih sojeva na piperacilin u Rusiji je između 10% u Sant Petesburgu do 79% u Smolensku [5]. U Kini 33,7% [6], u Turskoj 21,8% [7], u SAD 21% [8], u Venecueli 12,8% [9]. U svijetu veliku efikasnost pokazuje kombinacija piperacilin i tazobactam, tako da je u Skandinaviji osjetljivost 86,8% [10], u Španiji 92,8% [11], u Latinskoj Americi od 77 do 80% [12], dok je u SAD rezistencija na ovu kombinaciju antibiotika 10,3% [12].

U ispitivanom periodu, osjetljivost izolata *P. aeruginosa* na imipenem je 85,9%, dok je na meropenem nešto niža, 64,9%. U Latinskoj Americi procenat osjetljivih izolata *P. aeruginosa* na imipenem iznosi od 76 do 88% [12], u Španiji 86,2% [11], a u Indiji 100% [13]. U SAD procenat rezistentnih izolata na imipenem je 8,6% [12], u Venecueli 6,7% [9], u Moskvi 18%, dok je u ostalim gradovima Ruske Federacije taj procenat nešto niži i iznosi 0-11% [5]. U Kini je 11,1% sojeva *P. aeruginosa* rezistentno [6], a u Turskoj rezistencija na imipenem/cilastatin je 21,6% [7].

Procenat osjetljivosti na meropenem u Latinskoj Americi je od 80 do 91% [12], u Evropi 87,3% [10], u Španiji 92,2% [11], a u Indiji 100% [13]. Procenat rezistentnih izolata na meropenem u SAD je 4,8% [12], u Kini 11,8% [6], a u Moskvi 19% [5].

Rezistencija na karbapeneme nastaje iz više razloga: zbog produkcije AmpC β -laktamaze koja cijepa antimikrobni agens; zbog promjene u efluks sistemu, MexAB-OprM, bakterijskog ćelijskog zida koji povećava eliminaciju antibiotika iz bakterijske ćelije ili zbog promjene u porinima ćelijskog zida bakterija koja redukuje prolazak antibiotika u bakteriju [14]. Rezistencija na imipenem u velikoj mjeri se razlikuje od rezistencije na ostale β -laktamske antibiotike i, vjerovatno, nastaje uslijed gubitka D2 porina [15]. Kod vrsta *P. aeruginosa* rezistentnih na meropenem identifikovana su dva gena, *mpmA* i *mpmB*. Smatra se da je gen *mpmA* identičan genu *oprD2*, zbog unakrsne rezistencije na karbapeneme i njihove veze sa gubitkom spoljnog membranskog proteina D2 (OprD2). Mutacija na *mpmB* dovodi do četvorostrukog porasta rezistencije na meropenem, kao i do unakrsne rezistencije na različite antimikrobne lijekove, npr. karbencilin, norfloksacin i hloramfenikol. Međutim, *mpmB* mutanti su osjetljivi na imipenem. Ovi mutanti još uvijek posjeduju *OprD2* i imaju eksprimiran D2 protein na spoljnoj membrani. Rezistencija na meropenem koja nastaje uslijed mutacija i na *mpmA* i *mpmB* vezana je za smanjenje prolaska antibiotika kroz spoljnu membranu. Ovo ukazuje da se meropenem transportuje kroz spoljnu membranu nezavisno od D2 proteina [16].

U ispitivanom periodu evidentna je manja osjetljivost na cefalosporine I generacije (na cefahlor osjetljivost je 4,6%, a na cefaleksin 2,8%) u odnosu na cefalosporine III generacije (na cefotaksim osjetljivost je 65%, ceftriakson 73,3% a na ceftazidim 93,5%). Osjetljivost na cefalosporine IV generacije nije ispitivana, iako se u svijetu ističe značaj cefalosporina IV generacije (cefepim) u terapiji infekcije izazvane *P. aeruginosa* [17]. U Latinskoj Americi osjetljivost na ceftazidim je 66-80% [12], u SAD 78,8-81,9% [18], a u Španiji 85,2% [11]. Procenat rezistentnih izolata na ceftazidim u SAD je 15,6% [8], u Turskoj izuzetno visok 50,8% [7], u Venecueli 11,4% [9], u Maleziji 0% [19], a u Kini 12,5% [6]. Rezistencija na ceftriakson u Turskoj je 84,2%, a na cefotaksim u 75,4% [7], u Maleziji 17,9% [19], a u Kini 41,1% [6]. Osjetljivost na cefepime u Latinskoj Americi je

67-83% [12], u SAD 80,0-83,4% [18], dok je u Moskvi rezistencija na ovaj antibiotik 47% [5] u odnosu na 6,8-7,1% kolika je u SAD [18] i 10,9% kolika je u Kini [6]. Bakteriofag AP-151, izolovan iz vrsta rezistentnih na veći broj antibiotika, odgovoran je za prenos rezistencije na cefotaksim, ceftazidim, aztreonam, imipenem i meropenem [20]. Najniža frkvencija spontanijih mutacija koje su uzrok rezistencije je za cefepim i imipenem, dok se za ostale cefalosporine, rezistencija brže javlja [21].

Veoma visok procenat (94,02%) izolovanih sojeva *P. aeruginosa* je rezistentan na tetracikline, 1,63% umjereno osjetljivo, a samo 4,35% osjetljivo. Pojava rezistencije na tetracikline nastaje zbog smanjene akumulacije lijeka u bakteriji, posredovane plazmidima *pBS223* i *pBS222* [22].

Osjetljivost na hloramfenikol u ispitivanom uzorku je 6,25%, 13% je umjereno osjetljivo, a 80,75% rezistentno. Rezistencija na hloramfenikol nastaje zbog inhibicije ulaska lijeka u bakterijsku ćeliju specifičnim proteinom [23].

U ovdje prikazanom uzorku osjetljivost na gentamicin je izuzetno niska i iznosi 0,75%, dok 21,6% izolata pokazuje umjerenu osjetljivost, a 77,65% je rezistentno. Veću osjetljivost izolovani sojevi pokazuju prema amikacinu, 56,5% je osjetljivo, 13% umjereno osjetljivo, a 30,5% rezistentno. U Moskvi, od aminoglikozida, najefikasniji je amikacin, 11% sojeva je rezistentno, dok je na gentamicin rezistencija preko 60%. U ostalim gradovima Ruske Federacije, rezistencija na amikacin je 7%, a na gentamicin 75% [5]. Osjetljivost na amikacin u Španiji je 91,4% [11], u SAD veća od 90% [24], u Indiji 68,01% [13], a u sjevernom dijelu Evrope 87,5% [10]. Rezistencija na amikacin je u Turskoj 25,4% [7], U SAD 2,3% [12], u Venecueli 13,6% [9], a u Maleziji 0,6% [19]. U Indiji je iznenađujuća relativno visoka osjetljivost izolata *P. aeruginosa* na gentamicin 55,87% [13], a u SAD osjetljivost je 70-80% [18]. Procenat rezistencije na gentamicin je u SAD 29,8% [8], u Turskoj 57,5% [7], u Venecueli 18,2% [9], u Maleziji 38% [19], a u Kini 35,7% [6]. Rezistencija na aminoglikozide može da nastane jednim od slijedećih mehanizama; inaktivacijom antibiotika aminoglikozid-modifikujućim enzimima (AME) koje stvara bakterija; izmjenama na 30S podjedinici ribozoma čime se sprečava vezivanje antibiotika za mjesto djelovanja; i gubitak propusnosti ćelijskog zida bakterije za lijek. Geni koji kodiraju AME, jedan od najčešćih mehanizama rezistencije, mogu

se prenijeti iz jedne bakterije u drugu plazmidima. AME variraju u specifičnosti prema lijekovima, a mnoge bakterije mogu stvarati jedan ili više AME [25]. *Ant(4')-IIb* gen *P. aeruginosa* kodira 4'-O-adenililtransferazu IIa i Ia, koja je odgovorna za rezistenciju na amikacin i tobramicin, ali ne i na dibekacin, gentamicin ili netilmicin. Ovaj gen se prenosi plazmidom [26]. Stečena rezistencija na aminoglikozide, koja nastaje uslijed dugotrajnog izlaganja ovim lijekovima, nastaje zbog prekomjerne aktivnosti efluks sistema MexXY-OprM koji izbacuje aminoglikozide iz bakterijske ćelije [27].

Procenat osjetljivih izolata na ofloksacin u ispitivanom periodu je 43%, a na norfloksacin 51,02%. Osjetljivosti na ciprofloksacin je ispitivana na malom broju uzoraka (11% izolata) i iznosi 70%. U svijetu se osjetljivost uglavnom ispituje za ciprofloksacin, dok su ostali fluorohinoloni manje zastupljeni. U SAD, procenat osjetljivosti na ciprofloksacin se kretao između 70 i 80% [12], a u Evropi 73,2% [10]. U Latinskoj Americi 11,1% sojeva je rezistentno na ciprofloksacin [9], u Kini 29,2% [6], u Španiji 22,7% [11], u SAD 16% [8], u Turskoj 16,1% [7]. U Moskvi je zabilježen visok procenat rezistencije, 45%, dok se u ostalim gradovima Ruske Federacije taj procenat kretao od 6 do 42%, u prosjeku 15% [5]. Rezistencija kliničkih izolata *P. aeruginosa* na fluorohinolone uglavnom nastaje uslijed mutacije u *gyrA* i *parC* genima koji kodiraju DNK girazu i topoizomerazu bakterijske ćelije, ciljne enzime fluorohinolona [7]. Rezistencija može nastati i uslijed mutacije u genima za porine ćelijskog zida, čime je smanjena prolaznost lijeka u ćeliju, kao i zbog mutacija u efluks sistemu, pri čemu se povećava količina izbačenog lijeka iz ćelije. Vrsta sa jednom ili više mutacija može biti rezistentna na jedan hinolon, a umjereno osjetljiva ili osjetljiva na druge hinolone.

U ispitivanom uzorku, 83,6% sojeva bilo je rezistentno na trimetoprim sa sulfametoksazolom, 4,3% umjereno osjetljivo, a 12,1% osjetljivo.

Efluks sistem mexAB-OprM je uglavnom odgovoran za unutrašnju rezistenciju *P. aeruginosa* na trimetoprim sa sulfametoksazolom [28].

Plazmid pM15 determiniše rezistenciju na karbencilin, kanamicin i tetracikline, a plazmid pM19 na karbencilin, kanamicin, tetraciklin, hloramfenikol, gentamicin i streptomycin [29]. Konstitutivni efluks sistem MexAB-OprM generiše unutrašnju rezistenciju na većinu beta laktama,

hinolona, tetraciklina, hloramfenikol i trimetoprim sa sulfametoksazolom. Nekonstitutivni efluks sistemi MexCD-OprJ i MexEF-OprN, koji se eksprimiraju mutacijom, odgovorni su za blagu rezistenciju na određene antibiotike [30].

Zaključak

Rezistencija *P. aeruginosa* na antimikrobne lijekove u Kliničkom centru Banja Luka je visoka i predstavlja ozbiljan problem.

Veliki broj izolovanih sojeva je rezistentan na veći broj antibiotika.

Literatura

1. Rennie RP, Jones RN, Mutnick AH; SENTRY Program Study Group (North America). Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;45: 287-93.
2. Wu AH, Wen XM, Ren N, Xu XH. Incidence and pathogens of nosocomial bacteremia in China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003; 83: 395-8.
3. Lizioli A, Privitera G, Alliata E, et al. Prevalence of nosocomial infections in Italy: result from the Lombardy survey in 2000. *J Hosp Infect.* 2003; 54: 141-8.
4. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 634-40.
5. Stratchounski SL, Kozlov SR, Rechedko KG, Stetsiouk UO, Chavrikova PE. Antimicrobial resistance patterns among aerobic Gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units: results of a multicenter study in Russia. *Clin Microbiol Infect.* 1998; 4: 497-507.
6. Lei YC, Wang HB, Sun ZY, Shen ZY. Susceptibility of 570 *Pseudomonas aeruginosa* strains to 11 antimicrobial agents and the mechanism of its resistance to fluoroquinolones. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003; 83: 403-7.
7. Gonlugur U, Bakici MZ, Ozdemir L, Akkurt I, Icagasioglu S, Gultekin F. Retrospective analysis of antibiotic susceptibility patterns of respiratory isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a Turkish University Hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2003; 2: 5.
8. Iaconis JP, Pitkin DH, Sheikh W, Nadler HL. Comparison of antibacterial activities of meropenem and six other antimicrobials against *Pseudomonas*

- aeruginosa isolates from North American studies and clinical trials. *Clin Infect Dis*. 1997; 24Suppl 2: S191-6.
9. Rodriguez AJ, Samaniego DR, Soskin A, et al. Comparative study of antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients of Caracas and Asuncion in a 4-year-period. *Chemotherapy*. 2002; 48: 164-7.
 10. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial resistance in European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. European SENTRY Participants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19: 370-4.
 11. Bouza E, Garcia-Garrote F, Cercenado E, Marin M, Diaz MS, Sanchez Romero I, Vindel A; Grupo Espanol para el estudio de *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa*: a multicenter study in 136 hospitals in Spain. *Rev Esp Quimioter*. 2003; 16: 41-52.
 12. Jones RN, Kirby JT, Beach ML, Biedenbach DJ, Pfaller MA. Geographic variations in activity of broad-spectrum beta-lactams against *Pseudomonas aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002; 43: 239-43.
 13. Shenoy S, Baliga S, Saldanha DR, Prashanth HV. Antibiotic sensitivity patterns of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens. *Indian J Med Sci*. 2002; 56: 427-30.
 14. Okamoto K, Gotoh N, Nishino T. *Pseudomonas aeruginosa* reveals high intrinsic resistance to penem antibiotics: penem resistance mechanisms and their interplay. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45: 1964-71.
 15. Chen HY, Yuan M, Livermore DM. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics amongst *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in the UK in 1993. *J Med Microbiol*. 1995; 43: 300-9.
 16. Sumita Y, Fukasawa M. Meropenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy*. 1996; 42: 47-56.
 17. Angelescu M, Apostol A. Cefepime (maxipime) large spectrum 4th generation cephalosporin resistant to beta-lactamases. *Chirurgia (Bucur)*. 2001; 96: 547-52.
 18. Ramphal R, Hoban DJ, Pfaller MA, Jones RN. Comparison of the activity of two broad-spectrum cephalosporins tested against 2,299 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at 38 North American medical centers participating in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1998. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000; 36: 125-9.
 19. Palillo ES, Salleh MA. The patterns and transmissibility of antibiotic resistance among clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Immunol*. 1992; 36: 1195-200.
 20. Blahova J, Kralikova K, Krcmery V, Jezek P. Low-Frequency transduction of imipenem resistance and high-frequency transduction of ceftazidime and aztreonam resistance by the bacteriophage AP-151 isolated from a *Pseudomonas aeruginosa* strain. *J Chemother*. 2000; 12: 482-6.
 21. Carsenti-Etesse H, Cavallo JD, Roger PM, Zihazarifi I, Plesiat P, Garrabe E, Dellamonica. Effect of beta-lactam antibiotics on the in vitro development of resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Chirurgia (Bucur)*. 2002; 97: 151-9.
 22. Kozlova EV, Boronin AM. Tetracycline resistance controlled by plasmids of *Pseudomonas aeruginosa* with a wide spectrum of bacterial hosts. *Antibiot Med Biotekhnol*. 1985; 30: 83-6.
 23. O'Hara K, Fukuda H, Kanda T, Kono M. A specific protein inhibiting membrane permeation of chloramphenicol in *Pseudomonas aeruginosa*. *Jpn J Antibiot*. 1990; 43: 754-6.
 24. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahn DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 1681-8.
 25. Sagai H, Krcmery V, Hasuda K, Iyobe S, Knothe H. R factor-mediated resistance to aminoglycoside antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa*. *Jpn J Microbiol*. 1975; 19: 427-32.
 26. Sabtcheva S, Galimand M, Gerbaud G, Courvalin P, Lambert T. Aminoglycoside resistance gene ant(4')-IIb of *Pseudomonas aeruginosa* BM4492, a clinical isolate from Bulgaria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 1584-8.
 27. Hocquet D, Vogne C, El Garch F, et al. MexXY-OprM efflux pump is necessary for a adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 1371-5.
 28. Kohler T, Kok M, Michea-Hamzhepour M, Plesiat P, Gotoh N, Nishino T, Curty LK, Pechere JC. Multidrug efflux in intrinsic resistance to trimethoprim and sulfamethoxazole in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40: 2288-90.
 29. Gabisonia TG, Galushka FP, Chanishvili TG. Conjugative R plasmids isolated from hospital strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiot Khimioter*. 1992; 37: 39-41.
 30. Pechere JC, Michea-Hamzhepour M, Kohler T. Antibiotic efflux, a mechanism of multiple resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Bull Acad Natl Med*. 1998; 182: 599-612; discussion 613-5.

Summary. *Pseudomonas aeruginosa* is an important cause of morbidity and mortality of hospitalized patients which are in the critical condition or have diseases such as cystic fibrosis and neutropenia or are iatrogenically immunosuppressed. Prevalence of multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* is constantly rising.

The aim of the work was to examine the sensitivity of the *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from various patient materials in the Clinical Center Banja Luka in three-year period.

In the Clinical Center Banja Luka during three-year period, there have been isolated 403 strains of *Pseudomonas aeruginosa*. The most of the *Pseudomonas aeruginosa* strains have been isolated from the materials sent from the Surgery Clinic (243 samples or 60%), and, according to the type, the majority of isolates, was from the wound smear (192 or 47,6%).

Sensitivity of the *Pseudomonas aeruginosa* strains to ampicillin was only 0,75%, to amoxicilin it was 2%, to amoxicilin with clavulanic acid it was 4,1%, to piperacillin it was 17,7%. Sensitivity of the *Pseudomonas aeruginosa* strains to imipenem was in 85,9%, while it was slightly lower to meropenem i.e. 64,9%.

Sensitivity of isolated *Pseudomonas aeruginosa* strains to tetracycline was 4,35%, and to chloramphenicol it was 6,25%. Only 0,75% isolated strains were sensitive to gentamicin, and 56,5% of the strains to amikacin. Sensitivity to norfloxacin was only 51%, and 43% to ofloxacin. Sensitivity of the *Pseudomonas aeruginosa* to trimethoprim with sulphamethoxazole was 12,1%.

Antimicrobial resistance of the *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated at the Clinical Center Banja Luka was extremely high in the examined period.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, Antimicrobial resistance, Epidemiology

Snježana Janjetović, Aleksandra Šmitran, Miroslav Petković,

Katedra za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Banja Luka

Mirjana Musić-Rakita,

Zavod za mikrobiologiju i virusologiju, Klinički centar Banja Luka