

## Фактори ризика за болничке инфекције изазване бактеријом *Pseudomonas aeruginosa* резистентном на пиперацилин-тазобактам

Зорана Ђорђевић<sup>1</sup>, Олгица Гајовић<sup>1,2</sup>, Жељко Мијаиловић<sup>1,2</sup>, Александра Илић<sup>3</sup>, Радојица Столић<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника за инфективне болести, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија;

<sup>2</sup>Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

<sup>3</sup>Медицински факултет, Универзитет у Приштини, Косовска Митровица, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** *Pseudomonas aeruginosa* је чест узрочник тешких инфекција хоспитализованих особа и повезан је с високим стопама болничког морбидитета и морталитета.

**Циљ рада** Циљ студије био је да се утврде фактори ризика за болничке инфекције изазване бактеријом *P. aeruginosa* резистентном на пиперацилин-тазобактам (PT-RPA).

**Методе рада** Урађено је анамнестичко истраживање у Клиничком центру у Крагујевцу од јануара 2010. до децембра 2011. године.

**Резултати** Током посматраног периода инфекција PT-RPA је забележена код 79 оболелих особа (38,16%), док су код 128 болесника (61,84%) дијагностиковане инфекције изазване бактеријом *P. aeruginosa* осетљивом на пиперацилин-тазобактам (PT-SPA). Пнеумоније су чешће регистроване код испитаника с инфекцијама PT-RPA (55,70%;  $p < 0,05$ ), док су инфекције уринарног тракта биле чешће у групи болесника с инфекцијама PT-SPA (26,56%;  $p < 0,01$ ). Мултиваријантна анализа је као факторе ризика независно повезане с инфекцијом PT-RPA издвојила: трауму на пријему (OR=3,089; 95%CI=1,438–6,635;  $p=0,004$ ) и примену имипенема (OR=15,027; 95%CI=1,778–127,021;  $p=0,013$ ), меропенема (OR=2,618; 95%CI=1,030–6,653;  $p=0,043$ ), ципрофлоксацина (OR=3,380; 95%CI=1,412–8,090;  $p=0,006$ ), ванкомицина (OR=4,294; 95%CI=1,477–12,479;  $p=0,007$ ) и пиперацилин-тазобактама (OR=4,047; 95%CI=1,395–11,742;  $p=0,010$ ).

**Закључак** Код болнички лечених пацијената ризик за настанак инфекције PT-RPA у вези је с претходном употребом имипенема, меропенема, ципрофлоксацина, ванкомицина, пиперацилин-тазобактама и постојањем трауме на пријему.

**Кључне речи:** *Pseudomonas*; фактори ризика; пиперацилин-тазобактам; резистенција; болничке инфекције

### УВОД

Велики проблем савремене медицине су микроорганизми резистентни на данашње антибиотике, међу којима значајно место заузима бактерија *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Поред тога што поседује природну отпорност на неке антимицробне лекове, она често показује високу учесталост развоја резистенције током терапије. То изазива релативно ограничење избора ефикасних антимицробних лекова и отежава сузбијање инфекција изазваних овим микроорганизмом [1, 2].

*P. aeruginosa* је чест узрочник тешких инфекција код хоспитализованих особа и повезан је с високим стопама болничког морбидитета и морталитета [3]. Према подацима америчког Националног надзорног система за болничке инфекције (*National Nosocomial Infections Surveillance System – NNIS*), од јануара 2006. до октобра 2007. године у Сједињеним Америчким Државама *P. aeruginosa* је био одговоран за 8% свих болничких инфекција упркос напретку антимицробне терапије. Он је други нај-

чешћи узрочник пнеумонија повезаних с механичком вентилацијом, четврти узрочник болничких инфекција уринарног тракта и пети најчешћи узрочник инфекција хируршког места [4].

Пиперацилин-тазобактам је комбинација антибиотика са широким спектром антибактеријског деловања и обухвата многе клинички важне патогене, укључујући и *P. aeruginosa*. Пиперацилин је полусинтетски уреидопеницилин чија је ефикасност угрожена повећањем преваленције бактерија које производе  $\beta$ -лактамазу. Тазобактам, инхибитор  $\beta$ -лактамаза, има многе особине које омогућавају проширење спектра дејства пиперацилина. Последњих година се широм света бележи повећање резистенције на пиперацилин-тазобактам међу многим Грам-негативним бацилима, па и код *P. aeruginosa* [5, 6, 7]. Примећено је да он често развија механизме отпорности на неколико различитих антипсеудомоналних лекова истовремено, чиме ствара додатне терапијске проблеме [3, 8].

Досадашња малобројна истраживања упућују на могућност постојања специфич-

### Correspondence to:

Zorana ĐORĐEVIĆ  
Klinika za infektivne bolesti  
Klinički centar u Kragujevcu  
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac  
Srbija  
mdjordjevic25@sb

них фактора ризика у вези с настанком болничких инфекција изазваних бактеријом *P. aeruginosa* резистентном на пиперацилин-тазобактам (*PT-RPA*), али нису вршена даља испитивања која би ово потврдила [9].

## ЦИЉ РАДА

Циљ студије је био да се утврде фактори ризика повезани с настанком инфекција изазваних микроорганизмом *PT-RPA*, с посебним освртом на претходна излагања антимикробним лековима.

## МЕТОДЕ РАДА

Анамнестичко истраживање урађено је у Клиничком центру у Крагујевцу, највећем здравственом центру у региону (располаже са 1.183 болесничке постеље) који пружа терцијарни ниво здравствене заштите за око милиона и двеста хиљада становника.

Студијом су обухваћени сви пацијенти код којих је установљена болничка инфекција узрокована бактеријом *P. aeruginosa* било које локализације од јануара 2010. до децембра 2011. године (24 месеца). Болесници код којих је изолација извршена током 48 сати након пријема и који су били млађи од 18 година искључени су из даљег истраживања. За сваког болесника анализиран је само први изолат *P. aeruginosa*.

Студијску групу су чинили пацијенти који су имали инфекцију *PT-RPA* (енгл. *case patients*), а контролну групу (енгл. *control patients*) болесници с инфекцијом изазваном бактеријом *P. aeruginosa* осетљивом на пиперацилин-тазобактам (*PT-SPA*).

Дефинисање болничких инфекција, као и одређивање анатомске локализације, рађено је у складу са стандардним дијагностичким критеријумима Центра за превенцију и контролу болести (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) из Атланте, модификованим за наше услове [10]. Релевантни подаци о болничким инфекцијама добијени су из медицинске документације болесника (историје болести, температурних листа, лабораторијских налаза и др.), као и у контакту са болесницима и ординирајућим лекарима. Сваки болесник је испитан у Одсеку за превенцију и контролу болничких инфекција Клиничког центра, а нејасни случајеви су разматрани у студијској групи. На овај начин су из даљег истраживања искључени пацијенти колонизовани бактеријом *P. aeruginosa*.

Подаци о могућим факторима ризика уписивани су у посебно начињен епидемиолошки упитник који је укључио следеће податке: узраст и пол болесника, претходни боравак на другом одељењу (друга одељења исте болнице, интензивне неге или друге болнице), хитност пријема, постојање других болести или стања (*diabetes mellitus*, карциноми различитих локализација, повреде, хронично обољење срца, хронична опструктивна болест плућа, хипертензија, болест бубрега и др.), затим датум пријема и одласка с одељења, датум

настанка болничке инфекције, боравак у јединици интензивног лечења (ЈИЛ), примењене дијагностичке и терапијске процедуре (венски катетери, уринарни катетери, механичка вентилација, хируршка интервенција), подаци о хоспитализацији у последњих 12 месеци, као и претходна примена антибиотика, која је дефинисана као најмање 24-часовна терапија примењена 14 дана пре изолација *P. aeruginosa*.

Изолација *P. aeruginosa* вршена је у микробиолошкој лабораторији Клиничког центра у Крагујевцу конвенционалним биохемијским методама [11], а испитивање осетљивости на антибиотике одређивано је диск-дифузионом методом. Добијени налази су тумачени у складу са смерницама Института за клиничке и лабораторијске стандарде, бившег Националног комитета за клиничке лабораторије (*The Clinical and Laboratory Standards Institute, formerly National Committee for Clinical Laboratory*) [12]. Испитивање осетљивости *P. aeruginosa* вршено је на следеће антибиотике: имипенем, меропенем, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим, амикацин, гентамицин, ципрофлоксацин, триметоприм-сулфаметоксазол и амоксицилин са клавулонском киселином. Мултирезистентност је дефинисана као отпорност на барем три главне класе антибиотика:  $\beta$ -лактамске, карбапенеме, аминогликозиде и флуорохинолоне [13].

За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза и методе за анализу односа исхода и потенцијалних предиктора. Од дескриптивних статистичких метода коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви. Разлике аритметичких средина утврђене су Студентовим *t*-тестом, а разлике учесталости  $\chi^2$ -тестом. Све независне варијабле које су у униваријантним анализама установљене као статистички значајне на нивоу од 0,05 укључене су као независне варијабле у мултипли логистички регресиони модел. Статистичке хипотезе тестиране су на нивоу статистичке значајности од 0,05. За статистичку анализу података коришћен је одговарајући статистички програмски пакет (*SPSS Inc, ver. 11, Chicago, IL*).

## РЕЗУЛТАТИ

У посматраном периоду код 211 оболелих особа забележена је болничка инфекција изазвана бактеријом *P. aeruginosa*. За четири изолата микробиолошка лабораторија није издала резултат о испитивању осетљивости на пиперацилин-тазобактам, па су они искључени из даљег истраживања, тако да је студијску групу чинило 207 болесника. Код 79 испитаника (38,16%) инфекција је била изазвана бактеријом *PT-RPA*, док је код 128 болесника (61,84%) инфекцију изазвала бактерија *PT-SPA*, и они су чинили контролну групу. Просечна старост болесника са *PT-RPA* инфекцијом била је  $60,38 \pm 16,84$  година, а болесника са *PT-SPA* инфекцијом

60,13±15,53 године. У студијској групи особе мушког пола чиниле су 83,54% узорка, док су у контролној групи мушкарци чинили 72,65% испитаника ( $p=0,071$ ).

Више од половине испитаника обухваћених овим истраживањем било је хоспитализовано у ЈИЛ (57,49%); следе хируршка одељења (14,98%) и одељење неурологије (11,59%), док је са других одељења било мање оболелих (Табела 1). Болесници са *PT-RPA* болничком инфекцијом су статистички значајно чешће били хоспитализовани у ЈИЛ (69,62%) у односу на друга одељења ( $\chi^2=7,695$ ;  $p<0,01$ ).

Анатомска локализација болничких инфекција је статистички значајно повезана са осетљивошћу *P. aeruginosa* на пиперацилин-тазобактам ( $\chi^2=10,310$ ;  $p<0,05$ ).

**Табела 1.** Одељења на којима су хоспитализовани испитаници са болничким инфекцијама изазваним бактеријом *Pseudomonas aeruginosa* резистентном на пиперацилин-тазобактам (*PT-RPA*) и осетљивом на ове лекове (*PT-SPA*)

**Table 1.** Departments of hospitalized patients with the nosocomial infections caused by piperacillin-tazobactam resistant (*PT-RPA*) and sensitive *Pseudomonas aeruginosa* (*PT-SPA*)

Одељење Department	Број болесника (%) Number of patients (%)		
	<i>PT-RPA</i>	<i>PT-SPA</i>	Укупно Total
Јединица интензивне неге Intensive Care Unit	55 (69.62)	64 (50.0)	119 (57.49)
Хирургија Surgery	7 (8.86)	24 (18.75)	31 (14.98)
Неурологија Neurology	8 (10.13)	16 (12.50)	24 (11.59)
Ортопедија Orthopaedics	5 (6.33)	13 (10.16)	18 (8.70)
Интерна клиника Internal clinic	3 (3.80)	8 (6.25)	11 (5.31)
Урологија Urology	1 (1.26)	3 (2.34)	4 (1.93)
Укупно Total	79 (100.00)	128 (100.00)	207 (100.00)

**Табела 2.** Анатомска локализација болничких инфекција изазваних бактеријама *PT-RPA* и *PT-SPA*

**Table 2.** Nosocomial infection sites caused by *PT-RPA* and *PT-SPA*

Анатомска локализација Anatomical site	Број болесника (%) Number of patients (%)			<i>p</i>
	<i>PT-RPA</i>	<i>PT-SPA</i>	Укупно Total	
Инфекције хируршког места Surgical site infections	24 (30.38)	35 (27.34)	59 (28.50)	0.638
Инфекције уринарног тракта Urinary tract infections	7 (8.86)	34 (26.56)	41 (19.81)	0.002*
Болничке пнеумоније Nosocomial pneumonias	44 (55.70)	52 (40.63)	96 (46.38)	0.035*
Инфекције крви Blood infections	1 (1.27)	2 (1.56)	3 (1.45)	0.862
Инфекције коже и меких ткива Skin and soft tissue infections	3 (3.80)	5 (3.91)	8 (3.86)	0.969
Укупно Total	79 (100.00)	128 (100.00)	207 (100.00)	

\* статистички значајна разлика

\* statistically significant difference

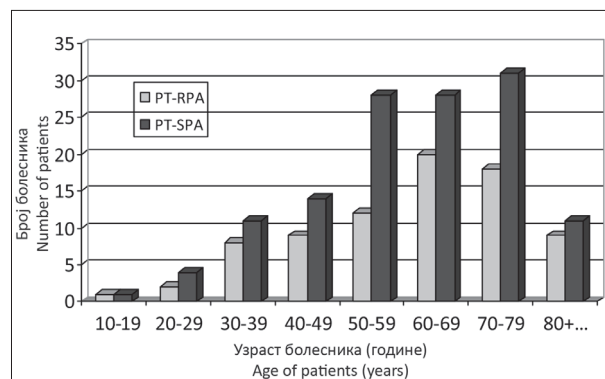
Болничке пнеумоније су статистички значајно чешће забележене у студијској групи (55,70%) у односу на контролну (40,63%), а разлика је достигла ниво статистичке значајности ( $\chi^2=4,462$ ;  $p<0,05$ ). Инфекције уринарног тракта, међутим, статистички су биле значајно чешће у контролној (26,56%) него у студијској групи (8,86%) испитаника ( $\chi^2=9,637$ ;  $p<0,01$ ) (Табела 2).

Узрасна расподела болесника обухваћених овим испитивањем не показује статистички значајну повезаност у односу на осетљивост *P. aeruginosa* на пиперацилин-тазобактам ( $\chi^2=2,130$ ;  $p=0,952$ ) (Графикон 1).

Резултати униваријантне анализе фактора ризика за настанак *PT-RPA* болничких инфекција приказани су у табели 3. Према овој анализи, претходни боравак на другом одељењу (одељење интензивне неге или одељења друге болнице) ( $\chi^2=4,498$ ;  $p=0,034$ ), дијагноза трауме на пријему ( $\chi^2=9,616$ ;  $p=0,002$ ), боравак у ЈИЛ ( $\chi^2=13,356$ ;  $p<0,001$ ), те претходна примена имипенема ( $\chi^2=20,857$ ;  $p<0,001$ ), меропенема ( $\chi^2=12,144$ ;  $p<0,001$ ), цефтазидима ( $\chi^2=14,985$ ;  $p<0,001$ ), амикацина ( $\chi^2=9,074$ ;  $p=0,003$ ), ципрофлоксацина ( $\chi^2=8,042$ ;  $p=0,005$ ), ванкомицина ( $\chi^2=13,647$ ;  $p<0,001$ ) и пиперацилин-тазобактама ( $\chi^2=15,182$ ;  $p<0,001$ ) статистички су значајни фактори ризика за настанак *PT-RPA* болничких инфекција.

Мултипли логистички регресиони модел који садржи десет независних променљивих (предиктора) био је статистички значајан ( $c^2_{(10, N=207)} = 80,60$ ;  $p<0,01$ ). Утврђено је шест статистички значајних предиктора повезаних са настанком *PT-RPA* инфекција: траума на пријему ( $OR=3,089$ ;  $95\%CI=1,438-6,635$ ;  $p=0,004$ ) и примена имипенема ( $OR=15,027$ ;  $95\%CI=1,778-127,021$ ;  $p=0,013$ ), меропенема ( $OR=2,618$ ;  $95\%CI=1,030-6,653$ ;  $p=0,043$ ), ципрофлоксацина ( $OR=3,380$ ;  $95\%CI=1,412-8,090$ ;  $p=0,006$ ), ванкомицина ( $OR=4,294$ ;  $95\%CI=1,477-12,479$ ;  $p=0,007$ ) и пиперацилин-тазобактама ( $OR=4,047$ ;  $95\%CI=1,395-11,742$ ;  $p=0,010$ ) током 14 дана пре изолације *PT-RPA* (Табела 4).

Резистенција изолата *P. aeruginosa* на друге антибиотике приказана је у табели 5. Изолати *PT-RPA* су показали статистички значајно већу учесталост резистенције



**Графикон 1.** Расподела према узрасту испитаника са болничким инфекцијама изазваним бактеријом *Pseudomonas aeruginosa* резистентном на пиперацилин-тазобактам (*PT-RPA*) и осетљивом на ове лекове (*PT-SPA*)

**Графикон 1.** Age distribution of patients with the nosocomial infections caused by piperacillin-tazobactam resistant *P. aeruginosa* (*PT-RPA*) and piperacillin-tazobactam-sensitive *P. aeruginosa* (*PT-SPA*)

**Табела 3.** Фактори ризика за *PT-RPA* инфекције (униваријантна анализа)  
**Table 3.** Risk factors of *PT-RPA* infections (univariate analysis)

Варијабла Variable	Вредност Value		p	
	<i>PT-RPA</i> (n=79)	<i>PT-SPA</i> (n=128)		
Узраст (године) Age (years)	60.38±16.84	60.13±15.53	0.915	
Старост преко 65 година More than 65 years of age	37 (46.84)	58 (45.31)	0.831	
Мушки пол Male gender	66 (83.54)	93 (72.66)	0.071	
Хитан пријем Emergency admission	69 (87.34)	99 (77.34)	0.074	
Претходни боравак на другом одељењу Previous stay at other departments	49 (62.03)	60 (46.88)	0.034*	
Траума Injury	31 (39.24)	25 (19.53)	0.002*	
Болест Disease	Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	15 (18.99)	19 (14.84)	0.434
	Карцином Cancer	8 (10.13)	12 (9.38)	0.859
	Друга хронична болест** Other chronic disease**	20 (25.32)	33 (25.78)	0.941
Катетер Catheter	Централни венски Central venous	50 (63.29)	57 (44.53)	0.01
	Уринарни Urinary	74 (93.69)	110 (85.94)	0.085
	Уринарни ≥7 дана Urinary ≥7 days	64 (81.01)	93 (72.66)	0.172
Механичка вентилација Mechanical ventilation	41 (51.90)	53 (41.41)	0.141	
Хируршка интервенција Surgical intervention	56 (70.89)	86 (67.19)	0.578	
Хоспитализација Hospitalisation	Боравак у ЈИЛ Stay in ICU	63 (79.75)	70 (54.69)	<0.001*
	Укупна дужина боравка (дани) Duration of stay (days)	32.73±16.28	32.38±17.66	0.881
	Дужа од месец дана Over one month	22 (27.85)	29 (22.66)	0.400
	Пре болничке инфекције (дани) Before hospital infection (days)	19.05±13.29	17.66±11.66	0.432
	У последњих 12 месеци In the last 12 months	16 (20.25)	16 (12.50)	0.134
Коришћење антибиотика у последњих месец дана The use of antibiotics in the last month	68 (86.08)	106 (82.81)	0.533	
Претходна примена антибиотика History of antibiotic use	Пиперацилин-тазобактам Piperacillin-tazobactam	20 (25.32)	8 (6.25)	<0.001*
	Ампицилин-сулбактам Ampicillin-sulbactam	10 (12.66)	9 (7.03)	0.173
	Имипенем Imipenem	14 (17.72)	1 (0.78)	<0.001*
	Меропенем Meropenem	22 (27.85)	12 (9.38)	<0.001*
	Цефуроксим Cefuroxime	21 (26.58)	27 (21.09)	0.363
	Цефотаксим Cefotaxime	3 (3.80)	4 (3.13)	0.795
	Цефтриаксон Ceftriaxone	11 (13.92)	19 (14.84)	0.855
	Цефтазидим Ceftazidime	23 (29.11)	11 (8.59)	<0.001*
	Цефепим Cefepime	2 (2.53)	5 (3.91)	0.595
	Амикацин Amikacin	35 (44.30)	31 (24.22)	0.003*
	Гентамицин Gentamicin	4 (5.06)	4 (3.13)	0.482
	Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	24 (30.38)	18 (14.06)	0.005*
	Ванкомицин Vancomycin	19 (24.05)	8 (6.25)	<0.001*
	Триметоприм-сулфаметоксазол Trimethoprim-sulfamethoxazol	5 (6.33)	8 (6.25)	0.982
	Метронидазол Metronidazol	22 (27.85)	28 (21.88)	0.329

Резултати су приказани као  $\bar{X} \pm SD$  или број болесника (%).

\* статистички значајна разлика; \*\* хронична болест срца, хронична опструктивна болест плућа, хипертензија, болест јетре и бубрега  
 ЈИЛ – јединица интензивног лечења

Results are presented as  $\bar{X} \pm SD$  or number of patients (%).

\* statistically significant difference; \*\* chronic heart disease, chronic obstructive lung disease, hypertension, chronic hepatic and renal disease  
 ICU – intensive care unit

на амоксицилин и клавулонску киселину ( $p < 0,001$ ), имипенем ( $p = 0,002$ ), меропенем ( $p = 0,016$ ), цефтазидим ( $p = 0,005$ ) и амикацин ( $p = 0,032$ ), а изолати *PT-SPA* на гентамицин ( $p < 0,001$ ). Отпорност на све испитане антибиотике показало је 18 (8,70%) изолата *PT-RPA*.

Током студијског периода није забележена епидемија изазвана бактеријом *P. aeruginosa*.

## ДИСКУСИЈА

*P. aeruginosa* као значајан болнички патоген привукао је пажњу многих истраживача, првенствено због специфичности условљене повећањем резистенције овог микроорганизма на многе савремене антибиотике. Већина истраживања успела је да открије факторе

**Табела 4.** Мултиваријантна анализа (логистичка регресија) фактора ризика за *PT-RPA* инфекције

**Table 4.** Multivariate analysis (logistic regression) of risk factors of *PT-RPA* infections

Фактори ризика Risk factors		<i>B</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
Претходни боравак на другом одељењу Previous stay at other departments		0.258	0.486	1.294	0.627–2.671
Траума Injury		1.128	0.004*	3.089	1.438–6.635
Боравак у ЈИЛ Stay in ICU		0.581	0.164	1.787	0.789–4.050
Претходна примена антибиотика History of antibiotic use	Пиперацилин-тазобактам Piperacillin-tazobactam	1.398	0.010*	4.047	1.395–11.742
	Имипенем Imipenem	2.710	0.013*	15.027	1.778–127.021
	Меропенем Meropenem	0.962	0.043*	2.618	1.030–6.653
	Цефтазидим Ceftazidime	0.830	0.097	2.294	0.861–6.110
	Амикацин Amikacin	0.567	0.152	1.763	0.812–3.831
	Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	1.218	0.006*	3.380	1.412–8.090
	Ванкомицин Vancomycin	1.457	0.007*	4.294	1.477–12.479

\* статистички значајна разлика

*B* – коефицијент логистичке регресионе анализе; *OR* – однос шанси; *CI* – интервал поверења

\* statistically significant difference

*B* – coefficient of logistic regression analysis; *OR* – odds ratio; *CI* – confidence interval

**Табела 5.** Процент антимикробне резистенције изолата *PT-RPA* и *PT-SPA* на остале антибиотике

**Table 5.** Percentage of antimicrobial resistance of *PT-RPA* and *PT-SPA* isolates to the other antibiotics

Антибиотик Antibiotic	Број болесника (%) Number of patients (%)		<i>p</i>
	<i>PT-RPA</i> ( <i>n</i> =79)	<i>PT-SPA</i> ( <i>n</i> =128)	
Амоксицилин + клавулонска киселина Amoxicillin + clavulonic acid	35 (44.30)	27 (21.09)	<0.001*
Имипенем Imipenem	65 (82.28)	79 (61.72)	0.002*
Меропенем Meropenem	62 (78.48)	80 (62.50)	0.016*
Цефотаксим Cefotaxim	43 (54.43)	72 (56.25)	0.798
Цефтриаксон Ceftriaxon	60 (75.95)	103 (80.47)	0.440
Цефтазидим Ceftazidime	75 (94.94)	104 (81.25)	0.005*
Цефепин Cefepin	59 (74.68)	86 (67.19)	0.253
Гентамицин Gentamicin	36 (45.57)	90 (70.31)	<0.001*
Амикацин Amikacin	69 (87.34)	96 (75.00)	0.032*
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	72 (91.14)	107 (83.59)	0.123
Триметоприм-сулфаметоксазол Trimethoprim-sulfamethoxazol	12 (15.19)	13 (10.16)	0.280

\* статистички значајна разлика

\* statistically significant difference

ризика у вези са настанком отпорности за неке антибиотике, али мањи број њих бавио се испитивањем појаве резистенције на комбинацију каква је пиперацилин-тазобактам. Наше истраживање урађено је као анамнестичка студија и укључило је велики број фактора ризика који могу условити настанак отпорности *P. aeruginosa* на пиперацилин-тазобактам.

Ово истраживање је показало да је скоро 40% свих инфекција које изазва *P. aeruginosa* узроковано *PT-RPA* и да су ти болесници статистички значајно чешће ( $p < 0,01$ ) били смештени у ЈИЛ. Боравак у ЈИЛ се, према налазима неких студија, означава као фактор ризика за настанак резистенције *P. aeruginosa* на многе антибиотике [14, 15]. Фуртадо (*Furtado*) и сарадници [16] су у сличној студији установили да је хоспитализација у ЈИЛ фактор ризика за развој инфекција изазваних бактеријом *P. aeruginosa* резистентним на имипенем. Познато је да је болничко лечење на овим одељењима потребно особама с тешким основним болестима које често имају и нека друга обољења. Поред тога, боравак у ЈИЛ повећава могућност да болесници дођу у контакт са другим болесницима који већ имају резистентне микроорганизме или да буду изложени додатним антибиотикима [17]. Примећено је да код болесника који дуже бораве на овим одељењима често долази до замене нормалне микробиолошке флоре сојевима из болничког окружења који показују висок степен отпорности на многе антибиотске лекове. Осим тога, у ЈИЛ постоји високи интензитет селекције антибиотика широког спектра који условљавају појаву мултирезистентних сојева патогена. Такође, продужен животни век и хоспитализација све старијих лица, чије су имунолошке снаге ослабљене, примена великог броја медицинских поступака и непоштовање основних хигијенских мера у раду означавају се важним факторима који утичу на настанак резистенције микроорганизама у ЈИЛ [16].

Наше истраживање је показало да су, у погледу анатомске локализације, болничке пнеумоније биле статистички значајно чешће у групи испитаника са *PT-RPA* инфекцијом ( $p < 0,05$ ).

Издавање трауме као јединог индивидуалног фактора ризика за *PT-RPA* инфекције није неочекиван налаз. Болесници с траумом често су непокретни, што захтева интензиван контакт с медицинским особљем током неге и лечења, услед чега долази до нарушавања заштитних баријера. Они се такође подвргавају разним инвазивним дијагностичким и терапијским поступцима (пласирање венских катетера, ендотрахеалних цеви, уринарних катетера и сл.), чиме се додатно омогућава унос узрочника инфекција. Познато је да је болничка средина област високе ендемичности за многе резистентне микроорганизме, међу којима значајно место заузима *P. aeruginosa* [3].

Досадашња истраживања су показала да је претходно излагање антибиотикима један од најважнијих фактора ризика за настанак *PT-RPA* инфекција, што је потврђено и нашим испитивањем. Претходна примена антибиотика дефинисана је као најмање 24-часовна терапија примењена 14 дана пре изолације *P. aeruginosa*.

Избор овога периода праћења уследио је због потребе избегавања укључења у анализу података о антибиотикима које је болесник примао у почетној фази болничког лечења, када је она дуго трајала. Резултати добијени анализом целокупног периода слични су налазима који се добијају анализом четрнаестодневног периода [18].

Приликом разматрања појединачне улоге сваког антибиотика, мултиваријантна анализа је показала да примена меропенема повећава ризик од развоја *PT-RPA* инфекције 2,6 пута, ципрофлоксацина 3,4 пута, ванкомицина 4,3 пута, а пиперацилин-тазобактама 4,0 пута. Посебно упечатљив резултат добијен је код разматрања улоге претходне употребе имипенема, где је ризик 15 пута већи. Треба имати у виду чињеницу да су многи болесници примали неколико различитих антибиотика пре стицања позитивног налаза њихове културе.

Пиперацилин-тазобактам се често емпиријски користи код критично оболелих пацијената, па је стога важно испитати његов утицај на развој резистенције код *P. aeruginosa*. Везу између претходног коришћења пиперацилин-тазобактама и *PT-RPA* инфекција наводе Харис (*Harris*) и сарадници [9], с тим да је *OR* био виши ( $OR=6,82$ ;  $95\%CI=4,56-10,21$ ) него у нашем истраживању ( $OR=4,047$ ;  $95\%CI=1,395-11,742$ ). Овакав резултат може значајно утицати на клиничку корисност пиперацилин-тазобактама, јер он, на глобалном нивоу, и даље има највећу активност против инфекција бактеријом *P. aeruginosa* међу  $\beta$ -лактамским антибиотикима [5, 19].

Нека досадашња испитивања показала су да карбапенем (имипенем и меропенем) често доводе до појаве отпорности *P. aeruginosa* према многим антибиотикима [20, 21, 22]. Такође, претходно лечење имипенемом издваја се као независни фактор ризика за развој резистентности *P. aeruginosa* на пиперацилин-тазобактам [9]. Стога не изненађује резултат добијен овим истраживањем да примена имипенема повећава ризик 15 пута ( $OR=15,027$ ;  $95\%CI=1,778-127,021$ ;  $p=0,013$ ), а меропенема 2,6 пута ( $OR=2,618$ ;  $95\%CI=1,030-6,653$ ;  $p=0,043$ ). Смањење пропусности спољашње мембране изазива квалитативне и квантитативне промене *OprD* порина (пут проласка имипенема и у извесној мери меропенема), што је повезано са растом ефлукса лекова, механизма који помаже унакрсну резистенцију за многе неповезане класе антибиотика [23]. Наши резултати наглашавају значај ограничења употребе карбапенема, посебно ради очувања њихове корисности за будућност, с обзиром на уочену лакоћу развоја резистенције [24]. Болнице које су увеле извесан надзор над употребом карбапенема зауставиле су даљи пораст резистенције код *P. aeruginosa* [25].

Последњих година широм света дошло је до повећања преписивања флуорохинолона, што је условљено увођењем нове генерације лекова, која се одликовала побољшаном активношћу против респираторних патогена и бољом фармакокинетиком. То је наметнуло потребу за бољим познавањем њихове улоге у развоју резистенције микроорганизама. Наше истраживање је показало да флуорохинолони (ципрофлоксацин) имају значајну улогу у *PT-RPA* инфекцијама. Могуће обја-

шњење је да овај антибиотик широког спектра изазива сузбијање конкурентних микроорганизама и олакшава селекцију мултирезистентних сојева [14]. Најновија истраживања показују да ограничење употребе ципрофлоксацина не утиче битно на смањење резистенције *P. aeruginosa* на пиперацилин-тазобактам, али постоји тренд снижавања стопа резистенције према карбапенемима, ципрофлоксацину и цефепиму [26].

Наше испитивање је показало да претходна употреба ванкомицина утиче на развој *PT-RPA* инфекције, што потврђују и резултати претходних истраживања [9]. Заваски (*Zavascki*) и сарадници [2] наводе хипотезу да ванкомицин може селектовати *Pseudomonas* уништавањем компетентних Грам-позитивних бактерија које су део цревне или бронхијалне флоре. Примећено је да лекари често преписују ванкомицин за додатно деловање на Грам-позитивне бактерије код емпиријске терапије за Грам-негативне бактерије. Један од могућих сценарија је да он тада омогућава Грам-негативним бактеријама, као што је *P. aeruginosa*, да добију селективну предност [9].

У нашој студији примена цефалоспорина треће и четврте генерације није утврђена као фактор ризика за *PT-RPA* инфекције, иако су неки од њих (цефтазидим) показали значајност у униваријантној анализи. Можда смањена употреба ових лекова може бити објашњење за овакве резултате. Иначе, и ови антибиотици широког спектра изазивају искорењавање конкурентних микроорганизама и тако помажу селектовање мултирезистентних сојева [14].

Забрињавајући резултат нашег истраживања јесте да је отпорност *P. aeruginosa* на пиперацилин-тазобактам често била повезана с резистенцијом и на друге антибиотике. Изолати *PT-RPA* показали су висок степен отпорности ( $\geq 70\%$ ) према имипенему, меропенему, цефтриаксону, цефтазидиму, цефепиму, амикацину и ципрофлоксацину. Резистентност на све испитане антибиотике забележена је код 18 изолата *PT-RPA* (8,70%). Ово сазнање је битно при избору најприклад-

них антибиотика у емпиријском лечењу. Повећање преваленције мултирезистентних изолата *P. aeruginosa* уочава се широм света, па је тако нпр. у САД дошло до раста са 13% у 1997. години на 21% у 2000. години [27]. *P. aeruginosa* има способност да кроз мутационе промене или добијањем егзогеног материјала развије отпорност према сваком антибиотику. Мултрезистентност је велика здравствена претња јер ограничава терапијске опције, ствара велике тешкоће у лечењу болесника и сузбијању ових инфекција. Познато је да инфекција оваквим сојевима микроорганизама доводи до чешће смртности, продужења болничког лечења, те повећања укупних трошкова лечења оболелих [24, 28].

Наша студија је имала и извесна ограничења. Прво, није било могућности извођења молекуларног епидемиолошког истраживања ради откривања механизма помоћу којих је долазило до настанка резистенције. Друго, ограниченост је постојала и око питања процене постојања преноса узрочника са болесника на болесника. И треће, студија је урађена у једном центру, што намеће могућност институционалне пристрасности, било у избору испитаника или уобичајене медицинске праксе.

## ЗАКЉУЧАК

Студија је показала да су постојање трауме при пријему болесника на лечење и претходна примена антибиотика (првенствено имипенема, меропенема, ципрофлоксацина, ванкомицина и пиперацилин-тазобактама) фактори ризика за настанак *PT-RPA* инфекције. Утврђивање фактора ризика за настанак инфекција изазваних *PT-RPA* треба да помогне лекарима у препознавању пацијената код којих постоји висок ризик од развоја ових инфекција, како би се применом одговарајућих мера превенције и сузбијања предупредила њихова појава. Такође, модификација фактора ризика и промена политике коришћења антибиотика може да утиче на смањење њихове појаве.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN. Molecular epidemiology of selected multidrug-resistant bacteria: a global report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004; 49(4):231-6.
2. Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect.* 2005; 59(2):96-101.
3. Mesaros N, Nordmann P, Plesiat P, Rousset-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(6):560-78.
4. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. The National Healthcare Safety Network Team and Participating National Healthcare Safety Network Facilities. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(11):996-1011.
5. Master RN, Clark RB, Karlowsky JA, Ramirez J, Bordon JM. Analysis of resistance, cross-resistance and antimicrobial combinations for *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 1997 to 2009. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; 38(4):291-5.
6. Hauser AR, Sriram P. Severe *Pseudomonas aeruginosa* infections: tackling the conundrum of drug resistance. *Postgrad Med.* 2005; 117(1):41-8.
7. McGowan JE. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med.* 2006; 119(Suppl 1):S29-36.
8. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(Suppl 2):4-48.
9. Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC, Morris G, Kaye KS, Johnson JA. Risk factors for piperacillin-tazobactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(3):854-8.
10. Drndarević D, Janković S. Болничке инфекције, дефиниције. Приручник 1, 2. издање. Београд: Институт за јавно здравље Србије, „Др Милан Јовановић Батут“, Публикум; 2008.
11. Kiska DL, Gilligan PH. *Pseudomonas* and *Burkholderia*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1995. p.517-25.

12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard. NCCLS document M2-A5. 6th ed. Wayne, PA: NCCCLS; 2000.
13. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. Nosocomial infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(10):1353-64.
14. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(1):43-8.
15. Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27(9):893-900.
16. Furtado GH, Bergamasco MD, Menezes FG, Marques D, Silva A, Perdiz LB, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: risk factors and mortality. *J Crit Care*. 2009; 24(4):625.e9-14.
17. Johnson JK, Smith G, Lee MS, Venezia RA, Stine OC, Nataro JP, et al. The role of patient-to-patient transmission in the acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the intensive care unit. *J Infect Dis*. 2009; 200(6):900-5.
18. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(3):340-5.
19. Jones RN, Stilwell MG, Rhombert PR, Sader HS. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 65(3):331-4.
20. Fortaleza CM, Freire MP, de Filho DC, de Carvalho Ramos M. Risk factors for recovery of Imipenem- or ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among patients admitted to a teaching hospital in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27(9):901-6.
21. Onguru P, Erbay A, Bodur H, Baran G, Akinci E, Balaban N, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for nosocomial infections. *J Korean Med Sci*. 2008; 23(6):982-7.
22. Miliani K, L'Héritau F, Lacavé L, Carbonne A, Astagneau P. Antimicrobial Surveillance Network Study Group. Imipenem and ciprofloxacin consumption as factors associated with high incidence rates of resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in northern France. *J Hosp Infect*. 2011; 77(4):343-7.
23. Poole K. Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10(1):12-26.
24. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, et al. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(1):47-53.
25. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(5):1983-6.
26. Lewis GJ, Fang X, Gooch M, Cook PP. Decreased resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with restriction of ciprofloxacin in a large teaching hospital's intensive care and intermediate care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33(4):368-73.
27. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002; 34(5):634-40.
28. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 49(2):229-33.

## Risk Factors of Nosocomial Infections Caused by Piperacillin-Tazobactam Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*

Zorana Djordjević<sup>1</sup>, Olgica Gajović<sup>1,2</sup>, Željko Mijailović<sup>1,2</sup>, Aleksandra Ilić<sup>3</sup>, Radojica Stolić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Clinical Center of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

<sup>3</sup>Faculty of Medicine, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** *Pseudomonas aeruginosa* is a common cause of serious infections in hospitalized patients and is associated with high rates of hospital morbidity and mortality.

**Objective** The aim of this study was to identify the risk factors of nosocomial infections caused by piperacillin-tazobactam-resistant *P. aeruginosa* (PT-RPA).

**Methods** A case-control study was conducted in the Clinical Centre Kragujevac from January 2010 to December 2011.

**Results** In the observed period, 79 (38.16%) patients had PT-RPA infections, while 128 (61.84%) patients had infections caused by piperacillin-tazobactam-sensitive *P. aeruginosa* (PT-SPA). Pneumonia was more frequently found in the PT-RPA group (55.70%) ( $p < 0.05$ ), whereas urinary tract infections were more frequent in the group of patients with PT-SPA infections

(26.56%) ( $p < 0.01$ ). Multivariate analysis was used to identify an injury on admission (OR=3.089; 95%CI=1.438-6.635;  $p=0.004$ ), administration of imipenem (OR=15.027; 95%CI=1.778-127.021;  $p=0.013$ ), meropenem (OR=2.618; 95%CI=1.030-6.653;  $p=0.043$ ), ciprofloxacin (OR=3.380; 95%CI=1.412-8.090;  $p=0.006$ ), vancomycin (OR=4.294; 95%CI=1.477-12.479;  $p=0.007$ ), piperacillin-tazobactam (OR=4.047; 95%CI=1.395-11.742;  $p=0.010$ ) as independent risk factors associated with PT-RPA infection.

**Conclusion** In hospitalized patients, the risk of PT-RPA infections is associated with previous administration of imipenem, meropenem, ciprofloxacin, vancomycin, piperacillin-tazobactam, and the presence of injury on admission.

**Keywords:** *Pseudomonas*; risk factors; piperacillin – tazobactam; resistance; nosocomial infection