

UNIVERZITET U NOVOM SADU

Medicinski fakultet

Doktorske studije



**ISPITIVANJE PRIMENJIVOSTI MEĐUNARODNIH SMERNICA ZA
LEČENJE INFEKTIVNIH BOLESTI BAKTERIJSKE ETIOLOGIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: prof. dr Sandra Stefan Mikić

Kandidat: dr Vedrana Petrić

Novi Sad, 2016. godina

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani material
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Vedrana Petrić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	prof. dr Sandra Stefan Mikić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Ispitivanje primenjivosti međunarodnih smernica za lečenje infektivnih bolesti bakterijske etiologije
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9/ stranica 274/ slika 2/ grafikona 17 / tabela 76/ referenci 280/ priloga 2)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Infektivne bolesti
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	bakterijske infekcije; antibakterijski lekovi; bakterijska rezistencija; tercijarna zdravstvena zaštita; klinički protokoli; ishod terapije
UDK	616.98-08:615.281.015.8
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
<p>Izvod: IZ</p> <p><u>Uvod:</u> U našoj zemlji nema smernica za lečenje bakterijskih infekcija u tercijarnim zdravstvenim ustanovama. Odabir antibakterijskih lekova je empirijski, što nije uvek u skladu sa preporučenom terapijom prema međunarodnim smernicama. Zbog toga su na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine u januaru 2013. godine usvojeni međunarodni protokoli i primenjivani za lečenje infektivnih bolesti bakterijske etiologije. <u>Cilj</u> istraživanja bio je da se ispita i uporedi efikasnost lečenja pojedinih antibiotskih tretmana za lečenja infektivnih bolesti bakterijske etiologije prema kliničkom iskustvu ordinirajućeg lekara, prema međunarodno prihvaćenim protokolima i prema modifikovanim međunarodnim protokolima na osnovu stanja lokalne rezistencije. <u>Materijal i metode:</u> Ispitivanje je bilo retrospektivno-prospektivno u trajanju od tri godine od 01.01.2012-31.12.2014.godine, sprovedeno je na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine. U studiju je uključeno 1147 pacijenata sa dijagnozom infektivne bolesti bakterijske etiologije (sepsa, infekcija urinarnog trakta, bakterijski meningitis, infekcije kože i mekih tkiva, bakterijski tonzilofaringitisi, pneumonija, febrilni gastroenteritis i spondilodiscitis). U retrospektivnom delu, tokom 2012. godine ustanovljena je efikasnost lečenja prema kliničkom iskustvu ordinirajućeg lekara, kod 459 pacijenata. U drugom delu ispitivanja koje je bilo prospektivno, tokom 2013. godine, kod 487 pacijenata, ustanovljena je efikasnost lečenja prema međunarodnim protokolima i upoređena sa lečenjem prema kliničkom iskustvu ordinirajućeg lekara. Tokom 2012. i 2013. godine, ustanovljena je struktura uzročnika i rezistencija na antimikrobne lekove, i prema stanju lokalne rezistencija modifikovani su međunarodni protkoli i primenjivani su tokom 2014. godine. U trećem delu ispitivanja koje je bilo prospektivno, tokom 2014. godine, kod 201 pacijenta ustanovljena je efikasnost lečenja prema modifikovanim</p>	

međunarodnim protokolima i upoređena sa lečenjem prema usvojenim međunarodnim protokolima. Efikasnost lečenja praćena je na osnovu vrednosti telesne temperature i na osnovu laboratorijskih parametara (leukocita, C reaktivnog proteina, fibrinogena, sedimentacije eritrocita i prokalcitonina), prvog i sedmog dana hospitalizacije. Za upoređivanje efikasnosti terapijskih režima napravljen je sistem skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara. Za statističku obradu podataka korišćen je programski paket Statistical Package for Social Sciences - SPSS 21. Statistički značajnim se smatraju vrednosti nivoa značajnosti $p < 0.05$.

Rezultati: Praćenjem rezistencija bakterija u našoj sredini modifikovani su međunarodni protokoli za lečenje infekcija izazvanih *E.coli* i *S aureus*-om. Rezistencija *E. coli* iz urinokultura tokom 2012. i 2013. godine na ciprofloksacin (koji je preporučen prema međunarodnim protokolima za lečenje infekcija urinarnog trakta) je bila u 2012. godini 38,8% i u 2013. godini 57,1%, a na levofloksacin 27,7% u 2012. godini i u 2013. godini 28,6%. Rezistencija *S. aureus*-a izolovanog iz brisa rana na cefazolin (koji je preporučen prema međunarodnim protokolima za lečenje infekcija kože i mekih tkiva) u prve dve godine ispitivanja bila je 25% a na klindamicin nije zabeležena rezistencija. Rezistencija *S. aureus*-a na cefazolin (koji je preporučen prema međunarodnim protokolima za lečenje bakterijskih tonzilofaringitisa) iz brisa grla bila je u 2012. godini 18,1%, u 2013. godini 14,2% a na klindamicin u ovom periodu nije zabeležena rezistencija. Tako da je preporuka u modifikovanom kliničkom protokolu za lečenje infekcija urinarnog trakta levofloksacin, za lečenje bakterijskih tonzilofaringitisa i lečenje infekcija kože i mekih tkiva izazvanih *S aureus*-om klindamicin. Poredeći ukupan skor kliničkih i laboratorijskih parametara, lečenje pacijenata prema usvojenim međunarodnim protokolima, statistički značajno je efikasnije u odnosu na lečenje prema kliničkom iskustvu lekara kod lečenja pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta ($p=0,034$) i infekcijom kože i mekih tkiva ($p=0,032$). U lečenju ostalih ispitivanih bakterijskih infekcija prema kliničkom iskustvu lekara i usvojenim međunarodnim protokolima nema statički značajne razlike ($p > 0,05$). Lečenje pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta, prema modifikovanim međunarodnim protokolima je statistički značajno efikasnije u odnosu na efikasnost lečenja prema usvojenim međunarodnim protokolima ($p=0,025$) poredeći ukupan skor kliničkih i laboratorijskih parametara. Lečenje pacijenata sa tonzilofaringitisima i infekcijama kože i mekih tkiva prema modifikovanim međunarodnim protokolima podjednako je efikasno u odnosu na lečenje prema usvojenim međunarodnim protokolima ($p=0,100$) poredeći ukupan skor kliničkih i laboratorijskih parametara

Zaključak: Upoređivanjem dobijenih rezultata, omogućeno je određivanje najoptimalnijeg načina lečenja bolesti bakterijske etiologije, uvažavajući preporuke prema međunarodnim smernicama. Dobijeni rezultati ukazuju na to da je praćenjem lokalne strukture uzročnika i stanja lokalne rezistencije omogućeno određivanje optimalnijeg načina lečenja infekcija urinarnog trakta i infekcije kože i mekih tkiva, uvažavajući međunarodne preporuke i modifikaciju međunarodnih smernica prema stanju rezistencija bakterija na antimikrobne lekove u našoj sredini.

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Vedrana Petrić, MD
Mentor: MN	Prof. Sandra Stefan Mikić, MD, PhD
Title: TI	Testing applicability of international guidelines in the treatment of bacterial infections
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	Chapters 9/ pages 274/ pictures 2 / figures 17/ tables 76/ references 280 / annex 2
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Infectious diseases
Subject, Key words SKW	Bacterial Infections; Anti-Bacterial Agents; Drug Resistance, Bacterial; Tertiary Healthcare; Clinical Protocols; Treatment Outcome
UC	616.98-08:615.281.015.8
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
<p>Abstract: AB</p> <p>Introduction: In our country, there are no guidelines for the treatment of bacterial infections in tertiary health institutions. The choice of antibiotic is empirical and it does not always comply with the recommended treatment according to international guidelines. For this reason, international protocols were adopted at the Clinic for infectious diseases of the Clinical Center of Vojvodina in January 2013. and implemented in therapy of infectious diseases caused by bacteria.</p> <p>The aim of the study was to compare different regimens and to evaluate their effectiveness in therapy of the bacterial infections: one based on the clinical experience of the prescribing physician, another based on international guidelines and the third, modified international protocol adapted to comply with the local antibacterial resistance.</p> <p>Material and methods: This retrospective-prospective study was conducted at the Clinic for Infectious Diseases of the Clinical Center of Vojvodina and it covered the period of three years, from 01.01.2012.-31.12.2014. 1,147 patients diagnosed with infectious diseases of bacterial etiology (sepsis, urinary tract infections, bacterial meningitis, skin and soft tissue infections, bacterial tonsillopharyngitis, pneumonia, febrile gastroenteritis and spondylodiscitis) were included in the study. In the first, retrospective part of the study, the efficacy of therapy based on the clinical experience of the prescribing physician was analyzed from medical records of 459 patients treated in 2012. In 2013, during the second, prospective part of the study, the efficacy of treatment according to the international guidelines was evaluated in 487 patients and the results were compared to the data obtained from the patients treated according to the clinical experience of the prescribing physician. The types of organism isolated in 2012/2013 were analyzed as well as their resistance to antimicrobials, the international protocols were subsequently modified according to the state of local resistance and implemented during 2014. In 2014, during the third, prospective part of the study, the efficacy of therapy according to modified international protocols was established in 201 patients, and the results were compared to the ones obtained by therapy according to original international protocols. The efficacy of the treatment was estimated by body temperature measurements and laboratory parameters (leukocytes, C-reactive protein, fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate and procalcitonin) on day 1 and day 7 of hospitalization.</p>	

The scoring system for body temperature and laboratory parameters was designed to compare therapeutic regimes efficiency. For statistical analysis, we used a software package Statistical Package for Social Sciences- SPSS 21. The values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results. Monitoring of antibiotic resistance patterns in our community led to modification international protocols for treating infections caused by *E. coli* and *S aureus*. Resistance of *E.coli* to ciprofloxacin (recommended for the treatment of urinary tract infections by international protocols) from urine culture in 2012 and 2013 was 38.8% and 57.1% respectively, while resistance to levofloxacin in 2012 and 2013 was 27.7% and 28.6%, respectively. Resistance of *S. aureus* to cefazolin (recommended by international protocols for the treatment of the skin and soft tissue infections) from wound cultures in 2012 and 2013 was 25% while the resistance to clindamycin was not present. Resistance to cefazolin (recommended for the treatment of bacterial tonsillopharyngitis by international protocols) from throat culture in 2012 and 2013 was 18,1% and 14,2%, respectively, and the resistance to clindamycin was not present in the same period. Accordingly, clinical therapeutic protocols were modified, levofloxacin was recommended for urinary tract infections and clindamycin was recommended for treatment of tonsillopharyngitis and skin and soft tissues infections caused by *S. aureus*. Comparing the total score of clinical and laboratory parameters, the treatment of patients according to the adopted international protocols was statistically significantly more effective compared to the one based on clinical experience of physician in urinary tract infections ($p = 0.034$) and skin and soft tissue infections ($p = 0.032$). No statically significant difference ($p > 0.05$) was observed in efficiency of treatment options for other studied bacterial infections. In therapy of urinary tract infections, modified international protocols proved to be significantly more efficient than the adopted international protocols ($p = 0.025$) when the total score of clinical and laboratory parameters was compared. Comparing the total score of clinical and laboratory parameters, both adopted international protocols and modified international protocols proved to be equally efficient ($p = 0,100$) in therapy of bacterial tonsillopharyngitis and skin and soft tissue infections.

Conclusion: Comparison of the obtained results made possible to develop the optimal way of treating diseases of bacterial etiology, taking into account recommendations by international guidelines. The results suggest that the monitoring of the local structure of pathogens and their resistance pattern enabled the determination of optimal treatment options for urinary tract infections and skin and soft tissue infections, respecting international recommendations and modifying the international guidelines to match bacterial resistance pattern in our community.

Accepted on Scientific Board on: AS	
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

Veliko hvala mentorki, na ogromnoj podršci u svim idejama i dilemama, kad god je to bilo potrebno

Najveću zahvalnost dugujem prof. dr Snežani Brkić na podršci i idejama bez kojih ova doktorska disertacija ne bi postojala

Zahvaljujem se prof. dr Vesni Turkulov na razumevanju i podršci

Hvala prof. dr Siniši Seviću na pomoći i značajnoj moralnoj podršci

Posebno želim da zahvalim prof. emeritus dr Nevenki Rončević na idejama i savetima

Hvala doc. dr Deani Medić na korisnim sugestijama i savetima

Veliko hvala asist. dr Dajani Lendak, kolegici i prijatelju, na svim korisnim savetima tokom pisanja disertacije.

Zahvaljujem svom osoblju Klinike za infektivne bolesti na saradnji i podršci prilikom sakupljanja uzorka.

I ogromno hvala mojim roditeljima na bezuslovnoj ljubavi, razumevanju i podršci koju su mi pružili i na svim moralnim načelima kojima su me naučili.

SADRŽAJ

1	UVOD.....	1
1.1	Definicija.....	3
1.2	Mehanizam rezistencije.....	4
1.2.1	Genetika rezistencije.....	4
1.2.2	Biohemijski mehanizmi rezistencije.....	7
1.2.3	Razvoj antimikrobne rezistencije.....	9
1.3	Nadzor antimikrobne rezistencije: globalna strategija i akcioni plan.....	14
1.3.1	Strategija SZO.....	14
1.3.2	Nacrt globalnog akcionog plana za antimikrobnu rezistenciju za 2015. godinu	15
1.4	Nacionalni plan za borbu protiv antimikrobne rezistencije-Sjedinjene Američke Države.	18
1.5	Evropski sistem monitoringa antimikrobne rezistencije	21
1.6	Švedski model suzbijanja antimikrobne rezistencije	24
1.7	Nadzor nad antimikrobnom rezistencijom u Srbiji	26
1.8	Principi adekvatne antimikrobne terapije.....	28
2	CILJEVI.....	29
3	HIPOTEZE	30
4	MATERIJAL I METODE	31
5	REZULTATI	37
5.1	Strukture uzročnika izolovanih iz hemokultura	37
5.2	Strukture uzročnika izolovanih iz urinokultura.....	39

5.3	Strukture uzročnika izolovanih iz likvora	40
5.4	Strukture uzročnika izolovanih iz brisa rane.....	41
5.5	Strukture uzročnika izolovanih iz brisa grla	42
5.6	Strukture uzročnika izolovanih iz koprokultura.....	44
5.7	Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz hemokultura.....	45
5.7.1	Osetljivost izolata koagulaza negativnih <i>Staphylococcus</i> spp na antimikrobne lekove iz hemokultura	45
5.7.2	Osetljivost izolata <i>E. coli</i> na antimikrobne lekove iz hemokultura	47
5.7.3	Osetljivost izolata <i>S. aureus</i> na antimikrobne lekove iz hemokultura	48
5.7.4	Osetljivost izolata <i>S. pneumoniae</i> na antimikrobne lekove iz hemokultura	50
5.7.5	Osetljivost izolata <i>K. pneumoniae</i> na antimikrobne lekove iz hemokultura	51
5.7.6	Osetljivost izolata <i>Acinetobacter</i> spp na antimikrobne lekove iz hemokultura	52
5.7.7	Osetljivost izolata <i>E. faecium</i> na antimikrobne lekove iz hemokultura	53
5.8	Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz urinokultura	55
5.8.1	Osetljivost izolata <i>E. coli</i> na antimikrobne lekove iz urinokultura	55
5.8.2	Osetljivost izolata <i>Enterococcus</i> spp na antimikrobne lekove iz urinokultura	57
5.8.3	Osetljivost izolata <i>P. mirabilis</i> na antimikrobne lekove iz urinokultura	58
5.8.4	Osetljivost izolata <i>P. aeruginosa</i> na antimikrobne lekove iz urinokultura	60
5.8.5	Osetljivost izolata <i>K. pneumoniae</i> na antimikrobne lekove iz urinokultura	62
5.9	Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz likvora.....	64
5.9.1	Osetljivost izolata <i>S. pneumoniae</i> na antimikrobne lekove iz likvora	64
5.10	Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz brisa rane	66
5.10.1	Osetljivost izolata <i>Acinetobacter</i> spp na antimikrobne lekove iz brisa rane	66
5.10.2	Osetljivost izolata <i>P. aeruginosa</i> na antimikrobne lekove iz brisa rane	68
5.10.3	Osetljivost izolata <i>S. aureus</i> na antimikrobne lekove iz brisa rane	69

5.10.4	Osetljivost izolata <i>Enterococcus</i> spp na antimikrobne lekove iz brisa rane	71
5.10.5	Osetljivost izolata <i>K. pneumoniae</i> na antimikrobne lekove iz brisa rane	72
5.11	Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz brisa grla	73
5.11.1	Osetljivost izolata <i>S. aureusa</i> na antimikrobne lekove iz brisa grla	73
5.11.2	Osetljivost izolata <i>Acinetobacter</i> spp na antimikrobne lekove iz brisa grla	75
5.11.3	Osetljivost izolata <i>K. pneumoniae</i> na antimikrobne lekove iz brisa grla	76
5.11.4	Osetljivost izolata <i>S. pyogenes</i> na antimikrobne lekove iz brisa grla	78
5.12	Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz koprokultura	78
5.13	Modifikacija protokola za početnu adekvatnu antimikrobnu terapiju na osnovu podatka o lokalnoj strukturi uzročnika i stanju lokalne rezistencije.....	79
5.14	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod infektivnih bolesti bakterijske etiologije	80
5.14.1	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata obolelih od sepse u periodu od 2012. do 2013. godine	80
5.14.1.1.	Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata obolelih od sepse u 2012. godini	82
5.14.1.2.	Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata obolelih od sepse u 2013. godini	84
5.14.1.3.	Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata obolelih od sepse	86
5.14.2	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta periodu od 2012. do 2013. godine	92
5.14.2.1.	Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2012. godini.....	94
5.14.2.2.	Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2013. godini.....	95

5.14.2.3. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2014. godini.....	97
5.14.2.4. Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta	99
5.14.3 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa u periodu od 2012. do 2014. godine	104
5.14.3.1. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa u 2012. godini.....	106
5.14.3.2. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa u 2013. godini.....	108
5.14.3.3. Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa	110
5.14.4 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u periodu od 2012. - 2014. godine	114
5.14.4.1. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u 2012. godini.....	116
5.14.4.2. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u 2013. godini.....	118
5.14.4.3. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u 2014. godini.....	120
5.14.4.4. Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva	122
5.14.5 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u periodu od 2012. do 2014. godine	127

5.14.5.1. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2012. godini	128
5.14.5.2. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2013. godini	130
5.14.5.3. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2014. godini	132
5.14.5.4. Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskeog tonzilofaringitisa.....	134
5.14.6 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod pneumonije u periodu od 2012. do 2013. godine	139
5.14.6.1. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije u 2012. godini	141
5.14.6.2. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije u 2013. godini	143
5.14.6.3. Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije.....	145
5.14.7 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa u periodu od 2012. do 2013. godine	150
5.14.7.1. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa u 2012. godini	152
5.14.7.2. Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa u 2013. godini	154
5.14.7.3. Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa	156

5.14.8	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodiscitisa u periodu od 2012. do 2013. godine	159
5.14.8.1.	Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodiscitisa u 2012. godini	161
5.14.8.2.	Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodiscitisa u 2013. godini	162
5.14.8.3.	Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodiscitisa.....	163
6	DISKUSIJA.....	167
6.1	Struktura uzročnika i stanje antimikrobne rezistencije	167
6.1.1	Sojevi izolovani iz hemokultura	167
6.1.2	Sojevi izolovani iz urinokultura	175
6.1.3	Sojevi izolovani iz likvora	181
6.1.4	Sojevi izolovani iz brisa rane	183
6.1.5	Sojevi izolovani iz brisa grla	188
6.1.6	Sojevi izolovani iz koprokultura	191
6.2	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod infektivnih bolesti bakterijske etiologije	192
6.2.1	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata obolelih od sepse	192
6.2.2	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta.....	196
6.2.3	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa.....	200

6.2.4	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva	204
6.2.5	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa	208
6.2.6	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije	211
6.2.7	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa	214
6.2.8	Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodicitisa	217
6.3	Ograničenja studije.....	220
7	ZAKLJUČCI	222
8	PRILOZI.....	224
9	LITERATURA	236

1 UVOD

„Ako zamislimo jedan organizam zaražen određenom vrstom bakterije onda ... bi bilo jednostavno izlečenje ukoliko bi se otkrile supstance koje imaju specifični afinitet za ove bakterije i deluju samo na njih ... a ne poseduju afinitet za normalne sastojke organizma ... Takve supstance bi onda bile ... magični meci.“

(Paul Ehrlich, 1854-1915 – Nobelova nagrada 1908)

Antimikrobna rezistencija (AMR) je globalni problem. Pojava, širenje i selekcija bakterija otpornih na antibiotike predstavlja veliki terapijski problem. Antimikrobna rezistencija i dalje predstavlja jedan od najozbiljnijih javno-zdravstvenih problema, koji je u porastu u svim delovima sveta. Ona predstavlja ozbiljnu pretnju efikasnom lečenju infektivnih oboljenja, ali i napretku medicine i zdravstva uopšte (1).

Za mnoge vanbolničke infekcije mogu se primenjivati zajedničke nacionalne smernice. Za većinu bolničkih infekcija potrebna je modifikacija u skladu sa stanjem lokalne rezistencije. U našoj zemlji ne postoje prihvaćene smernice za upotrebu antiinfektivnih lekova u tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti. Postojeće smernice za primarnu zdravstvenu zaštitu ne uvažavaju stanje rezistencije u našoj sredini. Najnoviji Nacionalni vodič o izboru i upotrebi antibiotika u opštoj praksi objavljen je 2014. godine od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (2). Za

iste indikacije mogu se primeniti različiti antimikrobni lekovi iz različitih grupa, a primena zavisi od kliničkog iskustva ordinirajućeg lekara, budući da su mikrobiološki rezultati dostupni najmanje 24-72 sata nakon uzorkovanja, tako da je inicijalna terapija infekcije empirijska. Praćenje rezistencije na antibiotike uz njihovu pravilnu primenu za rezultat bi imalo smanjenje ili usporavanje rasta rezistencije na pojedine grupe antimikrobnih lekova. Formiranje smernica za pravilnu upotrebu antibiotika u našoj sredini olakšalo bi izbor antimikrobnih lekova za odgovarajuću početnu antimikrobnu terapiju i ostvarilo uštede u sredstvima Fonda za zdravstveno osiguranje (3).

Imajući u vidu ovaj problem, na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine (KCV) u januaru 2013. godine usvojeni su međunarodni protokoli sačinjeni na osnovu usvojenih međunarodnih smernica: *British National Formulary – BNF* i *Sanford* (4,5).

Klinika za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine (KCV), kao jedna od vodećih stručnih, edukativnih, nastavnih i zdravstveno-istraživačkih ustanova u Republici Srbiji, prepoznala je problem rezistencije i za period od 1. januara 2012. do 31. decembra 2014. godine izradila je lokalne mape rezistencije prema uputstvima *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network – EARS-Net*, te je na osnovu stanja lokalne rezistencije modifikovala međunarodne protokole za lečenje bakterijskih infekcija (1).

1.1 Definicija

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše antimikrobnu rezistenciju kao otpornost mikroorganizama na lek koji je prethodno bio delotvoran. Takođe, definiše razliku između antimikrobne i antibiotske rezistencije. Antibiotska rezistencija podrazumeva otpornost bakterija na antibiotike i uži je pojam. Antimikrobna rezistencija je širi pojam, koji obuhvata otpornost na lekove za lečenje infekcija izazvanih drugim mikroorganizmima kao što su virusi, gljivice i paraziti (6).

Prema Evropskom centru za prevenciju i kontrolu bolesti (*European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC*), antimikrobna rezistencija je sposobnost mikroorganizma da postane rezistentan na jedno ili više antimikrobnih sredstava koja se koriste u terapiji ili profilaksi (7,8).

Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) definiše antimikrobnu/antibiotsku rezistenciju kao sposobnost mikroorganizama da se odupru dejstvu lekova (9).

Multirezistentne bakterije (MDR) je termin koji se koristi kada je bakterijski soj otporan na nekoliko različitih antimikrobnih lekova. Unakrsno rezistentne bakterije su one koje su razvile otpornost na različite lekove koji imaju sličan mehanizam dejstva (10).

1.2 Mehanizam rezistencije

Kada je 1942. godine penicilin prvi put počeo da se koristi u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), lekari su bili optimistični u vezi sa mogućnošću moderne medicine da pobedi smrtonosne mikroorganizme (11). Međutim, ubrzo nakon toga, došao je prvi izveštaj o stafilokokama otpornim na penicilin. Od tada, istraživači su otkrili mnoge biološke osnove rezistencije na antibiotike, kojom se omogućava razvoj smrtonosnih mikroorganizama (12).

1.2.1 Genetika rezistencije

Otpornost bakterija na antibiotike može biti *urođena (prirodna)* i *stečena*.

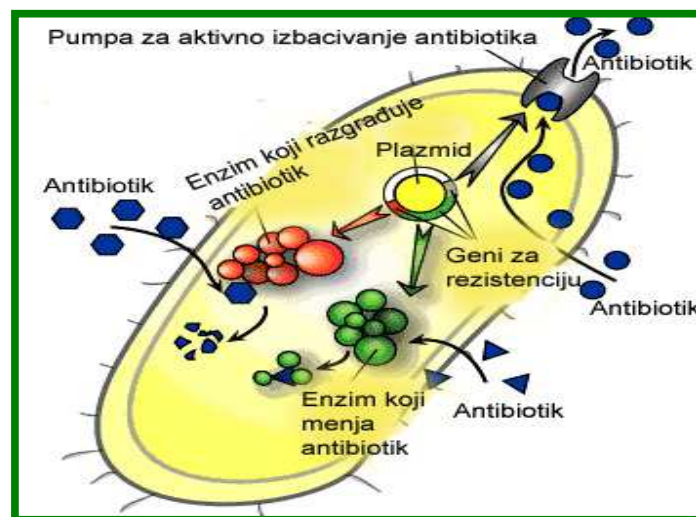
Urođena rezistencija je genetičko svojstvo svih sojeva jedne bakterijske vrste zasnovano na prirodnim karakteristikama bakterijske ćelije i javlja se zbog mutacije u genetskom materijalu ili zbog sticanja novih genetskih informacija (nova DNK), stvarajući novi mehanizam rezistencije koji bakterija nije ranije posedovala (13,14,15).

Stečena rezistencija razvila se kao posledica duže primene antibiotika i može biti negenetička i genetička.

Negenetička rezistencija uslovljena je metaboličkom aktivnošću i fazom rasta u kojoj se bakterija nalazi. Metabolička aktivnost najveća je u fazi deobe, na čemu se zasniva mehanizam delovanja brojnih antibiotika.

Gentička rezistencija nastaje kao posledica različitih mehanizama (Slika 1):

1. Mutacije u lokusu hromozoma koji kontrolišu osetljivost na određene antibakterijske lekove
2. Prenos gena rezistencije sa drugih mikroorganizama mehanizmom konjugacije, transformacije i transdukcije.



Slika 1. Mehanizmi rezistencije unutar bakterijske ćelije (16)

1. Mutacije su neuobičajeni događaji, javljaju se u frekvenciji od $1:10^{-12}$ do $1:10^{-7}$ u populaciji mikroorganizama, ali mogu da dovedu do razvoja rezistencije na antibiotike tokom terapije kod mikroorganizama koji su inicijalno osjetljivi na njih. Primer ove vrste rezistencije je izoniazid.

2. Genima posredovana antimikrobna otpornost ima neuporedivo veći značaj. Determinisana je ekstrahromozomskim genetičkim strukturama: plazmidima, transpozonomima i integronima. Postoje tri osnovna mehanizma putem kojih bakterije razmenjuju svoje genetičke informacije:

konjugacija, transformacija i transdukcija.

Konjugacija je proces u kojem dolazi do direktnog prenosa genetičkog materijala iz jedne ćelije u drugu. Najčešće se dešava kod Gram negativnih bakterija.

Transformacija je proces u kojem bakterije mogu da usvajaju slobodnu DNK iz okoline dovodeći do genetičkog rekombinovanja između stare i nove DNK i nastanka novog rekombinantnog genotipa. Ovakvu sposobnost ima relativno mali broj bakterija kao što su: *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Streptococcus viridans* (*S. viridans*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) (17).

Transdukcija je proces DNK prenosa posredstvom bakteriofaga. Bakteriofagi mogu da prodru u bakterijsku ćeliju i da se u njoj razmnožavaju.

Geni rezistencije najčešće su smešteni unutar plazmida, ili se nalaze u obliku mobilnih genetičkih elemenata – tzv. transpozona ili integrona. *Plazmidi* su ekstrahromozomalni molekuli DNK koji se replikuju nezavisno od bakterijskih hromozoma (autonomna replikacija) (13,17,18). *Transpozoni* su mobilni genetički elementi rezistencije u bakterijskoj ćeliji, manji su od plazmida i imaju sposobnost promene mesta unutar genoma ćelije, kao i sposobnost da se premeštaju sa jednog plazmida na drugi ili da sa plazmida na hromozom nose jedan ili više gena za rezistenciju (19). Transpozicija sa jednog plazmida na drugi ili sa plazmida na hromozom dovodi do postojanja rezistencije na veći broj antimikrobnih lekova. *Integron* je veliki mobilni genetički element koji ima sposobnost da nakuplja gene, posebno gene odgovorne za rezistenciju, rekombinacijom na specifičnim mestima (18, 20, 21).

1.2.2 Biohemijski mehanizmi rezistencije

Poznato je da su antibiotici selektivno toksični lekovi, jer primenjeni u koncentracijama toksičnim za mikroorganizme ne deluju toksično na humani organizam. Mehanizam dejstva antibiotika na nivou bakterijske ćelije zasnovan je prvenstveno na ometanju pojedinih vitalnih procesa u ćelijama bakterije, kao što su (22):

- enzimska inaktivacija i modifikacija
- target modifikacija (promena ciljnog enzima)
- aktivni efluks
- izmena propustljivosti ćelijskih membrana
- izmena metaboličkog puta
- izmena strukture ribozoma
- promena DNK giraze i topoizomeraze IV

Enzimska inaktivacija i modifikacija. Zasniva se na produkciji različitih enzima koji se nazivaju β -aktamaze i imaju više od 300 vrsta. One vrše hidrolitičku razgradnju amidnih veza β laktamskog prstena. Serin β -laktamaza – cefalosporinaza, npr. specifični karbapenem-hidrolizirajuća oksacilinaza (OXA) enzimi koji ima nisku katalitičku efikasnost, zajedno sa drugim mehanizmima rezistencije mogu uzrokovati visok stepen rezistencije *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) na karbapeneme (22,23,24).

Target modifikacije (promena ciljnog molekula). Male promene ciljnog molekula mogu da utiču na vezivanje antibiotika. Penicilin vezujući proteini (*PBPs*) su bakterijski proteini koji katalizuju sintezu peptidoglikana. Rezistencija posredovana *PBPs* može nastati ili zbog smanjenja njegove produkcije, ili zbog smanjenja njegovog afiniteta za antibiotik. Rezistencija

enterokoka je posledica modifikacije i formiranja penicilin vezujućeg proteina niskog afiniteta (25, 26,27,28).

Aktivni efluks kao mehanizam rezistencije u vezi je sa prisustvom membranskih proteina koji prenose antibiotike iz ćelije i održavaju niske intracelularne koncentracije. Za aktivnost nosača potreban je utrošak energije, tako da je očuvan metabolizam bakterijske ćelije osnovni preduslov za funkcionisanje ovog mehanizma (29). U analizi rezistencije na antibiotike, identifikacija i karakterizacija efluks pumpe predstavlja jedan od najaktuelnijih problema. Aktivan efluks vezan je za prisustvo belančevina koje služe kao nosači ili pumpe za eliminaciju leka iz bakterijske ćelije (30). Prisutan je kod mnogih Gram negativnih bakterija.

Izmena propustljivosti ćelijske membrane. Prolaz hidrosolubilnih antimikrobnih lekova u bakterijsku ćeliju može da se odvija preko ulaznih kanala koji se zovu porini. Ovaj mehanizam rezistencije imaju Gram negativne bakterije. Stečena rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) na sve antibiotike nastaje ovim mehanizmom (31,32).

Izmena metaboličkog puta. Ovaj mehanizam rezistencije nastaje razvojem alternativnih puteva korišćenja neophodnih faktora rasta kod bakterija koje su rezistentne u odnosu na osetljivi soj. Alternativna ciljna mesta omogućavaju bakterijama preživljavanje preuzimajući ulogu nativnog proteina. Otpornost na trimetoprim/sulfonamid uzrokovana je smanjenom osetljivošću i afinitetom izmenjenih enzima dihidropteroat sintetaze (DHPS) i dihidropteroate reduktaze (DHFR) (33).

Izmena strukture ribozoma. Za nastanak ovog mehanizma rezistencije odgovorno je sticanje gena rezistencije *erm* (*erythromycin resistance methylase*). Pod dejstvom ovog gena dolazi do

promene strukture receptora 30S i 50S podjedinice ribozoma, za koje se vezuju aminoglikozidi, tetraciklini, makrolidi i linkozamini (31).

Promena DNK giraze i topoizomeraze IV. Topoizomeraza održava ćelijsku DNK u određenoj formi supernavoja, kako u replikujućim, tako i u nereplikujućim regionima bakterijskog hromozoma. DNK giraza uklanja višak supernavoja koji se stvaraju na replikativnoj viljušci DNK za vreme replikacije. Bez DNK giraze, višak supernavoja u potpunosti bi zaustavio replikaciju DNK. Nakon replikacije, topoizomeraza IV pomaže u razdvajanju novonastalih „ćerki“ DNK lanaca (32).

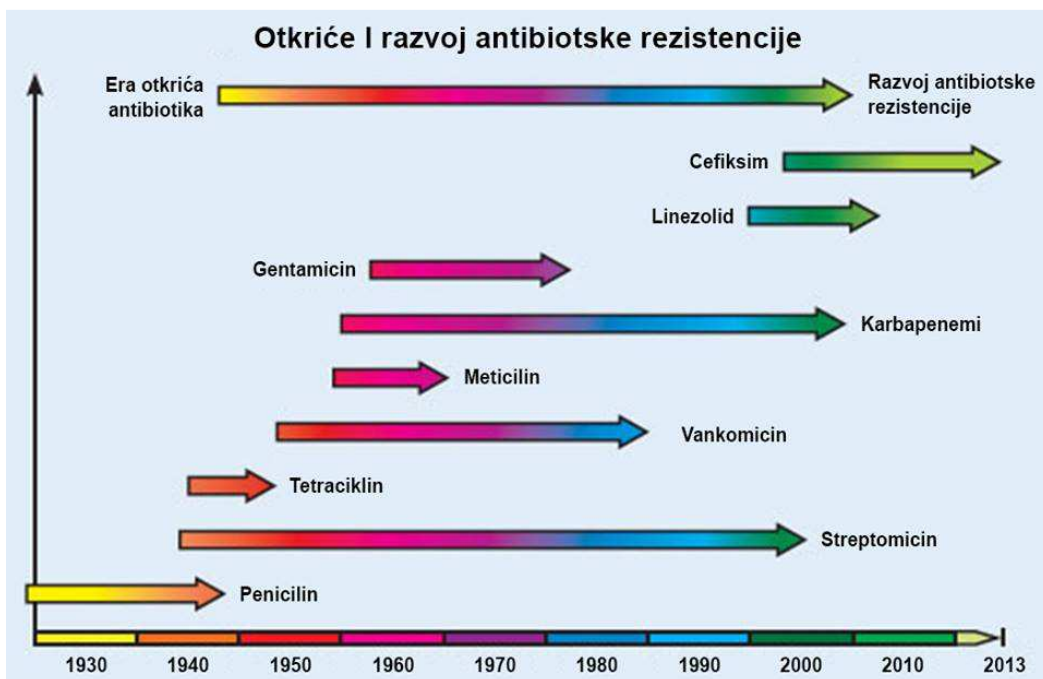
Iako su dosad poznati mehanizmi rezistencije sami po sebi kompleksni, treba imati na umu da multirezistentni sojevi predstavljaju kombinaciju više mehanizama rezistencije, što ove sojeve čini komplikovanim za lečenje (34).

Bolje razumevanje mehanizama rezistencije na antibiotike i lokacije gena u hromozomu omogućava nam pravljenje strategija koje su potrebne kako bi se omogućilo lečenje i suzbilo širenje rezistentnih bakterija i njihove evolucije (13).

1.2.3 Razvoj antimikrobne rezistencije

Iako je od početka antibiotske ere bilo jasno da se bakterije prilagođavaju okolini i stiču otpornost na antibiotike koji se široko upotrebljavaju, tokom 1960-ih i 1970-ih godina vladao je optimizam i mišljenje da će problem rezistencije biti savladan otkrićem velikog broja novih antibiotika (Slika 2). Nažalost, danas je poznato da su mogućnosti delovanja na bakterije već uveliko iskorišćene i da se teško dolazi do antibiotika koji na potpuno nov način deluju na

bakterije. Stoga je očito da se uz stimulisanje farmaceutske industrije na istraživanje novih antibiotika mora predano raditi i na očuvanju delotvornosti postojećih antibiotika (1,35). Danas se u SAD u različitim fazama kliničkog ispitivanja nalazi 38 aktivnih supstanci sa potencijalnim antimikrobnim delovanjem, od čega će svega nekoliko njih doći na tržište kao efikasni antimikrobni lekovi (36).



Slika 2. Vremenska linija otkrića antibiotika i razvoja antibiotske rezistencije (8)

Antimikrobna rezistencija prepoznata je kao jedna od najvećih pretnji po zdravlje ljudi širom sveta. Blizu dva miliona Amerikanaca godišnje oboli od infekcije uzrokovane rezistentnim mikroorganizmima, dok najmanje 23 hiljade smrtnih slučajeva nastupa kao rezultat infekcija

uzrokovanih ovim mikroorganizmima (36). Najmanje 25 hiljada pacijenata u Evropskoj uniji (EU) svake godine umire zbog infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnim na mnoge antibiotike (37). Najnoviji podaci ECDC i CDC ukazuju na to da porast rezistencije bakterija na antimikrobne lekove predstavlja kompleksan problem sa ozbiljnim posledicama ukoliko se ne preduzmu odgovarajuće mere (36, 37). Podaci Nacionalne referentne laboratorije za Srbiju iz 2013. godine ukazuju na visok procenat rezistencije bakterija na antibiotike (38).

Dostupnost lekova za lečenje infekcija izazvanih rezistentnim mikroorganizmima postao je veliki problem. U septembru 2009. godine Evropska medicinska agencija objavila je zajednički izveštaj sa ECDC i Međunarodnom internacionalnom mrežom (ReAct) koji ukazuje na veliku disproporciju između pojave rezistentnih mikroorganizama i razvoja novih antibiotika koji bi uspešno delovali na njih (37).

Rasprostranjenost antimikrobne rezistencije u svetu ograničava terapijske opcije za lečenje infekcija (39). Poznato je da je pojava rezistencije na antimikrobne lekove u korelaciji sa povećanjem potrošnje antibiotika. Postoje brojne studije koje ukazuju na različit stepen rezistencije bakterija na antibiotike u pojedinim zemljama, regionima, ali i odeljenjima u okviru iste bolnice. Podaci ukazuju na značajan porast rezistencije bakterija na najčešće korišćene antibiotike, pa i na one koji su po međunarodnim preporukama dati kao lekovi izbora kod pojedinih infekcija (40). Troškovi lečenja infekcija izazvanih multirezistentnim bakterijama logično su značajno veći u odnosu na lečenje infekcija izazvanih osetljivim bakterijama i mere se milijardama dolara godišnje (41).

Antibiotici postaju sve manje efikasni i zbog prekomernog propisivanja od strane lekara i njihove neadekvatne upotrebe subdoziranjem i neadekvatnim tretmanom u smislu dužine trajanja

terapije (42). Da bi propisivanje antibiotika bilo pravilno, lekari moraju da se pridržavaju smernica za dobru kliničku praksu (43,44). Određeni stepen odgovornosti snosi i farmaceutska industrija, čije su marketinške kampanje osmišljene tako da bi povećale prodaju lekova (42).

Podaci EARS-Net pokazuju velike varijacije u pojavi AMR u Evropi u zavisnosti od mikroorganizama, antimikrobnih lekova i geografskog područja (1,45). Postepeno povećanje stope otpornosti nekoliko važnih patogena, uključujući meticilin-rezistentni *S. aureus* (MRSA), vankomicin rezistentni *Enterococcus* (VRE), multirezistentni *P. aeruginosa*, imipenem rezistentni *A. baumannii* i cefalosporin treće generacije – rezistentna *Escherichia coli* (*E. coli*) i *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), predstavlja ozbiljnu pretnju javnom zdravlju (46,47,48). Beta-laktamaze proširenog spektra dejstva ESBL i MRSA endemske su u mnogim bolnicama širom sveta. Karbapenemi predstavljaju jednu od poslednjih terapijskih opcija u lečenju infekcija uzrokovanih patogenima kao što su *A. baumannii* i *P. aeruginosa* (49). Postoji indicija da će rezistencija *A. baumannii* i *P. aeruginosa* na karbapeneme i hinolone u budućnosti biti velika pretnja za lečenje infekcija uzrokovanih ovim mikroorganizmima (50,51). Nedavni izveštaji pokazali su da su karbapenem otporna *E. coli* i *Salmonella Enteritidis* (*S. Enteritidis*) takođe izolovane iz hrane životinja (52,53). Tuberkuloza je i dalje jedan od vodećih zdravstvenih problema u svetu, a njena kontrola otežana je pojavom multirezistentne *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), koja se definiše kao otpornost na najmanje dva (rifampicin i izoniazid) ključna leka u lečenju bolesti (54). Noviji rezultati opisali su pojavu rezistentne *M. tuberculosis*, koja je ne samo multirezistentna, već je i otporna na sve fluorohinolone i najmanje jedan od tri intravenska leka (kanamicin, kapreomicin i amikacin) (54,55). Očigledno je da ovaj problem neće biti prevaziđen u skorijoj budućnosti, kako zbog nedostatka aktivnih supstanci za nove antibiotike, tako i zbog uspešnosti bakterija da razviju nove mehanizme rezistencije

(56,57).

Gram negativne bakterije posebno su brzo stekle nove mehanizme rezistencije tokom proteklih deset godina. CDC je sačinio listu hitnih AMR pretnji, koje uključuju karbapenem rezistentne *Enterobacteriaceae* (CRE), *Clostridium difficile* (*C. difficile*), i rezistentne *N. gonorrhoeae*. Gram negativne bakterije uključuju CRE, koje su otporne na sve, ili gotovo sve klase antibiotika, a otkrivene su u 44 države sveta (34). Iako je CRE infekcija još uvek u velikoj meri ograničena na zdravstvene ustanove, pojava *E. coli* koje proizvode ESBL mogu da najave i pojavu CRE u opštoj populaciji (58).

CDC je takođe ukazala na niz ozbiljnih pretnji razvoju antimikrobne rezistencije, uključujući i multirezistentni *Acinetobacter* spp, *Campylobacter*, ESBLs, VRE, multirezistentni *P.aeruginosa*, *Non-typhi Salmonella*, *Salmonella typhi* (*S. typhi*), rezistentnu *Shigella*, MRSA, i *S. pneumoniae*. Iako ove bakterije nisu navedene kao najveća pretnja od strane CDC, rezistencija je nepredvidiva i stoga je bitno da se podrže istraživanja i razume borba protiv tih mikroorganizama (59).

Širom sveta razvijaju se različite strategije borbe protiv antimikrobne rezistencije.

1.3 Nadzor antimikrobne rezistencije: globalna strategija i akcioni plan

Preporuke SZO o načinima racionalizacije upotrebe lekova sadržane su u rezolucijama WHA39.27, WHA41.16 i WHA47.13 o racionalnoj upotrebi lekova, rezoluciji WHA67.25 o antimikrobnoj rezistenciji i rezoluciji WHA54.11 o strategiji SZO o upravljanju lekovima. Oslanjajući se na ove rezolucije, zdravstvene vlasti i sistemi država razvijaju svoje nacionalne strategije (60, 61).

Uravnotežena potrošnja lekova nije moguća bez jasne i čvrste politike i strategije u ovoj oblasti (61). Strategija ima za cilj da zemljama članicama pruži okvire za aktivnosti koje treba da sprovedu na praćenju rezistencije i sprečavanju njenog daljeg razvoja. Ona problem rezistencije posmatra kao generalni problem, bez posebnog osvrta na pojedinačne mikroorganizme – uzročnike bolesti.

1.3.1 Strategija SZO

Svetska zdravstvena organizacija na 55. generalnoj skupštini 1998. godine donosi rezoluciju u kojoj insistira da zemlje članice razviju mere kojima će podsticati pravilnu upotrebu antimikrobnih lekova. SZO 2001. godine donosi Globalnu strategiju za borbu protiv antimikrobne rezistencije (61). Šezdeset sedma skupština SZO, održana maja 2014. godine, nakon razmatranja izveštaja o antimikrobnoj rezistenciji, prepoznala je vodeću ulogu SZO u suzbijanju antimikrobne rezistencije, pozivajući se na rezolucije WHA39.27 i WHA47.13, koje

se odnose na racionalno korišćenje lekova, na rezoluciju WHA51.17, koja se odnosi na nastajanje drugih zaraznih bolesti, rezoluciju WHA54.14, koja se bavi sigurnošću globalnog zdravlja, rezoluciju WHA58.27, usmerenoj ka poboljšanju suzbijanja antimikrobne rezistencije, rezoluciju WHA60.16, koja za cilj ima napredak racionalnog korišćenja lekova i rezoluciju WHA66.22, koja se odnosi na praćenje izveštaja Konsultativne stručne radne grupe za istraživanje i razvoj (62).

Zdravstvene i ekonomske posledice pojave antimikrobne rezistencije predstavljaju opterećenje za zemlje sa visokim, srednjim i niskim standardom, što zahteva hitnu akciju na nacionalnom, regionalnom i globalnom nivou (62).

1.3.2 Nacrt globalnog akcionog plana za antimikrobnu rezistenciju za 2015. godinu

Globalna strategija SZO za suzbijanje antimikrobne rezistencije iz 2001. godine obuhvata osam poglavlja (63):

1. Edukacija pacijenata i opšte populacije u smislu pravilne upotrebe antimikrobnih lekova;
2. Edukacija lekara i farmaceuta o značaju adekvatne primene antibiotika i suzbijanju antimikrobne rezistencije;
3. Uspostavljanje programa i tima za kontrolu intrahospitalnih infekcija, pravljenje mapa rezistencije za svaku bolničku jedinicu i razvoj savremenih vodiča antimikrobne terapije;

4. Uticaj primene antimikrobnih lekova u poljoprivredi i veterini u procesu uzgoja životinja koje se koriste za ishranu ljudi;
5. Formiranje Nacionalnog centra od strane vlada zemalja, čiji je cilj prikupljanje podataka o rezistenciji u celoj zemlji, obrada podataka i kreiranje standardnih protokola za empirijski terapijski pristup. Takođe, Nacionalni centar saraduje sa međunarodnom mrežom centara za praćenje rezistencije i učestvuje u formiranju regionalne strategije;
6. Razvoj novih lekova i vakcina u saradnji sa naučnim centrima i farmaceutskim kućama;
7. Promotivne aktivnosti farmaceutskih kompanija u prodaji antimikrobnih lekova;
8. Internacionalna saradnja u monitoringu rezistencije koja se ogleda u saradnji među vladama zemalja, nevladinim organizacijama i naučnim ustanovama.

U maju 2015. godine Skupština SZO u Ženevi je usvojila Globalni akcioni plan za borbu protiv antimikrobne rezistencije.

Plan postavlja pet ciljeva:

- unapređenje svesti i razumevanja antimikrobne rezistencije,
- jačanje nadzora i istraživanja,
- smanjenje učestalosti infekcija,
- optimizacija korišćenja antimikrobnih lekova,
- osiguranje održive investicije u borbi protiv antimikrobne rezistencije.

Zemlje članice pozivaju se da usvoje Globalni plan, prilagođavajući ga svojim nacionalnim prioritetima, uz uključivanje dodatnih sredstava za njegovu realizaciju. Kroz

usvajanje Globalnog plana, sve vlade trebalo bi da do maja 2017. godine sačine Nacionalni akcioni plan antimikrobne rezistencije koji je usklađen sa Globalnim akcionim planom. Planom je potrebno da se obuhvati korišćenje antimikrobnih lekova, zdravlje životinja i poljoprivrede, kao i ljudsko zdravlje. SZO će podržati zemlje članice u razvoju i implementaciji svojih Nacionalnih planova, a izveštaj o napretku biće predstavljen na Zdravstvenoj skupštini 2017. godine (63).

1.4 Nacionalni plan za borbu protiv antimikrobne rezistencije- Sjedinjene Američke Države

Centar za prevenciju i kontrolu bolesti Sjedinjenih Američkih Država objavio je 2013. godine spisak rezistentnih bakterija (64):

- *C. difficile*
- CRE
- Cefalosporin rezistentna *N. gonorrhoeae*
- Multirezistentni *Acinetobacter* spp
- *Campylobacterspp*
- Flukonazol rezistentna *Candida*
- Vankomicin rezistentni *Enterococcus*
- Multirezistentni *P. aeruginosa*
- *Non typhoidal Sallmonela*
- *S. Enteritidis*
- *Shigella*
- MRSA
- *S. pneumonia*
- *M. tuberculosis*

Bakterije čija je antimikrobna rezistencija u porastu (36):

- Vankomicin rezistentni *S. aureus*
- Eritromicin rezistentni *Streptococcus* grupe A

- Klindamicin rezistentni *Streptococcus grupe B* (36)

Radna grupa za praćenje antimikrobne rezistencije nastala je 1999. godine u cilju koordiniranja aktivnosti federalnih agencija u rešavanju antimikrobne rezistencije. Radnoj grupi su kopredsedavali CDC, Američka agencija za hranu i lekove (*Food and Drug Administration – FDA*), i Nacionalni institut za zdravlje (*National Institute for Health – NIH*), uz učešće drugih agencija (65). Prvi Nacionalni plan za borbu protiv antimikrobne rezistencije u SAD donet je 2001. godine, kada je usvojena i Globalna strategija za borbu protiv antimikrobne rezistencije. Akcioni plan revidiran je 2011. godine.

U decembru 2013. godine, predsednik Američkog veća za nacionalnu sigurnost i Kancelarija za nauku i tehnologiju procenili su trenutno stanje i rast rezistencije bakterija na antibiotike i razvili multisektorski plan za borbu protiv rezistentnih bakterija. Komisija, koja je uključivala predstavnike Ministarstva zdravlja i socijalne politike, Ministarstva poljoprivrede, Ministarstva unutrašnjih poslova, Ministarstva odbrane, Američke agencije za međunarodni razvoj i Agencije za zaštitu životne sredine, predložila je praktične, dokazima podržane načine za poboljšanje kontrole antimikrobne rezistencije, jačanje nadzora nad korišćenjem i praćenjem rezistencije na antibiotike, unapređivanje razvoja novih antibiotika, dijagnostike i terapije, ubrzavanje istraživanja i inovacija. Rezultati rada bili su osnov za izradu Nacionalne strategije. U septembru 2014. godine doneta je Nacionalna strategija za borbu protiv rezistentnih bakterija, čiji je cilj rad na domaćem i međunarodnom sprečavanju, otkrivanju i kontroli bolesti i smrti koje se odnose na infekcije uzrokovane antibiotik-rezistentnim bakterijama. Ona ima za cilj i sprovođenje mera za ublažavanje nastanka i širenja antibiotske rezistencije i obezbeđivanja dostupnosti terapije za lečenje bakterijskih infekcija. Nacionalna strategija identifikuje prioritete, koordinira investicije, sprečavanje, otkrivanje i kontrolu epidemije rezistentnim patogenima (66).

Navodi se pet međusobno povezanih ciljeva, odobrenih od strane Vlade SAD u saradnji sa partnerima u zdravstvu, veterini i poljoprivredi (36).

Ciljevi uključuju:

- Usporavanje nastanka rezistentnih bakterija i sprečavanje širenja rezistentnih infekcija;
- Jačanje nacionalnog zdravstvenog nadzora u borbi protiv rezistencije;
- Unapređenje razvoja i korišćenje brzih i inovativnih dijagnostičkih testova za identifikaciju i definisanje rezistentnih bakterija;
- Ubrzavanje istraživanja i razvoj novih antibiotika, kao i drugih terapeutika i vakcina;
- Unapređenje međunarodne saradnje u borbi protiv antibiotske rezistencije.

1.5 Evropski sistem monitoringa antimikrobne rezistencije

Nakon usvajanja Kopenhagenske deklaracije 1999. godine, formiran je Evropski sistem praćenja antimikrobne rezistencije (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System – EARSS*). Prema zakonskoj regulativi, zemlje članice Evropske unije bile su u obavezi da formiraju sistem za praćenje rezistencije i sistem za praćenje upotrebe antimikrobnih lekova (1).

EARS-Net je nastavak EARSS. EARS-Net zasnovan je na mreži predstavnika 30 država članica Evropske unije, koji sakupljaju rutinske podatke o antimikrobnoj osetljivosti kliničkih izolata iz nacionalnih mreža za nadzor AMR. Nacionalne mreže sistemski prikupljaju podatke iz kliničkih laboratorija u svojim zemljama. Trenutno je uključeno 900 javno-zdravstvenih laboratorija, koje pružaju usluge za više od 1400 bolnica u Evropi, odnosno za oko 100 miliona građana Evrope (1).

Rutinski rezultati ispitivanja antimikrobne osetljivosti prikupljaju se iz kliničkih laboratorija svake zemlje od strane nacionalnih predstavnika. Nacionalni podaci učitavaju se direktno u središnju bazu podataka, ECDC (*The European Surveillance System – TESSy*). Posle učitavanja, svaka država odobrava svoje podatke, nakon čega rezultati postaju dostupni na veb-sajtu ECDC.

Ciljevi EARS-Net su:

- prikupljanje uporedivih i validiranih podataka o antimikrobnoj rezistenciji;
- analiza vremenskih i prostornih trendova AMR u Evropi;
- osiguranje pravovremenih podataka o rezistenciji, koji predstavljaju temelj za političke odluke;

- podsticanje održavanja i poboljšanja nacionalnih programa nadzora antimikrobne rezistencije;
- podrška nacionalnim sistemima u nastojanju da poboljšaju svoj rad na osnovu godišnjih procena kvaliteta.

EARS-Net posebno vrši nadzor antimikrobne rezistencije nad sedam bakterijskih patogena izolovanih iz krvi i likvora, a koji su od važnosti za javno zdravlje (1,67,68):

- *S. pneumoniae*
- *S. aureus*
- *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)
- *Enterococcus faecium* (*E. faecium*)
- *E. coli*
- *K. pneumoniae*

Na osnovu podataka o antimikrobnoj rezistenciji u Evropskoj uniji (EU) iz 2013. godine, mogu da se izvedu sledeći zaključci (69):

- Od 2010. do 2013. godine, procenat *K. pneumoniae* otporne na fluorohinolone, treće generacije cefalosporina i aminoglikozide, kao i kombinovana rezistencija na sve tri grupe antibiotika značajno su porasli, a pojavljuje se i rezistencija na karbapeneme, koja je još uvek niska.
- U istom periodu, rezistencija *E. coli* na treću generaciju cefalosporina značajno se povećala.
- Podaci za 2013. godinu pokazuju velike varijacije rezistencije *Acinetobacter* spp u državama Evrope.

- MRSA pokazao je značajan trend pada u EU za period od 2010. do 2013. godine, ali je taj pad manje izražen u odnosu na prethodne četiri godine. Iako kontinuirani trend smanjenja na EU nivou daje razlog za optimizam, MRSA ostaje veliki problem u Evropi. U 2013. godini, procenat MRSA i dalje je visok, a sedam od trideset zemalja imali su MRSA procenat iznad 25 % (67).

1.6 Švedski model suzbijanja antimikrobne rezistencije

Rezistencija bakterija na antibiotike u Evropi najmanja je u skandinavskim zemljama, u kojima se Zakon o propisivanju i korišćenju antibiotika u medicini i poljoprivredi dosledno sprovodi. U ovim zemljama kontinuirano se prikupljaju podaci o obimu i strukturi propisanih antibiotika i rezistenciji bakterija, što omogućava analizu problema i uspešniju borbu u očuvanju efikasnosti antibakterijskih lekova. Rezultati ispitivanja publikuju se u stručnim i naučnim časopisima, dok se regionalni i opšti podaci o stanju rezistencije redovno prezentuju lekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Adekvatna edukacija stručne javnosti jedna je od najbitnijih karika u postizanju racionalizacije upotrebe lekova. U Švedskoj je 1995. godine upotreba antibiotika iznosila 15,7 DDD/1000 stanovnika dnevno, da bi nakon formiranja Švedskog strateškog programa za racionalizaciju upotrebe antibiotika potrošnja antibiotika iznosila 12,6 DDD/1000 stanovnika dnevno, kako je objavljeno u izveštaju iz 2004. godine (70).

Osnova nadzora mikrobiološke rezistencije u Švedskoj oslanja se na dobru praksu pravilnog uzorkovanja materijala u kombinaciji sa efikasnim radom dijagnostičkih laboratorija. Nadzor se temelji na praćenju rezistencije prema švedskom Zakonu o zaraznim bolestima iz 2002. godine (70).

Osetljivost *S. pneumoniae* na penicilin se stabilizovala, broj prijavljenih slučajeva MRSA je porastao, a *Enterobacteraceae* koje produkuju ESBL (beta-laktamaze proširenog spektra dejstva) pretvorile su se u endemsku situaciju. I pored toga, nedavno se pojavila do sada najveća epidemija VRE u Stokholmu. Ipak, Švedska je među zemljama s najnižom stopom MRSA (još uvek ispod jedan odsto) (1).

STRAMA (*The Swedish Strategic Programme against Antibiotic Resistance*) počeo je kao neformalna mreža stručnjaka i vlasti tokom 1994. godine. U 2000. godini, STRAMA je u bliskoj saradnji sa Nacionalnim odborom za zdravlje pripremila predlog za nacionalni akcioni plan za zaustavljanje rezistencije na antibiotike. Ovaj predlog kasnije se razvio u Vladin predlog zakona „Strategija za sprečavanje otpornosti na antibiotike i sprečavanje nozokomijalnih infekcija“, koji je usvojen 2006. godine. STRAMA je u međuvremenu institucionalizovana kao nezavisno Vladino telo sa godišnjim budžetom (71).

Vodeći princip lokalnih aktivnosti STRAMA je promovisanje racionalne upotrebe antibiotika, pružanje povratnih informacija o prepisivanju antibiotika i poređenje sa važećim vodičima terapije. Druge važne aktivnosti uključuju pravljenje lokalnih terapijskih smernica i edukaciju lokalnih lekara i drugih zdravstvenih radnika na različitim nivoima obuke. Dok su lokalne aktivnosti usmerene ka koordiniranju prepisivanja antibiotika, Nacionalna radna grupa odgovorna je za informisanje na nacionalnom nivou, širenje STRAMA podataka i rezultata, kao i uspostavljanje međunarodne saradnje. Radna grupa je podržana od strane švedske Vlade i organizovana je u više sektora (70).

1.7 Nadzor nad antimikrobnom rezistencijom u Srbiji

Podaci pokazuju da se Srbija nalazi među evropskim zemljama sa najvećim procentom rezistentnih izolata. Prema podacima iz 2013. godine, procenat MRSA sojeva iz invazivnih izolata u Srbiji iznosi 42,8, velik je i procenat multirezistentnog *Acinetobacter* spp, procenat VRE iznosi 74,3%, a zabeležen je i porast karbapenem rezistentnih enterobakterija. U prilog tome govore i podaci o rezistenciji invazivnih izolata prikupljeni iz 14 mikrobioloških laboratorija iz Srbije i analizirani u Nacionalnoj referentnoj laboratoriji (NRL) za registrovanje i praćenje rezistencije Instituta za javno zdravlje Vojvodine (IZJZV) (38). NRL za registrovanje i praćenje rezistencije bakterijskih sojeva na antimikrobna sredstva ispituje rezistenciju sledećih bakterijskih sojeva:

1. *S. aureus*
2. *S. pneumoniae*
3. *E. faecalis*,
4. *E. faecium*
5. *E. coli*
6. *K. pneumonia*
7. - *P. aeruginosa*
8. *Acinetobacter* spp.

Za testiranje antimikrobne osetljivosti koriste se *CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)* standardi. U toku je priprema za primenu *EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)* testiranja. Republika Srbija nije članica EARS-Net (1). U

Srbiji ne postoji obavezan sistem praćenja nivoa rezistencije mikroorganizama na antibiotike. Podaci koji dolaze do stručne javnosti uglavnom su rezultat pojedinačnih projekata, iniciranih od strane samih istraživača (38).

U Srbiji je nadzor nad bolničkim infekcijama započeo 1997. godine donošenjem „Odluke o merama za zaštitu od širenja zaraznih bolesti unutar zdravstvenih ustanova“ Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Već sledeće godine izvedena je prva nacionalna studija prevalencije bolničkih infekcija, što je predstavljalo prvi korak u organizaciji nacionalnog sistema Republike Srbije za nadzor nad bolničkim infekcijama (72).

1.8 Principi adekvatne antimikrobne terapije

Pod empirijskom antimikrobnom terapijom podrazumeva se davanje leka pre identifikacije uzročnika. Pod adekvatnom antimikrobnom terapijom podrazumeva se empirijska terapija koja pokriva najverovatnije uzročnike infekcije, zbog kojih je ordinirana u pravilnoj dozi, u pravilnim intervalima doziranja i dovoljno dugo. Adekvatan izbor antimikrobne terapije proističe iz poznavanja strukture uzročnika i njihove rezistencije na određenom području. Pri odabiru empirijske antimikrobne terapije, kliničari bi u obzir trebalo da uzmu sledeće činioce: mesto infekcije, mikroorganizame koji se najčešće kolonizuju na toj lokaciji, procenu očekivanog uzročnika, kao i lokalne mape rezistencije (73,74,75). Veoma je važna izolacija i identifikacija uzročnika i dostupnost antibiograma, jer je na taj način moguće ordinirati antimikrobni lek užeg spektra, što za cilj ima smanjenje toksičnosti, antimikrobne rezistencije i troškova lečenja (76).

Pravovremeno započinjanje inicijalne terapije treba da zavisi od težine kliničke slike. U kritičnom stanju pacijenata, kao što su septični šok, febrilne neutropenije i bakterijski meningitisi, empirijsku terapiju treba započeti odmah nakon ili istovremeno sa prikupljanjem dijagnostičkih uzoraka. U stabilnijim kliničkim okolnostima, antimikrobnu terapiju treba odložiti sve dok odgovarajući uzorci ne budu dostavljeni u mikrobiološku laboratoriju. Prerano davanje antimikrobne terapije u ovim okolnostima može suzbiti razvoj bakterija i onemogućiti mikrobiološku identifikaciju (76).

2 CILJEVI

1. Ispitati efikasnost lečenja pojedinih antibiotskih tretmana za lečenje infektivnih bolesti bakterijske etiologije prema kliničkom iskustvu ordinirajućeg lekara (terapija „ex juvantibus“);
2. Uporediti efikasnost lečenja infektivnih bolesti bakterijske etiologije prema kliničkom iskustvu ordinirajućeg lekara (terapija „ex juvantibus“) sa lečenjem prema međunarodno prihvaćenim protokolima za lečenje tih infekcija;
3. Modifikovati međunarodno prihvaćene protokole na osnovu stanja lokalne rezistencije i uporediti efikasnost lečenja infektivnih bolesti bakterijske etiologije prema ovim protokolima i lečenja prema međunarodno prihvaćenim protokolima.

3 HIPOTEZE

1. Različiti terapijski tretmani primenjeni u lečenju infektivnih bolesti bakterijske etiologije prema kliničkom iskustvu ordinirajućeg lekara (terapija „ex juvantibus“) na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine efikasni su i dovode do kliničkog poboljšanja;
2. Međunarodno prihvaćeni protokoli za lečenje infektivnih bolesti bakterijske etiologije efikasniji su od lečenja prema kliničkom iskustvu ordinirajućeg lekara (terapija „ex juvantibus“);
3. Lečenje infektivnih bolesti bakterijske etiologije prema međunarodno prihvaćenim protokolima nije u skladu sa stanjem rezistencije u našoj sredini. Modifikacija međunarodno prihvaćenih protokola zasnovana na stanju lokalne rezistencije i lečenje prema njima efikasnije je od lečenja infektivnih bolesti bakterijske etiologije prema međunarodno prihvaćenim protokolima.

4 MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je koncipirano kao retrospektivno-prospektivna studija sprovedena u periodu od 1. januara 2012. do 31. decembra 2014. godine na Klinici za infektivne bolesti KCV i obuhvata 1147 pacijenata sa dijagnozom infektivnih bolesti bakterijske etiologije.

Podaci su dobijeni iz istorija bolesti pacijenata sa dijagnozama bakterijskih infekcija (pacijenti sa dijagnozom sepse, infekcije urinarnog trakta – komplikovane infekcije urinarnog trakta, bakterijskim meningitisom, infekcijom kože i potkožnog tkiva, bakterijskim tonzilofaringitisom, infekcijama gastrointestinalnog trakta, pneumonijom i spondilodiscitisom). U istraživanju je praćena antimikrobna rezistencija na osnovu primoizolata, izolovanih iz bolesničkog materijala (hemokulture, urinokulture, kulture likvora, brisa rane – bris inflamirane dekubitalne rane, bris abscesa ili flegmone, bris grla i koprokulture) rutinski uzorkovanog na Klinici za infektivne bolesti KCV u periodu od 1. januara 2012. do 31. decembra 2014. godine.

Istraživanje se sastoji iz tri faze:

U prvom delu ispitivanja, tokom 2012. godine, praćena je efikasnost primene antibakterijskih lekova na osnovu kliničkog iskustva ordinirajućeg lekara kod 459 pacijenta koji su činili kontrolnu grupu.

Drugi deo ispitivanja je prospektivan. Sproveden je tokom 2013. Godine i uključivao je 487 pacijenata koji čine prvu ispitivanu grupu. Sproveden je nakon usvajanja i primene međunarodnih protokola sačinjenih na osnovu međunarodno prihvaćenih smernica za lečenje bakterijskih infekcija (*BNF* i *Sanford*) (Prilog 1) (4,5). U ovom delu ispitivanja praćena je efikasnost lečenja kod primene antibakterijskih lekova na osnovu usvojenih međunarodnih

protokola. Upoređivana je efikasnost lečenja infektivnih bolesti bakterijske etiologije prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara i lečenja prema usvojenim međunarodnim protokolima za racionalnu početnu adekvatnu antibiotsku terapiju.

Treći deo ispitivanja je prospektivan i sproveden tokom 2014. godine, nakon modifikacije međunarodno prihvaćenih protokola za lečenje bakterijskih infekcija samo za dijagnoze za koje je modifikovana terapija (infekcije urinarnog trakta, infekcije kože i mekih tkiva i bakterijskih tonzilofaringitisa), i obuhvata 201 pacijenta koji čine drugu ispitivanu grupu. Protokoli su modifikovani od strane Kolegijuma Klinike za infektivne bolesti, prema podacima o stanju lokalne bakterijske rezistencije praćene tokom 2012. i 2013. godine. (Prilog 2). Upoređivana je efikasnost lečenja infektivnih bolesti bakterijske etiologije prema usvojenim međunarodnim protokolima sa efikasnošću lečenja prema modifikovanim međunarodnim protokolima.

Za navedeno ispitivanje dobijena je saglasnost Etičkog komiteta Kliničkog centra Vojvodine i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Kriterijum za uključivanje pacijenata u studiju bila je klinička slika bakterijskih infekcija, u čiji su prilog govorili laboratorijski nalazi i rezultati „imaging“ nalaza (RTG pluća kod pneumonija i MR kičme kod spondilodiscitisa).

Iz studije su isključeni pacijenti kojima klinička slika i laboratorijski nalazi nisu ukazivali na postojanje bakterijske infekcije.

Kod svih bolesnika uključenih u studiju evidentirani su demografski i ostali podaci iz istorije bolesti: uzrast, pol, podaci o komorbiditetima, primena antibiotske terapije i dužina trajanja početne antibiotske terapije. U okviru rutinske dijagnostike pri prijemu, kao i sedmog dana hospitalizacije, praćeni su sledeći parametri:

- vrednost telesne temperature,
- vrednost leukocita (Le),
- koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP),
- koncentracija fibrinogena (fib),
- sedimentacije eritrocita prvog sata (SE),
- koncentracija prokalcitonina (PCT) kod pacijenata sa dijagnozom sepse.

Navedene laboratorijske analize, u zavisnosti od doba dana prijema u bolnicu, vršene su u laboratoriji Urgentnog centra i u laboratoriji Centra za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog centra Vojvodine.

Telesna temperatura izražena je u stepenima Celzijusove skale. Laboratorijske vrednosti izražene su u jedinicama i referentnim vrednostima: Le (4,0-10,0 – $10 \times 10^9/l$), CRP (0-5 mg/L), fib (1,86-4,86 g/L), SE (2-12 mm/h) i PCT ($<0,05 \text{ng/ml}$).

Rezultati izolacije, identifikacije i ispitivanja osetljivosti na antimikrobne lekove dobijeni su iz standardnih izveštaja o bakteriološkom pregledu poslatog materijala. Izolacija i identifikacija u laboratorijama Sektora za bakteriologiju Instituta za zaštitu zdravlja Vojvodine u Novom Sadu rađena je standardnim bakteriološkim tehnikama.

Poređenjem podataka iz retrospektivnog i prospektivnog dela istraživanja tokom 2012. i 2013. godine, zaključeno je da se promenila struktura uzročnika i osetljivosti na antimikrobne lekove. Na osnovu tih podataka, modifikovani su međunarodni protkoli, koji su zatim primenjivani tokom 2014. godine.

Na osnovu stanja lokalne rezistencije modifikovana je terapija za tri kliničke dijagnoze: infekcije urinarnog trakta, infekcije kože i mekih tkiva i bakterijske tonzilofarigitise. Na osnovu stanja lokalne rezistencije na antimikrobne lekove tokom 2012. i 2013. godine izolata *E. coli* kao najčešćeg uzročnika infekcija urinarnog trakta, modifikovana je terapija prema međunarodnim protokolima, te se u 2014. godini primenjivala terapija levofloksacinom. Na osnovu stanja lokalne rezistencije na antimikrobne lekove tokom 2012. i 2013. godine izolata *S. aureus* kao najčešćeg izolata iz brisa kože i grla, modifikovana je terapija prema međunarodnim protokolima, te je u 2014. godini za ove kliničke dijagnoze primenjivana terapija klindamicinom. Za druge kliničke dijagnoze nije modifikovana terapija jer se struktura uzročnika i lokalna rezistencija ne razlikuju od podataka iz svetske literature. Dijagnoza spondilodiscitisa postavlja se na osnovu nalaza MRI kičme, te je u 2014. godini nastavljena primena međunarodnih protokola za lečenje spondilodiscitisa. Dijagnoza pneumonije potvrđena je na osnovu RTG snimka srca i pluća. Modifikovani protokoli prikazani su u prilogu 2.

Efikasnost pojedinih terapijskih režima procenjivana je kroz praćenje febrilnosti i laboratorijskih parametara (Le, CRP, fib, SE) prvog i sedmog dana hospitalizacije kod svih pacijenata, kao i PCT kod pacijenata sa sepsom, tako da pad vrednosti ovih parametara ukazuje na povoljan odgovor na antibiotsku terapiju.

Upoređivanje efikasnosti terapijskih režima na godišnjem nivou praćeno je poređenjem procenata promena telesne temperature i laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na dan prijema (Δ (delta) je procentualna razlika između telesne temperature i laboratorijskih parametara prvog i sedmog dana). Pacijenti su grupisani prema procentualnoj razlici telesne temperature (ΔT) sedmog dana u odnosu na dan prijema na sledeći način: pacijenti sa povećanjem ΔT , pacijenti sa smanjenjem ΔT do 5 % i pacijenti sa povećanjem ΔT 5% i više, i

tako je upoređivan njihov broj u godinama obuhvaćenim ovim istraživanjem. Pacijenti su grupisani prema procentu promene laboratorijskih parametara (ΔLe , ΔCRP , Δfib , ΔSE , ΔPCT) na sledeći način: pacijenti sa povećanjem ΔLe , ΔCRP , Δfib , ΔSE , ΔPCT , pacijenti sa smanjenjem ΔLe , ΔCRP , Δfib , ΔSE , ΔPCT do 50% i pacijenti sa smanjenjem ΔLe , ΔCRP , Δfib , ΔSE , ΔPCT od 50 i više odsto, i tako je upoređivan njihov broj u godinama obuhvaćenim ovim istraživanjem (77).

Evaluacija uspeha terapijskih pristupa i međusobno poređenje njihove efikasnosti bilo je otežano jer dobijeni rezultati nisu kompatibilni, u različitim su mernim jedinicama i frekvencijama, zbog čega je bilo neophodno transformisati ih u neki pogodan oblik kako analiza bila moguća. Najjednostavnija transformacija originalnih rezultata merenja vrši se pomoću procedure koja se naziva standardizacija. Sistem skorova predstavlja pokušaj objektivizacije poređenja efekata lečenja različitih terapijskih pristupa. Kako bismo uporedili efikasnosti terapijskih pristupa za sve kliničke dijagnoze, napravljen je sistem skorovanja kliničkih (telesna temperatura) i laboratorijskih parametara. Skorovanje je izvršeno na sledeći način: ukoliko je došlo do poboljšanja posmatranog parametra sedmog dana u odnosu na prvi dan hospitalizacije, dodeljena je numerička vrednost 1; ukoliko nije bilo poboljšanja sedmog dana u odnosu na prvi dan hospitalizacije, dodeljena je numerička vrednost 0; ukoliko je došlo do pogoršanja posmatranog parametra sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prvi, dodeljena je numerička vrednost -1. Ovaj skor definiše se kao zbir ovih vrednosti i upoređivanje godišnjih nivoa odgovarajućim statističkim metodama. Veći ukupan skor potvrđuje da je terapijski režim bio efikasniji, te da je došlo do značajnijeg poboljšanja.

Struktura uzročnika prikazana je kroz apsolutan broj primoizolata, kao i kroz procenat njihove zastupljenosti za kalendarsku godinu u kojoj su izolovani. Osetljivost na antimikrobne lekove izražena je procentom rezistentnih i osetljivih sojeva, a analizirani su samo primoizolati. Osetljivost na antimikrobne lekove analizirana je samo ukoliko je bilo više od dva izolata bakterije u jednoj godini.

Za statističku obradu podataka korišćen je programski paket *Statistical Package for Social Sciences – SPSS 21*. Numerička obeležja prikazana su putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata. Komparacija vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe vršena je primenom Studentovog t-testa, odnosno neparametrijskog Mann-Whitney testa. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršeno je primenom χ^2 testa. Statistički značajnim smatraju se vrednosti nivoa značajnosti $p < 0.05$. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

5 REZULTATI

5.1 Strukture uzročnika izolovanih iz hemokultura

U toku trogodišnjeg ispitivanja izvršen je bakteriološki pregled 1,339 uzoraka krvi za hemokulturu. Iz hemokultura izolovano je ukupno 172/1339 (12,8%) primoizolata. U 2012. godini bilo je ukupno 64/353 (18,1%), u 2013. godini 46/474 (9,7%), a u 2014. godini 62/512 (12,1%) primoizolata (Tabela 1).

Tabela 1. Struktura bakterija izovanih iz hemokultura

VRSTA UZROČNIKA	GODINA						UKUPNO	
	2012		2013		2014			
	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%
<i>Koagulaza negativan Staphylococcus spp</i>	32	50	16	34,7	27	43,5	75	43,6
<i>E. coli</i>	4	6,2	9	19,6	5	8,1	18	10,5
<i>S. aureus</i>	4	6,2	6	13	3	4,8	13	7,6
<i>S. pneumoniae</i>	5	7,8	4	8,7	2	3,2	11	6,4
<i>K. pneumoniae</i>	5	7,8	1	2,2	4	6,5	10	5,8
<i>Acinetobacter spp</i>	2	3,2	1	2,2	6	9,7	9	5,2
<i>S. viridians</i>	2	3,2	3	4,3	3	4,8	8	4,7
<i>E. faecium</i>	1	1,6	2	4,4	4	6,5	7	4,1
<i>E. faecalis</i>	1	1,6	0	0	3	4,8	4	2,3
<i>P. mirabilis</i>	2	3,2	1	2,2	1	1,6	4	2,3
<i>P. aeruginosa</i>	2	3,2	2	4,4	0	0	4	2,3
<i>S. Enteritidis</i>	0	0	0	0	2	3,2	2	1,2
<i>L. monocytogenes</i>	1	1,6	0	0	1	1,6	2	1,2
<i>Ostale</i>	3	4,7	1	0	1	1,6	5	2,9
UKUPNO	64	100	46	100	62	100	172	100

* *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), *Enterobacter spp*

U strukturi uzročnika iz hemokultura najčešće je izolovan koagulaza negativan *Staphylococcus spp*, a zatim *E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* i *Acinetobacter spp*. Ostali uzročnici zastupljeni su sa učestalošću manjom od 5%.

5.2 Struktura uzročnika izolovanih iz urinokultura

U toku trogodišnjeg ispitivanja izvršen je bakteriološki pregled 996 urinokultura. Iz pregledanih urinokultura izolovano je 119/996 (11,9%) primoizolata. U 2012. godini bilo je 34/320 (10,6%), u 2013. godini 47/274 (17,1%), a u 2014. godini 38/372 (10,2%) primoizolata (Tabela 2).

Tabela 2. Struktura bakterija izolovanih iz urinokultura

VRSTA UZROČNIKA	GODINA						UKUPNO	
	2012		2013		2014			
	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%
<i>E. coli</i>	18	52,9	14	29,8	11	29	43	36,1
<i>Enterococcus spp</i>	1	2,9	8	17	11	29	20	16,8
<i>P.mirabilis</i>	6	17,6	8	17	4	10,5	18	15,1
<i>P. aeruginosa</i>	4	11,8	8	17	5	13,1	17	14,3
<i>K. pneumoniae</i>	2	5,9	5	10,6	4	10,5	11	9,2
<i>Acinetobacter spp</i>	2	5,9	0	0	2	5,3	4	3,4
<i>P. penneri</i>	0	0	2	4,2	0	0	2	1,7
<i>Ostale enterobakterije *</i>	1	2,9	2	4,2	1	2,6	4	3,14
UKUPNO	34	100	47	100	38	100	119	100

* *K. oxytoca*, *Morganella morganii* (*M. morganii*), *Proteus vulgaris* (*P. vulgaris*), *Citrobacter spp*

Iz urinokultura najčešće je izolovana *E. coli* u 2012. godini 53%, u 2013. godini 29.8% i u 2014. godini 29%. Sledeće po učestalosti su *Enterococcus spp.* *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* i *Acinetobacter spp.*

5.3 Struktura uzročnika izolovanih iz likvora

Rezultati ispitivanja 243 uzorka likvora pokazuju da je kod 35/243 (14,4%) izolovan mikroorganizam. U 2012. godini bilo je o 12/70 (17,1%) primoizolata, u 2013. godini bilo ih je 10/69 (14,5%), a u 2014. godini 13/104 (12,5%) (Tabela 3).

Tabela 3. Struktura bakterija izolovanih iz likvora

VRSTA UZROČNIKA	GODINA						UKUPNO	
	2012		2013		2014			
	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%
<i>S. pneumoniae</i>	6	50	3	30	4	30,8	13	37,1
<i>Koagulaza negativan Staphylococcus spp</i>	1	8,3	4	40	4	30,8	9	25,7
<i>Acinetobacter spp</i>	1	8,3	0	0	1	7,7	2	5,7
<i>L.monocytogenes</i>	1	8,3	0	0	1	7,7	2	5,7
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	8,3	0	0	1	7,7	2	5,7
<i>S.viridans</i>	0	0	1	10	1	7,7	2	5,7
<i>S. maltophila</i>	1	8,3	0	0	0	0	1	2,8
<i>Escherichia coli</i>	1	8,3	0	0	0	0	1	2,8
<i>K.pneumoniae</i>	0	0	1	10	0	0	1	2,8
<i>E.faecalis</i>	0	0	1	10	0	0	1	2,8
<i>S. aureus</i>	0	0	0	0	1	7,7	1	2,8
UKUPNO	12	100	10	100	13	100	35	100

Najčešće izolovan mikroorganizam iz likvora bio *S. pneumoniae*, koji čini više od 30% svih izolovanih uzročnika iz likvora.

5.4 Struktura uzročnika izolovanih iz brisa rane

U toku trogodišnjeg ispitivanja izvršen je bakteriološki pregled 145 briseva rana. Iz pregledanih briseva rana izolovano je 99/145 (68.3%) primoizolata. U 2012. godini bilo je 30/35 (84,6%), u 2013. godini 34/47 (72,3%), a u 2014. godini 35/63 (55,6%) primoizolata (Tabela 4).

Tabela 4. Struktura uzročnika izolovanih iz briseva rana

VRSTA UZROČNIKA	GODINA						UKUPNO	
	2012		2013		2014			
	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%
<i>Acinetobacter spp</i>	6	20	10	29,4	8	22,9	24	24,2
<i>P.aeruginosa</i>	5	16,7	9	26,5	5	14,3	19	19,2
<i>S. aureus</i>	4	13,3	4	11,8	6	17,1	14	14,1
<i>Koagulaza negativan</i>	4	13,3	3	8,8	5	14,3	12	12,1
<i>Enterococcus spp</i>	4	13,3	1	2,9	2	5,7	7	7,1
<i>K.pneumoniae</i>	1	3,3	3	8,8	2	5,7	6	6,1
<i>P. mirabilis</i>	1	3,3	3	8,8	2	5,7	6	6,1
<i>Enterobacter spp</i>	0	0	1	2,9	5	14,3	6	6,1
<i>Ostale enterobakterije *</i>	5	16,7	0	0	0	0	5	5,1
UKUPNO	30	100	34	100	35	100	99	100

* *Citobacter spp*, *Serratia spp*, *E.coli*, *K.oxytoca*

Najčešće izolovan mikroorganizam iz brisa rana je *Acinetobacter spp*. Sledeći po učestalosti su *P. Aeruginosa* i *S. aureus*. Zastupljenost izolata *S. aureus* u 2013. godini bila je 11,8%, dok je u 2014. godini ona iznosila 17, 1%.

5.5 Struktura uzročnika izolovanih iz brisa grla

U toku trogodišnjeg ispitivanja, izvršen je bakteriološki pregled 611 uzoraka brisa grla. Iz pregledanih briseva grla izolovano je 107/661 (17,5%) primoizolata. U 2012. godini izolovano je 35/194 (18%), u 2013. godini 37/232 (15,9%), a u 2014. godini 35/185 (18,9%) primoizolata (Tabela 5).

Tabela 5. Struktura bakterija izolovanih iz brisa grla

VRSTA UZROČNIKA	GODINA						UKUPNO	
	2012		2013		2014			
	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%
<i>S. aureus</i>	22	62,8	14	37,8	16	45,7	52	48,6
<i>Acinetobacter spp</i>	4	11,2	5	13,5	3	8,6	12	11,2
<i>K.pneumoniae</i>	2	5,6	3	8,2	5	14,3	10	9,3
<i>S.pyogenes</i>	2	5,6	2	5,4	4	11,4	8	7,5
<i>Enterobacter spp</i>	1	2,8	4	10,8	1	2,8	6	5,6
<i>P.aeruginosa</i>	1	2,8	3	8,2	1	2,8	5	4,7
<i>B. catarrhalis</i>	0	0	2	5,4	1	2,8	3	2,8
<i>S. pneumoniae</i>	1	2,8	0	0	1	2,8	2	1,9
<i>H.influenze</i>	0	0	1	2,7	0	0	1	0,9
<i>Ostale enterobakterije*</i>	2	5,6	3	8,2	3	8,6	8	7,5
UKUPNO	35	100	37	100	35	100	107	100

* *K. oxytoca*, *Citrobacter spp*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*)

U strukturi uzročnika izolovanih iz brisa grla najzastupljeniji je *S. aureus*. Zastupljenost *S. aureus* uzročnika u 2012. godini iznosila je 62,8%, u 2013. godini 37,8%, a u 2014. godini 45,7%.

5.6 Struktura uzročnika izolovanih iz koprokultura

U toku trogodišnjeg istraživanja izvršen je bakteriološki pregled 666 uzoraka stolice za koprokulturu. Iz pregledanih koprokultura izolovano je 108 (16,2%) primoizolata. U 2012. godini bilo je 37/172 (21,4%), u 2013. godini 43/209 (20,5%), a u 2014. godini 28 /285 (9,8%) primoizolata (Tabela 6).

Tabela 6. Struktura bakterija izolovanih iz koprokultura

VRSTA UZROČNIKA	GODINA						UKUPNO	
	2012		2013		2014			
	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%	Broj izolata	%
<i>Salmonella Enteritidis</i>	32	86,5	35	81,4	20	71,4	87	80,6
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	2	5,4	4	9,3	3	10,7	9	8,3
<i>Salmonella Typhiurium</i>	1	2,7	3	7	2	7,1	6	5,5
<i>Salmonella iz grupe C</i>	2	5,4	0	0	0	0	2	1,6
<i>Salmonella iz grupe B</i>	0	0	0	0	2	7,1	2	1,6
<i>Salmonella Arizona</i>	0	0	1	2,3	0	0	1	0,9
<i>Salmonella Agona</i>	0	0	0	0	1	3,6	1	0,9
UKUPNO	37	100	43	100	28	100	108	100

U najvećem procentu tokom ispitivanog perioda izolovana je *S. Enteritidis* – u 2012. godini 86,5%, u 2013. godini 81,4%, a u 2014. godini 71,4%. Ostali mikroorganizmi bili su zastupljeni u manjem procentu.

5.7 Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz hemokultura

U 2012. godini izolovana su ukupno 64 primoizolata različitih bakterija, u 2013. godini 46, dok su u 2014. godini izolovana 62 primoizolata.

5.7.1 Osetljivost izolata koagulaza negativnih *Staphylococcus* spp. na antimikrobne lekove iz hemokultura

U Tabeli 7 prikazana je osetljivost izolata koagulaza negativnih *Staphylococcus* spp. izolovanih iz hemokultura na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 7. Osetljivost izolata koagulaza negativnih *Staphylococcus* spp. na antimikrobne lekove iz hemokultura

KOAGULAZA NEGATIVAN STAPHYLOCOACCUS SPP								
ANTIBI-OTIK	2012		2013		2014		UKUPNO	
	S	R	S	R	S	R	S	R
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Penicilin	6(18,7)	26(81,3)	5(31,3)	11(68,7)	3(11,1)	24(88,9)	14(18,6)	61(81,3)
Ampicilin	6(18,7)	26(81,3)	5(31,3)	11(68,7)	3(11,1)	24(88,9)	14(18,6)	61(81,3)
Meticilin	19(59,3)	13(40,6)	5(31,3)	11(68,7)	12(44,5)	15(55,5)	36(48,0)	39(52,0)
Eritromicin	20(62,5)	12(37,5)	5(31,3)	11(68,7)	8(29,6)	19(70,4)	33(44,0)	42(56,0)
Klindamicin	19(59,3)	13(40,6)	9(56,3)	7(43,7)	14(51,9)	13(48,1)	42(56,0)	33(44,0)
Gentamicin	10(31,2)	22(68,8)	6(37,5)	10(62,5)	14(51,9)	13(48,1)	30(40,0)	45(60,0)
Trimetoprim/sulfametoksazol	15(46,9)	17(53,1)	6(37,5)	10(62,5)	10(37,0)	17(63,0)	31(41,3)	44(58,7)
Ciprofloksacin	22(65,6)	11(34,4)	10(62,5)	6(37,5)	12(44,5)	15(55,5)	44(58,7)	31(41,3)
Tetraciklin	24(75)	8(25,0)	10(62,5)	6(37,5)	19(70,4)	8(29,6)	53(70,7)	22(29,3)
Vankomicin	32(100,0)	0(0,0)	16(100,0)	0(0,0)	27(100,0)	0(0,0)	75(100,0)	0(0,0)
Teikoplanin	-	-	16(100,0)	0(0,0)	27(100,0)	0(0,0)	43(100,0)	0(0,0)
Linezolid	-	-	16(100,0)	0(0,0)	27(100,0)	0(0,0)	43(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	32		16		27		75	

prazna polja podrazumevaju da se nije analizirala rezistencija na ispitivani antibiotik

S – senzitivan; R- rezistentan

Svi izolati koagulaza negativnih *Staphylococcus* spp bili su osetljivi na vankomicin, teikoplanin i linezolid. Rezistencija na meticilin iznosila je 40,6% u 2012. godini. U 2013. godini rezistencija je porasla na 68,7%, dok je u 2014. godini iznosila 55,5%.

5.7.2 Osetljivost izolata *E. coli* na antimikrobne lekove iz hemokultura

U Tabeli 8 prikazana je osetljivost izolata *E. coli* na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 8. Osetljivost izolata *E. coli* na antimikrobne lekove iz hemokultura

ANTIBIOTIK	<i>E. COLI</i>						UKUPNO	
	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R	S	R
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Ampicilin	1(25,0)	3(75,0)	4(44,5)	5(55,5)	2(40,0)	3(60,0)	7(38,9)	11(61.1)
Amoksicilin/ klavulanska	1(25,0)	3(75,0)	4(44,5)	5(55,5)	2(40,0)	3(60,0)	7(38,9)	11(61.1)
Piperacilin/ Tazobaktam	4(100,0)	0(0,0)	9(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	18(100,0)	0(0.0)
Cefazolin	3(75,0)	1(25,0)	7(77,8)	2(22,2)	2(40,0)	3(60,0)	12(66.7)	5(33.3)
Cefuroksim	-	-	8(88,9)	1(11,1)	2(40,0)	3(60,0)	10(71.4)	4(28.6)
Ceftriakson	2(50,0)	2(50,0)	8(88,9)	1(11,1)	4(80,0)	1(20,0)	14(77.8)	4(22.2)
Cefepim	-	-	8(88,9)	1(11,1)	4(80,0)	1(20,0)	12(85.7)	2(14.3)
Imipenem	4(100,0)	0(0,0)	9(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	18(100,0)	0(0.0)
Meropenem	4(100,0)	0(0,0)	9(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	18(100,0)	0(0.0)
Ertapenem	-	-	9(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0.0)
Amikacin	4(100,0)	0(0,0)	9(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	18(100,0)	0(0.0)
Gentamicin	4(100,0)	0(0,0)	8(88,9)	1(11,1)	4(80,0)	1(20,0)	16(88.9)	2(11.1)
Ciprofloksacin	4(100,0)	0(0,0)	6(66,7)	3(33,3)	3(60,0)	2(40,0)	13(72.2)	5(27.8)
Trimetoprim /sulfametoksazol	3(75,0)	1(25,0)	8(88,9)	1(11,1)	4(80,0)	1(20,0)	15(83.3)	3(16.7)
UKUPNO	4		9		5		18	

Rezistencija izolata *E. coli* na ceftriakson u 2012. godini iznosila je 50%, u 2013. godini 11,1%, a u 2014. godini 20%. Nije zabeležena rezistencija *E. coli* na karbapeneme, na kombinaciju piperacilin/tazobaktam i na amikacin. Uočen je i postepen porast rezistencije izolata *E. coli* na gentamicin i ciprofloksacin.

5.7.3 Osetljivost izolata *S. aureus* na antimikrobne lekove iz hemokultura

U Tabeli 9 prikazana je osetljivost izolata *S. aureus* iz hemokultura na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 9. Osetljivost izolata *S. aureus* na antimikrobne lekove iz hemokultura

ANTIBIOTIK	<i>S. AUREUS</i>						UKUPNO	
	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R	S	R
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Penicilin	1(25,0)	3(75,0)	2(33,3)	4(66,7)	0(0,0)	3(100,0)	3(23,1)	10(71,9)
Ampicilin	1(25,0)	3(75,0)	2(33,3)	4(66,7)	0(0,0)	3(100,0)	3(23,1)	10(71,9)
Meticilin	4(100,0)	0(0,0)	6(100)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	13(100,0)	0(0,0)
Eritromicin	-	-	6(100)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	9(100,0)	0(0,0)
Klindmicin	4(100,0)	0(0,0)	6(100)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	13(100,0)	0(0,0)
Trimetoprim/ Sulfametoksazol	4(100,0)	0(0,0)	6(100)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	13(100,0)	0(0,0)
Gentamicin	3(75,0)	1(25,0)	6(100)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	12(92,3)	1(7,7)
Ciprofloksacin	3(75,0)	1(25,0)	6(100)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	12(92,3)	1(7,7)
Tetracikline	3(75,0)	1(25,0)	6(100)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	12(92,3)	1(7,7)
Fusidinska kiselina		-	6(100)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	9(100,0)	0(0,0)
Vankomicin	4(100,0)	0(0,0)	-	-	3(100,0)	0(0,0)	7(100,0)	0(0,0)
Teikoplanin	-	-	-	-	3(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)
Linezolid	-	-	-	-	3(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	4		6		3		13	

Rezistencija soja *S. aureus* na penicilin i ampicilin u 2012. godini iznosila je 71,9%, u 2013. godini 66,7%, a u 2014. godini 100%. Svi testirani *S. aureus* sojevi izolovani iz hemokultura bili su osetljivi na vankomicin, meticilin i klindamicin. Osetljivost na linezolid ispitivana je samo tokom 2014. godine i nije bilo rezistentnih sojeva *S. aureus*. Rezistencija na gentamicin i ciprofloksacin zabeležena je u 2012. godini (25%), dok u druge dve godine nisu izolovani rezistentni sojevi.

5.7.4 Osetljivost izolata *S. pneumoniae* na antimikrobne lekove u iz hemokultura

U Tabeli 10 prikazana je osetljivost izolata *S. pneumoniae* na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 10. Osetljivost izolata *S. pneumoniae* na antimikrobne lekove iz hemokultura

ANTIBIOTIK	<i>S. PNEUMONIAE</i>						UKUPNO	
	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R		
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Penicilin	3(60,0)	2(40,0)	4(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	9(81,8)	2(18,2)
Ceftriakson	5(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	11(100,0)	0(0,0)
Eritromicin	3(60,0)	2(40,0)	4(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	9(81,8)	2(18,2)
Klindmicin	3(60,0)	2(40,0)	4(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	9(81,8)	2(18,2)
Trimetoprim/ sulfametoksazol	3(60,0)	2(40,0)	4(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	9(81,8)	2(18,2)
Ofloksacin	5(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	-	-	9(100,0)	0(0,0)
Levofloksacin	-	-	4(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)
Hloramfenikol	5(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)
Vankomicin	5(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	11(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	5		4		2		11	

Uočava se da su samo tokom 2012. godine primećeni sojevi *S. pneumoniae* rezistentni na penicilin, dok u druge dve godine rezistencija nije bila zabeležena. Rezistencija na eritromicin u 2012. godini bila je 40%, a u 2013. i 2014. godini svi sojevi bili su osetljivi. Nije zabeležena rezistencija *S. pneumoniamae* na vankomicin.

5.7.5 Osetljivost izolata *K. pneumoniae* na antimikrobne lekove iz hemokultura

U Tabeli 11 prikazana je osetljivost izolata *K. pneumoniae* iz hemokultura na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 11. Osetljivost izolata *K. pneumoniae* na antimikrobne lekove iz hemokultura

<i>K. PNEUMONIAE</i>						
ANTIBIOTIK	2012		2014		UKUPNO	
	S	R	S	R	S	R
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Ampicilin	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	9(100,0)
Amoksicilin/klavulanska kiselina	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	9(100,0)
Piperacilin+tazobaktam	3(60,0)	2(40,0)	4(100,0)	0(0,0)	7(77,8)	2(22,2)
Cefazolin	2(40,0)	3(60,0)	1(25,0)	3(75,0)	3(33,3)	6(66,7)
Cefuroksim	-	-	1(25,0)	3(75,0)	1(25,0)	3(75,0)
Ceftriakson	2(40,0)	3(60,0)	1(25,0)	3(75,0)	3(33,3)	6(66,7)
Cefepim	-	-	1(25,0)	3(75,0)	1(25,0)	3(75,0)
Imipenem	5(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	9(100,0)	0(0,0)
Meropenem	5(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	9(100,0)	0(0,0)
Ertapenem	-	-	4(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)
Gentamicin	3(60,0)	2(40,0)	1(25,0)	3(75,0)	4(44,4)	5(55,6)
Amikacin	4(80,0)	1(20,0)	4(100,0)	0(0,0)	8(88,9)	1(11,1)
Trimetoprim sulfametoksazol	1(20,0)	4(80,0)	2(50,0)	2(50,0)	3(33,3)	6(66,7)
Ciprofloksacin	2(40,0)	3(60,0)	1(25,0)	3(75,0)	3(33,3)	6(66,7)
UKUPNO	5		4		9	

U 2013. godini izolovan je jedan izolat *K. pneumoniae*, a rezistencija je prikazivana za dva ili više izolata. Zabeležena je rezistencija od 100% sojeva *K. pneumoniae* na ampicilin. Rezistencija na piperacilin/tazobaktam iznosila je 40% u 2012. godini, dok u 2014. godini nisu zabeleženi rezistentni sojevi. Rezistencija izolata *K. pneumoniae* na cefalosporine u 2012. godini iznosila je 60%, a u 2014. godini 75%. Nisu izolovani karbapenem rezistentni sojevi *K. pneumoniae*. Zabeležen je porast rezistencija na gentamicin sa 40% u 2012. godini na 75% u 2014. godini. U 2012. godini rezistencija na amikacin iznosila je 20%, dok u 2014. godini nije bilo sojeva *K. pneumoniae* rezistentnih na amikacin.

5.7.6 Osetljivost izolata *Acinetobacter* spp na antimikrobne lekove iz hemokultura

U Tabeli 12 prikazana je osetljivost izolata *Acinetobacter* spp iz hemokultura na najčešće ispitivane antimikrobne lekove. U 2013. godini izolovan je jedan izolat *Acinetobacter* spp.

Tabela 12. Osetljivost izolata *Acinetobacter* spp na antimikrobne lekove iz hemokultura

ACINETOBACTER SPP						
ANTIBIOTIK	2012		2014		UKUPNO	
	S	R	S	R	S	R
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Ceftazidim	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	8(100,0)
Cefepim	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	8(100,0)
Imipenem	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	8(100,0)
Meropenem	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	8(100,0)
Piperacilin/tazobaktam	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	8(100,0)
Gentamicin	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	8(100,0)
Amikacin	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	8(100,0)
Tobramicin	2(100,0)	0(0,0)	5(83,3)	1(16,7)	7(87,6)	1(12,4)
Trimetoprim/sulfametoksazol	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	8(100,0)
Ciprofloksacin	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	8(100,0)
Levofloksacin	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	8(100,0)
Kolistin	-	-	6(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	2		6		9	

Uočava se rezistencija izolata *Acinetobacter* spp na sve antimikrobne lekove, osim na kolistin i tobramicin.

5.7.7 Osetljivost izolata *E. faecium* na antimikrobne lekove iz hemokultura

U Tabeli 13 prikazana je osetljivost izolata *E. faecium* iz hemokultura na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 13. Osetljivost izolata *E. faecium* iz hemokultura na antimikrobne lekove

<i>E. FAECIUM</i>						
ANTIBIOTIK	2013		2014		UKUPNO	
	S	R	S	R	S	R
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Ampicilin	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	6(100,0)
Amoksicilin/klavulanska kiselina	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	6(100,0)
Eritromicin	0(0,0)	2(100,0)	1(25,0)	3(75,0)	1(20,0)	5(80,0)
Gentamicin	0(0,0)	2(100,0)	2(50,0)	2(50,0)	2(33,3)	4(66,7)
Tigeciklin	2(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)
Tetraciklin	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	6(100,0)
Streptomycin	0(0,0)	2(100,0)	1(25,0)	3(75,0)	1(20,0)	5(80,0)
Vankomicin	2(100,0)	0(0,0)	3(75,0)	1(25,0)	5(83,3)	1(16,6)
Teikoplanin	2(100,0)	0(0,0)	3(75,0)	1(25,0)	5(83,3)	1(16,6)
Linezolid	-	-	4(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)
Hloramfenikol	2(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	2		4		6	

Svi izolati *E. faecium* bili su rezistentni na ampicilin. Rezistencija izolata *E. faecium* nije prikazana, jer je bio izolovan samo jedan izolat tokom 2012. godine. Svi izolati *S. faecium* bili su senzitivni na gentamicin u 2013. godini, dok su u 2014. godini dva izolata bila rezistentna na gentamicin. Zapaža se da su svi ispitani izolati bili osetljivi na vankomicin, tigeciklin, teikoplanin i linezolid u 2013. godini, dok je rezistencija na vankomicin i teikoplanin u 2014. godini iznosila 25%; rezistencija na tigeciklin nije zabeležena, dok osetljivost na linezolid tokom 2014. godine nije ispitivana.

5.8 Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz urinokultura

U 2012. godini izolovana su ukupno 34 primoizolata različitih bakterija, u 2013. godini 47, a u 2014. godini izolovano je 38 primoizolata.

5.8.1 Osetljivost izolata *E.coli* na antimikrobne lekove iz urinokultura

U Tabeli 14 prikazana je osetljivost izolata *E. coli* iz urinokultura na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 14. Osetljivost izolata *E. coli* na antimikrobne lekove iz urinokultura

ANTIBIOTIK	<i>E. COLI</i>						UKUPNO	
	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R		
N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Ampicilin	5(27,8)	13(72,2)	8(57,1)	6(42,9)	3(27,3)	8(72,7)	16(37,2)	27(61,8)
Amoksicilin/ Klavulanska Kiselina	10(55,5)	8(44,4)	4(28,6)	10(71,4)	2(18,2)	9(81,8)	16(37,2)	27(61,8)
Piperacilin/ Tazobaktam	18(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)	11(100,0)	0(0,0)	43	0
Cefaleksin	7(38,8)	11(61,1)	6(42,9)	8(57,1)	3(27,3)	8(72,7)	16(37,2)	27(61,8)
Ceftriakson	14(77,8)	4(22,2)	7(50,0)	7(50,0)	8(72,7)	3(27,2)	29(67,4)	14(31,6)
Cefiksim	11(61,1)	7(38,8)	-	-	8(72,7)	3(27,2)	19(65,5)	10(34,5)
Imipenem	18(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)	11(100,0)	0(0,0)	43(100,0)	0(0,0)
Meropenem	18(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)	11(100,0)	0(0,0)	43(100,0)	0(0,0)
Ertapenem	-	-	14(100,0)	0(0,0)	11(100,0)	0(0,0)	25(100,0)	0(0,0)
Gentamicin	12(66,7)	6(33,3)	8(57,1)	6(42,9)	9(81,8)	2(18,2)	29(67,4)	14(31,6)
Amikacin	18(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)	11(100,0)	0(0,0)	43(100,0)	0(0,0)
Trimetoprim/ sulfametoksazol	10(55,5)	8(44,4)	4(28,6)	10(71,4)	8(72,7)	3(27,2)	22(51,2)	21(47,8)
Ciprofloksacin	11(61,1)	7(38,8)	6(42,9)	8(57,1)	8(72,7)	3(27,2)	25(58,1)	18(31,9)
Levofloksacin	13(72,3)	5(27,7)	10(71,4)	4(28,6)	8(72,7)	3(27,2)	31(72,1)	12(27,9)
Norfloksacin	0(0,0)	18(100,0)	9(64,3)	5(35,7)	8(72,7)	3(27,2)	17(39,5)	26(60,5)
Nalidinska kiselina	11(61,1)	7(38,8)	9(64,3)	5(35,7)	8(72,7)	3(27,2)	28(65,1)	15(34,9)
Pipemidinska kiselina	11(61,1)	7(38,8)	9(64,3)	5(35,7)	8(72,7)	3(27,2)	28(65,1)	15(34,9)
UKUPNO	18		14		11		43	

S – senzitivni; R- rezistentni

Procenat rezistencija na ceftriakson 2012. godini iznosio je 22,2%, u 2013. godini 50%, a u 2014. godini 27,2%. Nije zabeležena rezistencija na karbapeneme, kombinaciju piperacilin/tazobaktam i amikacin. Rezistencija na ciprofloksacin u 2012. godini iznosila je 38,8%, u 2013. godini 57,1%, a u 2014. godini 27,2%. Rezistencija na levofloksacin u 2012. godini bila je 27,7%, u 2013. godini 28,6%, a u 2014. godini 27,2%. Izolati *E. coli* ispoljili su rezistenciju na trimetoprim/sulfametoksazol u iznosu od 47,8%.

5.8.2 Osetljivost izolata *Enterococcus* spp na antimikrobne lekove iz urinokultura

U Tabeli 15 prikazana je osetljivost izolata *Enterococcus* spp iz urinokultura na najčešće ispitivane antimikrobne lekove. U 2012. godini izolovan je jedan izolat *Enterococcus* spp, zbog čega rezistencija nije prikazana.

Tabela 15. Osetljivost izolata *Enterococcus* spp na antimikrobne lekove iz urinokultura

ENTEROCOCCUS SPP						
ANTIBIOTIK	2013		2014		UKUPNO	
	S	R	S	R	S	R
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Ampicilin	6(75,0)	2(25,0)	11(100,0)	0(0,0)	17(89,5)	2(10,5)
Gentamicin	2(25,0)	6(75,0)	1(9,1)	10(90,9)	3(15,8)	16(84,2)
Ciprofloksacin	2(25,0)	6(75,0)	3(27,3)	8(72,7)	5(26,3)	14(73,7)
Levofloksacin	2(25,0)	6(75,0)	3(27,3)	8(72,7)	5(26,3)	14(73,7)
Norfloksacin	2(25,0)	6(75,0)	3(27,3)	8(72,7)	5(26,3)	14(73,7)
Tetraciklin	1(25,0)	7(87,5)	1(9,1)	10(90,9)	2(10,5)	17(89,5)
Streptomycin	1(25,0)	7(87,5)	1(9,1)	10(81,8)	2(10,5)	17(89,5)
Vankomicin	7(87,5)	1(12,5)	10(81,8)	1(9,1)	17(89,5)	2(10,5)
UKUPNO	8		11		19	

Rezistencija *Enterococcus* spp na ampicilin u 2013. godini iznosila je 25%, dok u 2014. godini nije zabeležena rezistencija na ovaj antibiotik. Rezistencija na gentamicin u 2013. godini bila je 75%, a u 2014. godini 90,9%. Tokom istraživanja zabeležena je i rezistencija na vankomicin – 12,5% u 2013. godini i 9,1% u 2014. godini.

5.8.3 Osetljivost izolata *P. mirabilis* na antimikrobne lekove iz urinokultura

U Tabeli 16 prikazana je osetljivost izolata *P. mirabilis* iz urinokultura na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 16. Osetljivost izolata *P. mirabilis* na antimikrobne lekove iz urinokultura

ANTIBIOTIK	<i>P. MIRABILIS</i>						UKUPNO	
	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R		
N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Ampicillin	2(33,3)	4(66,7)	4(50,0)	4(50,0)	0(0,0)	4(100,0)	8(44,4)	10(55,5)
Amoksiicin/ klavulanska kiselina	4(66,7)	2(33,3)	4(50,0)	4(50,0)	0(0,0)	4(100,0)	8(44,4)	10(55,5)
Piperacilin/	6(100,0)	0(0,0)	8(100,0)	0(0,0)	3(75,0)	1(25,0)	17(94,4)	1(5,5)
Cefaleksin	4(66,7)	2(33,3)	4(50,0)	4(50,0)	0(0,0)	4(100,0)	8(44,4)	10(55,5)
Ceftriakson	3(50,0)	3(50,0)	4(50,0)	4(50,0)	0(0,0)	4(100,0)	7(38,9)	11(61,1)
Cefiksिम	2(33,3)	4(66,7)	4(50,0)	4(50,0)	0(0,0)	4(100,0)	6(33,3)	12(66,7)
Imipenem	6(100,0)	0(0,0)	7(87,5)	1(12,5)	4(100,0)	0(0,0)	17(94,4)	1(5,5)
Meropenem	6(100,0)	0(0,0)	7(87,5)	1(12,5)	4(100,0)	0(0,0)	17(94,4)	1(5,5)
Ertapenem	-	-	7(87,5)	1(12,5)	4(100,0)	0(0,0)	11(91,7)	1(8,3)
Gentamicin	3(50,0)	3(50,0)	4(50,0)	4(50,0)	0(0,0)	4(100,0)	7(38,9)	11(61,1)
Amikacin	3(50,0)	3(50,0)	4(50,0)	4(50,0)	0(0,0)	4(100,0)	7(38,9)	11(61,1)
Trimetoprim/ Sulfametoksazol	2(33,3)	4(66,7)	5(62,5)	3(37,5)	0(0,0)	4(100,0)	8(44,4)	10(55,5)
Ciprofloksacin	2(33,3)	4(66,7)	4(50,0)	4(50,0)	0(0,0)	4(100,0)	6(33,3)	12(66,7)
Norfloksacin	0(0,0)	6(100,0)	5(62,5)	3(37,5)	0(0,0)	4(100,0)	5(27,8)	13(71,2)
Levofloksacin	0(0,0)	6(100,0)	5(62,5)	3(37,5)	0(0,0)	4(100,0)	5(27,8)	13(71,2)
Nalidinska kiselina	0(0,0)	6(100,0)	2(25,0)	6(75,0)	0(0,0)	4(100,0)	2(11,1)	16(88,9)
Pipemidinska kiselina	0(0,0)	6(100,0)	2(25,0)	6(75,0)	0(0,0)	4(100,0)	2(11,1)	16(88,9)
UKUPNO	6		8		4		18	

Analiza podataka o rezistenciji izolata *P. mirabilis* pokazuje porast rezistencije na skoro sve posmatrane antibiotike u 2014. godini u odnosu na 2012. i 2013. godinu, osim na

karbapeneme i piperacilin/tazobaktam, na koje su svi sojevi bili osetljivi. Uroantiseptici pokazuju visok procenat rezistencije.

5.8.4 Osetljivost izolata *P. aeruginosa* na antimikrobne lekove iz urinokultura

U Tabeli 17 prikazana je osetljivost izolata *P. aeruginosa* iz urinokultura na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 17. Osetljivost izolata *P. aeruginosa* na antimikrobne lekove iz urinokultura

<i>P. AERUGINOSA</i>							UKUPNO	
ANTIBIOTIK	2012		2013		2014			
	S	R	S	R	S	R	S	R
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Piperacilin/ Tazobaktam	3(75,0)	1(25,0)	6(75,0)	2(25,0)	5(100,0)	0(0,0)	14(82,4)	3(17,6)
Ceftazidim	2(50,0)	2(50,0)	0(0,0)	8(100,0)	2(40,0)	3(60,0)	4(23,5)	13(76,5)
Cefepim	2(50,0)	2(50,0)	0(0,0)	8(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	2(11,8)	15(88,2)
Imipenem	2(50,0)	2(50,0)	5(62,5)	3(37,5)	5(100,0)	0(0,0)	12(70,6)	5(29,4)
Meropenem	2(50,0)	2(50,0)	5(62,5)	3(37,5)	5(100,0)	0(0,0)	12(70,6)	5(29,4)
Gentamicin	0(0,0)	4(100,0)	2(25,0)	6(75,0)	1(20,0)	4(80,0)	3(17,6)	14(82,4)
Amikacin	1(25,0)	3(75,0)	3(37,5)	5(62,5)	3(60,0)	2(40,0)	7(41,2)	10(58,8)
Ciproflo- ksacin	0(0,0)	4(100,0)	1(12,5)	7(87,5)	2(40,0)	3(60,0)	14(82,4)	3(17,6)
Ofloksacin	-	-	1(12,5)	7(87,5)	2(40,0)	3(60,0)	3(23,1)	10(76,9)
Norfloksacin	-	-	0(0,0)	8(100,0)	2(40,0)	3(60,0)	11(84,6)	2(15,4)
Levoflo-ksacin	0(0,0)	4(100,0)	2(25,0)	6(75,0)	2(40,0)	3(60,0)	4(30,8)	13(69,2)
Kolistin	-	-	8(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	13(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	4		8		5		17	

Rezistencija na piperacilin/tazobaktam izolata *P.aeruginosa* zabeležena je u 2012. i 2013. godini i iznosila je 25%, dok u 2014. godini nisu zabeleženi rezistentni sojevi. Rezistencija na ceftazidim i cefepim u 2012. godini iznosila je 50%, u 2013. godini 100%, dok je u 2014. godini rezistencija na ceftazidim bila 60%, a na cefepim 100%. Tokom posmatranih godina dolazi do postepenog pada rezistencije na karbapeneme izolata *P. aeruginosa*. Zabeleženo je i 82,4% sojeva rezistentnih na gentamicin. Rezistencija na amikacin bila je u padu tokom ispitivanog

perioda. Svi izolati *P. aeruginosa* bili su potpuno rezistentni na fluorohionolone u prvoj godini, u drugoj godini rezistentnost je iznosila između 75 i 100%, a u trećoj godini rezistencija na fluorohginolone iznosila je 60%. Ispitivanje rezistencije na kolistin nije vršeno u 2012. godini, a u 2013. i 2014. godini svi sojevi bili su osjetljivi na kolistin.

5.8.5 Osetljivost izolata *K. pneumoniae* na antimikrobne lekove iz urinokultura

U Tabeli 18 prikazana je osjetljivost izolata *K. pneumoniae* iz urinokultura na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 18. Osetljivost izolata *K. pneumoniae* na antimikrobne lekove iz urinokultura

<i>K. PNEUMONIAE</i>							UKUPNO	
ANTIBIOTIK	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R		
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)		
Ampicilin	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	11(100,0)
Amoksicilin/ klavulanska	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	2(18,2)	9(81,8)
Piperacilin/ tazobaktam	2(100,0)	0(0,0)	4(80,0)	1(20,0)	4(100)	0(0,0)	10(90,9)	1(9,1)
Cefaleksin	1(50,0)	1(50,0)	1(20,0)	4(80,0)	2(50,0)	2(50,0)	5(45,4)	6(54,5)
Ceftriakson	1(50,0)	1(50,0)	1(20,0)	4(80,0)	2(50,0)	2(50,0)	4(36,4)	7(53,6)
Imipenem	2(100,0)	0(0,0)	4(80,0)	1(20,0)	4(100,0)	0(0,0)	10(90,9)	1(9,1)
Meropenem	2(100,0)	0(0,0)	4(80,0)	1(20,0)	4(100,0)	0(0,0)	10(90,9)	1(9,1)
Ertapenem			4(80,0)	1(20,0)	2(50,0)	2(50,0)	6(66,7)	3(33,3)
Gentamicin	1(50,0)	1(50,0)	1(20,0)	4(80,0)	2(50,0)	2(50,0)	4(36,4)	7(53,6)
Amikacin	1(50,0)	1(50,0)	2(40,0)	3(60,0)	3(75,0)	1(25,0)	6(54,4)	5(45,5)
Tobramicin	2(100,0)	0(0,0)	-	-	-	-	0(0,0)	2(100,0)
Trimetoprim/ sulfametoksazol	1(50,0)	1(50,0)	2(20,0)	3(80,0)	2(50,0)	2(50,0)	5(45,5)	6(54,4)
Ciprofloksacin	1(50,0)	1(50,0)	1(20,0)	4(80,0)	2(50,0)	2(50,0)	4(36,4)	7(53,6)
Norfloksacin	-	-	1(20,0)	4(80,0)	2(50,0)	2(50,0)	3(33,3)	6(66,7)
Levofloksacin	1(50,0)	1(50,0)	1(20,0)	4(80,0)	2(50,0)	2(50,0)	4(36,4)	7(53,6)
Nalidinska Kiselina	-	-	-	-	2(50,0)	2(50,0)	2(50,0)	2(50,0)
Pipemidinska kiselina	-	-	1(20,0)	4(80,0)	2(50,0)	2(50,0)	3(33,3)	6(66,7)
UKUPNO	2		5		4		11	

Rezistencija na amoksisilin/klavulanska kiselina izolata *K. pneumoniae* iznosila je 100%. Na piperacilin/tazobaktam i karbapeneme u 2012. i 2014. godini nije zabeležena rezistencija, dok je u 2013. godini ona iznosila 20%. Rezistencija na cefalosporine u 2012. i 2014. godini iznosila je 50%, a u 2013. godini 80%. Rezistencija na gentamicin zabeležena je u 2012. i 2014. godini i iznosila je 50%, dok je u 2013. godini iznosila 80%. U 2012. i 2013. godini rezistencija na amikacin iznosila je 45,5%. Zapaža se rezistencija na fluorohinolone od 50% u 2012. i 2014. godini, te rezistencija od 80% u 2013. godini.

5.9 Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz likvora

U 2012. godini izolovano je ukupno 12 primoizolata različitih bakterija iz likvora, u 2013. godini izolovano ih je 10, dok je u 2014. godini izolovano 13 primoizolata.

5.9.1 Osetljivost izolata *S. pneumoniae* iz likvora na antimikrobne lekove

U Tabeli 19 prikazana je osetljivost izolata *S. pneumoniae* iz likvora na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 19. Osetljivost izolata *S. pneumoniae* na antimikrobne lekove iz likvora

<i>S. PNEUMONIAE</i>							UKUPNO	
ANTIBIOTIK	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R		
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)		
Penicilin	4(66,7)	2(33,3)	3(100,0)	0(0,0)	3(75,0)	1(25,0)	10(76,9)	3(23,1)
Ceftriakson	4(66,7)	2(33,3)	3(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	11(84,6)	2(15,4)
Eritromicin	4(66,7)	2(33,3)	3(100,0)	0(0,0)	3(75,0)	1(25,0)	10(76,9)	3(23,1)
Klindmicin	4(66,7)	2(33,3)	3(100,0)	0(0,0)	3(75,0)	1(25,0)	10(76,9)	3(23,1)
Trimetoprim/ Sulfametoksazol	4(66,7)	2(33,3)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	4(30,8)	9(69,2)
Levofloksacin	6(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	13(100,0)	0(0,0)
Hloramfenikol	6(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	13(100,0)	0(0,0)
Vankomicin	6(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	13(100,0)	0(0,0)
Linezolid	6(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	13(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	6		3		4		13	

S – senzitivan; R- rezistentan

Svi izolati *S. pneumoniae* bili su osetljivi na penicilin, eritromicin i klindamicin u 2013. godini, dok je u 2012. i 2014. godini rezistencija iznosila od 25 do 33,3%. Uočeno je i da su svi ispitivani izolati tokom sve tri godine bili osetljivi na sve antibiotike, osim tokom 2013 i 2014. godine, kada su svi izolati bili rezistentni na trimetoprim/sulfametoksazol.

5.10 Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz brisa rana

U 2012. godini izolovano je ukupno 30 primoizolata različitih bakterija iz brisa rana, u 2013. godini izolovana su 34 primoizolata, dok ih je u 2014. godini izolovano 35.

5.10.1 Osetljivost izolata *Acinetobacter* spp iz na antimikrobne lekove iz brisa rana

U Tabeli 20 prikazana je osetljivost izolata *Acinetobacter* spp iz brisa rana na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 20. Osetljivost izolata *Acinetobacter* spp na antimikrobne lekove iz brisa rana

ANTIBIOTIK	ACINETOBACTER SPP						UKUPNO	
	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R		
N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Ampicilin/ sulbaktam	0(0,0)	6(100,0)	1(10,0)	9(90,0)	0(0,0)	8(100,0)	1(4,2)	23(95,8)
Piperacilin/ tazobaktam	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)	8(100,0)	0(0,0)	24(100,0)
Ceftazidim	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)	8(100,0)	0(0,0)	24(100,0)
Cefepim	1(16,7)	5(83,3)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)	8(100,0)	1(4,2)	23(95,8)
Imipenem	1(16,7)	5(83,3)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)	8(100,0)	1(4,2)	23(95,8)
Meropenem	1(16,7)	5(83,3)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)	8(100,0)	1(4,2)	23(95,8)
Gentamicin	4(66,7)	2(33,3)	8(80,0)	2(20,0)	0(0,0)	8(100,0)	12(50,0)	12(50,0)
Amikacin	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)	8(100,0)	0(0,0)	24(100,0)
Tobramicin	2(33,4)	4(66,6)	4(40,0)	6(60,0)	2(25,0)	6(75,0)	8(33,3)	16(66,7)
Trimetoprim/ polimiksina	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)	8(100,0)	0(0,0)	24(100,0)
Ciprofloksacin	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)	8(100,0)	0(0,0)	24(100,0)
Levofloksacin	3(50,0)	3(50,0)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)	8(100,0)	3(12,5)	21(87,5)
Kolistin	-	-	10(100,0)	0(0,0)	8(0,0)	0(0,0)	18(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	6		10		8		24	

S – senzitivnan; R- rezistentan

Rezistencija na antimikrobne lekove izolata *Acinetobacter* spp. iz briseva rane tokom ispitivanog perioda iznosila je skoro 100% na sve ispitivane antibiotike izuzev tobramicina i kolistina. Čak i ono malo terapijskih opcija – u smislu osetljivosti koja je registrovana tokom 2012. godine, npr. za levofloksacin, karbapeneme i gentamicin u 2014. godini više nisu bile aktuelne zbog toga što su sojevi postali 100% rezistentni.

5.10.2 Osetljivost izolata *P.aeruginosa* na antimikrobne lekove iz brisa rana

U Tabeli 21 prikazana je osetljivost izolata *P.aeruginosa* iz brisa rana na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 21. Osetljivost izolata *P. aeruginosa* na antimikrobne lekove iz brisa rana

ANTIBIOTIK	<i>P.AERUGINOSA</i>						UKUPNO	
	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R		
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Piperacilin/ Tazobaktam	3(60,0)	2(40,0)	9(100,0)	0(0,0)	4(80,0)	1(20,0)	16(84,2)	3(15,8)
Ceftazidim	2(40,0)	3(60,0)	5(55,6)	4(44,4)	2(40,0)	3(60,0)	9(47,4)	10(52,6)
Cefepim	2(40,0)	3(60,0)	7(77,8)	2(22,2)	2(40,0)	3(60,0)	11(57,9)	8(42,1)
Imipenem	3(60,0)	2(40,0)	4(44,4)	5(55,6)	2(40,0)	3(60,0)	9(47,4)	10(52,6)
Meropenem	3(60,0)	2(40,0)	4(44,4)	5(55,6)	2(40,0)	3(60,0)	9(47,4)	10(52,6)
Aztreonam	5(100,0)	0(0,0)	9(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	19(100,0)	0(0,0)
Gentamicin	3(60,0)	2(40,0)	5(55,6)	4(44,4)	2(40,0)	3(60,0)	10(52,6)	9(47,4)
Amikacin	3(60,0)	2(40,0)	5(55,6)	4(44,4)	2(40,0)	3(60,0)	10(52,6)	9(47,4)
Tobramicin	5(100,0)	0(0,0)	6(66,7)	3(33,3)	3(60,0)	2(40,0)	14(73,7)	5(26,3)
Ciprofloksacin	2(40,0)	3(60,0)	4(44,4)	5(55,6)	2(40,0)	3(60,0)	8(42,1)	11(57,9)
Levofloksacin	0(0,0)	5(100,0)	1(11,1)	8(88,9)	0(0,0)	5(100,0)	1(5,3)	18(94,7)
Kolistin	-	-	9(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	5		9		5		19	

Rezistencija soja *P. aeruginosa* na piperacilin/tazobaktam zabeležena u 2012. godini iznosila je 40%, u 2013. godini nije zabeležena, dok je u 2014. godini iznosila 20%. Rezistencija na ceftazidim i cefepim iznosila je 60% u 2012. i 2014. godini, a u 2013. godini rezistencija na

ceftazidim iznosila je 44,4%, dok je rezistencija na cefepim iznosila 22,2%. Rezistencija na karbapeneme i aminoglikozide bila je u porastu u posmatranom periodu. Svi izolati bili su osetljivi na aztreonam. Zabeležena je rezistencija na ciprofloksacin u iznosu od 57,9% tokom sve tri godine ispitivanja. U 2012. godini nije vršeno ispitivanje na kolistin, dok u 2013. i 2014. godini nije bilo izolata *P. aeruginosa* rezistentnih na ovaj antibiotik.

5.10.3 Osetljivost izolata *S. aureus* na antimikrobne lekove iz brisa rana

U Tabeli 22 prikazana je osetljivost izolata *S. aureus* iz brisa rana na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 22. Osetljivost izolata *S. aureus* na antimikrobne lekove iz brisa rana

ANTIBIOTIK	<i>S. AUREUS</i>						UKUPNO	
	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R	S	R
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Penicilin	0(0,0)	4(100,0)	2(50,0)	2(50,0)	2(33,3)	4(66,7)	4(28,6)	10(71,4)
Ampicilin	0(0,0)	4(100,0)	2(50,0)	2(50,0)	2(33,3)	4(66,7)	4(28,6)	10(71,4)
Cefazolin	3(75,0)	1(25,0)	3(75,0)	1(25,0)	5(83,4)	1(16,7)	11(78,6)	3(21,4)
Meticilin	4(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	5(83,4)	1(16,7)	13(92,6)	0(7,4)
Eritromicin	4(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	5(83,4)	1(16,7)	13(92,6)	1(7,4)
Klindmicin	4(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	5(83,4)	1(16,7)	13(92,6)	1(7,4)
Trimetoprim/ Sulfametoksazol	4(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)
Gentamicin	4(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	5(83,4)	1(16,7)	13(92,6)	1(7,4)
Ciprofloksacin	4(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)
Tetraciklin	4(100,0)	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)
Vankomicin	-	-	-	-	6(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)
Teikoplanin	-	-	-	-	6(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)
Linezolid	-	-	-	-	6(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	4		4		6		14	

Uočeno je da su izolati *S. aureus* u 2012. godini bili rezistentni na penicilin i ampicilin u 100% slučajeva, dok je taj procenat u 2013. godini iznosio 50%, odnosno 66,7% u 2014. godini. Rezistencija na meticilin nije zabeležena u 2012. i 2013. godini, dok je u 2014. godini zabeležen jedan izolat rezistentan na meticilin. Rezistencija na cefazolin zabeležena u 2012. i 2013. godini iznosila je 25%, a u 2014. godini 16,7%. Svi testirani sojevi bili su osetljivi na eritromicin i klindamicin u 2012. i 2013. godini, dok je rezistencija na ove antibiotike u 2014. godini iznosila

16,7%. Osetljivost na vankomicin, teikoplanin i linezolid nije ispitivana u 2012. i 2013. godini, ali su u 2014. godini svi sojevi bili osetljivi.

5.10.4 Osetljivost izolata *Enterococcus* spp na antimikrobne lekove iz brisa rana

U Tabeli 23 prikazana je osetljivost izolata *Enterococcus* spp iz brisa rana na najčešće ispitivane antimikrobne lekove. Tokom 2013. godine izolovan je jedan izolat *Enterococcus* spp.

Tabela 23. Osetljivost izolata *Enterococcus* spp na antimikrobne lekove uz brisa rana

<i>ENTEROCOCCUS</i> SPP						
ANTIBIOTIK	2012		2014		UKUPNO	
	S	R	S	R	S	R
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Ampicilin	2(50,0)	2(50,0)	0(0,0)	2(100,0)	2(33,3)	4(66,7)
Amoksicilin/ klavulanska kiselina	2(50,0)	2(50,0)	0(0,0)	2(100,0)	2(33,3)	4(66,7)
Ciprofloksacin	1(25,0)	3(75,0)	-	-	1(25,0)	3(75,0)
Tetraciklin	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)
Tigeciklin	-	-	2(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)
Gentamicin	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)
Streptomicin	-	-	1(50,0)	1(50,0)	1(50,0)	1(50,0)
Vankomicin	4(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	6(100,0)	0(0,0)
Teikoplanin	-	-	2(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)
Linezolid	-	-	2(100,0)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)
Hloramfenikol	4(100,0)	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	5(83,3)	1(16,7)
UKUPNO	4		2		6	

U 2013. godini zabeležen je samo jedan izolat *Enterococcus* spp, zbog čega rezistencija nije prikazana. Rezistencija *Enterococcus* spp na ampicilin i ampicilin/klavilansku kiselinu zabeležena je u 2012. godini, kada je iznosila 50%, kao i u 2014. godini, kada je iznosila 100%. Svi izolati u posmatranom periodu bili su rezistentni na gentamicin. Svi sojevi *Enterococcus* spp bili su osetljivi na vankomicin. U 2012. godini nije ispitivana osetljivost na teikoplanin i linezolid, ali su u 2014. godini svi sojevi bili osetljivi.

5.10.5 Osetljivost izolata *K. pneumoniae* na antimikrobne lekove iz brisa rana

U 2012. godini izolovan je jedan izolat *K. pneumoniae*, u 2013. godini izolovana su tri, a u 2014. godini dva izolata. Tokom ispitivanog perioda nema izolata *K. pneumoniae* osetljivih na ampicilin/klavulansku kiselinu. Svi sojevi bili su rezistentni na ceftriakson u 2013. godini, dok je u 2014. godini jedan izolat bio rezistentan. Nije zabeležena rezistencija na karbapeneme. U 2013. godini zabeležena je rezistencija na gentamicin kod dva soja, a jedan izolat bio je rezistentan na amikacin. U 2014. godini nije izolovan soj rezistentan na aminoglikozide. Rezistencija na ciprofloksacin u 2013. godini iznosila je 100%, a u 2014. godini iznosila je 50%.

5.11 Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz brisa grla

U 2012. godini izolovano je ukupno 35 primoizolata različitih bakterija iz brisa grla, u 2013. godini izolovano je njih 37, a u 2014. godini izolovano je još 35 primoizolata.

5.11.1. Osetljivost izolata *S. aureus* na antimikrobne lekove iz brisa grla

U Tabeli 24 prikazana je osetljivost izolata *S. aureus* iz brisa grla na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 24. Osetljivost izolata *S. aureus* na antimikrobne lekove iz brisa grla

ANTIBIOTIK	<i>S. AUREUS</i>						UKUPNO	
	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R		
N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Pencicilin	4(18,1)	18(81,9)	0(0,0)	14(100,0)	3(12,5)	13(87,5)	7(13,5)	45(76,5)
Ampicilin	4(18,1)	18(81,9)	0(0,0)	14(100,0)	3(12,5)	13(87,5)	7(13,5)	45(76,5)
Cefazolin	18(81,9)	4(18,1)	12(5,8)	2(14,2)	15(93,7)	1(6,3)	45(76,5)	7(13,5)
Meticilin	21(95,5)	1(4,5)	13(92,9)	1(7,1)	15(93,7)	1(6,3)	49(94,2)	3(5,8)
Eritromicin	22(100,0)	0(0,0)	12(75,8)	2(14,2)	12(75,0)	4(25,0)	46(88,4)	6(11,6)
Klindmicin	22(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)	13(87,5)	3(12,5)	49(94,2)	3(5,8)
Trimetoprim/ sulfametoksazol	22(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)	16(100,0)	0(0,0)	52(100,0)	0(0,0)
Gentamicin	22(100,0)	0(0,0)	9(64,3)	5(35,7)	16(100,0)	0(0,0)	47(90,4)	5(9,6)
Ciprofloksacin	22(100,0)	0(0,0)	9(64,3)	5(35,7)	-	-	31(86,1)	5(13,9)
Tetraciklin	16(72,7)	6(27,3)	-	-	13(87,5)	3(12,5)	19(76,3)	9(23,7)
Fusidinska	22(100,0)	0(0,0)	14(100,0)	0(0,0)	16(100,0)	0(0,0)	52(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	22		14		16		52	

prazna polja podrazumevaju da se nije analizirala rezistencija na ispitivani antibiotik

S – senzitivni; R- rezistentan

Izolati *S. aureus* ispoljili su rezistenciju na penicilin u sve tri godine ispitivanja u procentu od 76,5%. Rezistencija izolata *S. aureus* na cefazolin u 2012. godini iznosila je 18,1%, u 2013. godini 14,2%, a u 2014. godini 6,5%. Rezistencija na klindamicin nije zabeležena u 2012. i 2013. godini, dok je u 2014. godini kod 12,5% izolata primećena rezistencija na ovaj antibiotik. Rezistencija na gentamicin u 2012. i 2014. godini nije zabeležena, dok je u 2013. godini zabeležen procenat rezistencije od 35,7%.

5.11.2. Osetljivost izolata *Acinetobacter* spp na antimikrobne lekove iz brisa grla

U Tabeli 25 prikazana je osetljivost izolata *Acinetobacter* spp iz brisa grla na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 25. Osetljivost izolata *Acinetobacter* spp na antimikrobne lekove iz brisa grla

ANTIBIOTIK	ACINETOBACTER SPP						UKUPNO	
	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R	S	R
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Ceftazidim	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	12(100,0)
Cefepim	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	12(100,0)
Imipenem	0(0,0)	4(100,0)	2(40,0)	3(60,0)	0(0,0)	3(100,0)	2(16,7)	10(83,3)
Meropenem	0(0,0)	4(100,0)	2(40,0)	3(60,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	12(100,0)
Ampicilin/ Sulbactam	0(0,0)	4(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	12(100,0)
Piperacilin/ Tazobaktam	0(0,0)	4(100,0)	2(40,0)	3(60,0)	0(0,0)	3(100,0)	2(16,7)	10(83,3)
Gentamicin	0(0,0)	4(100,0)	2(40,0)	3(60,0)	0(0,0)	3(100,0)	2(16,7)	10(83,3)
Amikacin	0(0,0)	4(100,0)	2(40,0)	3(60,0)	0(0,0)	3(100,0)	2(16,7)	10(83,3)
Tobramicin	-	-	5(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	8(100,0)	0(0,0)
Trimetoprim / Sulfametoxazol	0(0,0)	4(100,0)	2(40,0)	3(60,0)	0(0,0)	3(100,0)	2(16,7)	10(83,3)
Ciprofloksacin	0(0,0)	4(100,0)	2(40,0)	3(60,0)	0(0,0)	3(100,0)	2(16,7)	10(83,3)
Levofloksacin	1(25,0)	3(75,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	1(8,3)	11(91,7)
Kolistin	-	-	5(100,0)	0(0,0)	-	-	5(100,0)	0(0,0)
UKUPNO	4		5		3		12	

Svi izolati bili su rezistentni na ceftazidim i cefepim. Rezistencija na karbapeneme zabeležena je kod svih izolata u 2012. i 2014. godini, dok je u 2013. godini zabeležena kod tri izolata. Osetljivost na ampicilin/sulbaktam nije zabeležena tokom sve tri godine ispitivanja. Svi izolati bili su osetljivi na tobramicin i kolistin.

5.11.3 Osetljivost izolata *K. pneumoniae* na antimikrobne lekove iz brisa grla

U Tabeli 26 prikazana je osetljivost izolata *K.pneumoniae* iz brisa grla na najčešće ispitivane antimikrobne lekove.

Tabela 26. Osetljivost izolata na *K. pneumoniae* iz brisa grla na antimikrobne lekove

ANTIBIOTIK	<i>K. PNEUMONIAE</i>						UKUPNO	
	2012		2013		2014		S	R
	S	R	S	R	S	R		
N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Ampicilin	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	10(100,0)
Amoksicilin/ klavulanska kiselina	1(50,0)	1(50,0)	1(33,3)	2(66,7)	1(20,0)	4(80,0)	3(30,0)	7(70,0)
Piperacilin/ Tazobaktam	0(0,0)	2(100,0)	2(66,7)	1(33,3)	2(40,0)	3(60,0)	-	-
Cefazolin	-	-	1(33,3)	2(66,7)	0(0,0)	5(100,0)	1(12,5)	7(87,5)
Cefuroxime	0(0,0)	2(100,0)	2(66,7)	1(33,3)	2(40,0)	3(60,0)	4(40,0)	6(60,0)
Ceftriaksone	0(0,0)	2(100,0)	2(66,7)	1(33,3)	2(40,0)	3(60,0)	4(40,0)	6(60,0)
Cefepime	-	-	1(33,3)	2(66,7)	2(40,0)	3(60,0)	3(37,5)	5(62,5)
Imipenem	2(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)
Meropenem	2(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)
Ertapenem	-	-	3(100,0)	0(0,0)	-	-	3(100,0)	0(0,0)
Gentamicin	1(50,0)	1(50,0)	-	-	5(100,0)	0(0,0)	6(85,7)	1(15,3)
Amikacin	2(100,0)	0(0,0)	3(100,0)	0(0,0)	5(100,0)	0(0,0)	10(100,0)	0(0,0)
Trimetoprim/ sulfametoksazol	0(0,0)	2(100,0)	2(66,7)	1(33,3)	2(40,0)	3(60,0)	4(40,0)	6(60,0)
Ciprofloksacin	1(50,0)	1(50,0)	1(33,3)	2(66,7)	2(40,0)	3(60,0)	4(40,0)	6(60,0)
UKUPNO	2		3		5		10	

Svi izolati *K. pneumoniae* ispoljili su rezistenciju na ampicilin u 100% slučajeva tokom sve tri godine ispitivanja. Rezistencija na piperacilin/tazobaktam zabeležena u 2012. godini iznosila je 100%, u 2013. godini 33,3%, a u 2014. godini 60%. Svi izolati bili su osetljivi na karbapeneme tokom sve tri godine ispitivanja. Rezistencija na amikacin nije zabeležena tokom tri ispitivane godine, dok je rezistencija na gentamicin zabeležena u 2012. godini iznosila 50%, a

u druge dve godine ispitivanja nije bilo rezistentnih sojeva. Rezistencija na tobramicin nije ispitivana u 2012. i 2013. godini, a u 2014. godini iznosila je 60%. Rezistencija na ciprofloksacin bila je 60%.

5.11.4 Osetljivost izolata *S. pyogenes* na antimikrobne lekove iz brisa grla

Svi izolati *S. pyogenes* izolovani iz brisa grla bolesnika lečenih na Klinici za infektivne bolesti KCV u periodu od 2012. do 2014. godine bili su osetljivi na sve ispitivane antibiotike.

5.12 Osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove izolovanih iz koprokultura

U 2012. godini izolovano je ukupno 37 primoizolata različitih bakterija iz koprokultura, u 2013. godini izolovana su 43, a u 2014. godini 28 primoizolata.

Institut za javno zdravlje Vojvodine ne ispituje osetljivost izolata iz koprokultura na antibiotike, te stoga ne raspolažemo podacima o osetljivosti izolata iz koprokultura.

5.13 Modifikacija protokola za početnu adekvatnu antimikrobnu terapiju na osnovu podataka o lokalnoj strukturi uzročnika i stanju lokalne rezistencije

Poređenjem podataka iz retrospektivnog i prospektivnog dela istraživanja tokom 2012. i 2013. godine zaključeno je da se promenila struktura uzročnika i osetljivost na antimikrobne lekove. Na osnovu tih podataka, kolegijum Klinike za infektivne bolesti KCV modifikovao je međunarodne protokole Klinike za infektivne bolesti, te su tako modifikovani protokoli primenjivani tokom 2014. godine.

Na osnovu stanja lokalne rezistencije modifikovana je terapija za tri kliničke dijagnoze: infekcije urinarnog trakta, infekcije kože i mekih tkiva i bakterijske tonzilofarigitise. Za druge kliničke dijagnoze nije bilo promene terapije budući da se struktura uzročnika i rezistencija nije razlikovala od podataka iz svetske literature. Na osnovu stanja lokalne rezistencije na antimikrobne lekove tokom 2012. i 2013. godine izolata *E. coli* kao najčešćeg uzročnika infekcija urinarnog trakta, modifikovana je terapija prema međunarodnim protokolima, te je u 2014. godini primenjivana terapija levofloksacinom. Na osnovu stanja lokalne rezistencije na antimikrobne lekove tokom 2012. i 2013. godine izolata *S. aureus* iz brisa rana i izolata iz brisa grla, modifikovana je terapija prema međunarodnim protokolima, te je u 2014. godini za bakterijske tonzilofarigitise i infekcije kože i mekih tkiva primenjivana terapija klindamicinom.

5.14 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod infektivnih bolesti bakterijske etiologije

5.14.1 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata obolelih od sepse u periodu od 2012. do 2013. godine

Demografske karakteristike i struktura komorbiditeta pacijenata obolelih od sepse

U 2012. godini hospitalizovana su ukupno 54 pacijenta obolela od sepse, a u 2013. godini hospitalizovano je još 56 pacijenata. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta pacijenata sa sepsom prikazane su u Tabeli 27.

Tabela 27. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta

		Godina				test	p
		2012		2013			
		N	%	N	%		
Pol	Muški	34	63,0%	25	44,6%	$\chi^2=3,728$	0,054
	Ženski	20	37,0%	31	55,4%		
	Ukupno	54	100,0%	56	100,0%		
Starost		62,30±17,4		62,13±15,5		t=0,055	0,957
Komorbiditet	Ne	13	24,1%	3	5,4%	$\chi^2=7,748$	0,005
	Da	41	75,9%	53	94,6%		
	Ukupno	54	100,0%	56	100,0%		

χ^2 - χ^2 test; t – T test

Nije uočena statistički značajna razlika u starosnoj i polnoj strukturi kod pacijenata obolelih od sepse. U 2013. godini bilo je statistički više pacijenata sa komorbiditetima nego 2012. godine.

Najveći broj bolesnika bolovao je od kardiovaskularnih bolesti (Tabela 28).

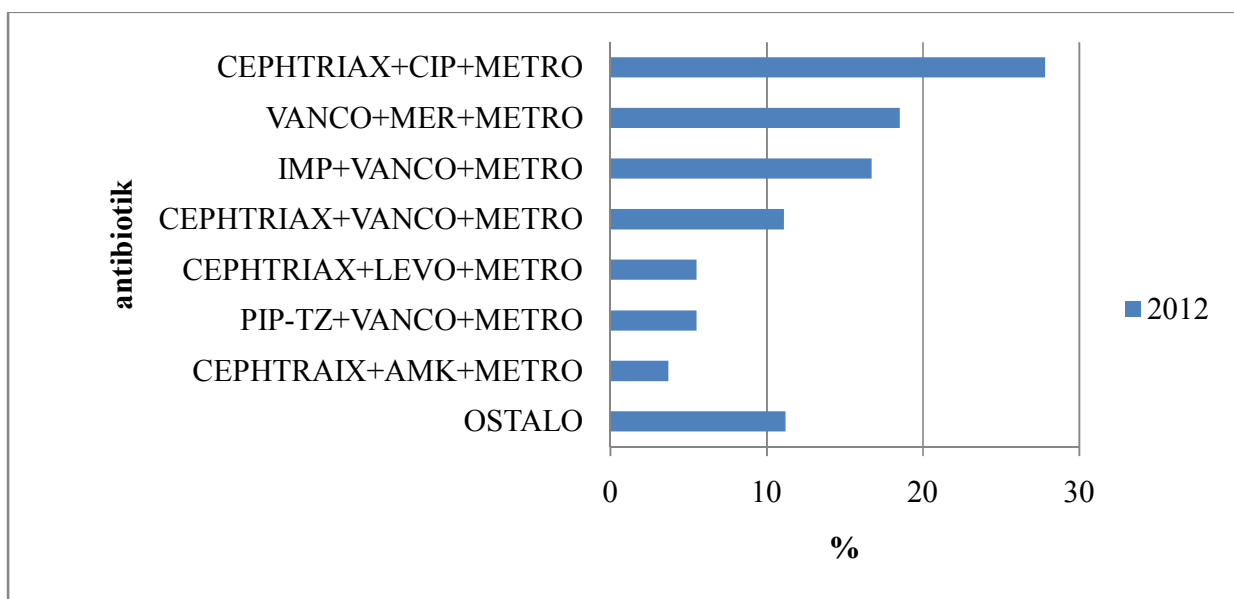
Tabela 28. Struktura komorbiditeta

KOMORBIDITETI	Godina					
	2012		2013		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Kardiovaskularne bolesti	27	32,10%	34	26,20%	61	28,50%
Bolesti						
gastrointestinalnog trakta	19	22,60%	23	17,70%	42	19,60%
Neurološke bolesti	17	20,20%	22	16,90%	39	18,20%
Plućne bolesti	8	9,50%	17	13,10%	25	11,70%
Nefrološke bolesti	0	0,0%	21	16,20%	21	9,10%
Endokrinološke bolesti	9	10,70%	8	6,20%	17	7,90%
Onkološke bolesti	1	1,20%	3	2,30%	4	2,00%
Hematološke bolesti	2	2,40%	1	0,80%	3	1,50%
Imunološke bolesti	0	0,0%	1	0,80%	1	0,50%
Psihijatrijske bolesti	1	1,20%	0	0,00%	1	0,50%
Ukupno	84	100,00%	130	100,00%	214	100,00%

5.14.1.1 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata obolelih od sepse u 2012.

godini

Na Grafikonu 1 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata obolelih od sepse.



Grafikon 1. Učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata obolelih od sepse

Statistički značajno je više primenjivana kombinacija ceftriaksona, ciprofloksacina i metronidazola u odnosu na druge antibiotske režime ($\chi^2=20,07$, $p=0,005$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $8,1 \pm 3,56$ dana.

Sedmog dana lečenja telesna temperatura je niža u odnosu na prvi dan hospitalizacije, ali bez statistički značajne razlike ($t=1,692$, $p=0,099$).

Vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazani su u Tabeli 29.

Tabela 29. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

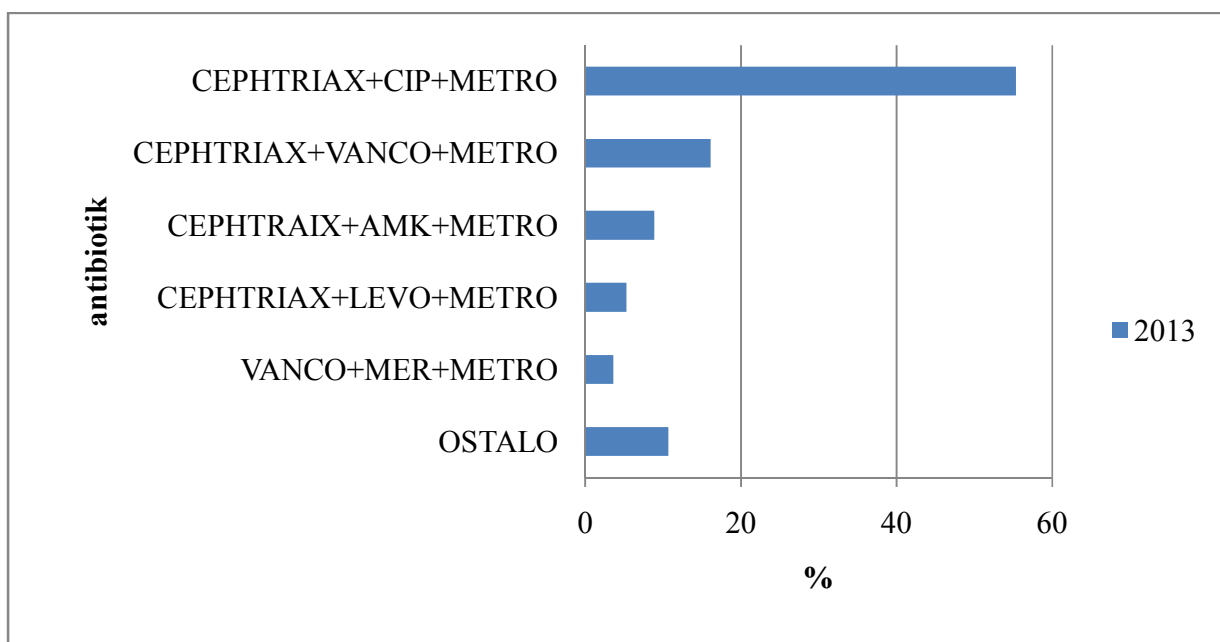
Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	15,8100	9,28412	3,686	0,001
Le VII dan	10,3132	4,57235		
CRP I dan	176,7825	87,90064	9,015	0,000
CRP VII dan	52,4275	43,65762		
fib I dan	6,7529	1,95533	5,080	0,000
fib VII dan	5,0465	1,30501		
SE I dan	60,8966	29,17355	1,204	0,239
SE VII dan	54,6207	31,57691		
PCT I dan	41,5690	58,36880	3,660	0,001
PCT VII dan	4,2087	6,52583		

Vrednosti svih laboratorijskih parametara statistički su značajno niže sedmog dana hospitalizacije u odnosu na dan prijema, uz izuzetak vrednosti sedimentacije koja je niža sedmog dana hospitalizacije, ali bez statistički značajne razlike.

5.14.1.2 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata obolelih od sepse u 2013.

godini

Na Grafikonu 2 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata obolelih od sepse.



Grafikon 2. Učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata obolelih od sepse

Statistički značajno je više primenjivana kombinacija ceftriakson, ciprofloksacin i metronidazol u odnosu na druge antibiotske režime ($\chi^2=26,13$, $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $8,3 \pm 3,49$ dana.

Telesna temperatura statistički je značajno niža sedmog dana lečenja u odnosu na prijem ($t=5,796$, $p=0,000$).

Vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazani su u Tabeli 30

Tabela 30. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	13,3313	8,28959	3,212	0,002
Le VII dan	10,2672	6,45553		
CRP I dan	208,9106	81,96495	10,117	0,000
CRP VII dan	70,1000	63,77489		
fib I dan	4,8678	1,55170	2,297	0,028
fibVII dan	4,1646	1,28962		
SE I dan	74,8707	32,72635	2,304	0,029
SE VII dan	63,5926	32,64760		
PCT I dan	77,3552	143,96381	2,918	0,007
PCT VII dan	2,1439	3,06350		

Vrednosti svih parametara statistički su značajno niže sedmog dana hospitalizacije u odnosu na dan prijema.

5.14.1.3 Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata obolelih od sepse

Nema statistički značajne procentualne razlike telesne temperature sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata obolelih od sepse u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=0,724$; $p=0,696$).

U Tabelama 31a, 31b, 31c, 31d i 31e prikazano je poređenje procentualnih razlika laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem.

Tabela 31a. Poređenje procentualne razlike vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	12	12	24
		%	29,3%	22,6%	25,5%
Δ Le	Smanjenje do 50%	N	18	30	48
		%	43,9%	56,6%	51,1%
	Smanjenje 50% i više	N	11	11	22
		%	26,8%	20,8%	23,4%
	Ukupno	N	41	53	94
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata obolelih od sepse ($\chi^2=1,492$; $p=0,474$).

Tabela 31b. Poređenje procentualne razlike vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	3	5	8
		%	7,5%	9,6%	8,7%
Δ CRP	Smanjenje do 50%	N	10	8	18
		%	25,0%	15,4%	19,6%
	Smanjenje 50% i više	N	27	39	66
		%	67,5%	75,0%	71,7%
Ukupno		N	41	40	52
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata obolelih od sepse ($\chi^2=1,362$; $p=0,506$).

Tabela 31c. Poređenje procentualne razlike vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
Δfib	Povećanje	N	9	5	14
		%	25,0%	14,7%	20,0%
	Smanjenje do 50%	N	24	26	50
		%	66,7%	76,5%	71,4%
	Smanjenje 50% i više	N	3	3	6
		%	8,3%	8,8%	8,6%
Ukupno		N	36	34	70
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata obolelih od sepse ($\chi^2=1,167$; $p=0,558$).

Tabela 31d. Poređenje procentualne razlike vrednosti SE sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

			Godina		Ukupno
			2012	2013	
	Povećanje	N	12	8	20
		%	41,4%	29,6%	35,7%
Δ SE	Smanjenje do 50%	N	14	12	26
		%	48,3%	44,4%	46,4%
	Smanjenje 50% i više	N	3	7	10
		%	10,3%	25,9%	17,9%
	Ukupno	N	29	27	56
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti SE sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata obolelih od sepse ($\chi^2=2,486$; $p=0,289$).

Tabela 31e. Poređenje procentualne razlike vrednosti PCT sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
Δ PCT	Povećanje	N	4	2	6
		%	12,9%	6,5%	9,7%
	Smanjenje do 50%	N	4	1	5
		%	12,9%	3,2%	8,1%
	Smanjenje 50% i više	N	23	28	51
		%	74,2%	90,3%	82,3%
Ukupno	N	31	31	62	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti PCT sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata obolelih od sepse ($\chi^2=2,957$; $p=0,228$).

Procena i poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata obolelih od sepse na osnovu skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara prikazana je u Tabeli 32.

Tabela 32. Skorovanje kliničkih i laboratorijskih parametara

	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum	
2012	54	1,44	2,633	-5	6
2013	56	0,84	2,403	-4	6

Ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom skoru telesne temperature i laboratorijskih parametara pacijenata obolelih od sepse u 2012. i 2013. godini (Mann-Whitney U test; U=1257,500; p=0,125).

5.14.2 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta u periodu od 2012. do 2014. godine

Demografske karakteristike i struktura komorbiditeta pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta

U 2012. godini hospitalizovana su ukupno 82 pacijenta sa infekcijom urinarnog trakta, u 2013. godini hospitalizovano ih je 107, a u 2014. godini 97 pacijenata.

Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta prikazani su u Tabeli 33.

Tabela 33. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta

		Godina						test	P
		2012		2013		2014			
		N	%	N	%	N	%		
Pol	Muški	25	30,5%	40	37,4%	30	30,9%	$\chi^2=1,162$	0,559
	Ženski	57	69,5%	67	62,6%	67	69,1%		
	Ukupno	82	100,0%	107	100,0%	97	100,0%		
Starost		57,16±18,2		55,02±19,0		52,22±19,1		F=1,527	0,219
Komo- rbiditet	Ne	25	30,5%	33	30,8%	36	37,1%	$\chi^2=1,202$	0,548
	Da	57	69,5%	74	69,2%	61	62,9%		
	Ukupno	82	100,0%	107	100,0%	97	100,0%		

χ^2 - χ^2 test; F – ANOVA tes

Ne postoji statistički značajna razlika u starosnoj i polnoj strukturi pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta. Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata sa komorbiditetima.

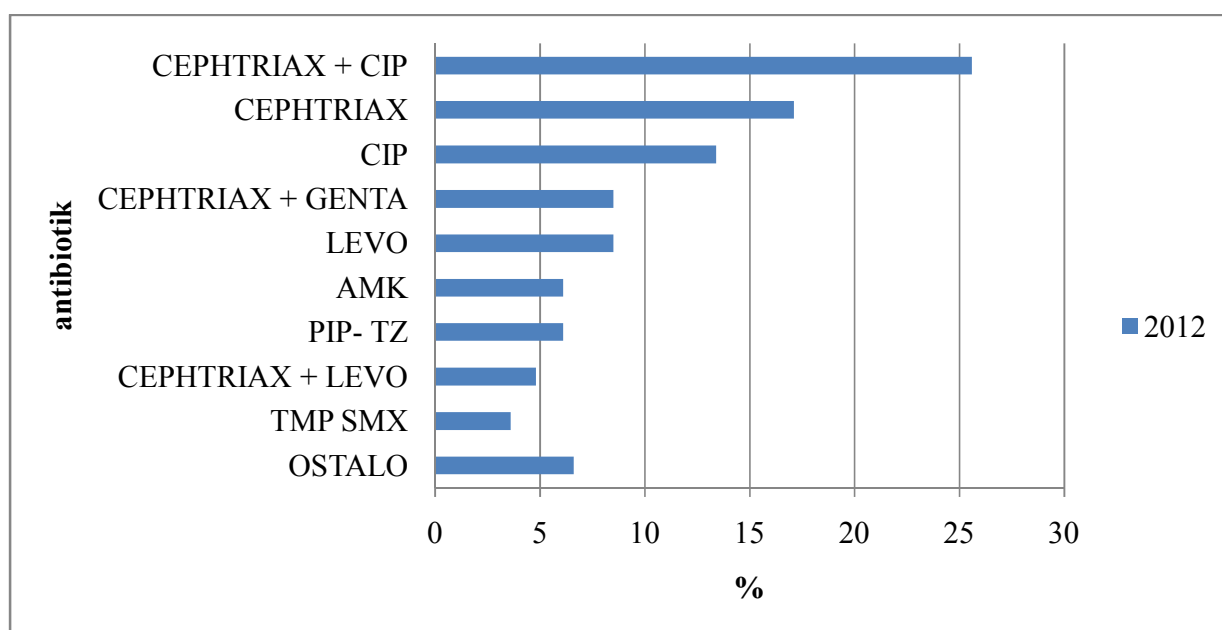
Najveći broj bolesnika bolovao je od endokrinoloških bolesti (Tabela 34).

Tabela 34. Struktura komorbiditeta

KOMORBIDITETI	Godina							
	2012		2013		2014		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Endokrinološke bolesti	42	46,20%	26	23,40%	33	39,80%	101	35,30%
Kardiovaskularne bolesti	14	15,40%	19	17,10%	12	14,50%	46	15,80%
Neurološke bolesti	13	14,30%	15	13,50%	11	12,00%	39	13,60%
Onkološke bolesti	11	12,10%	9	8,10%	11	13,30%	31	10,80%
Bolesti gastrointestinalnog trakta	5	5,50%	19	17,10%	4	4,80%	28	9,70%
Nefrološke bolesti	2	2,10%	14	12,60%	6	7,20%	22	7,70%
Psihijatrijske bolesti	0	0,00%	7	6,30%	2	2,40%	9	3,14%
Plućne bolesti	3	3,30%	1	0,9%	2	2,40%	6	2,10%
Hematološke bolesti	1	1,10%	1	0,9%	2	2,40%	4	1,40%
Ukupno	91	100,00%	111	100,00%	83	100,00%	286	100,00%

5.14.2.1 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2012. godini

Na Grafikonu 3 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta.



Grafikon 3. Učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa infekcijama urinarnog trakta

Statistički značajno je više primenjivana kombinovana terapija ceftraksomom i ciprofloksacinom u odnosu na druge antibiotske režime ($\chi^2=39,04$, $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $8,1 \pm 2,25$ dana.

Telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=9,604$, $p=0,000$).

Vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazani su u Tabeli 35.

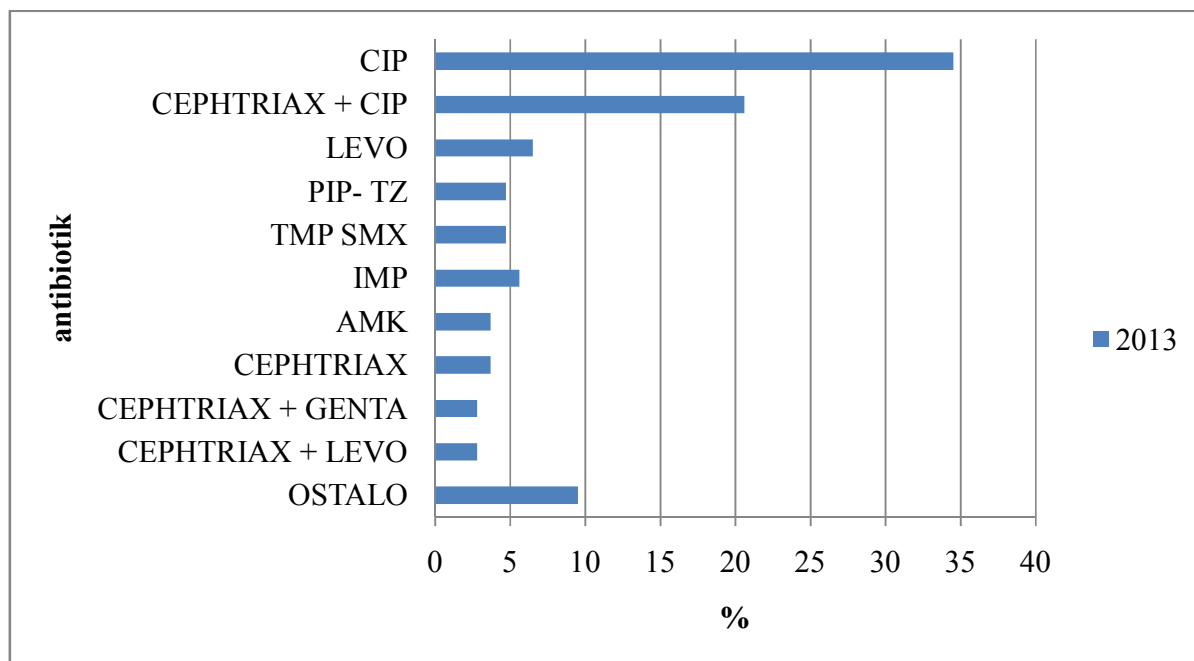
Tabela 35. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	11,7656	5,45465	6,375	0,000
Le VII dan	7,8744	2,73571		
CRP I dan	156,5983	105,46413	8,226	0,000
CRP VII dan	41,5260	55,00501		
fib I dan	5,8318	1,60833	6,310	0,000
fib VII dan	4,2305	1,36944		
SE I dan	63,2619	29,64428	2,836	0,007
SE VII dan	53,0238	30,67730		

Vrednosti svih laboratorijskih parametara statistički su značajno niže sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem.

5.14.2.2 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2013. godini

Na Grafikonu 4 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa infekcijama urinarnog trakta.



Grafikon 4. Učestalost primene antibiotičkih režima u lečenju pacijenata sa infekcijama urinarnog trakta

Terapija ciprofloksacinom statistički je značajno više primenjivana u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=88.67; p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotičke terapije bilo je $7,9 \pm 3,29$ dana.

Telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=10,994, p=0,000$).

Vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazani su u Tabeli 36.

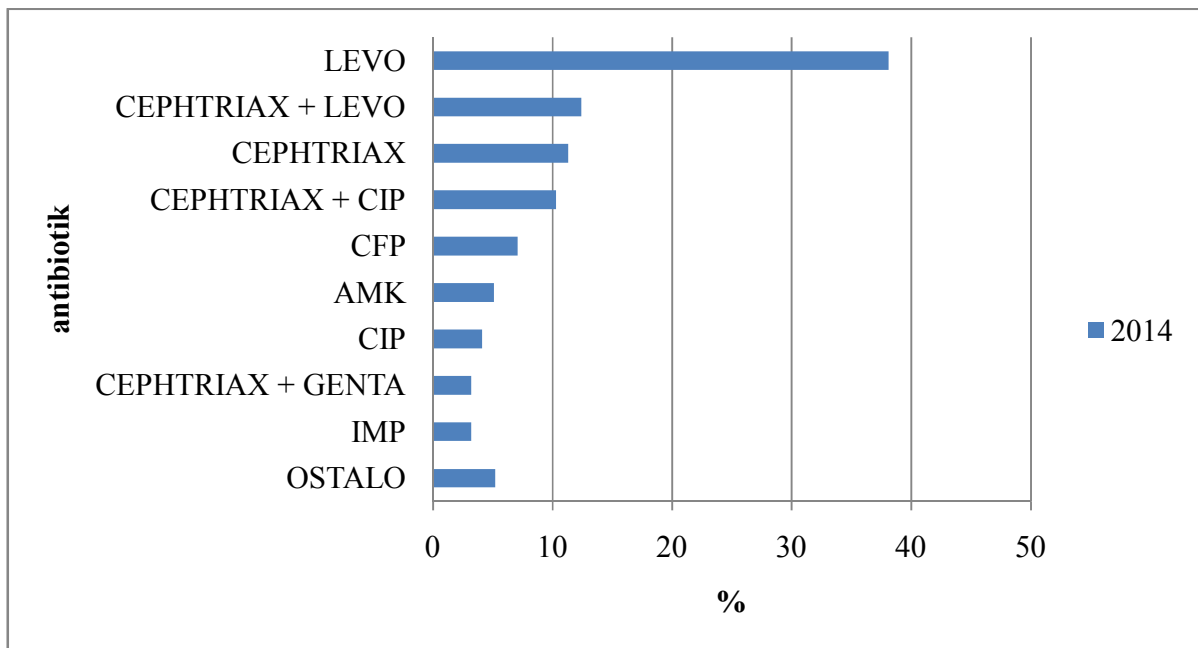
Tabela 36. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	12,1933	5,92916	7,463	0,000
Le VII dan	7,7519	2,30813		
CRP I dan	143,5532	98,88241	10,289	0,000
CRP VII dan	30,1333	32,04562		
fib I dan	6,2428	2,03827	5,691	0,000
fib VII dan	4,5858	1,49309		
SE I dan	65,1463	27,30436	5,587	0,000
SE VII dan	46,7951	30,40133		

Vrednosti svih laboratorijskih parametara statistički su značajno niže sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem.

5.14.2.3 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2014. godini

Na Grafikonu 5 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa infekcijama urinarnog trakta.



Grafikon 5. Učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta

Terapija levofloksacinom statistički je značajno više primenjivana u odnosu na druge antibiotske režime ($\chi^2=97,87$, $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $8,1 \pm 2,26$ dana.

Telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=9,648$, $p=0,000$).

Vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazani su u Tabeli 37.

Tabela 37. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	9,9046	3,58301	2,040	0,045
Le VII dan	8,2394	5,99568		
CRP I dan	146,4770	84,88152	10,435	0,000
CRP VII dan	37,2595	48,78349		
fib I dan	6,2295	1,92658	6,947	0,000
fib VII dan	4,7647	1,26345		
SE I dan	62,8605	29,57121	5,252	0,000
SE VII dan	45,7209	30,22954		

Svi laboratorijski parametri sedmog dana hospitalizacije statistički su značajno niži u odnosu na prijem.

5.14.2.4 Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta

Nema statistički značajne procentualne razlike telesne temperature sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=4,871$; $p=0,027$). Nema statistički značajne procentualne razlike telesne temperature sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2013. i 2014. godini ($\chi^2=0,027$; $p=0,870$).

U Tabelama 38a, 38b, 38c i 38d prikazano je poređenje procentualnih razlika laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta.

Tabela 38a. Poređenje procentualne razlike vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
	Povećanje	N	14	17	25	56
		%	22,2%	19,1%	31,6%	24,4%
ΔLe	Smanjenje do 50%	N	34	49	43	126
		%	54,0%	55,1%	54,4%	54,5%
	Smanjenje 50% i više	N	15	23	11	49
		%	23,8%	25,8%	13,9	21,2%
	Ukupno	N	63	89	79	231
		%	100,0%	100,0%	100	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=0,245$; $p=0,885$) i kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2013. i 2014. godini (χ^2 test, $\chi^2=0,575$; $p=0,062$).

Tabela 38b. Poređenje procentualne razlike vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
	Povećanje	N	9	12	6	27
		%	15,5%	15,0%	8,1%	12,7%
Δ CRP	Smanjenje do 50%	N	2	10	12	24
		%	3,4%	12,5%	16,2%	11,3%
	Smanjenje 50% i više	N	47	58	56	161
		%	81,0%	72,5%	75,7%	75,9%
Ukupno		N	58	80	74	212
		%	100,0%	100,0%	100%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=3,496$; $p=0,174$) i kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2013. i 2014. godini ($\chi^2=1,986$; $p=0,370$).

Tabela 38c. Poređenje procentualne razlike vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
Δfib	Povećanje	N	4	11	7	22
		%	10,5%	22,0%	11,3	14,6%
	Smanjenje do 50%	N	31	31	53	115%
		%	81,6%	62,0%	85,5%	76,6%
	Smanjenje 50% i više	N	3	8	2	13
		%	7,9%	16,0%	3,2%	8,6%
Ukupno	N	38	50	62	150	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ne postoji statistički značajna razlika u procentualnom padu vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=1,167$; $p=0,558$). U 2013. godini postoji statistički značajno više pacijenata sa padom vrednosti fibrinogena od 50% i više u odnosu na broj pacijenata u 2014. godini ($\chi^2=9,069$; $p=0,011$).

Tabela 38d. Poređenje procentualne razlike vrednosti SE sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
	Povećanje	N	12	7	8	27
		%	28,6%	17,1%	18,6%	20,1%
Δ SE	Smanjenje do 50%	N	22	22	22	66
		%	52,4%	53,7%	51,2%	51,2%
	Smanjenje 50% i više	N	8	12	13	33
		%	19,0%	29,3%	30,2%	25,6%
Ukupno		N	42	41	46	129
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti SE sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=2,104$; $p=0,349$) i kod pacijenata sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2013. i 2014. godini ($\chi^2=0,059$; $p=0,971$).

Procena i poređenje efikasnosti terapijskih režima pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta na osnovu skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara prikazani su u Tabeli 39.

Tabela 39. Skorovanje kliničkih i laboratorijskih parametara

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
2012	84	1,01	1,696	-4	5
2013	107	1,60	1,913	-3	5
2014	97	1,17	1,998	-4	5

U 2013. godini pacijenti sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta imaju statistički značajno veći ukupan skor telesne temperature i laboratorijskih parametara u odnosu na ukupan skor u 2012. godini (**Mann-Whitney U test; U=3607,500; p=0,034**). U 2014. godini pacijenti sa dijagnozom infekcije urinarnog trakta imaju statistički značajno veći ukupan skor telesne temperature i laboratorijskih parametara u odnosu na ukupan skor u 2013. godini (**Mann-Whitney U test; U=4119,500; p=0,025**).

5.14.3 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa u periodu od 2012. do 2013. godine

Demografske karakteristike i struktura komorbiditeta pacijenata sa dijagnozom bakterijskog meningitisa

U 2012. godini hospitalizovana su ukupno 22 pacijenta sa dijagnozom bakterijskog meningitisa, a u 2013. godini hospitalizovano je 18 pacijenata. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta prikazani su u Tabeli 40.

Tabela 40. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta

	Godina				Test	p	
	2012		2013				
	N	%	N	%			
Pol	Muški	11	50,0%	8	44,4%	$\chi^2=0,123$	0,726
	Ženski	11	50,0%	10	55,6%		
	Ukupno	22	100,0%	18	100,0%		
Starost		56,95±18,1		56,41±19,6		t=0,090	0,929
Komo- rbiditet	Ne	5	22,7%	5	27,8%	$\chi^2=0,135$	0,714
	Da	17	77,3%	13	72,2%		
	Ukupno	22	100,0%	18	100,0%		

χ^2 - χ^2 test; t – T test

Nema statistički značajne razlike u starosnoj i polnoj strukturi pacijenata obolelih od bakterijskog meningitisa u 2012. i 2013. godini. Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata sa komorbiditetima.

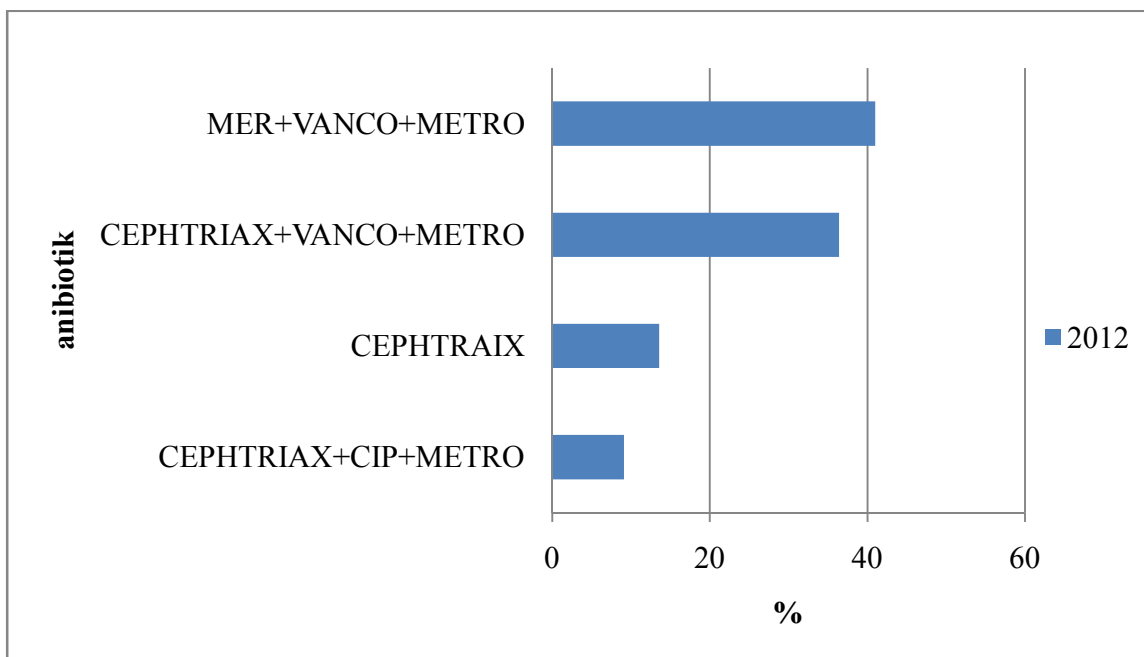
U 2012. godini od komorbiditeta najzastupljenije su bile kardiovaskularne bolesti, dok su u 2013. godini najzastupljenije bile endokrinološke bolesti (Tabela 41).

Tabela 41. Struktura komorbiditeta

KOMORBIDITETI	Godina					
	2012		2013		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Endokrinološke bolesti	12	27,90%	9	32,10%	21	29,56%
Kardiovaskularne bolesti	13	30,20%	7	25,00%	20	28,10%
Neurološke bolesti	11	25,60%	5	17,90%	16	22,50%
Bolesti gastrointestinalnog trakta	4	9,30%	3	10,70%	7	9,85%
Hematološke bolesti	2	4,60%	0	0,00%	2	4,22%
Onkološke bolesti	1	2,30%	2	7,10%	3	4,22%
Plućne bolesti	0	0,00%	2	7,10%	2	2,81%
Ukupno	43	100,0%	28	100,0%	71	100,0%

5.14.3.1 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa u 2012. godini

Na Grafikonu 6 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata obolelih od bakterijskog meningitisa.



Grafikon 6. Učestalost primene antibiotikskih režima u lečenju pacijenata sa bakterijskim meningitisom

Terapija meropenem, vankomicin i metronidazol nije bila statistički značajno više primenjivana u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=7,54$, $p=0,10$).

Prosečno trajanje antibiotiske terapije bilo je $10,1 \pm 4,65$ dana.

Telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=3,788$, $p=0,002$).

Vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazani su u Tabeli 42.

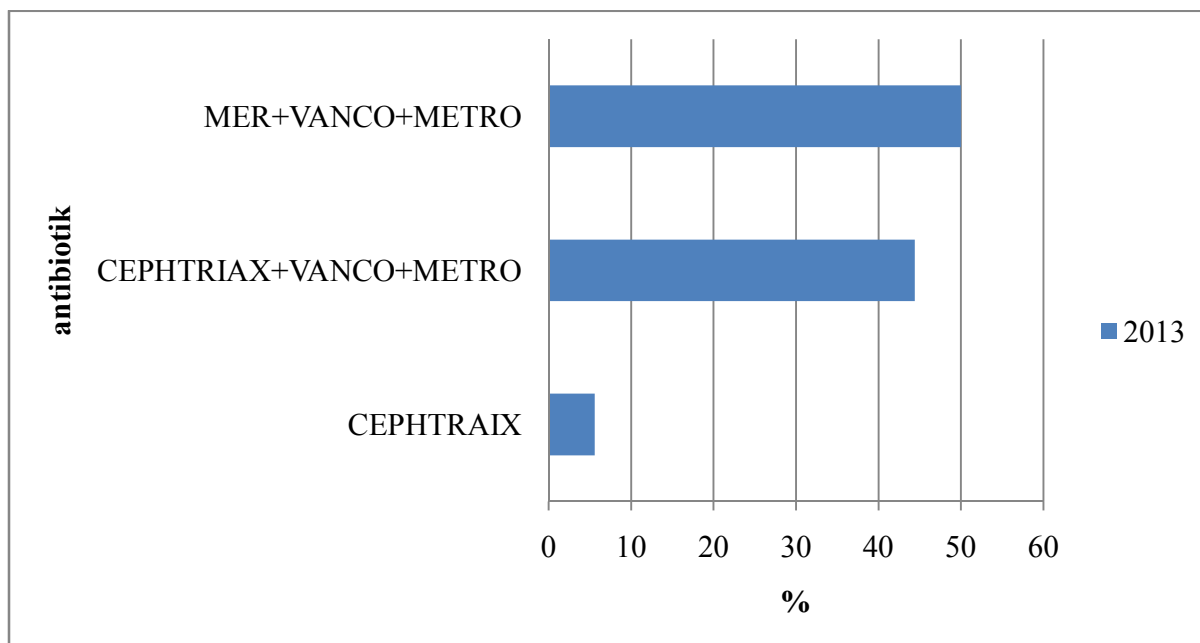
Tabela 42. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Paraetri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	17,5276	11,18768	2,6105	0,019
Le VII dan	10,4500	5,53063		
CRP I dan	114,9000	85,11583	4,711	0,000
CRP VII dan	16,6250	17,81716		
fib I dan	5,4473	1,67776	3,239	0,006
fibVII dan	4,0160	0,93631		
SE I dan	42,0833	20,16955	3,532	0,005
SE VII dan	22,5000	15,18073		

Vrednosti svih laboratorijskih parametara statistički su značajno niže sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem.

5.14.3.2 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa u 2013. godini

Na Grafikonu 7 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata obolelih od bakterijskog meningitisa.



Grafikon 7. Učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa dijagnozom bakterijskog meningitisa

Statistički značajno je više primenjivna terapija meropenem, vankomicin i metronidazol u odnosu na druge kombinacije antibiotske terapije ($\chi^2=6,33$, $p=0,04$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $11,7 \pm 4,5$ dana

Telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=2,289$, $p=0,037$).

Vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazani su u Tabeli 43.

Tabela 43. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	13,1947	6,20475	1,234	0,237
Le VII dan	11,5253	5,03015		
CRP I dan	171,9067	87,39230	5,434	0,000
CRP VII dan	36,0000	49,05628		
fib I dan	5,8570	2,41061	3,330	0,009
fib VII dan	3,7540	2,07675		
SE I dan	41,9000	23,53461	1,551	0,155
SE VII dan	33,0000	11,41150		

Vrednosti CRP i fibrinogena statistički su značajno niže sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem. Vrednosti Le i SE niže su sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem, ali bez statistički značajne razlike.

5.14.3.3 Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa

Sedmog dana hospitalizacije u 2013. godini statistički je značajno veći broj pacijenata sa procentualnim padom telesne temperature od pet procenata i više u odnosu na broj pacijenata u istoj grupi u 2012. godini ($\chi^2=5,0$; $p=0,025$).

U Tabelama 44a, 44b, 44c i 44d prikazano je poređenje procentualnih razlika laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem.

Tabela 44a. Poređenje procentualne razlike vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	5	7	12
		%	29,4%	46,7%	37,5%
ΔLe	Smanjenje do 50%	N	6	7	13
		%	35,3%	46,7%	40,6%
	Smanjenje 50% i više	N	6	1	7
		%	35,3%	6,7%	21,9%
	Ukupno	N	17	15	32
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Zbog malog broja pacijenata u grupama precizna statistička analiza nije bila moguća.

Tabela 44b. Poređenje procentualne razlike vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	2	1	3
		%	12,5%	6,7%	9,7%
ΔCRP	Smanjenje do 50%	N	2	0	2
		%	12,5%	0,0%	6,5%
	Smanjenje 50% i više	N	12	14	26
		%	75,0%	93,3%	83,9%
	Ukupno	N	16	15	31
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Zbog malog broja pacijenata u grupama precizna statistička analiza nije moguća.

Tabela 44c. Poređenje procentualne razlike vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	3	2	5
		%	20,0%	20,0%	20,0%
ΔFib	Smanjenje do 50%	N	11	5	16
		%	73,3%	50,0%	64,0%
	Smanjenje 50% i više	N	1	3	4
		%	6,7%	30,0%	16,0%
	Ukupno	N	15	10	25
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Zbog malog broja pacijenata u grupama precizna statistička analiza nije moguća.

Tabela 44d. Poređenje procentualne razlike vrednosti SE sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno
		2012	2013	
	Povećanje	N 3	4	7
		% 25,0%	40,0%	31,8%
Δ SE	Smanjenje do 50%	N 3	5	8
		% 25,0%	50,0%	36,4%
	Smanjenje 50% i više	N 6	1	7
		% 50,0%	10,0%	31,8%
Ukupno		N 12	10	22
		% 100,0%	100,0%	100,0%

Zbog malog broja pacijenata u grupama precizna statistička analiza nije moguća.

Procena i praćenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata sa bakterijskim meningitisom na osnovu skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara prikazani su u Tabeli 45.

Tabela 45. Skorovanje kliničkih i laboratorijskih parametara u posmatranom periodu

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
2012	22	1,57	2,392	-2	6
2013	18	1,49	1,831	-3	5

Ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom skoru telesne temperature i laboratorijskih parametara pacijenata sa bakterijskim meningitisom u 2012. i 2013. godini (Mann-Whitney U test; U=739,500; p=0,895).

5.14.4 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata sa dijagnozom infekcija kože i mekih tkiva u periodu od 2012. do 2014. godine

Demografske karakteristike i struktura komorbiditeta pacijenata sa dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva

U 2012. godini hospitalizovana su ukupno 43 pacijenta sa dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva, u 2013. godini hospitalizovan je 41 pacijent, a u 2014. godini hospitalizovana su 43 pacijenta. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta prikazani su u Tabeli 46.

Tabela 46. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta

		Godina						Test	P
		2012		2013		2014			
		N	%	N	%	N	%		
Pol	Muški	26	50,5%	18	56,1%	22	51,2%	$\chi^2=1,199$	0,549
	Ženski	17	39,5%	23	43,9%	21	48,8%		
	Ukupno	43	100,0%	41	100,0%	43	100,0%		
Starost		60,19±14,3		60,02±16,5		61,30±15,19		F=0,884	0,916
Komo- rbiditet	Ne	9	20,9%	21	51,2%	7	16,3%	$\chi^2=14,530$	0,001
	Da	34	79,1%	20	48,8%	36	83,7%		
	Ukupno	43	100,0%	41	100,0%	43	100,0%		

χ^2 - χ^2 test; F – ANOVA test

Ne postoji statistički značajna razlika u starosnoj i polnoj strukturi kod pacijenata sa dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva. Statistički značajno više pacijenata sa komorbiditetima bilo je u 2012. i 2014. godini u odnosu na 2013. godinu.

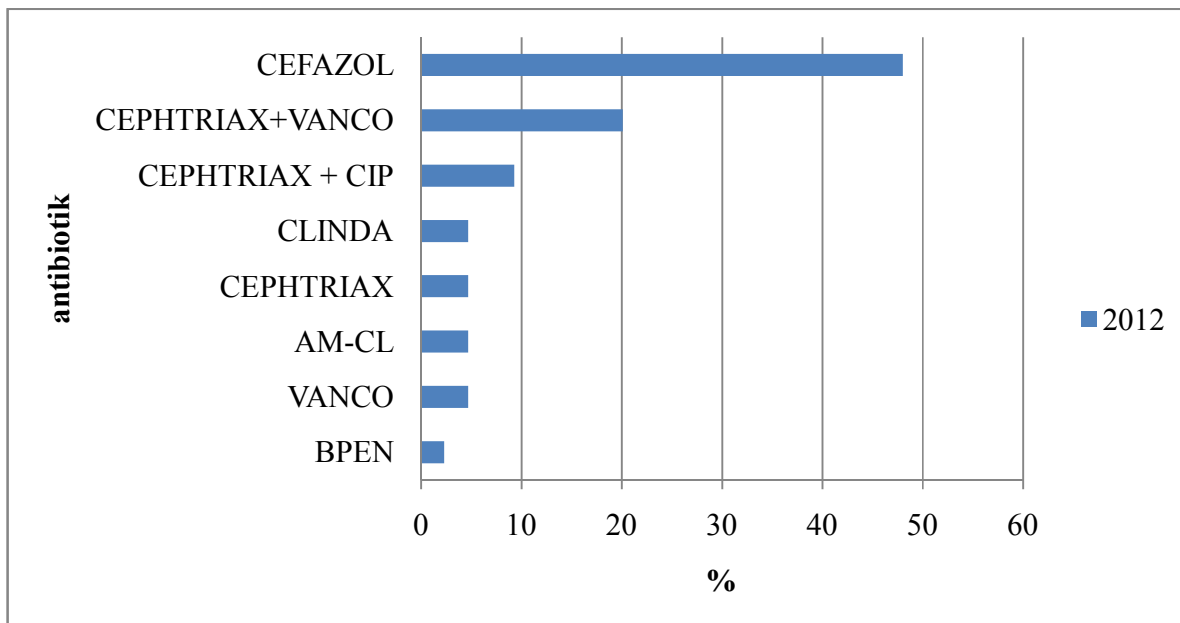
Najzasupljeniji komorbiditeti bile su kardiovaskularne bolesti (Tabela 47).

Tabela 47. Struktura komorbiditeta

KOMORBIDITETI	Godina							
	2012		2013		2014		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Kardiovaskularne bolesti	22	47,80%	9	32,10%	23	52,30%	54	45,80%
Endokrinološke bolesti	8	17,40%	8	28,60%	10	22,70%	26	22,00%
Venski varikoziteti	0	0,00%	4	14,30%	6	12,70%	10	9,40%
Plućne bolesti	5	10,90%	1	3,60%	1	2,30%	7	5,90%
Bolesti gastrointestinalnog trakta	2	4,30%	2	7,10%	3	6,80%	7	5,90%
Onkološke bolesti	4	8,70%	1	3,60%	1	2,30%	6	5,10%
Neurološke bolesti	4	8,70%	0	0,00%	0	0,00%	4	3,40%
Hematološke bolesti	0	0,00%	2	7,10%	0	0,00%	2	1,70%
Psihijatrijske bolesti	0	0,00%	1	3,60%	0	0,00%	1	0,80%
Imunološke bolesti	1	2,20%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,80%
Ukupno	46	100,00%	28	100,00%	44	100,00%	118	100,00%

5.14.4.1 Klinički tok bolesti kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcija kože i mekih tkiva u 2012. godini

Na Grafikonu 8 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa dijagnozom infekcija kože i mekih tkiva.



Grafikon 8. Učestalost primene antibiotikskih režima u lečenju pacijenata sa infekcijom kože i mekih tkiva

Terapija cefazolinom statistički je značajno više primenjivana u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=59,97$; $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $7,3 \pm 2,5$ dana.

Telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=6,571$, $p=0,000$).

Vrednost laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazana je u Tabeli 48.

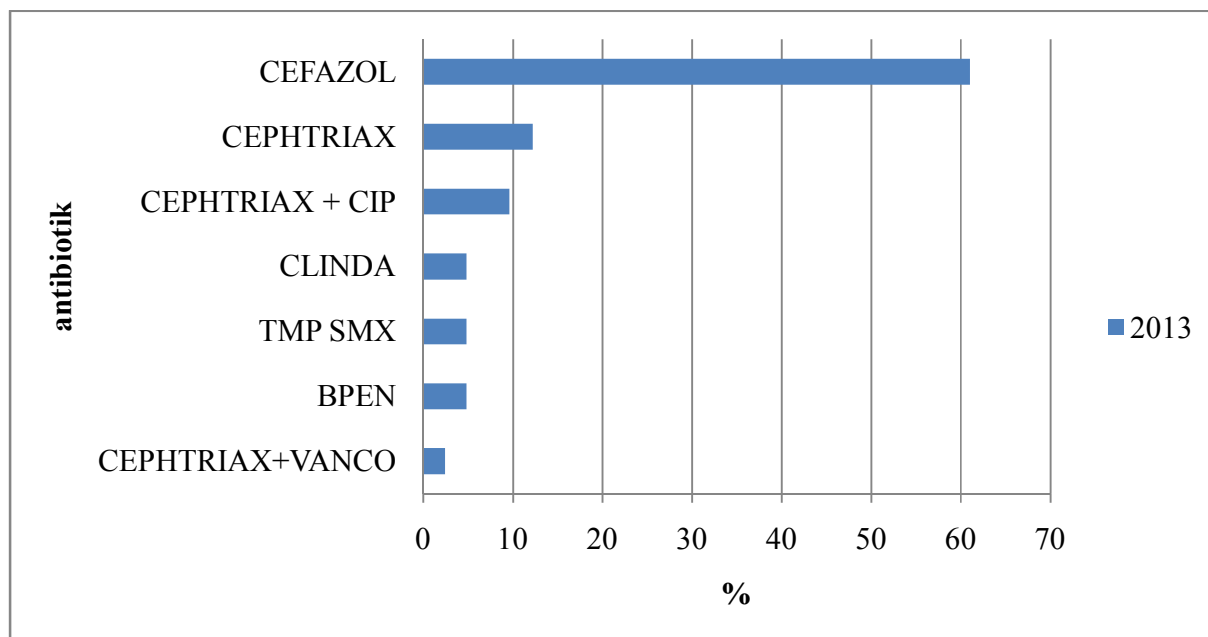
Tabela 48. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	10,2900	5,61045	3,049	0,005
Le VII dan	7,4153	2,47174		
CRP I dan	134,6690	101,05440	6,564	0,000
CRP VII dan	24,5069	35,76204		
fib I dan	6,2668	1,68992	5,110	0,000
fib VII dan	4,4677	1,29672		
SE I dan	52,0385	25,07027	1,847	0,077
SE VII dan	37,583	24,53171		

Sve vrednosti laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije statistički su značajno niže, osim vrednosti sedimentacije, koja je sedmog dana hospitalizacije niža, ali bez statističke značajnosti.

5.14.4.2 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcija kože i mekih tkiva u 2013. godini

Na Grafikonu 9 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa dijagnozom infekcija kože i mekih tkiva.



Grafikon 9. Učestalost primene antibiotikskih režima u lečenju pacijenata sa infekcijom kože i mekih tkiva

Terapija cefazolinom bila je statistički značajno više primenjivana u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=75,0$; $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotiske terapije bilo je $8,5 \pm 2,22$ dana.

Sedmog dana hospitalizacije telesna temperatura statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=2,579$, $p=0,014$).

Vrednost laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazana je u Tabeli 49.

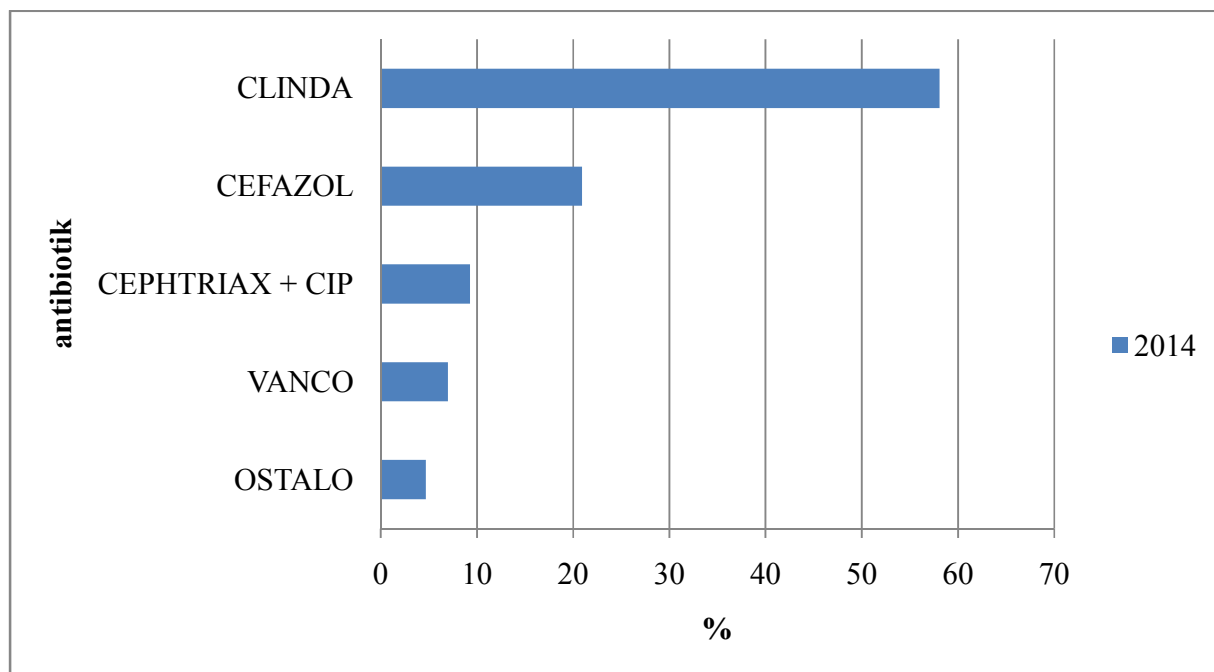
Tabela 49. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	10,2815	5,53289	0,978	0,336
Le VII dan	15,8967	32,39032		
CRP I dan	132,2552	103,21484	6,097	0,000
CRP VII dan	25,6086	35,85182		
fibI dan	6,3829	1,63938	5,032	0,000
fibVII dan	4,5395	1,28316		
SE I dan	51,5200	25,44458	1,658	0,110
SE VII dan	42,4800	25,01353		

Vrednosti CRP i fibrinogena sedmog dana hospitalizacije statistički su značajno niži u odnosu na prijem. Sedmog dana hospitalizacije vrednosti leukocita i sedimentacije niži su u odnosu na prijem, ali bez statističke značajnosti.

5.14.4.3 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u 2014. godini

Na Grafikonu 10 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa dijagnozom infekcija kože i mekih tkiva.



Grafikon 10. Učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa infekcijama kože i mekih tkiva

Terapija klindamicinom bila je statistički značajno više primenjivana u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=83,8$; $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $7,4 \pm 2,6$ dana.

Telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=4,473$, $p=0,000$).

Vrednost laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazana je u tabeli 50.

Tabela 50. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	10,4241	4,86840	3,356	0,002
Le VII dan	8,0719	2,62583		
CRP I dan	165,8688	185,15243	4,074	0,000
CRP VII dan	31,8719	38,57395		
fib I dan	5,6865	1,99011	4,906	0,000
fib VII dan	4,2675	1,34148		
SE I dan	62,1333	36,87677	2,872	0,011
SE VII dan	47,6772	37,43933		

Vrednosti svih laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije statistički su značajno niže u odnosu na prijem.

5.14.4.4 Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva

Nema statistički značajne procentualne razlike telesne temperature sedmog dana hospitalizacije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=0,412$; $p=0,814$) i kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u 2013. i 2014. godine ($\chi^2=1,187$; $p=0,552$).

U Tabelama 51a, 51b, 51c i 51d prikazano je poređenje procentualnih razlika laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem.

Tabela 51a. Poređenje procentualne razlike vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
	Povećanje	N	10	10	9	29
		%	32,3%	33,3%	28,1%	31,2%
ΔLe	Smanjenje do 50%	N	15	14	18	37
		%	48,4%	46,7%	56,3%	39,8%
	Smanjenje 50% i više	N	6	6	5	17
		%	19,4%	20,0%	15,6%	18,3%
Ukupno		N	31	30	32	93
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=0,018$; $p=0,991$) i u 2013. i 2014. godine ($\chi^2=0,580$; $p=0,748$).

Tabela 51b. Poređenje procentualne razlike CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
	Povećanje	N	4	4	4	12
		%	13,8%	13,8%	12,5%	13,3%
ΔCRP	smanjenje do 50%	N	4	3	4	11
		%	13,8%	10,3%	12,5%	12,2%
	smanjenje 50% i više	N	21	22	24	67
		%	72,4%	75,9%	75,0%	74,4%
Ukupno		N	29	29	32	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentalna razlika vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=0,166$; $p=0,920$) i u 2013. i 2014. godini ($\chi^2=0,082$; $p=0,960$).

Tabela 51c. Poređenje procentualne razlike vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
	Povećanje	N	5	5	6	16
		%	22,7%	23,8%	30,0%	25,4%
Δfib	smanjenje do 50%	N	13	12	10	35
		%	59,1%	57,1%	50,0%	55,6%
	smanjenje 50% i više	N	4	4	4	12
		%	18,2%	19,0%	20,0%	19,0%
Ukupno		N	22	21	20	63
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=0,017$; $p=0,992$) i u 2013. i 2014. godini ($\chi^2=0,248$; $p=0,883$).

Tabela 51d. Poređenje procentualne razlike vrednosti SE sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
	Povećanje	N	8	8	5	21
		%	30,8%	32,0%	27,8%	30,4%
Δ SE	Smanjenje do 50%	N	13	12	7	32
		%	50,0%	48,0%	38,9%	46,4%
	Smanjenje 50% i više	N	5	5	6	16
		%	19,2%	20,0%	33,3%	23,2%
	Ukupno	N	26	25	18	69
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti SE sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=0,020$; $p=0,990$) i u 2013. i 2014. godini ($\chi^2=0,986$; $p=0,611$).

Procena i poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva na osnovu skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara prikazani su u Tabeli 52.

Tabela 52. Skorovanje kliničkih i laboratorijskih parametara

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
2012	43	0,77	1,900	-4	5
2013	41	1,76	1,593	-2	4
2014	43	1,05	1,786	-2	5

U 2013. godini pacijenti lečeni pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva imaju statistički značajno viši ukupan skor telesne temperature i laboratorijskih parametara nego u 2012. godini (**Mann-Whitney U test; U=646,000; p=0,032**). Ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom skoru telesne temperature i laboratorijskih parametara u 2013. i 2014. godini kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva (Mann-Whitney U test; U=700,500; p=0,100).

5.14.5 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u periodu od 2012. do 2014. godine

Demografske karakteristike pacijenata sa dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa

U 2012. godini hospitalizovana su 84 pacijenta sa dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa, u 2013. godini hospitalizovano je njih 78, a u 2014. godini hospitalizovan je 61 pacijent. Demografske karakteristike prikazane su u Tabeli 53.

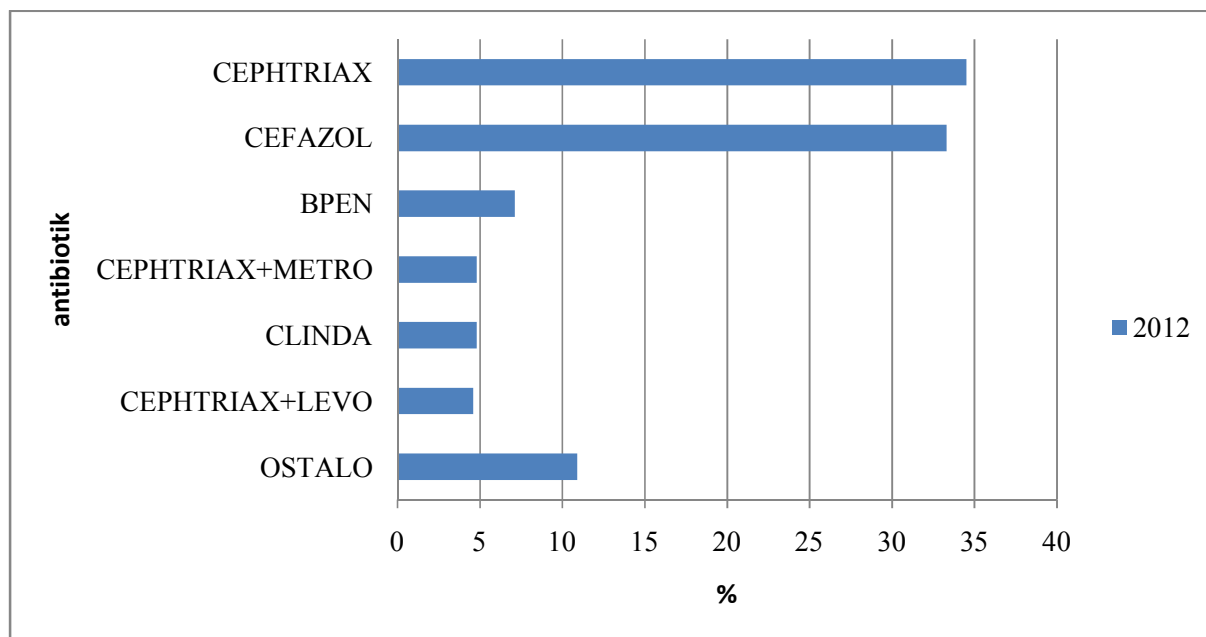
Tabela 53. Demografske karakteristike

	Godina						Test	P	
	2012		2013		2014				
	N	%	N	%	N	%			
Pol	Muški	50	59,5%	33	42,3%	45	73,8%	$\chi^2=14,106$	0,001
	Ženski	34	40,5%	45	57,7%	16	26,2%		
	Ukupno	84	100,0%	78	100,0%	61	100,0%		
Starost	24,64±16,3		23,15±12,9		21,31±12,7		F=0,967	0,382	

Ne postoji statistički značajna razlika u starosnoj strukturi kod pacijenata sa dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa. U 2012. i 2013. godini statistički je značajno više bio zastupljen ženski pol u odnosu na 2014. godinu.

5.14.5.1 Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2012. godini

Na Grafikonu 11 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa bakterijskim tonzilofaringitisom.



Grafikon 11. Učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa bakterijskim tonzilofaringitisom

Terapija ceftriaksonom bila je statistički značajno više primenjivana u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=16,09$, $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $5,4 \pm 1,58$ dana.

Telesna temperatura sedmog dana lečenja statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=12,278$, $p=0,000$).

Vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazane su u Tabeli 54.

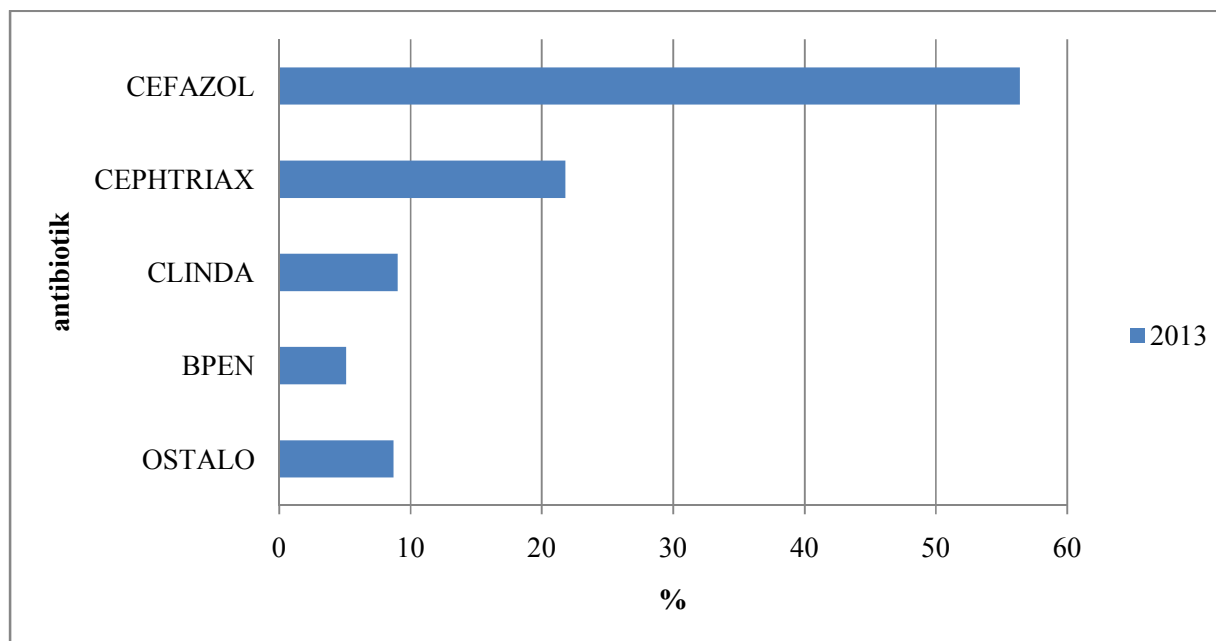
Tabela 54. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	14,6113	8,52393	5,592	0,000
Le VII dan	8,7048	2,90172		
CRP I dan	117,6475	80,24634	8,639	0,000
CRP VII dan	13,9925	18,57217		
fib I dan	5,6217	1,52729	9,072	0,000
fib VII dan	3,6113	0,94765		
SE I dan	46,9063	26,60264	8,248	0,000
SE VII dan	28,3438	24,54438		

Sedmog dana hospitalizacije sve vrednosti laboratorijskih parametara statistički su značajno niže u odnosu na prijem.

5.14.5.2 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2013. godini

Na Grafikonu 12 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa bakterijskim tonzilofaringitisom.



Grafikon 12. Učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa bakterijskim tonzilofaringitisom

Terapija cefazolinom bila je statistički značajno više primenjivana u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=19,11$, $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $6,3 \pm 2,2$ dana.

Sedmog dana hospitalizacije telesna temperatura statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=11,123$, $p=0,000$).

Vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazane su u Tabeli 55.

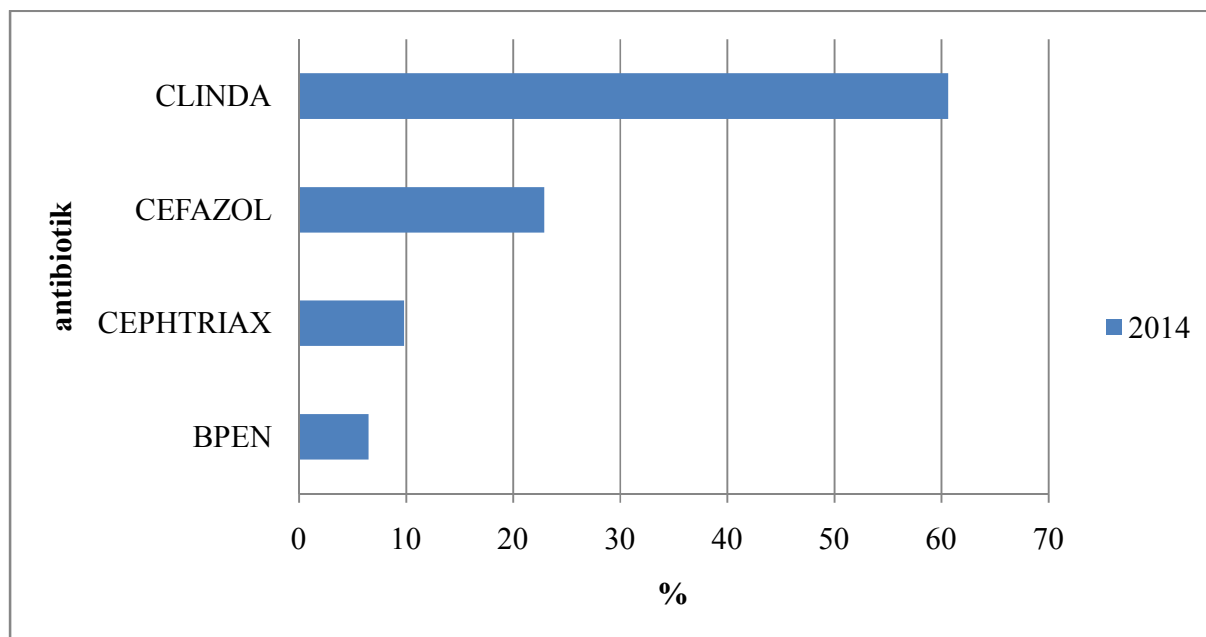
Tabela 55. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	14,3474	6,89481	7,119	0,000
Le VII dan	8,8519	3,19235		
CRP I dan	100,5933	74,00189	7,503	0,000
CRP VII dan	24,5333	41,40965		
fib I dan	5,7577	1,39353	1,778	0,090
fib VII dan	5,5336	1,38870		
SE I dan	36,7000	22,76909	4,539	0,000
SE VII dan	18,9500	15,09087		

Svi laboratorijski parametri sedmog dana hospitalizacije statistički su značajno niži u odnosu na prijem, osim vrednosti fibrinogena, koji je niža, ali bez statističke značajnosti.

5.14.5.3 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2014. godini

Na Grafikonu 13 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa bakterijskim tonzilofaringitisom.



Grafikon 13. Učestalost primene antibiotičkih režima u lečenju pacijenata sa bakterijskim tonzilofaringitisom

Terapija klindamicinom bila je statistički značajno više primenjivana u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=45,03$, $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotičke terapije bilo je $6,4 \pm 1,66$ dana.

Sedmog dana lečenja telesna temperatura statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=2,090$, $p=0,043$).

Vrednosti laboratorijskih parametara na prijemu i sedmog dana hospitalizacije prikazane su u Tabeli 56.

Tabela 56. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	15,2493	12,92940	2,815	0,009
Le VII dan	7,4677	2,50299		
CRP I dan	107,8667	68,52067	7,194	0,000
CRP VII dan	8,2887	7,14929		
fib I dan	5,8432	1,12155	0,386	0,704
fib VII dan	5,3877	5,19546		
SE I dan	41,6000	18,43831	5,024	0,000
SE VII dan	22,9333	11,34817		

Svi laboratorijski parametri sedmog dana hospitalizacije statistički su značajno niži u odnosu na prijem, osim vrednosti fibrinogena, koja je sedmog dana niža, ali bez statističke značajnosti.

5.14.5.4. Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa

Nema statistički značajne procentualne razlike telesne temperature sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=2,204$; $p=0,138$) i u 2013. i 2014. godini ($\chi^2=0,811$; $p=0,368$).

U Tabelama 57a, 57b, 57c i 57d prikazano je poređenje procentualnih razlika laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem.

Tabela 57a. Poređenje procentualne razlike vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
	Povećanje	N	12	10	4	26
		%	19,7%	17,5%	13,3%	14,6%
Δ Le	Smanjenje do 50%	N	30	32	19	62
		%	49,2%	56,1%	63,3%	34,8%
	Smanjenje 50% i više	N	19	15	7	41
		%	31,1%	26,3%	23,3%	23,0%
	Ukupno	N	61	57	60	178
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=0,582$; $p=0,748$) i u 2013. i 2014. godini ($\chi^2=0,459$; $p=0,795$).

Tabela 57b. Poređenje procentualne razlike vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
	Povećanje	N	4	5	5	14
		%	10,0%	9,8%	16,7%	11,6%
ΔCRP	Smanjenje do 50%	N	6	6	6	18
		%	15,0%	11,8%	20,0%	14,9%
	Smanjenje 50% i više	N	30	40	19	89
		%	75,0%	78,4%	63,3%	73,6%
	Ukupno	N	40	51	30	121
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=0,213$; $p=0,899$) i u 2013. i 2014. godini ($\chi^2=2,176$; $p=0,337$).

Tabela 57c. Poređenje procentualne razlike vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
Δfib	Povećanje	N	4	6	5	15
		%	16,7%	27,3%	22,7%	22,1%
	Smanjenje do 50%	N	12	10	11	33
		%	50,0%	45,5%	50,0%	48,6%
	Smanjenje 50% i više	N	8	6	6	20
		%	33,3%	27,3%	27,3%	29,4%
Ukupno		N	24	22	22	68
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=0,782$; $p=0,676$) i u 2013. i 2014. godini ($\chi^2=0,139$; $p=0,933$).

Tabela 57d. Poređenje procentualne razlike vrednosti SE sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina			Ukupno	
		2012	2013	2014		
	Povećanje	N	5	5	5	15
		%	15,6%	25,0%	33,3%	22,4%
Δ SE	Smanjenje do 50%	N	14	8	7	29
		%	43,8%	40,0%	46,7%	43,3%
	Smanjenje 50% i više	N	13	7	3	23
		%	40,6%	35,0%	20,0%	34,3%
Ukupno		N	32	20	15	67
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti SE sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=0,705$; $p=0,703$) i u 2013. i 2014. godini ($\chi^2=0,972$; $p=0,615$).

Procena i poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa na osnovu skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara prikazani su u Tabeli 58.

Tabela 58. Skorovanje kliničkih i laboratorijskih parametara

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
2012	84	2,30	1,535	-1	5
2013	78	2,18	1,741	-3	5
2014	61	2,44	1,679	-1	5

Ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom skoru telesne temperature i laboratorijskih parametara kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2012. i 2013. godini (Mann-Whitney U test; $U=3248,000$; $p=0,924$). Ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom skoru telesne temperature i laboratorijskih parametara kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2013. i 2014. godini (Mann-Whitney U test; $U=2178,500$; $p=0,387$).

5.14.6 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije u periodu od 2012. do 2013. godine

Demografske karakteristike i struktura komorbiditeta pacijenata sa pneumonijom

U 2012. godini hospitalizovana su 54 pacijenta sa pneumonijom, dok su u 2013. godini hospitalizovana 62 pacijenta. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta dati su u Tabeli 59.

Tabela 59. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta

	Godina				test	p	
	2012		2013				
	N	%	N	%			
Pol	Muški	34	63,0%	31	50,0%	$\chi^2=1,696$	0,161
	Ženski	20	37,0%	31	50,0%		
	Ukupno	54	100,0%	62	100,0%		
Starost		54,91±22,7		53,32±21,1		t=0,390	0,698
Komo- rbiditet	Ne	23	42,6%	26	41,9%	$\chi^2=0,005$	0,943
	Da	31	57,4%	36	58,1%		
	Ukupno	54	100,0%	62	100,0%		

χ^2 - χ^2 test; t – T test

Ne postoji statistički značajna razlika u starosnoj i polnoj strukturi kod pacijenata sa dijagnozom pneumonije. Nema statistički značajne razlike u broju pacijenata sa komorbiditetima.

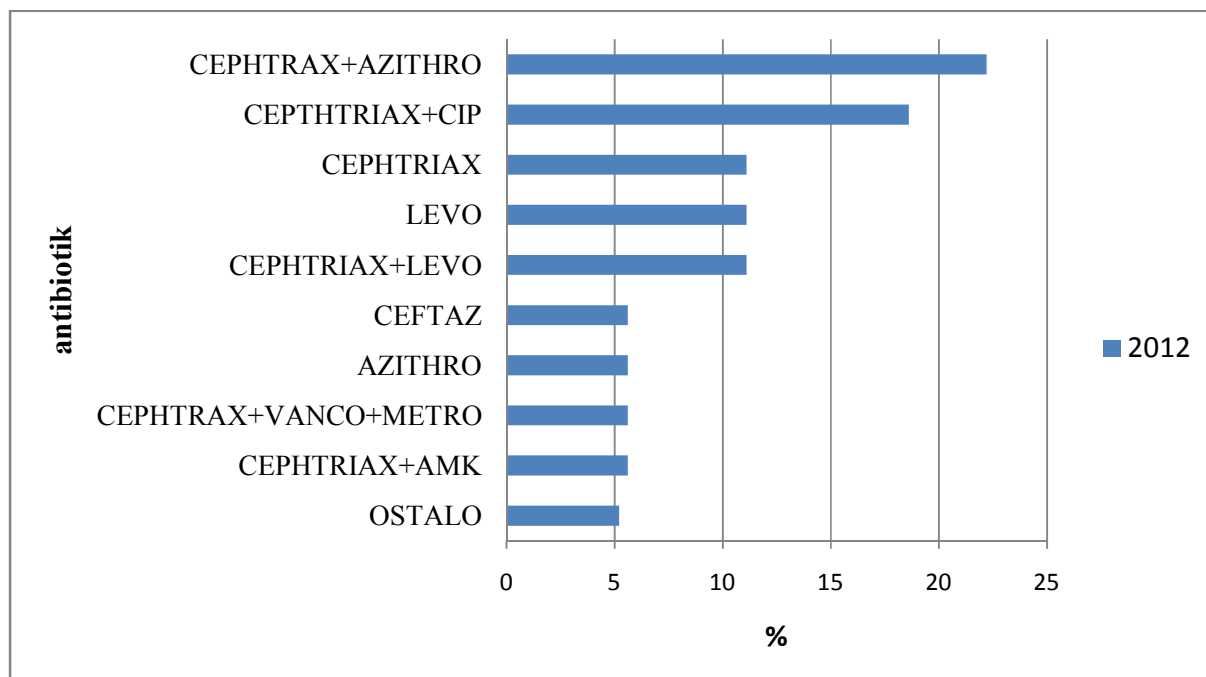
U 2012. i 2013. godini najzastupljenije od komorbiditeta bile su kardiovaskularne bolesti. U 2013. godini u istom procentu bile su zastupljene i endokrinološke i kardiovaskularne bolesti (Tabela 60).

Tabela 60. Struktura komorbiditeta

KOMORBIDITETI	Godina					
	2012		2013		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Kardiovaskularne bolesti	20	40,80%	13	25,00%	33	32,70%
Endokrinološke bolesti	7	14,30%	13	25,00%	20	20,00%
Neurološke bolesti	9	18,40%	10	19,20%	19	18,81%
Bolesti						
gastrointestinalnog trakta	2	4,10%	8	15,40%	10	9,90%
Imunološke bolesti	5	10,20%	3	5,70%	8	7,92%
Onkološke bolesti	3	6,10%	1	1,90%	4	3,96%
Psijatrijske bolesti	0	0,00%	3	5,80%	3	2,97%
Plućne bolesti	2	4,10%	1	1,90%	3	1,97%
Hematološke bolesti	1	2,00%	0	0,00%	1	1,00%
Ukupno	49	100,00%	52	100,00%	101	100,00%

5.14.6.1 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije u 2012. godini

Na Grafikonu 14 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa pneumonijom.



Grafikon 14. Učestalost primene antibiotikskih režima u lečenju pacijenata sa pneumonijom

Kombinacija ceftriakson i azitromicin nije bila statistički značajno više korišćena u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=2,00$, $p=0,367$).

Prosečno trajanje antibiotiske terapije bilo je $8,2 \pm 3,41$ dana.

Sedmog dana lečenja telesna temperatura statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=5,577$, $p=0,000$).

U Tabeli 61 prikazani su laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije.

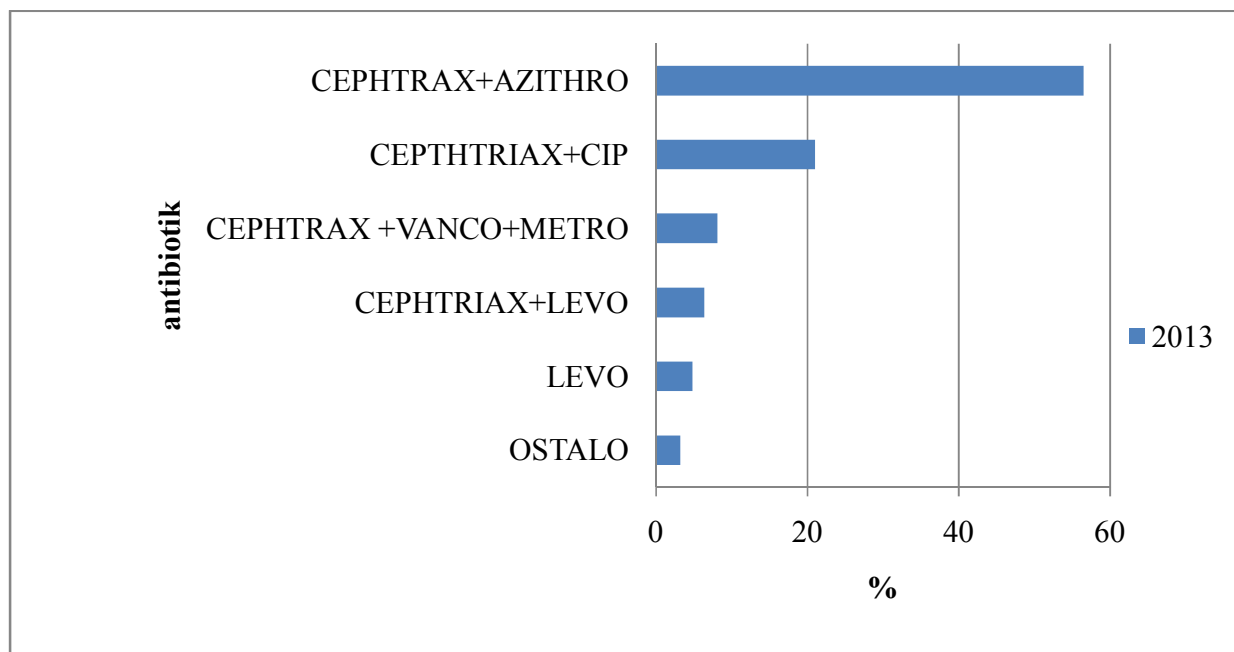
Tabela 61. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	12,1116	6,26296	4,380	0,000
Le VII dan	8,4421	3,03013		
CRP I dan	130,5541	103,85271	5,823	0,000
CRP VII dan	42,2405	57,89358		
fib I dan	5,6150	1,81266	1,878	0,072
fib VII dan	5,3670	1,75095		
SE I dan	53,5357	24,55905	1,967	0,060
SE VII dan	49,66571	24,08201		

Vrednosti Le i CRP sedmog dana hospitalizacije statistički su značajno niže u odnosu na prijem. Vrednosti fibrinogena i SE sedmog dana hospitalizacije niže su u odnosu na prijem, ali bez statističke značajnosti.

5.14.6.2 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije u 2013. godini

Na Grafikonu 15 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa pneumonijom.



Grafikon 15. Učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa pneumonijom

Kombinacija cefriakson i azitromicin bila je statistički značajno više zastupljena u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=27,331$, $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $7,8 \pm 3,96$ dana.

Sedmog dana lečenja vrednost telesne temperature statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=8,560$, $p=0,000$).

U Tabeli 62 prikazani su laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije.

Tabela 62. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	11,7727	5,66751	4,601	0,000
Le VII dan	8,0075	2,79846		
CRP I dan	141,8729	94,30429	7,402	0,000
CRP VII dan	36,7377	53,71108		
fib I dan	5,9511	2,98857	2,982	0,005
fib VII dan	4,5141	1,23939		
SE I dan	59,6207	33,38136	1,416	0,168
SE VII dan	51,7586	35,24066		

Vrednosti svih parametara statistički su značajno niže sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem, osim vrednosti SE, koja je niža, ali bez statistički značajne razlike.

5.14.6.3 Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije

Nema statistički značajne procentualne razlike telesne temperature sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=1,593$; $p=0,451$).

U Tabelama 63a, 63b, 63c i 63d prikazano je poređenje procentualnih razlika laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem.

Tabela 63a. Poređenje procentualne razlike vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	9	10	19
		%	20,9%	19,6%	20,2%
ΔLe	Smanjenje do 50%	N	27	28	55
		%	62,8%	54,9%	58,5%
	Smanjenje 50% i više	N	7	13	20
		%	16,3%	25,5%	21,3%
	Ukupno	N	43	51	94
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije ($\chi^2=1,199$; $p=0,549$).

Tabela 63b. Poređenje procentualne razlike vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	3	7	10
		%	8,3%	14,6%	11,9%
Δ CRP	Smanjenje do 50%	N	6	5	11
		%	16,7%	10,4%	13,1%
	Smanjenje 50% i više	N	27	36	63
		%	75,0%	75,0%	75,0%
Ukupno		N	36	48	84
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=1,289$; $p=0,525$).

Tabela 63c. Poređenje procentualne razlike vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	4	5	9
		%	14,8%	14,7%	14,8%
Δfib	Smanjenje do 50%	N	19	23	42
		%	70,4%	67,6%	68,9%
	Smanjenje 50% i više	N	4	6	10
		%	14,8%	17,6%	16,4%
	Ukupno	N	27	34	61
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije ($\chi^2=0,090$; $p=0,956$).

Tabela 63d. Poređenje procentualne razlike vrednosti SE sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	6	11	17
		%	21,4%	37,9%	29,8%
Δ SE	Smanjenje do 50%	N	18	12	30
		%	64,3%	41,4%	52,6%
	Smanjenje 50% i više	N	4	6	10
		%	14,3%	20,7%	17,5%
	Ukupno	N	28	29	57
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti SE sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije ($\chi^2=3,054$; $p=0,217$).

Procena i poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije na osnovu skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara prikazani su u Tabeli 64.

Tabela 64. Skorovanje kliničkih i laboratorijskih parametara

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
2012	54	1,07	1,703	-3	5
2013	62	1,69	1,904	-4	5

Ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom skoru kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije u 2012. i 2013. godini (Mann-Whitney U test; $U=1334,500$; $p=0,057$).

5.14.7 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata sa dijagnozom akutnog gastroenteritisa u periodu od 2012. do 2013.

Demografske karakteristike i struktura komorbiditeta pacijenata sa dijagnozom akutnog gastroenteritisa

U 2012. godini hospitalizovano je ukupno 105 pacijenata sa dijagnozom akutnog gastroenteritisa koji su zahtevali antibiotsku terapiju, dok je u 2013. godini hospitalizovano 113 pacijenata. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta dati su u Tabeli 65.

Tabela 65. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta

	Godina				test	p	
	2012		2013				
	N	%	N	%			
Pol	Muški	52	49,5%	59	52,2%	$\chi^2=0,157$	0,962
	ženski	53	50,5%	54	47,8%		
	Ukupno	105	100,0%	113	100,0%		
Starost		33,16±26,5		32,53±24,3		t=0,184	0,854
Komo- rbiditet	Ne	68	64,8%	82	72,6%	$\chi^2=1,545$	0,214
	Da	37	35,2%	31	27,4%		
	Ukupno	105	100,0%	113	100,0%		

χ^2 - χ^2 test; t – T test

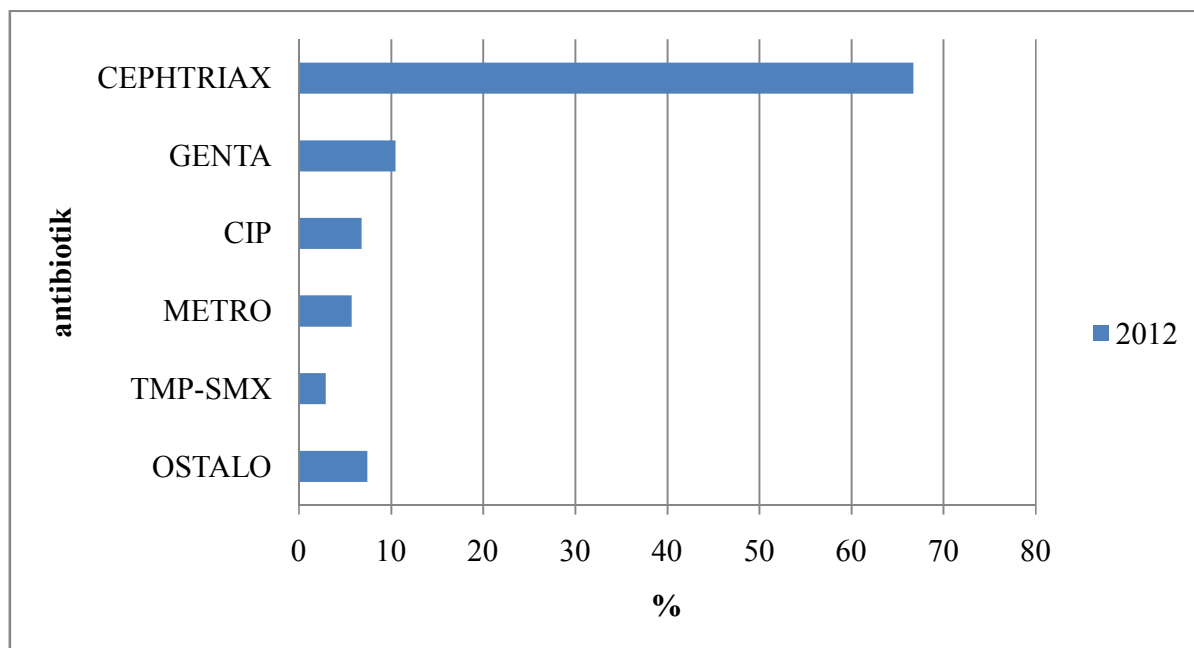
Ne postoji statistički značajna razlika u starosnoj i polnoj strukturi kod pacijenata sa dijagnozom gastroenteritisa. Nema statistički značajne razlike u broju pacijenata sa komorbiditetima. U 2012. i 2013. godini najzastupljenije od komorbiditeta bile su kardiovaskularne bolesti (Tabela 66).

Tabela 66. Struktura komorbiditeta

KOMORBIDITETI	Godina					
	2012		2013		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Kardiovaskularne bolesti	21	33,30%	8	23,50%	30	30,92%
Endokrinološke bolesti	13	20,60%	4	11,80%	17	17,52%
Bolesti gastrointestinalnog trakta	9	14,30%	6	17,60%	15	15,46%
Onkološke bolesti	5	7,90%	6	17,60%	11	11,34%
Neurološke bolesti	8	12,70%	2	5,90%	10	10,30%
Hematološke bolesti	4	6,30%	2	5,90%	6	6,18%
Plućne bolesti	3	4,80%	3	8,80%	5	5,15%
Nefrološke bolesti	0	0,00%	3	8,80%	3	3,09%
Ukupno	63	100,0%	34	100,0%	97	100,0%

5.14.7.1 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa u 2012. godini

Na Grafikonu 16 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa akutnim gastroenteritisom.



Grafikon 16. Učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa akutnim gastroenteritisom

Terapija ceftriaksonom bila je statistički značajno više zastupljena u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=84,85$, $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $5,4 \pm 1,23$ dana.

Sedmog dana lečenja statistički je značajno niža vrednost telesne temperature u odnosu na prijem ($t=15,257$, $p=0,000$).

U Tabeli 67 prikazani su laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije.

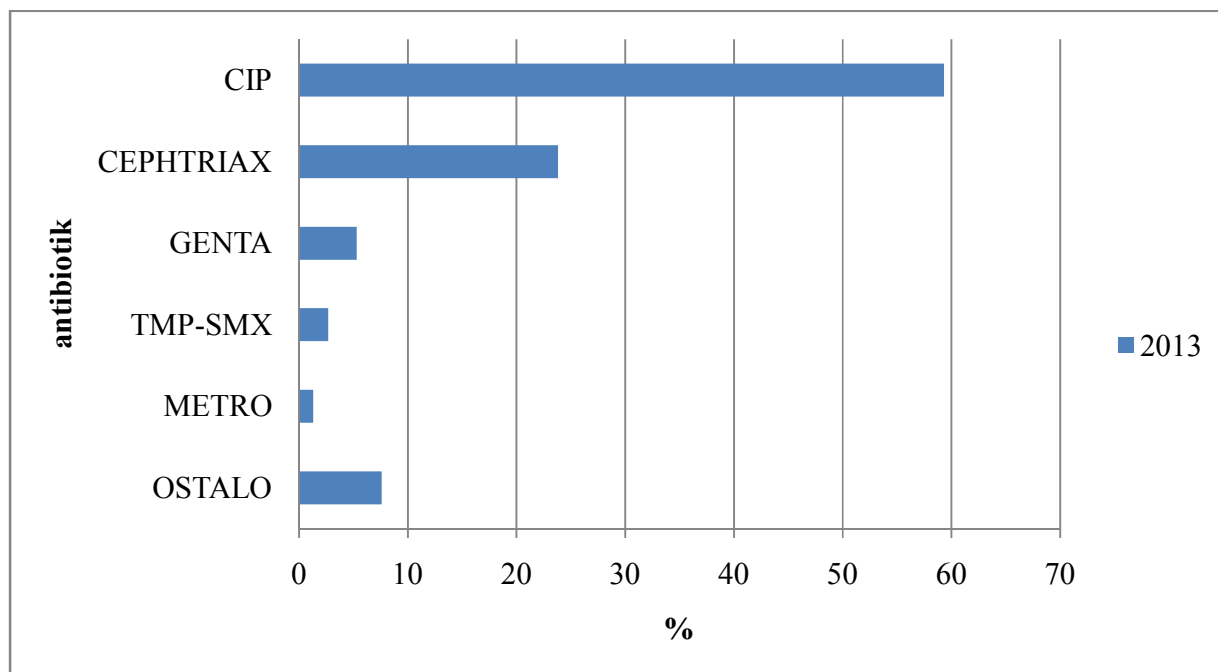
Tabela 67. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	T	P
Le I dan	10,2073	5,79389	4,688	0,000
Le VII dan	6,8240	2,61581		
CRP I dan	155,1911	93,52887	9,661	0,000
CRP VII dan	42,0839	60,04938		

Vrednosti Le i CRP statistički su značajno niže sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem. Za vrednosti fibrinogena i SE nije prikazana analiza, jer je mali broj pacijenata kojima su rađeni ovi parametri.

5.14.7.2 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa u 2013. godini

Na Grafikonu 17 prikazana je učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa akutnim gastroenteritisom.



Grafikon 17. Učestalost primene antibiotskih režima u lečenju pacijenata sa akutnim gastroenteritisom

Terapija ciprofloksacinom bila je statistički značajno više zastupljena u odnosu na druge terapijske režime ($\chi^2=57,62$, $p=0,000$).

Prosečno trajanje antibiotske terapije bilo je $5,8 \pm 1,94$ dana.

Sedmog dana hospitalizacije telesna temperatura statistički je značajno niža u odnosu na prijem ($t=3,137$, $p=0,003$).

U Tabeli 68 prikazani su laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije.

Tabela 68. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametrii	\bar{X}	SD	T	p
Le I dan	10,8482	10,8482	3,750	0,001
Le VII dan	7,8576	7,8688		
CRP I dan	129,0659	91,1342	5,815	0,000
CRP VII dan	31,700	41,48884		

Vrednosti Le i CRP sedmog dana hospitalizacije statistički su značajno niže u odnosu na prijem. Za vrednosti fibrinogena i SE nije prikazana analiza, jer je mali broj pacijenata kojima su rađeni ovi parametri.

5.14.7.3. Poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika telesne temperature sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa u 2012. i 2013. godini ($\chi^2=2,283$; $p=0,319$).

U Tabelama 69a i 69b prikazano je poređenje procentalnih razlika laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem.

Tabela 69a. Poređenje procentualne razlike vrednosti Le sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	21	10	31
		%	31,3%	29,4%	30,7%
Δ Le	Smanjenje do 50%	N	25	19	44
		%	37,3%	55,9%	43,6%
	Smanjenje 50% i više	N	21	5	26
		%	31,3%	14,7%	25,7%
	Ukupno	N	67	34	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti Le sedmog dana u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa ($\chi^2=4,238$; $p=0,120$).

Tabela 69b. Poređenje procentualne razlike CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	5	5	10
		%	8,9%	13,5%	10,8%
Δ CRP	smanjenje do 50%	N	7	4	11
		%	12,5%	10,8%	11,8%
	smanjenje 50% i više	N	44	28	72
		%	78,6%	75,7%	77,4%
Ukupno		N	56	37	93
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa ($\chi^2=0,513$; $p=0,774$).

Procena i poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa na osnovu skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara prikazani su u Tabeli 70.

Tabela 70. Skorovanje kliničkih i laboratorijskih parametara

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
2012	105	1,50	1,153	-3	3
2013	113	1,54	0,907	-1	3

Ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom skoru telesne temperature i laboratorijskih parametara kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa u 2012. i 2013. godini (Mann-Whitney U test; $U=5774,000$; $p=0,718$).

5.14.8 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodiscitisa u periodu od 2012. do 2013. godine

Demografske karakteristike i struktura komorbiditeta pacijenata sa dijagnozom spondilodiscitisa

U 2012. godini hospitalizovano je 15 pacijenata sa dijagnozom spondilodiscitisa, a u 2013. godini hospitalizovano je 12 pacijenata. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta pacijenata dati su u Tabeli 71.

Tabela 71. Demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta

	Godina				Test	p	
	2012		2013				
	N	%	N	%			
Pol	Muški	7	46,7%	5	41,7%	$\chi^2=0,068$	0,795
	Ženski	8	53,3%	7	58,3%		
	Ukupno	15	100,0%	12	100,0%		
Starost		59,47±14,9		66,08±8,1		t=1,384	0,179
Komo- rbiditet	Ne	4	26,7%	1	8,3%	*	
	Da	11	73,3%	11	91,7%		
	Ukupno	15	100,0%	12	100,0%		

χ^2 - χ^2 test; t – T test

*nema statistički validne analize zbog malog broja pacijenata

Ne postoji statistički značajna starosna i polna razlika između pacijenata sa dijagnozom spondilodiscitisa u posmatranim godinama.

U 2012. godini najzastupljenije od komorbiditeta bile su kardiovaskularne bolesti, a u 2013. godini najzastupljenije su bile endokrinološke bolesti (Tabela 72).

Tabela 72. Struktura komorbiditeta

KOMORBIDITETI	Godina					
	2012		2013		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Kardiovaskularne bolesti	5	29,40%	3	18,80%	15	45,45%
Endokrinološke bolesti	3	17,60%	5	31,30%	8	24,24%
Onkološke bolesti	3	17,60%	2	12,50%	5	15,15%
Postoperativne neurohirurške komplikacije	2	11,80%	3	18,80%	5	15,15%
Neurološke bolesti	2	11,80%	2	12,50%	4	12,12%
Nefrološke bolesti	1	5,90%	1	6,30%	3	9,09%
Pulmološke bolesti	1	5,90%	0	0,00%	1	3,03%
Ukupno	17	100,00%	16	100,00%	33	100,0%

5.14.8.1 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodiscitisa u 2012. godini

Najčešće primenjivana početna antimikrobna terapija kod svih pacijenata sa spondilodiscitisom bila je kombinacija antibiotika ceftriakson, vankomicin i metronidazol.

Svi pacijenti na prijemu su bili afebrilni.

U Tabeli 73 prikazani su laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije.

Tabela 73. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	7,4677	2,76517	1,875	
Le VII dan	6,3562	1,33305		
CRP I dan	46,5231	32,61355	3,043	0,010
CRP VII dan	17,1231	10,83414		
fib I dan	4,7923	1,35117	1,873	
fib VII dan	3,9644	0,49140		
SE I dan	66,1818	28,23054	4,629	0,001
SE VII dan	36,9091	18,34914		

Vrednosti CRP i SE sedmog dana hospitalizacije statistički su značajno niže u odnosu na prijem. Vrednosti Le i fibrinogena bile su u granicama referentnih vrednosti prvog i sedmog dana hospitalizacije.

5.14.8.2 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodiscitisa u 2013. godini

Kod svih pacijenata primenjivana je terapija ceftriakson, vankomicin i metronidazol.

Svi pacijenti na prijemu su bili afebrilni.

U Tabeli 74 prikazani su laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije.

Tabela 74. Laboratorijski parametri na prijemu i sedmog dana hospitalizacije

Parametri	\bar{X}	SD	t	p
Le I dan	10,2455	2,78209	1,605	
Le VII dan	8,9582	4,13380		
CRP I dan	118,3273	94,30085	2,541	0,029
CRP VII dan	55,4909	67,27822		
fib I dan	6,2610	1,36926	3,278	0,010
fib VII dan	5,0370	1,11644		
SE I dan	81,0000	35,00476	3,200	0,019
SE VII dan	46,8571	19,80260		

Vrednosti CRP, fibrinogena i SE statistički su značajno niže sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem. Vrednosti Le na prijemu i sedmog dana u granicama su referentnih vrednosti.

5.14.8.3 Procena efikasnosti antibiotske terapije kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodiscitisa

Telesna temperatura prvog i sedmog dana hospitalizacije bila je u granicama referentnih vrednosti u 2012. i 2013. godini.

Vrednosti leukocita prvog i sedmog dana hospitalizacije u 2012. i 2013. godini bile su u granicama referentnih vrednosti.

U tabelama 75a, 75b, 75c i 75d prikazano je poređenje procentualnih razilika laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem.

Tabela 75a. Poređenje procentualne razlike vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
ΔCRP	Smanjenje do 50%	N	6	3	9
		%	46,2%	27,3%	37,5%
	Smanjenje 50% i više	N	7	8	15
		%	53,8%	72,7%	62,5%
Ukupno		N	13	11	24
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem ($\chi^2=0,906$; $p=0,341$).

Tabela 75b. Poređenje procentualne razlike vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
Povećanje		N	2	2	4
		%	22,2%	20,0%	21,1%
Δfib	smanjenje do 50%	N	7	8	15
		%	77,8%	80,0%	78,9%
smanjenje 50% i više		N	0	0	0
		%	0%	0%	0%
Ukupno		N	9	10	19
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Zbog malog broja pacijenata u posmatranim grupama nije moguće uraditi statističku analizu.

Tabela 75c. Poređenje procentualne razlike vrednosti fibrinogena sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem

		Godina		Ukupno	
		2012	2013		
	Povećanje	N	1	0	1
		%	9,1%	0,0%	5,6%
Δ SE	Smanjenje do 50%	N	6	5	11
		%	54,5%	71,4%	61,1%
	Smanjenje 50% i više	N	4	2	6
		%	36,4%	28,6%	33,3%
	Ukupno	N	11	7	18
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Zbog malog broja pacijenata u posmatranim grupama nije moguće uraditi statističku analizu.

Procena i poređenje efikasnosti terapijskih režima kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodicitisa na osnovu skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara prikazani su u Tabeli 76.

Tabela 76. Skorovanje svih kliničkih i laboratorijskih parametara kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodicitisa

	N	\bar{X}	SD	Minimum	Maximum
2012	15	0,93	1,486	-1	4
2013	12	1,42	2,610	-3	5

Ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom skoru telesne temperature i laboratorijskih parametara kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodicitisa u 2012. i 2013. godini (Mann-Whitney U test; $U=75,000$; $p=0,459$).

6 DISKUSIJA

6.1 Struktura uzročnika i stanje rezistencije

6.1.1 Sojevi izolovani iz hemokultura

U našem istraživanju najčešće izolovane bakterije iz hemokultura bile su: koagulaza negativan *Staphylococcus* spp, *E.coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* i *Acinetobacter* spp. Rezultati istraživanja o strukturi sojeva i njihovoj učestalosti iz hemokultura bolesnika lečenih na Klinici za infektivne bolesti KCV u periodu od 1. januara 2012. do 31. decembra 2014. godine u saglasnosti su sa nalazima stranih autora koji navode tri vodeća uzročnika bakterijemija: koagulaza negativan *Staphylococcus* spp, *E.coli* i *S. aureus* (78,79).

Analizom strukture izolata iz hemokultura uočava se odstupanje od strukture izolata na drugim klinikama Kliničkog centra Vojvodine, što je pre svega uslovljeno različitom patologijom pacijenata koji se leče. Podaci Klinike za anesteziju i reanimaciju KCV pokazuju da je najzastupljeniji soj iz hemokultura bio *P. aeruginosa*, a zatim slede *K. pneumoniae* i *E. coli* (80).

Najčešće izolovana bakterija iz hemokultura u našem istraživanju bio je **koagulaza negativan *Staphylococcus* spp** (43,6%). U podacima dostupnim u literaturi koagulaza negativan *Staphylococcus* spp najčešći je soj izolovan iz hemokultura (81-85). Do sedamdesetih godina XX veka izolati koagulaza negativnog *Staphylococcus* spp smatrani su kontaminacijom usled

nepravilnog uzorkovanja krvi, transporta uzorka i neadekvatnog laboratorijskog pregleda (86, 87, 88). Međutim, tokom poslednjih 25 godina prepoznat je kao uzročnik sepse. Prema podacima *National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)* koagulaza negativan *Staphylococcus* spp najčešći je uzročnik bakterijemija u bolnicama u SAD početkom devedesetih godina XX veka (89, 90). Rezultati istraživanja Washingtona i sar, koje je obuhvatilo 58,000 bolesnika lečenih u 67 medicinskih centara u Evropi, Aziji i Americi, ukazuju da je koagulaza negativan *Staphylococcus* spp najčešći uzročnik sepse u sedam američkih i 28 evropskih medicinskih centara (91). Slični rezultati objavljeni su i u istraživanju Instituta za javno zdravlje u Nišu, gde je utvrđeno da je iz hemokultura izolovan koagulaza negativan *Staphylococcus* spp uzročnik infekcije krvi kod 14,28% bolesnika (92). Zbog toga je važna pravilna interpretacija nalaza koagulaza negativnog *Staphylococcus* spp u hemokulturi u cilju odlučivanja o terapiji, što vodi smanjenju troškova lečenja i sprečavanju nastanka rezistentnih izolata. Odluku o tome da li je izolovani koagulaza negativan *Staphylococcus* spp uzročnik sepse ili je reč o kontaminaciji zajedno donose klinički mikrobiolog i lekar, poštujući kriterijume za postavljanje dijagnoze sepse (92).

Što se tiče stanja rezistencije izolovanih sojeva, a imajući u vidu specifičnost Klinike za infektivne bolesti, najveća pažnja posvećena je sojevima *E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp i *E. faecium*, čija se rezistencija prati u okviru Evropskog sistema monitoringa (1), a koji je obavezujuć za sve zemlje Evropske unije. Rezultati našeg istraživanja bili bi korisni u razvoju nacionalne mreže monitoringa za Srbiju, kao i uključivanju u sistem nadzora.

Prema novijim studijama, primećen je alarmantan porast rezistencije među aerobnim Gram negativnim bakterijama (93, 94). Poslednjih nekoliko godina predstavnici familije

Enterobacteriaceae (*E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. mirabilis*) postaju važniji nozokomijalni patogeni, čija se pojava meri u epidemiološkim razmerama (93, 94).

Sojevi *E. coli* najčešći su Gram negativni izolati u zemljama EU (94), što se slaže sa našim rezultatima. *E. coli* je bakterija sa stalnim i najvećim porastom rezistencije u Evropi poslednjih godina, naročito na aminopeniciline (i do 83%) (66). Rezultati naše studije ukazuju na rezistenciju izolata *E. coli* na aminopeniciline u rasponu od 60 do 75% za period od 2012. do 2014. godine. Rezistencija na aminopeniciline nije se menjala na Klinici za infektivne bolesti tokom prethodnih deset godina prema podacima iz perioda od 2002. do 2004. godine, kada se rezistencija kretala od 61,5 do 78,6% (95). Ovakvo stanje rezistencije *E. coli* na aminopeniciline pokazuje da ovaj lek ne može da bude lek izbora u lečenju bakterijemija uzrokovanih sojevima *E. coli*.

Rezistencija na cefalosporine III generacije – ceftriakson izolata *E. coli* u našoj studiji iznosila je 50% u 2012. godini, 11,1% u 2013. godini i 20% u 2014. godini. Prema dostupnim podacima Nacionalne referentne laboratorije iz 2013. godine, procenat rezistencije *E. coli* na ceftriakson iz invazivnih izolata iznosi 32,7% (38). Poslednji izveštaji EARS-Net iz 2014. godine pokazuju da u većini zemalja EU postoji oko 20% sojeva *E. coli* rezistentnih na ceftriakson (69), što je identično našim rezultatima iz 2014. godine. U praćenju stanja rezistencije na Klinici za anesteziju i intenzivnu terapiju KCV, objavljena je rezistencija *E. coli* na cefalosporine u iznosu od 50% (80). Ovako visok procenat rezistentnih izolata zabeležen je i u našem istraživanju u 2012. godini i delimično može da bude posledica prekomerne upotrebe ceftriaksona u lečenju infekcija urinarnog trakta i urosepse prema indikacijama ordinirajućeg lekara, ili pak manjim brojem izolata u 2012. godini u odnosu na ostale dve godine ispitivanja.

Prekomerna primena cefalosporina treće generacije kod enterobakterija u korelaciji je sa pojavom ESBLs enzima koji su posredovani plazmidima i odgovorni su za rezistenciju na ove cefalosporine (95).

Rezistencija *E. coli* na ciprofloksacin u našem ispitivanju kretala se od 0% u 2012. godini, preko 33,3% u 2013. godini do 40% u 2014. godini. Podaci EARS-Net iz 2012. i 2013. godine ukazuju na rezistenciju na ciprofloksacin od oko 20% u većini zemljama EU (67, 68), a podaci EARS- Net iz 2014. godine ukazuju na rezistenciju od oko 30%. Na osnovu analiziranih podataka iz EU primećen je trend porasta rezistencije na ciprofloksacin izolata *E. coli* u zemljama Evropske unije (97), što pokazuje i naše istraživanje. Ovakav trend porasta rezistencije u 2013. i 2014. godine svrstava nas u grupu od šest zemalja EU sa procentom rezistencije većim od 30%. Podaci dobijeni van Evrope ukazuju na procenat rezistencije od 50% (96).

Tokom ispitivanog perioda u našem istraživanju beležimo niži procenat rezistencije izolata *E. coli* na gentamicin (ispod 20%), dok na amikacin nije bilo rezistentnih sojeva. Podaci za Srbiju pokazuju viši procenat rezistencije *E. coli* na gentamicin u iznosu od 35,4% (38). Ovakva diskrepanca u našim podacima i podacima iz Srbije posledica je česte upotrebe ovog relativno jeftinog antimikrobnog leka u ambulantnim uslovima u odnosu na primenu u hospitalnim uslovima.

U našoj studiji nisu zabeleženi sojevi *E. coli* rezistentni na karbapeneme. U zemljama Evropske unije zabeležena je rezistencija ispod 2,5% (69), što je u skladu sa našim rezultatima.

Veliki problem predstavljaju izolati *S. aureus* jer je njegova višestruka antibiotska rezistencija odavno postala uobičajena pojava među patogenima. Ova bakterija vodeći je

uzročnik nozokomijalnih infekcija sa vrlo visokim mortalitetom. Poseban problem su meticilin rezistentni sojevi. Kod sojeva *S. aureus* izolovanih iz hemokultura tokom ispitivanog perioda u našem istraživanju nije zabeležena rezistencija na meticilin. Prema *The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care Study phase II (EPIC II)* studiji, procenat izolata MRSA bio je oko 50% u zapadnoj i istočnoj Evropi, odnosno oko 65% u Americi (98). Prema izveštaju EARSS iz 2010. godine, pojava MRSA je stabilizovana, odnosno u padu u nekim zemljama (Austrija, Francuska, Grčka, Irska, Engleska) (1). Udeo MRSA pokazao je trend pada u EU za period od 2010. do 2013. godine. Iako je prisutan kontinuirani trend smanjenja na EU nivou, MRSA ostaje veliki problem u pojedinim regionima. U 2013. godini procenat MRSA u EU i dalje je visok, a sedam od 30 zemalja imalo je MRSA procenat iznad 25% (67). Podaci iz Amerike ukazuju na smanjenje MRSA infekcija prvi put od njenog pojavljivanja (99). Podaci iz Srbije ukazuju na 42,8% MRSA sojeva iz invazivnih izolata (38). U zemljama u regionu najbolje rezultate u smanjenju procenta MRSA postigla je Slovenija i to sa 21,4% u 2000. godini na 8,3% u 2007. godini (100). Norveška je jedna od zemalja sa najnižom stopom MRSA od ispod 1% prema izveštajima ECDC iz 2013. godine (67, 101). Glavni pokretači širenja rezistencije kod MRSA su: unakrsna kontaminacija (prenošenje između bolesnika) i već postojeća kolonizacija bolesnika na prijemu, a u manjoj meri upotreba antibiotika. Interesantan je podatak da je broj bolničkih infekcija izazvanih MRSA u jedinicama intenzivne nege u SAD porastao sa skoro 30% 1989. godine na oko 60% 2001. godine (102). To je svakako uticalo na intenzivniju upotrebu vankomicina u terapiji infekcija uzrokovanih MRSA sojevima.

U 2002. godini registrovan je i prvi slučaj vankomicin rezistentnog *S. aureus* u SAD (103). Za razliku od podataka koji dolaze širom sveta (93, 104), mi nismo registrovali vankomicin rezistentne sojeve *S. aureus* (VRSA). Slična je situacija i sa linezolidom, koji je kod

nas ispitivan samo u 2014. godini, pri čemu nije registrovana rezistencija. Bing Gu i sar. ukazuju na pojavu linezolid rezistentnih stafilokoka (LRS) širom sveta (105). Prema podacima iz dostupne literature, linezolid ostaje delotvoran kod više od 98% stafilokoka uz identifikovanu rezistenciju od oko 0,05% izolata *S.aureus* (105), što je u saglasnosti sa podacima iz naše studije.

Rezistencija *S. pneumoniae* biće opisana u delu 6.1.3. Sojevi izovani iz likvora.

Ispitivanje osetljivosti *K. pneumoniae* na antibiotike u našem istraživanju prikazano je za 2012. i 2014. godinu, dok podaci o rezistenciji iz 2013. godine nisu prikazani jer je postojao samo jedan izolat. Tokom našeg istraživanja, rezistencija *K. pneumoniae* na amoksicilin sa klavulanskom kiselinom iznosi 100%. U dostupnim podacima iz Srbije, rezistencija *K. pneumoniae* na amoksicilin sa klavulanskom kiselinom u 2013. godini iznosila je 92,8% (38), što odgovara našim podacima. Rezistencija *K. pneumoniae* na cefalosporine treće i četvrte generacije i ciprofloksacin izolata bila je u rasponu od 60 do 75%, dok je rezistencija na gentamicin iznosila od 40 do 75%. Od ranih osamdesetih godina, od kada su prvi put prepoznati ESBL i karbapenemaza kod sojeva *K. pneumoniae*, efikasnost treće generacije cefalosporina, aminoglikozida i fluorohinolona u stalnom je padu (93), što je u saglasnosti sa višim procentom rezistencije u našoj studiji na ove antibiotike.. Prema izveštaju EARSS iz 2010. godine, u južnoj, centralnoj i istočnoj Evropi postoji značajan porast tzv. multirezistentnih izolata *K. pneumoniae*, što podrazumeva rezistenciju na cefalosporine treće generacije, aminoglikozide i fluorohinolone (1, 93). Rezistencija na karbapeneme nije zabeležena. Slično je stanje u istom posmatranom periodu i na teritoriji EU, gde je rezistencija na ovaj lek ispod 5% (67, 68, 69).

Kod sojeva *Acinetobacter* spp izolovanih iz hemokultura zapažamo visoke procenete rezistencije na gotovo sve testirane antimikrobne lekove, osim na kolistin i tobramicin. Prema

izveštaju MYSTIC studije za period od 2002. do 2004. godine, rezistencija na meropenem u Evropi bila je 26,9%, na imipenem 30,2%, na ceftazidim 67,6%, na ciprofloksacin 66% i na gentamicin 52,4% (106), dok kod nas deset godina kasnije na navedene antibiotike nije ispoljena osetljivost. Multirezistentni izolati *Acinetobacter* spp sve su učestaliji širom sveta i predstavljaju ozbiljan problem u lečenju (107). Rezultati našeg ispitivanja osetljivosti izolata *Acinetobacter* spp na antimikrobne lekove pokazuju da je reč o multirezistentnoj bakteriji. To potvrđuju i rezultati autora iz Italije (108), Slovačke (109), Grčke (110), Amerike (111), Kine (112) i Hrvatske (113).

Svi sojevi *Acinetobacter* spp bili su osetljivi na kolistin, što pokazuje i studija sprovedena u Bugarskoj od 1999. do 2006. godine, gde se jedino kolistin pokazao efikasnim (114). Ovakvi sojevi osetljivi samo na kolistin opisani su i u Koreji u studiji objavljenoj u 2008. godini (115). Međutim, iako je u slučajevima multirezistencije kolistin često jedini terapijski izbor, on zbog svoje velike toksičnosti nije uvek klinički prihvatljiv (116). U Tajvanu su opisani izolati koji su rezistentni na sve raspoložive antibiotike, uključujući i kolistin (117).

U nekim slučajevima efikasnim se može pokazati i primena kombinacije ampicilin/sulbaktam, naročito u bolnicama gde se ovaj antibiotik retko koristi (118). Kod nas je rezistencija na ovaj antibiotik iznosila 100%. Poznato je da je *Acinetobacter calcoaceticus–baumannii* uzročnik većine infekcija kod ljudi (119), a Institut za javno zdravlje Vojvodine objavljuje rezultate za *Acinetobacter* spp, koji ima više od 20 različitih vrsta.

Enterokoki zbog svoje urođene rezistencije na mnoge antibiotike predstavljaju terapijski izazov (120). Terapijske opcije posebno su ograničene kod multirezistentnih enterokoknih infekcija. Rezistencija u 2012. godini nije prikazivana u našoj studiji, jer je bio izolovan samo

jedan izolat *E. faecium*. Svi izolati *E. faecium* bili su rezistentni na aminopeniciline (100%). Prema podacima EARS-Net iz 2013. godine, rezistencija u svim zemljama Evropske unije bila je iznad 70%, a u Litvaniji zabeležena je rezistencija na aminopeniciline od 100% (67). Nešto viša rezistencija na gentamicin zabeležena je u našem istraživanju (od 50 do 100%) nego što je to slučaj u većini ostalih država Evrope, gde je rezistencija iznosila ispod 50% (69), što je verovatno posledica manjeg broja analiziranih izolata u našem istraživanju. Za terapiju infekcija *E. faecium* kod kritično obolelih pacijenata upotreba aminoglikozida ograničena je zbog njihovog nefrotoksičnog potencijala. Nije zabeležena rezistencija na vankomicin *E. faecalis* u našem istraživanju u 2013. godini, dok je u 2014. godini zabeležen jedan rezistentni izolat (25%). U poređenju sa podacima EARS-Net iz 2013. godine, rezistencija nije zabeležena u Estoniji, Malti i Švedskoj, dok je u većini drugih zemalja EU bila ispod 10% (67). Poredeći podatke EARS-Net iz 2014. godine, sličan procenat rezistencije od oko 25% zabeležen je u Grčkoj, Portugaliji i Engleskoj (69).

6.1.2 Sojevi izolovani iz urinokultura

U strukturi uzročnika izolovanih iz urinokultura bolesnika lečenih na Klinici za infektivne bolesti KCV u periodu od 1. januara 2012. do 31. decembra 2014. godine zapažamo da je najčešće izolovana bakterija *E. coli*. Procenat izolata u 2012. godini iznosio je 53%, u 2013. godini 29,8%, a u 2014. godini 29%. Ostali uzročnici izolovani iz urinokultura po učestalosti bili su *Enterococcus* spp, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* i *K. pneumoniae*.

Infectious Diseases Society of America (IDSA) zajedno sa *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECMID)* u smernicama za terapiju urinarnih infekcija prikazuju da mikrobiološki spektar nekomplikovanog cistitisa i pijelonefritisa predstavlja uglavnom *E.coli* (od 75 do 95%) (121). Ovaj procenat zastupljenosti *E. coli* nije u korelaciji sa našim rezultatima zbog toga što je kod nas analizirana i struktura uzročnika iz urinokultura kod pacijenata sa urinarnim kateterom. Infekcije uzrokovane urinarnim kateterom po definiciji se svrstavaju u intrahospitalne infekcije, gde je struktura uzročnika očekivano drugačija, odnosno manje su zastupljeni izolati *E.coli*, a više ostale bakterije iz porodice *Enterobacteriaceae* (72). Manji procenat izolata *E. coli* iz urinokultura nalazimo takođe i u rezultatima O'Donnel i sar. (52,9%), kao i u podacima iz Bosne i Hercegovine (31%) kod pacijenata sa infekcijama urinarnog trakta udruženim sa urinarnim kateterom (122, 123).

Podaci sa Klinike za infektivne bolesti KCV u period od 2003. do 2005. godine pokazuju da je *E. coli* bila zastupljena u procentu od 54%, što ukazuje da se struktura uzročnika urinarnih infekcija u našoj sredini nije menjala u poslednjih deset godina (124).

Podaci iz četiri velike studije in vitro osetljivosti *E. coli* u Severnoj Americi, Kanadi i Evropi od 2003. do 2008. godine pokazuju znatne geografske varijabilnosti; pokazuju da su stope rezistencije na sve antimikrobne lekove bile više u centrima u SAD nego u kanadskim medicinskim centrima (125, 126, 127, 128). Podaci iz ovih studija pokazuju i da je rezistencija *E. coli* na ampicilin i trimetoprim/sulfametoksazol u svim regijama bila preko 20%, što je pokazala i naša studija.

Rezistencija *E. coli* na ciprofloksacin u 2012. godini iznosila je 27,2%, u 2013. godini 57,1%, a u 2014. godini 27,2%. Praćenjem rezistencije *E. coli* od 2000. do 2010. godine, istraživači su otkrili porast rezistencije na ciprofloksacin u rasponu od 3 do 17,1%. (129). Rezistencija na fluorohinolone i dalje je preko 20% u većini delova Evrope u periodu od 2012. do 2014. godine (67, 68, 69), što su pokazali i rezultati naše studije, zbog čega mogućnosti lečenja urinarnih infekcija uzrokovanih ESBL sojem *E. coli* postaju ograničene (130), naročito ako testiranje osetljivosti pokazuje istovremenu otpornost na trimetoprim/sulfametoksazol i fluorohinolone, što je slučaj i u našem ispitivanju. Porast rezistencije na ciprofloksacin u ovom istraživanju mogao bi da se dovede u vezu sa prekomernom upotrebom ovih antimikrobnih lekova u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Rezistencija *E. coli* na ceftriakson u 2012. godini iznosila je 22,2%, u 2013. godini 50%, a u 2014. godini 27,2%. Prema poslednjim dostupnim podacima EARS-Net iz 2014. godine, sličan procenat rezistencije na ceftriakson zabeležen je i u Italiji, Bugarskoj i Rumuniji (69). Ovaj porast rezistencije u 2013. godini posledica je prekomerne upotrebe ceftriaksona za lečenje infekcija urinarnog trakta u 2012. godini.

Iako u našoj studiji nije zabeležena rezistencija izolata *E. coli* na amikacin, prema međunarodnim smernicama (4, 5) amikacin zbog svoje nefrotoksičnosti i ototoksičnosti nije ni preporučen za lečenje nekomplikovanih urinarnih infekcija.

Preporuke IDSA i ECMID iz 2010. godine, dobijeni analizom varijabilnosti rezistencije *E. coli* u različitim zemaljama (Portugalija, Španija, Brazil, Severna Amerika), ukazuju na to da nitrofurantoin, fosfomicin i mecilinam imaju dobru *in vitro* aktivnost u svim zemljama, usled čega se ova tri antimikrobna leka mogu smatrati odgovarajućim antibioticima za empirijsku terapiju (125, 126, 127, 128, 131). Studija Palletta i Handa iz 2010. godine takođe pokazuje da je većina izolata *E. coli* osetljiva na nitrofurantoin; međutim, ovaj antibiotik indikovano je u lečenju samo za lakše infekcije urinarnog trakta (132). Jedina alternativa jeste lek koji se koristi šire u ostatku Evrope – fosfomicin. Fosfomicin je odobren od strane *FDA* u SAD za lečenje nekomplikovanih infekcija donjeg urinarnog trakta od marta 2008. godine. Utvrđeno je da je ekvivalent sedmodnevnom režimu norfloksacina (133). Navodi se da fosfomicin ne bi trebalo da se koristi za terapiju pijelonefritisa ili teške urosepse (132). U protokolima Kinike za infektivne bolesti i međunarodnim protokolima, fosfomicin nije indikovano za lečenje komplikovanih infekcija urinarnog trakta (4, 5).

Aktivan nadzor *in vitro* osetljivosti uzročnika urinarnih infekcija koristan je u donošenju odluke o empirijskoj terapiji. Na osnovu prethodno iznetih podataka o rezistenciji *E. coli*, kontinuirano praćenje i poznavanje lokalnog stanja *in vitro* rezistencije i njegove promene tokom vremena, kao i identifikacija pojedinačnih prediktora rezistencije, mogu biti korisni za primenu adekvatne empirijske terapije. Analizom naših podataka o rezistenciji izolata *E. coli* iz urina na antimikrobne lekove iz 2012. i 2013. godine uočen je porast rezistencije na ciprofloksacin, koji

je prema međunarodnim preporukama lek izbora za terapiju urinarnih infekcija, sa 38,8% u 2012. godini na 57,1% u 2013. godini. Analiza naših podataka pokazala je i nižu stopu rezistencije na levofloksacin (27,7% u 2012. i 27,2% u 2013. godini) u odnosu na ciprofloksacin, te je terapija infekcija urinarnog trakta tokom 2014. godine modifikovana u skladu sa stanjem lokalne rezistencije, zbog čega je tokom 2014. primenjivana terapija levofloksacinom. Randomizovana multicentrična studija iz 2008. godine pokazala je da je terapijski režim levofloksacinom u trajanju od pet dana bio jednako efikasan kao i terapija ciprofloksacinom u trajanju od deset dana kod urinarnih infekcija i akutnog pijelonefritisa (134).

Urinarni trakt je i uobičajeno mesto lokalizacije *Enterococcus spp.* Zbog malog broja izolata iz urinokultura rezistencija na antibiotike *E. faecalis* i *E. faecium* nije posebno ispitivana. Rezistencija sojeva *Enterococcus spp* u ovom istraživanju praćena je u 2013. i 2014. godini, dok u 2012. godini rezistencija nije prikazana jer je bio dostupan samo jedan izolat. Tokom ispitivanja zabeležen je procenat rezistencije na vankomicin od 12,5% u 2013. godini, odnosno 9,1% u 2014. godini. Rezistencija na vankomicin izolata *Enterococcus spp* iz urina u periodu od 2002. do 2004. godine nije zabeležena u KCV (95). Stoga se uočava porast VRE u KCV tokom poslednjih deset godina (95). Prema EPIC II studiji, pojava VRE sojeva među enterokokama iznosi od 33 do 40% u zapadnoj i istočnoj Evropi i Aziji, dok u Americi ona iznosi oko 50% (98). Moguće objašnjenje za ovako veliku diskrepancu u rezultatima jeste to što se vankomicin znatno duže vremena primenjuje u Americi i Evropi (135) u odnosu na trajanje njegove primene u Republici Srbiji.

P.mirabilis čest je uzročnik urinarnih infekcija uzrokovanih plasiranim urinarnim kateterom u bolničkim uslovima (136). Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da je zabeležena

rezistencija izolata *P. mirabilis* na sve antibiotike tokom sve tri ispitivane godine iznosila preko 50%, izuzev rezistencije na karbapeneme, gde je tokom trogodišnjeg ispitivanja zabeležen samo jedan rezistentan izolat. Slično su pokazali i rezultati Klinike za anesteziju i reanimaciju KCV u 2011. godini, gde je rezistencija na sve ispitivane antibiotike iznosila preko 50%, osim na karbapeneme, na koje nije zabeležena rezistencija (80). Rezistencija na karbapeneme nije zabeležena ni u studiji Cernohorska L. i Chvilova E. sprovedenoj u periodu od 2013. do 2014. godine (137).

P. aeruginosa ispoljio je u našem istraživanju rezistenciju na antipseudomonasne antibiotike izuzev na piperacilin/tazobaktam. Prema kriterijumima ECDC za definisanje multirezistentnih (MDR), ekstremno rezistentnih (XDR) i panrezistentnih (PDR) sojeva *P. aeruginosa*, MDR su sojevi koji su rezistentni na jedan ili više lekova u tri grupe antibiotika, XDR su sojevi koji su rezistentni na jedan ili više lekova u svim grupama antibiotika, dok PDR podrazumeva rezistenciju na sve antibiotike (138, 139). Na osnovu ovih kriterijuma, izolati *P. aeruginosa* iz naše studije spadaju u grupu XDR. Studija Hallin i sar. iz 2010. godine takođe je pokazala da su sojevi *P. aeruginosa* izolovani iz urina kod 800 lečenih pacijenata bili XDR (138).

K. pneumoniae jedan je od najčešćih uzročnika infekcija urinarnog trakta (139, 140). Zastupljenost *K. pneumoniae* iz urinokultura u ovoj studiji bila je 9,2%, dok rezultati studija iz Afrike pokazuju manji procenat zastupljenosti: u Etiopiji on iznosi od 19 do 21% (141), 18,5% u Kamerunu (142) i 22% u Marakešu (143).

Svi izolati *K. pneumoniae* prirodno su otporni na amoksicilin i ampicilin (144). U našoj studiji rezistencija na trimetopim/sulfametoksazol, lek koji se intenzivno koristio u opštoj praksi

kod urinarnih infekcija, bila je oko 50% i slična je zabeleženoj rezistenciji u Alžiru (63,2%) (145), dok podaci iz Koreje ukazuju na znatno niži procenat rezistencije na ovaj antibiotik (18%) (146). Ovako visok procenat rezistencije na trimetorpim/sulfametoksazol najverovatnije je posledica nekritične upotrebe ovoga leka u terapiji urinarnih infekcija. Ovi podaci o rezistenciji potvrđuju da ovaj antibiotik više ne bi trebalo koristiti kao prvu liniju u procesu lečenja nekomplikovanih infekcija urinarnog trakta (143, 146).

U ovoj studiji tokom 2012. i 2014. godine nije zabeležena rezistencija izolata *K. pneumoniae* na karbapeneme, dok je u 2013. godini jedan izolat bio rezistentan. Prema podacima iz 2013. godine, rezistencija na karbapeneme u EU manja je od 5% (67). Treba napomenuti da je od pojave karbapenem-rezistentnih sojeva delotvornost terapije *K. pneumoniae* karbapenemima sve više ograničena (147, 148). Terapijske opcije stoga su ograničene na kolistin (posebno za terapiju urinarnih infekcija) i tigecikline (149). U našem istraživanju nije ispitivana rezistencija na kolistin i tigeciklin, iako studije iz 2010. godine ukazuju na pojavu porasta rezistencije na kolistin (150, 151, 152).

U proteklih 20 godina zabeležena je velika upotreba širokog spektra antimikrobnih lekova u lečenju infekcija urinarnog trakta uzrokovanih Gram negativnim bakterijama. Međutim, ovi mikroorganizmi razvili su višestruke mehanizme otpornosti na antibiotike (153), što su pokazali i naši rezultati.

6.1.3 Sojevi izolovani iz likvora

Iz likvora bolesnika lečenih na Klinici za infektivne bolesti KCV izolovano je ukupno 35 primoizolata. S obzirom na to da je broj izolata mali, u diskusiji će biti reči o stanju rezistencije *S. pneumoniae* kao najčešćeg uzročnika bakterijskog meningitisa i meningoencefalitisa. Broj primoizolata *S. pneumoniae* u našem materijalu bio je 13. Sojevi koagulaza negativnog *Staphylococcus* spp bili su izolovani tokom sve tri ispitivane godine, ali ovi izolati pokazuju sekundarnu kontaminaciju likvora, bilo sa kože bolenika ili kože ruku osoblja, tako da analiza rezistencije nema veći klinički značaj (92).

U našoj studiji zabeležena je rezistencija izolata *S. pneumoniae* na penicillin od 33,3% u 2012. godini, 0% u 2013. godini, te 25% u 2014. godini. U poslednjim podacima Evropskog sistema za monitoring rezistencije iz 2014. godine, objavljeno je da je u većini zemalja Evrope rezistencija oko 5%, a procenat rezistencije od 25% zabeležen je na Malti i u Bugarskoj (69). Procenat rezistencije na penicillin u Evropi u 2013. godini iznosio je ispod 5% u većini zemalja, a interesantan je podatak da na Malti nije bilo rezistentnih sojeva. Najveći procenat rezistentnih sojeva u 2013. godini zabeležen je u Srbiji (24,4%) (38), Hrvatskoj (25%), Kipru (40%), Rumuniji (25%) i Španiji (30%) (67). U 2012. godini sličan procenat rezistencije kao i kod nas zabeležen je u Bugarskoj (33%), Rumuniji (40%) i Španiji (30%) (68).

U našoj studiji zabeležena je rezistencija izolata *S. pneumoniae* na makrolide (eritromicin) od 33,3% u 2012. godini, 0% u 2013. godini i 25% u 2014. godini. Prema podacima EARS-Net, u zemljama Evrope u 2014. godini najveći procenat rezistencije na makrolide *S. pneumonije* zabeležen je u Rumuniji (40%) (69). Rezistencija u Hrvatskoj, Italiji i Sloveniji od 25% (69) odgovara našim rezultatima tokom 2014. godine, kada je zabeležena rezistencija na

eritromicin iznosila 25%. Podaci iz Evrope iz 2013. godine ukazuju na to da većina zemalja EU ima 20% rezistentnih sojeva *S. pneumoniae* na makrolide (67). Sličan procenat rezistencije u EU objavljen je i u 2012. godini (68). Rezistencija pneumokoka na makrolide posredovana je putem dva glavna mehanizma: modifikacijom ciljnog mesta delovanja leka i aktivnim efluksom (154). Prema Izveštaju Nacionalne referentne laboratorije za registrovanje i praćenje rezistencije bakterija na antimikrobne lekove, rezistencija soja *S. pneumoniae* na eritromicin bila je 32,6% (38), što je gotovo identično našim rezultatima iz 2012. godine.

Prema podacima CDC iz 2000. godine, pneumokokne infekcije bile su uzročnik 60.000 infekcija godišnje, a do 40% infekcija uzrokovanih pneumokokom bile su rezistentne na barem jedan antibiotik. Ovi procenti značajno su smanjeni uvođenjem vakcinacije (155).

U 2013. godini bilo je oko 34.000 slučajeva invazivne pneumokokne bolesti (155). Dostupni podaci CDC pokazuju da su pneumokoki rezistentni na jedan ili više antibiotika u 30% slučajeva (34, 156), što je potpuno u skladu sa našim rezultatima.

Veoma nizak procenat rezistencije *S. pneumoniae* na antimikrobne lekove prepisane u skladu sa međunarodnim preporukama (4, 5) u terapiji bakterijskog meningitisa (ceftriakson, meropenem, vankomicin) ukazuje na zadovoljavajuću efikasnost ovih lekova (157). To je pokazala i naša studija.

6.1.4 Sojevi izolovani iz briseva rana

Najčešće izolovani mikroorganizmi iz briseva rana pacijenata lečenih na Klinici za infektivne bolesti KCV u periodu od 1. januara 2012. do 31. decembra 2014. godine bili su: *Acinetobacter* spp (24,2%), *P. aeruginosa* (19,2%), *S. aureus* (14,1%), koagulaza negativan *Staphylococcus* spp (12,1%), *Enterococcus* spp (7,1%), *K. pneumoniae* (6,1%), *P. mirabilis* (6,1%) i *Enterobacter* spp (6,1%). Rezultati studije iz SAD pokazuju sledeću zastupljenost izolata iz briseva rane: *S. aureus* (16%), *Enterococcus* spp. (14%), koagulaza negativan *Staphylococcus* spp (11%), *K. pneumoniae* (8%), *P. aeruginosa* (8%) i *Enterobacter* spp. (5%) (158). Poredeći rezultate naše studije i studije iz SAD, primećen je sličan procenat za sve izolate, osim za *P. aeruginosa* i *Enterococcus* spp, koji su u našem istraživanju zastupljeniji u manjem procentu. Takođe se primećuje da u studiji u SAD nisu izolovani sojevi *Acinetobacter* spp (158), za razliku od našeg istraživanja, jer su kod nas analizirani i brisevi inficiranih dekubitalnih rana. Rezultati iz Afrike pokazuju sličnu strukturu izolata (159) kao i u našem istraživanju.

U našem materijalu kod hospitalizovanih pacijenata ***Acinetobacter* spp** izolovan je na prvom mestu u procentu od 24,2%. U literaturi se navodi zastupljenost soja *Acinetobacter* spp iz brisa kože kod nehospitalizovanih pacijenata od 0,5 do 3%, a kod hospitalizovanih i do 75% (160, 161, 162). Rezultati našeg istraživanja o dominaciji Gram negativnih bakterija iz briseva rana slični su nalazima drugih autora koji navode dominaciju Gram negativnih bakterija, na prvom mestu *Acinetobacter* spp, jer su analizirani brisevi inficiranih dekubitalnih rana, čija je lokalizacija najčešće u blizini urinogenog i završetka gastrointestinalnog trakta (94, 106).

Izolati *Acinetobacter* spp. iz brisa rane u našoj studiji ukazuju da se radi o multirezistentnoj bakteriji (sojevi koji su ispoljili rezistenciju na tri i više grupa antimikrobnih

lekova). Ispitivanjem Instituta za javno zdravlje Vojvodine obuhvaćeni sojevi *Acinetobacter* spp izolovani iz briseva rana bolnički lečenih pacijenata na institutima i klinikama KCV u Novom Sadu pokazuju da se radi o multirezistentnoj bakteriji (22). U pomenutoj studiji zabeležen je niži procenat rezistencije na karbapeneme od 61,8% (22), a u našoj studiji 83,3% u prvoj, odnosno 100% u druge dve godine ispitivanja. Pojava sve većeg broja sojeva rezistentnih na karbapeneme dovodi u pitanje empirijsku primenu ovih antibiotika (163). *Acinetobacter* spp. u našoj studiji nije pokazao rezistenciju na kolistin, kao što nalazimo u podacima iz literature (80, 108, 119, 110). Ispitivanje na kolistin u našoj studiji rađeno je za 2013. i 2014. godinu, i to ne za sve izolate, jer Institut za javno zdravlje Vojvodine ne ispituje uvek osetljivost izolata *Acinetobacter* spp na kolistin iz briseva rana.

Incidencija soja *P. aeruginosa* u brisu rana u našem istraživanju iznosi 19,2%. *P. aeruginosa* postaje sve ozbiljniji problem u zemljama u razvoju kod infekcija kože i podkožnog tkiva usled nedostatka opštih higijenskih uslova, proizvodnje antiseptika lošijeg kvaliteta i različitog pristupa lečenju (164, 165). Prema Američkom centru za kontrolu nozokomijalnih infekcija, multirezistentni *P. aeruginosa* postaje ozbiljan problem (166, 167, 168). U Srbiji, prema podacima Treće nacionalne studije o prevalenci bolničkih infekcija održane 2011. godine, 13,3% bolničkih infekcija uzrokuje *P. aeruginosa* (72).

U našoj studiji sojevi *P. aeruginosa* pokazali su procenat rezistencije na većinu ispitivanih antibiotika od preko 40%, osim na kombinaciju piperacilin/tazobaktam i torbamicin, kao i osetljivost svih sojeva na kolistin i aztreonam. Studija Santoro i sar. pokazala je pad osetljivosti soja *P. aeruginosa* na aztreonam od 50% (169), što nije u saglasnosti sa našim rezultatima, u kojima su svi izolati bili osetljivi budući da ovaj monobaktam nije dostupan za

lečenje infekcije uzrokovane ovom bakterijom. Za razliku od naših podataka o senzitivnosti na kolistin, studije iz Irana pokazuju rezistenciju na ovaj antibiotik (170).

Visok procenat rezistencije na karbapeneme izolata *P. aeruginosa* iz naše studije od 44,4% u 2012. godini, 40% u 2013. godini i 60% u 2014. godini pronalazimo i u podacima iz studije Nicoletti i sar. (171). Studija iz Niša iz 2012. godine pokazala je znatno viši procenat rezistencije na karbapeneme (100%) (172) u odnosu na naše rezultate iz 2012. U studiji iz Niša korišćeni su podaci iz briseva rana kod 90 ambulantnih i 55 hospitalizovanih pacijenata, tako da ova razlika u rezistenciji može biti objašnjena i ovom činjenicom (172). Rezistencija *P. aeruginosa* na ciprofloksacin u posmatranom periodu bila je od 50 do 60%, što je znatno više od podataka dobijenih iz literature, gde se kretala od 6,2 do 24% (173, 174).

Sistem nadzora Centra za kontrolu i prevenciju bolesti objavio je da je *S. aureus* jedan od najčešćih uzročnika infekcije operativnih rana i drugi najčešći uzrok bolničkih infekcija krvi (34). U našem istraživanju nisu zabeleženi MRSA sojevi iz brisa rane u 2012. i 2013. godini, dok je u 2014. godini zabeležen jedan MRSA izolat. U podacima iz literature nalazimo da je procenat meticilin rezistentnog *S. aureus* izolovanog iz briseva rana u SAD u 2001. godini iznosio 15%, što nam govori da MRSA postaje sve češći uzročnik infekcija rana (175).

Nije bilo vankomicin rezistentnih sojeva *S. aureus* u našem ispitivanju. U 2002. godini, lekari u SAD objavili su da su izolovani prvi sojevi *S. aureus* rezistentni na vankomicin, koji je bio jedan od malog broja antibiotika korišćenih u terapiji MRSA. Iako postoje indicije da bi rezistencija na vankomicin ubrzo mogla da postane veliki problem, trenutno je pojava vankomicin rezistentnih sojeva i dalje retka (176).

S obzirom na to da nije bilo rezistencije na meticilin u našem ispitivanju, imali smo i dobru osetljivost *S. aureus* na ostale antimikrobne lekove. Visok procenat rezistencije beleži se jedino na penicilin (od 50 do 100%), koji je sa cefalosporinima I generacije indikovao za lečenje infekcija kože i mekih tkiva prema međunarodnim protokolima. Rezistencija na cefazolin zabeležena u 2012. i 2013. godini iznosila je 25%, a u 2014. godini 16,7%. Nije zabeležena rezistencija izolata *S. aureus* na klindamicin u 2012. i 2013. godini, dok je u 2014. godini zabeležen jedan rezistentni izolat. Na osnovu stanja lokalne rezistencije na antimikrobne lekove izolata *S. aureus* iz brisa rane tokom 2012. i 2013. godine, korigovani su interni klinički protokoli za terapiju infekcija kože i mekih tkiva, pa je od 2014. godine preporučeno da se u lečenju ovih infekcija koristi klindamicin.

Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane *Enterococcus spp.* u svetu beleže porast i *Enterococcus spp* preti da postane treći najučestaliji uzročnik nozokomijalnih infekcija, posebno infekcija uzrokovanih VRE. Rezistencija *Enterococcus spp* na antibiotike iz brisa rane u 2013. godini nije prikazana, jer je postojao samo jedan izolat. U našoj studiji nije bilo VRE sojeva. U studiji Trauma centra u Nju Delhiju objavljenoj 2014. godine, rezistencija *Enterococcus spp* izolovanog iz rana pacijenata na vankomicin bila je 7% (177). Ista studija pokazala je rezistenciju na penicilin od 44,9% i rezistenciju na gentamicin od 96% (177), što je slično rezistenciji na navedene antibiotike u našoj studiji, gde je rezistencija na penicilin u 2012. godini iznosila 50%, a rezistencija na gentamicin u 2012. i 2014. godini 100%.

U našoj studiji nije zabeležena rezistencija izolata *Enterococcus spp* na linezolid tokom 2014. godine, kada je i ispitivana osetljivost na ovaj antibiotik. Noviji antibiotici (dalfopristin,

linezolid, daptomicin, tigeciklin) koriste se u terapiji VRE sojeva iako je rezistencija na ove lekove već opisana (178).

U bolničkim sredinama, gde je visok rizik za nozokomijalne infekcije, infekcija je najčešća multirezistentnim Gram negativnim bakterijama, uključujući i *K. pneumoniae* (179, 180, 181). Dok se *Klebsiella* spp retko nalazi na koži zdravih pacijenata, izolati *K. pneumoniae* iz briseva rana značajno rastu kod hospitalizovanih pacijenata, među kojima se izoluju u procentu od 42% na rukama bolesnika (182). Veća stopa kolonizacije proporcionalna je većem korišćenju antibiotika u bolničkim sredinama (182, 183, 184).

Tokom ispitivanog perioda u našoj studiji nije zabeležena rezistencija sojeva *K. pneumoniae* izolovanih iz briseva rana na karbapeneme. Rezistencija na karbapeneme beleži porast, posebno zbog soja *K. pneumoniae*, koja produkuje karbapenemaze (185, 186, 187). Rezistencija na karbapeneme *K. pneumoniae* klinički je značaja zbog terapijskog pristupa. Trenutno dostupni lekovi za terapiju karbapenem rezistentne *K. pneumoniae* su kolistin i tigeciklin (188), na koje u našem istraživanju nije ispitivana osetljivost, jer Institut za javno zdravlje Vojvodine ne ispituje osetljivost na ove antibiotike kod izolata iz briseva rana.

6.1.5 Sojevi izolovani iz briseva grla

Iz pregledanih briseva grla u našoj studiji izolovano je 107 (17,5%) primoizolata. Ovako nizak procenat može se objasniti na dva načina: ambulantno primenjenim antibioticima i neadekvatnim uzorkovanjem i transportom uzoraka. Podaci iz literature navode da je procenat pozitivnih briseva mnogo veći ako se uzorci nose i zasejavaju odmah nakon uzimanja brisa (189).

Najčešće izolovani mikroorganizmi iz briseva grla u našem materijalu bili su sojevi *S. aureus* (48,6%), *Acinetobacter* spp (11,2%), *K. pneumoniae* (9,3%) i *S. pyogenes* (7,5%). Enterobakterije se mogu naći u brisu grla i uzrokovati tonzilofaringitise, ali daleko češće to su Gram pozitivne bakterije. Zbog toga će u diskusiji biti reči o soju *S. aureus* i *S. pyogenes* kao najčešćim uzročnicima bakterijskog tonzilofaringitisa (189).

Naši podaci o većem procentu *S. aureus* govore u prilog tome da se u hospitalnim uslovima povećeva procenat *S. aureus* u brisu grla i nosa (190).

Pojava MRSA u bolnicama stvara potrebu skrininga i identifikacije nosilaca *S. aureus*. Rano otkrivanje bitan je korak u prevenciji MRSA, što je strategija koje se preporučuju u Holandiji (191). O potrebi skrininga svih hospitalizovanih pacijenata na sojeve MRSA trenutno se vodi debata u SAD (192). Kod nas MRSA sojeva u 2012. godini bilo je 4,5%, u 2013. godini bilo ih je 7,1%, a u 2014. godini 6,3%. U studiji Mollerna i sar. procenat MRSA iz brisa grla iznosio je 6,7% (193), što je slično procentu MRSA sojeva iz naše studije. Oko 40 do 60% MRSA nosilaca u hospitalnim uslovima izazivaju infekciju (194). Studija iz Sevrene Indije

pokazala je da je od 200 izolata *S. aureus* njih 50 bilo meticilin rezistentno (25%) (195), što je znatno veći procenat od onog iz našeg istraživanja.

S. aureus izolovan iz brisa grla bio je tokom sve tri ispitivane godine u visokom procentu rezistentan na penicilin, koji je zajedno sa cefalosporinima I generacije indikovao za terapiju akutnih tonzilofaringitisa prema međunarodnim protokolima (4, 5). U prilog visokoj rezistenciji na penicilin govore i podaci iz strane literature (195, 196).

Rezistencija *S. aureus* na ciprofloksacin u našoj studiji bila je 13,9%. Rezistencija na ovaj lek u literaturi opisana je ubrzo nakon njegovog uvođenja u kliničku praksu, a sada je u nekim delovima sveta (SAD, Evropa, Latinska Amerika) i do 89% izolata otporno na ovaj antimikrobni lek (197, 198). Ovako niži procenat rezistencije *S. aureus* izolovanog iz brisa grla može se objasniti time što se ciprofloksacin ne koristi u terapiji tonzilofaringitisa.

Rezistencija *S. aureus* na cefalosporine I generacije – cefazolin u 2012. godini iznosila je 18,1%, u 2013. godini 14,2%, a u 2014. godini 6,3%. Rezistencija na klindamicin nije zabeležena u prve dve godine ispitivanja u našoj studiji, a u trećoj godini procenat sojeva rezistentnih na klindamicin bio je 12,5%. Viši procenat rezistencije zabeležen je na cefazolin nego na klindamicin tokom 2012. i 2013. godine, zbog čega je terapija modifikovana prema međunarodnim protokolima, te je u 2014. godini ordinirana terapija klindamicinom za lečenje bakterijskih tonzilofaringitisa. *S. aureus* prepoznat je kao jedan od najčešćih nozokomijalnih mikroorganizama u svim regijama sveta. Sve veća prevalencija rezistencije na meticilin preteći je problem (199). To je dovelo do ponovnog interesovanja za korišćenje makrolidnih-linkozamida-streptogramin B (MLSB) antibiotika za lečenje infekcija uzrokovanih *S. aureus*, a klindamicin je lek izbora zbog svojih odličnih farmakokinetičkih svojstava (200, 201). Međutim,

rasprostranjena upotreba MLSB antibiotika dovodi do povećanja rezistencije *S. aureus* na antibiotike MLSB (201).

Rezistencija *S. aureus* izolovanog iz brisa grla na linezolid nije ispitivana, što se može objasniti nižim procentom MRSA sojeva.

Tokom ispitivanog perioda dobijen je mali broj izolata *S. pyogenes*: po 2 izolata u 2012. i 2013. godini i 4 izolata u 2014. godini. *S. pyogenes* izolovan je iz brisa grla u našoj studiji u procentu od 7,5%. On je najčešći uzročnik bakterijske akutne upala grla, što čini između 15 i 30% slučajeva kod dece, odnosno između 5 i 10% slučajeva kod odraslih (202). Ovako mali broj izolata u našem istraživanju može da se objasni prethodnom upotrebom antibiotske terapije u ambulantnim uslovima kod većine hospitalizovanih pacijenata.

Izolati *S. pyogenes* u našem materijalu bili su senzitivni na sve ispitivane antibiotike. *S. pyogenes* sve do danas ostao je osetljiv na penicilin, zbog čega upravo penicilin ostaje lek prve linije izbora za faringealne infekcije (203). Iako penicilin ostaje lek izbora za infekcije uzrokovane *S. pyogenes*, uprkos tome što se koristi već više od 60 godina, javljaju se klinički neuspesi lečenja ovom terapijom. Ovaj fenomen može se objasniti intracelularnim preživljavanjem bakterije i koegzistencijom beta laktamaza koje proizvode bakterije. *S. pyogenes* takođe je senzitivna na većinu drugih beta laktama (204), kao što su cefalosporini, što su pokazali i rezultati iz naše studije, gde nije zabeležena rezistencija na cefalosporine.

U našem ispitivanju nije zabeležena rezistencija *S. pyogenes* na klindamicin. Terapija ovim antibiotikom preporučuje se kod rekurentnih i čestih epizoda upale grla (205). Jednako

nizak procenat rezistencije na klindamicin zabeležen je i u studijama u Finskoj, Nemačkoj i Norveškoj (206, 207, 208).

Stope rezistencije *S. pyogenes* na antibiotike značajno variraju širom sveta. Stope rezistencije od 2 do 98% prijavljene su za makrolide. U poslednjih 10 do 20 godina opisano je povećanje rezistencije *S. pyogenes* na makrolide (201), koji su preporučeni u terapiji kod pacijenata alergičnih na penicilin, dok kod nas nije ispitivana osetljivost na ovaj antibiotik.

6.1.6 Sojevi izolovani iz koprokultura

Najčešće izolovani mikroorganizmi iz koprokultura u našem materijalu bili su sojevi *S. Enteritidis* u procentu od 80,6%. Iza njih slede *Campylobacter jejuni/coli* (*C. jejuni/coli*) (8,3%) i *S. Typhiurium* (5,5%).

S. Enteritidis jedan je od najčešćih serotipova salmonela bakterija širom sveta (209). CDC je objavio incidencu salmonaloza u 2010. godini od 17,6 slučajeva na 100.000 stanovnika (210). SZO navodi da su se od početka 1990-ih godina pojavili sojevi salmonela koji su otporni na niz antibiotika i koji stoga predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem (211).

U našem ispitivanju nije ispitivana rezistencija na sojeve *S. Enteritidis*. Rezultati analize koprokultura pacijenata koji su hospitalizovani na Klinici za infektivne bolesti KCV vrši se u Institutu za javno zdravlje Vojvodine, koji rutinski izdaje izolate koprokultura bez antibiograma, što je i praksa u svetu, tako da nije bilo moguće bilo analizirati stanje rezistencije.

6.2 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod infektivnih bolesti bakterijske etiologije

6.2.1 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata obolelih od sepse

Definicijom usvojenom 1992. godine na sastanku *American College of Chest Physicians* i *Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM Consensus Conference Committee)*, sepsa je predstavljena kao sistemski inflamatorni odgovor (SIRS) na infekciju. Revizija definicije sprovedena je 2001. godine na konsenzus konferenciji *Society of Critical Care Medicine, The European Society of Intensive Care Medicine, The American College of Chest Physicians, The American Thoracic Society* i *The Surgical Infection Society (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS)* (212), a zatim i 2012. godine u okviru *Surviving Sepsis Campaign* (213).

U 2012. godini hospitalizovana su ukupno 54 pacijenta obolela od sepse, dok je u 2013. godini hospitalizovano 56 pacijenata. Ne postoji statistički značajna razlika u starosnoj i polnoj strukturi pacijenata obolelih od sepse u 2012. i 2013. godini. Prosečna starost pacijenata obolelih od sepse u našem istraživanju bila je 62,3 godine u 2012. godini i 62,13 godina u 2013. godini, što odgovara podacima iz literature, gde je prosečna starost obolelih od sepse 60 godina (214). Kao jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak infekcije i njenu progresiju do sepse navodi se starija životna dob (215).

Procenat pacijenata sa komorbiditetima u 2012. godini iznosio je 75,9%, a u 2013. godini 94,6%. U 2013. godini bilo je statistički više pacijenata sa komorbiditetima u odnosu na 2012.

godinu. Poznato je da prisustvo komorbiditeta i opšte stanje pacijenta značajno utiču na sklonost ka infekcijama (216).

Uprkos razvoju mikrobioloških tehnika izolacije uzročnika, podaci iz najrazvijenijih zemalja o procentu mikrobiološki identifikovanih uzročnika sepse još uvek se kreću u rasponu od 50 do 70% (217). Rezultati SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators*) pokazuju nešto niži procenat pozitivnih izolata (38,6%), što je u korelaciji sa rezultatima EPISEPSIS studije, koja prijavljuje smanjenje broja mikrobiološki potvrđenih uzročnika sepse za čak 10% (218). Na našem uzorku procenat pozitivnih izolata iznosi 12,8%. Uzrok niskog procenta dobijenih pozitivnih kultura može biti i protokol o ranom uvođenju empirijske antibiotske terapije, koja se u interesu bolesnika nekad ordinira i pre uzimanja uzoraka za mikrobiološku analizu, ali i nedostupnost brzih komercijalnih testova za identifikaciju uzročnika.

Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata pod dijagnozom sepse praćena je na osnovu kliničkih i laboratorijskih parametara tokom 2012. godine, kada je primenjivana antibiotska terapija na osnovu iskustva ordinirajućeg lekara, te tokom 2013. godine, kada su primenjivani međunarodni protokoli. Analiza kliničkog toka bolesti kod pacijenata lečenih pod dijagnozom sepse nije praćena tokom 2014. godine zbog toga što se lokalna struktura uzročnika i rezistencija nije razlikovala od međunarodnih protokola.

U grupi pacijenata koji su dobijali antibiotsku terapiju prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara najzastupljenija terapija bila je kombinacija antibiotika ceftraksone, ciprofloksacin i metronidazol (kod 27,8% pacijenata). U grupi pacijenata gde su primenjivane preporuke usvojene međunarodnim protokolima najčešće korišćena terapija bila je kombinacija antibiotika ceftraksone, ciprofloksacin i metronidazol (kod 55,3% pacijenata). Uočava se da je u obe grupe

pacijenata primenjivana ista kombinacija antibiotika, ali je u 2013. godini, kada su primenjivani međunarodni protokoli, ova terapija bila primenjivana u znatno većem procentu.

Prosečno trajanje početne antibiotske terapije bilo je 8,1 dana u 2012. godini i 8,3 dana u 2013. godini. Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti navodi da je prosečna dužina hospitalizacije obolelih od sepse 9 dana, s tim što je kod svega 30% bolesnika zabeležen otpust na dalje kućno lečenje, dok je u čak 39% slučajeva lečenje nastavljeno u drugoj ustanovi (219).

U grupi pacijenata lečenih pod dijagnozom sepse u 2012. godini telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije niža je u odnosu na prijem, ali bez statistički značajne razlike, dok je kod pacijenata kod kojih su primenjivane međunarodne smernice tokom 2013. godine telesna temperatura statistički značajno niža sedmog dana u odnosu na prijem.

Sedmog dana hospitalizacije u 2012. i 2013. godini vrednosti svih laboratorijskih parametara statistički su značajno niže u odnosu na prijem, osim vrednosti SE koja je u padu, ali bez statističke značajnosti, za razliku od 2013. godine, kada je primenjivana terapija prema međunarodnim protokolima, u kojoj je zabeleženo da je vrednost SE sedmog dana statistički značajno niža u odnosu na prijem.

Poredeći procentualnu razliku kliničkih i laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata obolelih od sepse uočeno je da nema statistički značajne procentualne razlike ovih parametara između dve grupe pacijenata.

Iako su povišene vrednosti leukocita jedan od četiri SIRS kriterijuma, koji su polazna osnova svih definicija sepse, značaj leukocitoze u sepsi isključivo je dijagnostički. Povišene vrednosti broja leukocita ukazuju na inflamaciju, ali broj leukocita ne korelira sa težinom

kliničke slike i nije prediktor razvoja komplikacija ili letalnog ishoda (220). Kao protein akutne faze zapaljenja čije koncentracije naglo rastu u svim stanjima inflamacije, CRP je značajan dijagnostički marker svih inflamatornih stanja, uključujući i infekcije. Prokalcitonin se smatra najznačajnijim rutinski korišćenim biomarkerom sepse. Ipak, rezultati istraživanja koja se bave njegovim dijagnostičkim i prognostičkim značajem još uvek su kontradiktorni (221).

Pretpostavka da plazmatske koncentracije fibrinogena mogu da budu dobar prediktor toka i ishoda sepse utemeljena je u dvostrukoj patogenetskoj povezanosti fibrinogena i sepse. Kao protein akutne faze zapaljenja, njegove koncentracije rastu u infekciji, ali je fibrinogen i značajan činilac hemostaznog mehanizma, te se kod težih oblika bolesti beleže njegove niže koncentracije. S obzirom na to da u sepsi rastu koncentracije svih proteina akutne faze zapaljenja pa i fibrinogena, značajan pad njegovih vrednosti biće zabeležen tek kad njegova potrošnja u koagulopatiji preraste sposobnost jetre da ga sintetiše (222).

Rezultati skorovanja kliničkih i laboratorijskih parametara kod pacijenata obolelih od sepse u 2012. i 2013. godini pokazuju da antibiotska terapija primenjena u lečenju sepse, kako prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara, tako i prema međunarodnim protokolima, dovodi do jednake efikasnosti.

6.2.2 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta

CDC infekciju urinarnog trakta (ITU) definiše kao infekciju koja uključuje bilo koji deo urinarnog trakta: ureter, mokraćnu bešiku, uretru i bubrege (224, 225). Našim istraživanjem obuhvaćeni su pacijenti sa komplikovanim urinarnim infekcijama, pacijenti sa urosepsom i urinarnim infekcijama povezanim sa urinarnim kateterom.

Infekcija urinarnog trakta najčešća je bolnička infekcija. Oko 75% ITU u bolničkim uslovima povezane su sa plasiranjem urinarnog katetera i dužinom njegove upotrebe (121, 223).

U 2012. godini hospitalizovana su 82 pacijenta sa infekcijom urinarnog trakta, u 2013. godini hospitalizovano je njih 107, a u 2014. godini hospitalizovano je ukupno 97 pacijenata.

Ne postoji statistički značajna razlika u starosnoj i polnoj strukturi pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta. Prosečna starost pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta u našem istraživanju bila je 57,16 godina u 2012. godini, 55,02 godine u 2013. godini i 52,22 godine u 2014. godini, što odgovara podacima iz literature, gde se navodi da se ITU najčešće javljaju kod žena starijih od 18 godina (121, 224).

Žene su sklonije obolevanju od infekcije urinarnog trakta nego muškarci (225, 226, 227, 228), što je potvrđeno i na našem uzorku.

Tokom našeg istraživanja, procenat pacijenata sa komorbiditetima u 2012. godini bio je 69,5%, u 2013. godini iznosio je 69,2%, a u 2014. godini iznosio je i 62,9%. Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata sa komorbiditetima između ispitivanih godina. Dijabetičari i drugi imunokompromitovani bolesnici pod većim su rizikom od ITU i njenih

komplikacija (227), što pokazuju i naši rezultati, gde su endokrinološke bolesti bile najčešći komorbiditeti pacijenata sa urinarnim infekcijama.

E. coli je najčešći uzročnik nekomplikovanih infekcija urinarnog trakta (229, 230). To su potvrdili i rezultati naše studije, u kojoj je najčešći uzročnik izolovan iz urinokultura bila upravo *E. coli*. Ostale Gram negativne bakterije koje izazivaju ITU su: *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* i *Pseudomonas* spp (231). Pojava negativnih urinokultura može se objasniti primenom antibakterijskih lekova u ambulantnim uslovima, kao i samoinicijativnim lečenjem od strane pacijenata.

Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta praćena je na osnovu kliničkih i laboratorijskih parametara tokom 2012. godine, kada je primenjivana antibiotska terapija na osnovu iskustva ordinirajućeg lekara, tokom 2013. godine, kada su primenjivani međunarodni protokoli, te tokom 2014. godine, kada su primenjivani modifikovani međunarodni protokoli.

U grupi pacijenata koji su dobijali antibiotsku terapiju prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara tokom 2012. godine najzastupljenija terapija bila je kombinacija antibiotika ceftraksom i ciprofloksacin (kod 25,6% pacijenata), zatim ceftriakson (kod 17,1% pacijenata) i ciprofloksacin (kod 13,4% pacijenata). U grupi pacijenata gde su primenjene međunarodne smernice najčešće korišćena terapija bila je monoterapija ciprofloksacinom (kod 34,6% pacijenata), zatim kombinovana terapija ceftriaksonom i ciprofloksacinom (kod 20,3% pacijenata) i terapija levofloksacinom (kod 6,5% pacijenata). Terapija ceftriaksonom preporučena je za lečenje pijelonefritisa i njegova upotreba jedino je u tom slučaju opravdana (4, 5). U 2014. godini modifikovani su međunarodni protokoli prema stanju lokalne rezistencije *E. coli*, pa je stoga

tokom 2014. godine primenjivana terapija levofloksacinom (kao monoterapija i u kombinaciji sa ceftriaksonom kod 50,5% bolesnika).

Trimetoprim/sulfametoksazol i fluorohinoloni prema podacima iz literature ne preporučuju se kao empirijska terapija kada je rezistencija iznad 20% kod trimetoprima/sulfametoksazola i 10% kod flourohinolona. Iako je u našem istraživanju *in vitro* rezistencija na trimetoprim/sulfametoksazol *E. coli* u 2012. godini iznosila 44,4%, a na ciprofloksacin 38,8%, tokom 2012. godine sprovedena je terapija ciprofloksacinom prema internim kliničkim protokolima, što se analizom kliničkih i laboratorijskih parametara pokazalo efikasnim. U 2012. i 2013. godini rezistencija na levofloksacin (27,7%, odnosno 28,6%) bila je u nižem procentu u odnosu na ciprofloksacin (38,8%, odnosno 57,1%), koji je preporučen internim protokolima Klinike za infektivne bolesti (2013. godine), te je terapija modifikovana tokom 2014. godine. U 2014. godini za terapiju infekcija urinarnog trakta primenjivan je levofloksacin, što se analizom kliničkih i laboratorijskih parametara pokazalo efikasnim.

Prosečno trajanje početne antibiotske terapije bilo je 8,1 dan u 2012. godini, 7,9 dana u 2013. godini, i 8,1 dan u 2014. godini. Do promene antibiotske terapije dolazilo je usled izolacije uzročnika ili neadekvatnog kliničko-laboratorijskog odgovora na terapiju.

U grupi pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta kod pacijenata lečenih različitim terapijskim režimima sedmog dana hospitalizacije telesna temperatura statistički je značajno niža u odnosu na prijem.

Sedmog dana hospitalizacije svi laboratorijski parametri statistički su značajno niži u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih različitim terapijskim režimima.

Poredeći procentualnu razliku vrednosti kliničkih i laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta u 2012. i 2013. godini i u 2013. i 2014. godini, uočava se da ne postoji statistički značajna razlika, osim činjenice da u 2013. godini postoji statistički značajno više pacijenata sa padom vrednosti fibrinogena od 50% i više u odnosu na 2014. godinu, kada je primenjivana terapija modifikovana prema stanju lokalne rezistencije.

Rezultati skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara kod infekcija urinarnog trakta pokazuju da je antibiotska terapija primenjena prema međunarodnim protokolima efikasnija u odnosu na terapiju prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara. Takođe, kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije urinarnog trakta rezultati skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara pokazuju da je antibiotska terapija primenjena prema modifikovanim međunarodnim protokolima efikasnija u odnosu na terapiju prema internim kliničkim protokolima.

6.2.3 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa

Definicija bakterijskog meningitisa ustanovljena je još 1907. godine, a do današnjeg vremena ostala je nepromenjena (232). Po toj definiciji, meningitis je upala moždanih ovojnica uzrokovana invazijom bakterija u subarahnoidni prostor. Osim bakterija, virusa i gljivica, postoje i neinfektivni uzročnici meningitisa, kao što su sistemske i neoplastične bolesti. U pojedinim slučajevima upalni proces ne ograničava se samo na ovojnice koje okružuju mozak, već zahvata i parenhim mozga (meningoencefalitis) i komore (ventriculitis), te se širi duž kičmene moždine (233, 234). U poslednjih nekoliko godina zaključeno je da oštećenja neurona, posebno u strukturama hipokampusa, mogu biti potencijalni uzrok sekvela kod preživelih pacijenata posle ove bolesti (235). Bakterijski meningitis hitno je stanje u medicini i zahteva brzu dijagnozu i adekvatnu antibiotsku i ostalu terapiju (236).

U 2012. godini hospitalizovana su 22 pacijenata sa dijagnozom bakterijskog meningitisa, a u 2013. godini hospitalizovano je 18 pacijenata.

Nema statistički značajne razlike u starosnoj i polnoj strukturi pacijenata obolelih od bakterijskog meningitisa u 2012. i 2013. godini. Prosečna starost pacijenata obolelih od bakterijskog meningitisa u našem istraživanju bila je 56,95 godina u 2012. godini i 56,41 godina u 2013. godini, što odgovara podacima iz literature, gde je rizik od bolesti najveći kod osoba mlađih od pet i starijih od 60 godina (237). Na Klinici za infektivne bolesti KCV deca se leče u manjem procentu. U našem istraživanju procenat pacijenata sa komorbiditetima bio je 77,3% u 2012. godini, odnosno 72,2% u 2013. godini. Najzastupljeniji komorbiditeti pacijenata sa

bakterijskim meningitisom u 2012. godini bile su kardiovaskularne bolesti, dok su u 2013. godini najzastupljenije bile endokrinološke bolesti.

Ne postoji statistički značajna razlika u polnoj strukturi obolelih od bakterijskog meningitisa u 2012. i 2013. godini u našem uzorku. U našem istraživanju iz 2012. godine podjednako su obolevali i muškarci i žene, dok su u 2013. godini žene bile sklonije obolevanju od bakterijskog meningitisa. Studije iz SAD pokazuju veću zastupljenost ženskog pola u odnosu na muški pol (238).

Najčešći uzročnik bakterijskog meningitisa kod odraslih (oko 80% slučajeva) je *S. pneumoniae* prema podacima iz SAD (239), Evrope (240) i Afrike (241, 242). U našem istraživanju najzastupljeniji izolat tokom celog ispitivanog perioda bio je *S. pneumoniae* u procentu od 37,1%.

Budući da je bakterijski meningitis urgentno stanje sa visokom stopom morbiditeta i mortaliteta, ono zahteva brzo započinjanje empirijske terapije, što dovodi do boljeg ishoda (243).

Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata pod dijagnozom bakterijskog meningitisa praćena je na osnovu kliničkih i laboratorijskih parametara tokom 2012. godine, kada je primenjivana antibiotska terapija na osnovu iskustva ordinirajućeg lekara, i tokom 2013. godine, kada su primenjivani međunarodni protokoli. Analiza kliničkog toka bolesti kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa nije praćena tokom 2014. godine zbog toga što terapija nije modifikovana terapija usled nedostatka razlika između lokalne strukture uzročnika i rezistencije u odnosu na podatke iz svetske literature.

U grupi pacijenata koji su dobijali antibiotsku terapiju prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara tokom 2012. godine najzastupljenija terapija bila je kombinacija antibiotika meropenem, vankomicin i metronidazol (kod 41% pacijenata). U grupi pacijenata gde su primenjene međunarodne smernice tokom 2013. godine najčešće korišćena terapija bila je ista terapija meropenem, vankomicin i metronidazol (kod 50% pacijenata). U obe ispitivane godine sledeća po učestalosti je terapija ceftriakson, vankomicin i metronidazol, koja je prema preporukama (*Sanford i BNF*) inicijalna terapija, ali je u našem istraživanju primenjivana u manjem procentu od terapije meropenemom, vankomicinom i metronidazolom. Odluka o izboru terapije meropenemom, vankomicinom i metronidazolom, koja je prema internim kliničkim protokolima alternativna terapija, može se objasniti procenom težine kliničke slike od strane ordinirajućeg lekara. Metronidazol prema kliničkim protokolima nije indikovano za lečenje bakterijskih meningitisa, ali su lekari primenjivali ovaj lek zbog toga što nisu mogli odmah da odrede da li je reč o sepsi ili izolovanom meningoencefalitisu.

Prosečno trajanje početne antibiotske terapije u našem istraživanju bilo je 10,1 dan u 2012. godini i 11,7 dana u 2013. godini. Dužina primene terapije za bakterijski meningitis u rasponu je od 10 do 14 dana (244).

U grupi pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa u 2012. i 2013. godini telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije statistički je značajno niža u odnosu na prijem

Sedmog dana hospitalizacije u 2012. godini svi laboratorijski parametri statistički su značajno niži u odnosu na prijem, a sedmog dana hospitalizacije u 2013. godini statistički su

značajno niže vrednosti CRP i fibrinogena, dok su vrednosti Le i SE sedmog dana hospitalizacije niže, ali bez statistički značajne razlike.

Poređenje procentualne razlike telesne temperature kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa u 2012. i 2013. godini pokazuje da je sedmog dana hospitalizacije u 2013. godini statistički značajno veći broj pacijenata sa procentualnim padom telesne temperature od pet% i više u odnosu na broj pacijenata u istoj grupi u 2012. godini. Za laboratorijske parametre nije bilo validne statističke analze zbog malog broja pacijenata u grupama.

Rezultati skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog meningitisa u 2012. i 2013. godini pokazuju da su antibiotska terapija koja je primenjena u lečenju bakterijskog meningitisa prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara i terapija prilagođena međunarodnim protokolima jednako efikasne.

6.2.4 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva

S. aureus i *S. pyogenes* izazivaju različite oblike bakterijskih piodermija. Erizipel je površna kožna infekcija koja zahvata dermalne limfatične sudove. Celulitis je dublji proces koji se širi na subkutis. Drugi oblici bakterijske infekcije kože i mekih tkiva su impetigo, flokulitis, furnukul, karbunkul i nekrotizirajući fascitis. Poseban entitet su dekubitalne rane, koje *National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP)* definiše kao hronične rane koje nastaju kao posledica pritiska na određeno mesto, što dovodi do ishemije, smrti ćelije i tkivne nekroze (245).

U 2012. godini u našoj studiji hospitalizovana su 43 pacijenta sa dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva, u 2013. godini hospitalizovan je 41 pacijent, a u 2014. godini hospitalizovana su 43 pacijenta.

Prosečna starost pacijenata sa infekcijom kože i mekih tkiva u našem istraživanju bila je 60,19 godina u 2012. godini, 60,02 godine u 2013. godini i 61,3 godina u 2014. godini, što odgovara podacima iz literature, gde se navodi da se infekcije najčešće javljaju kod osoba starosti od 45 do 64 godine (246, 247). Ne postoji statistički značajna starosna i polna razlika između pacijenata sa dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva u posmatranim godinama. Infekcija kože i mekih tkiva češća je kod osoba muškog pola (248) starije životne dobi (249).

Limfedem, venske staze, diabetes mellitus, trauma, alkoholizam i gojaznost faktori su rizika za nastanak erizipela ili celulitisa (247). Tokom našeg istraživanja, procenat pacijenata sa komorbiditetima bio je 79,1% u 2012. godini, 48,8% u 2013. godini i 83,7% u 2014. godini. Statistički je značajno više pacijenata sa komorbiditetima bilo u 2012. i 2014. godini u odnosu na

2013. godinu. Najzastupljeniji komorbiditeti u sve tri ispitivane godine bile su kardiovaskularne i endokrinološke bolesti.

S. pyogenes je najčešći uzročnik erizipela, dok je *S. aureus* najčešći uzročnik celulitisa (250). U našem uzorku najčešće izolovane iz brisa rana bile su Gram negativne bakterije, a na trećem mestu po broju izolata bio je soj *S. aureus*.

Acinetobacter spp, kao Gram negativan bacil koji je u našem istraživanju u najvećem procentu izolovan iz brisa rana, jedan je od najčešćih izolata iz briseva rane u bolničkim uslovima prema podacima iz literature (251).

Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva praćena je na osnovu kliničkih i laboratorijskih parametara tokom 2012. godine, kada je primenjivana antibiotska terapija na osnovu iskustva ordinirajućeg lekara, tokom 2013. godine, kada su primenjivani usvojeni međunarodni protokoli, i tokom 2014. godine, kada su primenjivani modifikovani međunarodni protokoli. U našem istraživanju obuhvaćene su bakterijske infekcije kože, tj. pacijenti pod dijagnozom erizipela, celulitisa, flegmone i infekcije dekubitalnih rana.

U grupi pacijenata koji su dobijali antibiotsku terapiju prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara tokom 2012. godine najzastupljenija terapija bila je terapija cefazolinom (kod 48% pacijenata). U grupi pacijenata gde su primenjeni međunarodni protokoli tokom 2013. godine najčešće korišćena terapija bila je terapija cefazolinom (kod 61% pacijenata). U 2014. godini interni klinički protokoli modifikovani su prema stanju lokalne rezistencije *S. aureus*, pa je tokom 2014. godine primenjivana terapija klindamicinom kao empirijska terapija kod 58,1%

pacijenata. Postoji veliki broj radova koji pokazuju da su penicilini već godinama lek izbora za lečenje erizipela, što je preporuka sadržana u međunarodnim smernicama, ali zbog visokog procenta rezistencije *S. aureus* na penicilin, u našem istraživanju nije primenjivan kao lek izbora. Veliki broj pacijenata prehospitalno biva lečen penicilinskim preparatima. Upotreba cefazolina i klindamicina opravdana je i u saglasnosti je sa ispitivanjima iz Nemačke i Austrije, gde je upotreba klindamicina kao leka drugog izbora imala učestalost od 52,5% u lečenju erizipela (252, 253).

Prosečno trajanje početne antibiotske terapije bilo je 7,3 dana u 2012. godini, 8,5 dana u 2013. godini i 7,4 dana u 2014. godini.

U grupi pacijenata lečenih pod dijagnozom infekcije kože i mekih tkiva tokom sve tri ispitivane godine telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije statistički je značajno niža u odnosu na prijem.

Sedmog dana hospitalizacije vrednosti svih laboratorijskih parametara u 2012. godini značajno su niže, osim vrednosti sedimentacije, koja je niža u odnosu na prijem, ali bez statističke značajnosti. U 2013. godini, kada je primenjivana terapija međunarodnim protokolima, vrednosti CRP i fibrinogena statistički su značajno niže sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem, dok su vrednosti Le i SE niže, ali bez statističke značajnosti. U 2014. godini, kada su primenjivani modifikovani međunarodni protokoli, sedmog dana hospitalizacije vrednosti svih laboratorijskih parametara statistički su značajno niže u odnosu na prijem.

Nema statistički značajne procentualne razlike u vrednostima telesne temperature i laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem u 2012. i 2013. godini, kao i u 2013. i 2014. godini.

Rezultati skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara kod infekcija kože i mekih tkiva pokazuju da je antibiotska terapija primenjena prema međunarodnim protokoloima efikasnija u odnosu na terapiju prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara. Rezultati skorovanja kliničkih i laboratorijskih parametara pokazuju da je antibiotska terapija prema modifikovanim međunarodnim protokolima jednako efikasna kao i terapija prema usvojenim međunarodnim protokolima.

Na osnovu dobijenih rezultata i na osnovu *in vitro* rezistencije *S aureus*, neophodno je dalje praćenje stanja lokalne rezistencije i modifikovanje terapije na osnovu dobijenih podataka.

6.2.5 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa

Najčešći uzročnici tonzilofaringitisa su virusi (80%), dok je samo 20% angina uzrokovanih bakterijom. Bez obzira na navedenu činjenicu, u našoj zemlji 80% tonzilofaringitisa leči se u ambulantnim uslovima antimikrobnim lekovima. Slična situacija predstavljena je i u podacima iz Španije (254). U našem istraživanju obuhvaćeni su i pacijenti sa infektivnom mononukleozom koji su imali i bakterijsku superinfekciju.

Najčešći etiološki uzročnik bakterijskih angina je *S. pyogenes*, dok je *S. aureus* najčešći izolat iz brisa grla kod pacijenata sa infektivnom mononukleozom koji su imali i tonzilofaringitis (255). U našem uzorku iz brisa grla u najvećem procentu izolovan je *S. aureus* (48,6%), dok je *S. pyogenes* tek na četvrtom mestu (7,5%), što odgovara podacima iz literature, gde je *S. pyogenes* u procentu od 10% najčešći uzročnik bakterijskih tonzilofaringitisa odraslog doba (255).

U našem istraživanju u 2012. godini hospitalizovana su 84 pacijenta sa dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa, u 2013. godini hospitalizovano je 78 pacijenata, a u 2014. godini hospitalizovan je 61 pacijent.

Prosečna starost pacijenata sa bakterijskim tonzilofaringitisom u našem istraživanju bila je 24,64 godine u 2012. godini, 23,15 godina u 2013. godini i 21,31 godina u 2014. godini, što je nešto veći procenat od podataka iz literature, gde najveći broj obolelih čine deca školskog uzrasta (od 7 do 19 godina starosti) (255). Ovaj rezultat posledica je toga što se na Klinici za infektivne bolesti deca leče u manjem procentu. Ne postoji statistički značajna starosna razlika između pacijenata sa dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u našem istraživanju.

Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa praćena je na osnovu kliničkih i laboratorijskih parametara tokom 2012. godine, kada je primenjivana antibiotska terapija na osnovu iskustva ordinirajućeg lekara, tokom 2013. godine, kada su primenjivani međunarodni protokoli, i tokom 2014. godine, kada su primenjivani modifikovani međunarodni protokoli.

U grupi pacijenata koji su dobijali antibiotsku terapiju prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara tokom 2012. godine najzastupljenija je bila terapija ceftriaksonom (kod 34,5% pacijenata), na drugom mestu je terapija cefazolinom (kod 33,3% pacijenata) i na trećem mestu terapija penicilinom (kod 7,14% pacijenata). U grupi pacijenata gde su primenjeni međunarodni protokoli tokom 2013. godine najčešće je korišćena terapija cefazolinom (kod 56,4% pacijenata), na drugom mestu je terapija ceftriaksonom (kod 21,8% pacijenata) i na trećem mestu terapija klindamicinom (9% pacijenata). U 2014. godini modifikovani su međunarodni protokoli, pa je terapija klindamicinom primenjivana kao empirijska terapija (kod 60% pacijenata). U grupi pacijenata gde je primenjivana terapija prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara tokom 2012. godine primena cefalosporina III generacije nije opravdana.

U sve tri ispitivane godine terapija penicilinom primenjivana je u 3,3 do 7,1% slučajeva, iako su izolati *S. pyogenes* bili visoko senzitivni na penicilin i indikovani prema međunarodnim protokolima. Ova pojava može se objasniti činjenicom da se na Klinici za infektivne bolesti hospitalizuju pacijenti koji nisu adekvatno odreagovali na ambulantno primenjenu terapiju, a koja je najčešće terapija penicilinom.

Prosečno trajanje početne antibiotske terapije bilo je 5,4 dana u 2012. godini, 6,4 dana u 2013. godini i 6,3 dana u 2014. godini, nakon čega je promenjena antibiotska terapija u trajanju

do 10 dana ili su pacijenti puštani na kućno lečenje sa antibiotskom terapijom, u skladu sa reporukama za lečenje bakterijskih tonzilofaringitisa desetodnevnom antibiotskom terapijom (256).

U grupi pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskih tonzilofaringitisa tokom sve tri ispitivane godine telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije statistički je značajno niža u odnosu na prijem.

Sedmog dana hospitalizacije tokom 2012. godine vrednosti svih laboratorijskih parametara statistički su niže u odnosu na prijem. U 2013. godini, kada je primenjivana terapija prema međunarodnim protokolima, vrednosti svih laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije statistički su značajno niže u odnosu na prijem, uz izuzetak vrednosti fibrinogena, koja je niža, ali bez statističke značajnosti. U 2014. godini sedmog dana hospitalizacije sve vrednosti laboratorijskih parametara statistički su značajno niže u odnosu na prijem, osim vrednosti fibrinogena, koja je niža, ali bez statističke značajnosti.

Kod pacijenata sa bakterijskim tonzilofaringitisom nije bilo statistički značajne procentualne razlike telesne temperature i laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem u 2012. i 2013. godini, kao i u 2013. i 2014. godini.

Rezultati skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara kod pacijenata lečenih pod dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2012. i 2013. godine pokazuju da antibiotske terapije primenjene u lečenju bakterijskog tonzilofaringitisa i prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara, i prema međunarodnim protokolima dovode do jednake efikasnosti u lečenju. Rezultati skorovanja kliničkih i laboratorijskih parametara kod pacijenata lečenih pod

dijagnozom bakterijskog tonzilofaringitisa u 2013. i 2014. godini pokazuju da antibiotske terapije primenjene u lečenju bakterijskog tonzilofaringitisa prema međunarodnim protokolima i prema modifikovanim međunarodnim protokolima takođe dovode do jednake efikasnosti u lečenju.

Na osnovu dobijenih rezultata i na osnovu *in vitro* rezistencije *S. aureus* i *S. pyogenes*, potrebno je dalje praćenje stanja lokalne rezistencije i modifikovanje terapije na osnovu dobijenih podataka.

6.2.6 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije

SZO pneumoniju definiše kao akutnu infekciju respiratornog trakta koja zahvata pluća (257). Najčešći uzročnici upale pluća su Gram pozitivne bakterije *S. pneumoniae*, *S. aureus* i *Enterococcus* spp, kao i Gram negativne bakterije *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli* i *Acinetobacter* spp (258, 259).

Ventilator-associated pneumonia (VAP) javlja se kod 9 do 27% svih intubiranih pacijenata sa stopom mortaliteta od 30 do 60% (261, 262). U našem istraživanju nismo imali na raspolaganju precizne podatke o bolničkim pneumonijama.

U 2012. godini hospitalizovana su 54 pacijenta sa pneumonijom, a u 2013. godini hospitalizovana su 62 pacijenta.

Prosečna starost pacijenata obolelih od pneumonije u našem istraživanju bila je 54,31 godina u 2012. godini i 53,32 godine u 2013. godini. Ne postoji statistički značajna starosna i

polna razlika između pacijenata sa dijagnozom pneumonije lečenih u 2012. i 2013. godini. Komorbiditeti i stanja imunodeficijencije povećavaju rizik od pneumonije (263). U našem istraživanju broj pacijenata sa komorbiditetima u 2012. godini bilo je 57,4%, a u 2013. godini 58,1%. U 2012. i 2013. godini najzastupljeniji komorbiditeti bile su kardiovaskularne bolesti. U 2013. godini u istom procentu bile su zastupljene endokrine i kardiovaskularne bolesti.

Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije praćena je na osnovu kliničkih i laboratorijskih parametara tokom 2012. godine, kada je primenjivana antibiotska terapija na osnovu iskustva ordinirajućeg lekara, i tokom 2013. godine, kada su primenjivani usvojeni međunarodni protokoli. Analiza kliničkog toka bolesti kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije nije praćena tokom 2014. godine zbog toga što nije rađena izolacija uzročnika, već se dijagnoza pneumonije sprovodila prema internim kliničkim protokolima.

U grupi pacijenata koji su dobijali antibiotsku terapiju prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara tokom 2012. godine najzastupljenija terapija bila je kombinacija antibiotika ceftriakson i azitromicin (kod 22,2% pacijenata). U grupi pacijenata gde su primenjeni usvojeni međunarodni protokoli tokom 2013. godine najčešće je korišćena ista terapija ceftriakson i azitromicin, ali u znatno većem procentu (kod 56,5% pacijenata).

Prosečno trajanje početne antibiotske terapije bilo je 8,2 dana u 2012. godini i 7,8 dana u 2013. godini.

Inicijalna empirijska terapija za hospitalizovane pacijente treba da bude terapija širokog spektra koja pokriva verovatne uzročnike (364). Pri izboru početne antibiotske terapije mora se misliti o *S. pneumoniae* kao najčešćem uzročniku.

U grupi pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije u 2012. i 2013. godini sedmog dana hospitalizacije telesna temperatura statistički je značajno niža u odnosu na prijem.

Sedmog dana hospitalizacije u 2012. godini vrednosti Le i CRP sedmog dana hospitalizacije statistički su značajno niže u odnosu na prijem, a u 2013. godini sedmog dana hospitalizacije vrednosti svih laboratorijskih parametara statistički su značajno niže u odnosu na prijem, osim vrednosti sedimentacije eritrocita, koja je niža sedmog dana hospitalizacije, ali bez statistički značajne razlike.

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika telesne temperature i laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije u 2012. i 2013. godini.

Rezultati skorovanja kliničkih i laboratorijskih parametara kod pacijenata lečenih pod dijagnozom pneumonije u 2012. i 2013. godini pokazuju da antibiotske terapije primenjene u lečenju pneumonije prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara i prema usvojenim međunarodnim protokolima dovode do jednake efikasnosti u lečenju.

6.2.7 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa

Gastroenteritis je nespecifičan termin za različita patološka stanja gastrointestinalnog trakta. Univerzalna definicija dijareje ne postoji. Dve glavne karakteristike patogeneze infekcija digestivnog trakta jesu stepen invazivnosti mikroorganizama i segmentnost lezija (265).

U našem istraživanju pod dijagnozom gastroenteritisa težeg kliničkog toka tokom 2012. godine hospitalizovano je 105 pacijenata, a tokom 2013. godine hospitalizovano je 113 pacijenata koji su lečeni antibiotskom terapijom.

Etiološka dijagnoza akutnih gastroenteritisa zasniva se na izolaciji uzročnika iz koprokulture (266). Između 15 i 20% svih gastroenteritisa bakterijske su etiologije. U našem istraživanju najčešći uzročnik gastroenteritisa bakterijskog porekla je *S. Enteritidis* (80,6%). Ovi podaci u saglasnosti su sa podacima iz literature, gde se navodi da je *S. enteritidis* najčešći uzročnik gastroenteritisa (267). Drugi po učestalosti u našem istraživanju izolovan je *C. jejuni/coli* u procentu od 8,3%. *S. typhiurium* navodi se kao drugi po učestalosti iz *Salmonella* spp uzročnika gastroenteritisa (267), a u našem istraživanju *S. typhiurium* bio je na trećem mestu po procentu izolata (5,5%).

U našem istraživanju u 2012. godini hospitalizovano je 105 pacijenata sa dijagnozom akutnog gastroenteritisa koji su zahtevali antibiotsku terapiju, dok je u 2013. godini hospitalizovano 113 pacijenata.

Prosečna starost pacijenata obolelih od gastroenteritisa u našem istraživanju bila je 33,16 godina u 2012. godini i 32,53 godine u 2013. godini. Ne postoji statistički značajna starosna i

polna razlika između pacijenata sa dijagnozom gastroenteritisa u 2012. i 2013. godini. Najčešće obolevaju deca školskog uzrasta (268).

Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom gastroenteritisa praćena je na osnovu telesne temperature i laboratorijskih parametara tokom 2012. godine, kada je primenjivana antibiotska terapija na osnovu iskustva ordinirajućeg lekara, i tokom 2013. godine, kada su primenjivani usvojeni međunarodni protokoli. Analiza kliničkog toka bolesti kod pacijenata lečenih pod dijagnozom gastroenteritisa nije praćena tokom 2014. godine zbog toga što terapija nije modifikovana prema stanju lokalne rezistencije, budući da Institut za javno zdravlje Vojvodine ne izdaje rezultate antibiograma za uzročnike izolovane iz koprokultura.

Glavni pristup terapiji gastroenteritisa podrazumeva nadoknadu tečnosti i elektrolita. Antibiotska terapija uglavnom je indikovana kod dece (uzrasta do tri godine), kao i starijih i imunokompromitovanih osoba, dok kod ostalih pacijenata terapija zavisi od težine kliničke slike (269).

U grupi pacijenata koji su dobijali antibiotsku terapiju prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara tokom 2012. godine najzastupljenija je bila terapija ceftriaksonom (kod 66,7% pacijenata). U grupi pacijenata gde su primenjene međunarodne preporuke tokom 2013. godine, najčešće je primenjivana terapija ciprofloksacinom (kod 59,3% pacijenata). Ceftriakson nije opravdan kao prva linija terapije za lečenje gastroenteritisa po preporukama iz zemalja sa savremenom farmakoterapijskom praksom (4, 5).

Prosečno trajanje početne antibiotske terapije bilo je 5,4 dana u 2012. godini i 5,8 dana u 2013. godini, što je slično dužini terapije u drugim istraživanjima (270).

Kod pacijenata lečenih pod dijagnozom gastroenteritisa u 2012. i 2013. godini telesna temperatura sedmog dana hospitalizacije statistički je značajno niža u odnosu na prijem.

Efikasnost terapije praćena je na osnovu vrednosti laboratorijskih parametara (Le, CRP). Sedmog dana hospitalizacije u 2012. godini i 2013. godini vrednosti Le i CRP statistički su značajno niže u odnosu na prijem.

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti telesne temperature i laboratorijskih parametara sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom gastroenteritisa u 2012. i 2013. godini.

Rezultati skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara kod pacijenata lečenih pod dijagnozom gastroenteritisa u 2012. i 2013. godini pokazuju da antibiotske terapije primenjene u lečenju gastroenteritisa prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara i prema međunarodnim protokolima dovode do jednake efikasnosti u lečenju.

6.2.8 Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodiscitisa

Spondilodiscitis, termin koji obuhvata vertebralni osteomijelitis, spondilitis i discitis, glavna je manifestacija hematogenog osteomijelitisa kod bolesnika starijih od 50 godina. *S. aureus* je dominantan patogen i prisutan je u gotovo polovini slučajeva netuberkuloznog spondilodiscitisa (271). Incidenca pojave ovoga oboljenja u razvijenim zemljama na godišnjem nivou varira od 4 do 24 na milion (272).

U našoj studiji u 2012. godini hospitalizovano je 15 pacijenata sa dijagnozom spondilodiscitisa, a u 2013. godini hospitalizovano je 12 pacijenata.

Prosečna starost pacijenata obolelih od spondilodiscitisa u našem istraživanju bila je 59,47 godina u 2012. godini i 66,08 godina u 2013. godini, što odgovara podacima iz literature, gde se spondilodiscitis najčešće javlja kod osoba starosti između 50 i 70 godina (273). Ne postoji statistički značajna starosna i polna razlika pacijenata sa dijagnozom spondilodiscitisa u 2012. i 2013. godini.

Dve studije iz Danske ukazale su na porast prevalencije osteomijelitisa kod bolesnika sa bakterijemijom *S.aureusa* (274, 275). Drugi izveštaji povećanje incidence spondilodiscitisa pripisuju intravenskoj primeni droga (276), spinalnim hirurškim zahvatima i povećanju incidence kod imunosuprimiranih i starijih osoba (277, 278). U našem istraživanju broj pacijenata sa komorbiditetima u 2012. godini bilo je 7%, a u 2013. godini 27,4%. Najzastupljenije kod pacijenata u 2012. godini bile su kardiovaskularne bolesti, dok su u 2013. godini najzastupljenije bile endokrinološke bolesti.

Efikasnost primene antibakterijskih lekova kod pacijenata pod dijagnozom spondilodiscitisa praćena je na osnovu telesne temperature i laboratorijskih parametara u 2012. i 2013. godini, kada su primenjivane antibiotske terapije na osnovu iskustva ordinirajućeg lekara i prema usvojenim međunarodnim protokolima bile identične (ceftriakson, vankomicin, metronidazol). Analiza kliničkog toka bolesti kod pacijenata lećenih pod dijagnozom spondilodiscitisa nije praćena tokom 2014. godine zbog toga što nije dokazan uzročnik iz odgovarajućih kultura, već je dijagnoza u najvećem procentu postavljena na osnovu MR kičme.

Kod pacijenata koji su dobijali antibiotsku terapiju prema ličnom izboru ordinirajućeg lekara tokom 2012. godine, kao i kod pacijenata u čijoj su terapiji primenjene međunarodne preporuke tokom 2013. godine, u terapiji spondilodiscitisa primenjivana je početna antibiotska terapija u trajanju od dve nedelje, a ukupna terapija spondilodiscitisa sprovedena je u trajanju od šest nedelja. Prema stranim studijama, inicijalna antibiotska terapija takođe se preporučuje parenteralnim putem, a njeno trajanje znatno varira od studije do studije (279, 280).

Pacijenti lećeni pod dijagnozom spondilodiscitisa u 2012. i 2013. godini nisu bili febrilni na prijemu.

Sedmog dana hospitalizacije u 2012. godini vrednosti CRP i SE statistički su značajno niže u odnosu na prijem, dok su vrednosti Le i fibrinogena bile u granicama referentnih vrednosti još pri prijemu. U 2013. godini sedmog dana hospitalizacije vrednosti svih laboratorijskih parametara statistički su značajno niže, osim vrednosti Le, koje su još prvog dana hospitalizacije bile u granicama referentnih vrednosti.

Ne postoji statistički značajna procentualna razlika vrednosti CRP sedmog dana hospitalizacije u odnosu na prijem kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodiscitisa u 2012. i 2013. godini, dok zbog malog broja pacijenata nije bilo moguće uraditi validno statističko poređenje za ostale laboratorijske parametre.

Rezultati skorovanja telesne temperature i laboratorijskih parametara između 2012. i 2013. godine kod pacijenata lečenih pod dijagnozom spondilodiscitisa pokazuju da je terapija u 2012. i 2013. godini bila podjednako efikasna.

6.3 Ograničenja studije

Studija ima bitna ograničenja. Usvojeni međunarodni protokoli za lečenje infektivnih bolesti bakterijske etiologije, od strane kolegijuma Klinike za infektivne bolesti KCV u 2013. godini primenjivani su kod pacijenata sa:

- sepsom - 55,3%, infekcijama urinarnog trakta -54,8, bakterijskim meningitisom - 50%, infekcijom kože i mekih tkiva - 61%

- sa bakterijskim tonzilofaringitisom - 56,4%, pneumonijom - 56,5%, akutnim gastroenteritisom - 59,3% i spondilodicitisom - 100% .

Modifikovani međunarodni protokoli, usvojeni od strane Kolegijuma Klinike za infektivne bolesti primenjivali su kod pacijenata sa:

- infekcijom urinarnog trakta - 50,5%, infekcijom kože i mekih tkiva - 58,1% bakterijskim tonzilofaringitisom 60%.

Niži procenat primene međunarodnih protokola i modikovanih protokola, tumačimo nedoslednim pridržavanjem od strane ordinirajućih lekara koji teško menaju sopstvene stavove, i time što u određenim situacijama postoji objektivna potreba da terapijski režim bude individualizovan.

Nešto niži procenat pozitivnih izolata najverovatnije je uzrokovan tehničkim problemima, posebno transportom uzoraka, jer se mikorbiološke analize ne rade u istoj ustanovi u kojoj je studija rađena. Ko nedostatak studije je što se ne izdaje antibiogram za uzročnike izolovane iz koprokultura, što je i rutinska praksa većine mikrobiološki laboratorija u svetu ali bi to moglo

omogućiti precizniju upotrebu antibiotika u infekcijama gastrointestinalnog trakta. Testiranje uzročnika na određene antibiotike nije bilo uniformno u ispitivanim godinama. Uzrok tome je postojanje diskontinuiteta u snabdevanju mikrobioloških laboratorija komercijalnim diskovima za ispitivanje rezistencije. U studiji je modificovana terapija na osnovu praćenja antimikrobne rezistencije tokom dve godine. Za preciznije rezultate i procenu antimikrobne rezistencije potreban je veći broj izolata i duži vremenski period.

Evaluacija efikasnosti antimikrobne terapije procenjivana je na osnovu praćenja telesne temperature i laboratorijskih parametara prvog i sedmog dana hospitalizacije, ali bi verovatno bila preciznija da je radjena trećeg dana terapije.

7 ZAKLJUČCI

1. Različita antibiotska terapija primenjena u lečenju infektivnih bolesti bakterijske etiologije prema kliničkom iskustvu lekara tokom 2012. godine je efikasna
2. Za objektivniju procenu efikasnosti terapije sačinjeni su skorovi kliničkih (telesne temperature) i laboratorijskih parametara.
 - a) Procena efikasnosti terapije primenom skorova pokazala je da je terapija infekcija urinarnog trakta prema usvojenim međunarodnim protokolima statistički značajno efikasnija od lečenja prema kliničkom iskustvu ordinirajućih lekara
 - b) Procena efikasnosti terapije primenom skorova pokazala je da je terapija infekcija kože i mekih tkiva, prema usvojenim međunarodnim protokolima statistički značajno efikasnija od lečenja prema kliničkom iskustvu ordinirajućih lekara
 - c) Procena efikasnosti terapije primenom skorova pokazala je da je terapija sepse, bakterijskog meningitisa, bakterijskog tonzilofaringitisa, pneumonije, akutnog gastroenteritisa i spondilodiscitisa, prema usvojenim međunarodnim protokolima bez statistički značajne razlike u odnosu na terapiju prema kliničkom iskustvu ordinirajućih lekara.
3. Struktura uzročnika slična je onoj koja se može naći u sličnim studijama širom sveta, dok se stanje antimikrobne rezistencija u našoj sredini razlikuje.
 - a) MRSA sojevi iz hemokulture nisu izolovani
 - b) Svi sojevi *Acinetobacter* spp su bili multirezistentni
 - c) Zabeleženo je prisustvo manjeg procenta vankomicin rezistentni sojevi *Enterococcus* spp.

4. Prema stanju lokalne rezistencije modificirani su međunarodni protokoli za tri dijagnoze: infekcije urinarnog trakta, infekcije kože i mekih tkiva i bakterijske tonzilofaringitisa.
 - a) Procena efikasnosti terapije primenom skorova pokazala je da je terapija infekcija urinarnog trakta prema modificiranim međunarodnim protokolima statistički značajno efikasnija od lečenja usvojenim međunarodnim protokolima
 - b) Procena efikasnosti terapije primenom skorova pokazala je da je terapija infekcija kože i mekih tkiva prema modificiranim međunarodnim protokolima bez statistički značajne razlike u odnosu na terapiju usvojenim međunarodnim protokolima
 - c) Procena efikasnosti terapije primenom skorova pokazala je da je terapija bakterijskih tonzilofaringitisa prema modificiranim međunarodnim protokolima bez statistički značajne razlike u odnosu na terapiju prema usvojenim međunarodnim protokolima
5. Da bi primenjena antibiotska terapija bila efikasnija, neophodna je strožija kontrola primene protokola, kao i za svako odstupanje od istih moraju da postoje jasni kriterijumi
6. S obzirom da se stanje rezistencije u našoj studiji bitno razlikuje od stanja rezistencije u drugim bolničkim sredinama, potrebno kontinuirano praćenje i kontinuirana implementacija u kliničke protokole.

8 PRILOZI

PRILOG 1. Usvojeni međunarodni protokoli od strane Kolegijuma Klinike za infektivne bolesti u 2013. godini na osnovu međunarodnih smernica (*Sanford guide* i *BNF*)

Antibiotska terapija bakterijskih tonzilofaringitisa

DIJAGNOZA	UZROČNIK	TERAPIJA IZBORA	<i>SANFORD</i> <i>GUIDE</i>	<i>BNF</i>	ALTERNATIVNA TERAPIJA	<i>SANFORD</i> <i>GUIDE</i>	<i>BNF</i>
BAKTERIJSKI TONZILOFARINGITIS	<i>S.pyogenes</i> <i>Streptococcus</i> <i>grupe C i G</i> <i>S. aureus</i>	1.BPEN ili 2.CEFAZOL	1.BPEN	1.BPEN	1.CLINDA	1.CEPH II ili 2.CLINDA ili 3.AZITHRO ili 4. CLARITHRO	1.CLARITHRO
INFEKTIVNA MONONUKLEOZA (BAKTERIJSKA SUPERINFEKCIJA)							

Antibiotska terapija febrilnih gastroenteritisa

DIJAGNOZA	UZROČNIK	TERAPIJA IZBORA	SANFORD GUIDE	BNF	ALTERNATI VNA TERAPIJA	SANFORD GUIDE	BNF
ALIMENTARNA INTOKSIKACIJA	<i>S. aureus</i> <i>B. cereus</i> <i>Clostridium</i> <i>perfringens</i>	Simpto- matska	Simpto- matska	Simpto- matska			
AKUTNI GASTRO- ENTERITIS *teški oblik *imunokompromit ovani *deca *starije osobe	<i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>C. jejuni</i> <i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> <i>E. histolytica</i>	1.CIP ili 2.LEVO	1.CIP ili 2.LEVO	1. CIP	1.TMP-SMX	1.TMP- SMX	1.CEPHOTAX

Antibiotska terapija erizipela i celulitisa

DIJAGNOZA	UZROČNIK	TERAPIJA IZBORA	SANFORD GUIDE	BNF	ALTERNA TI-VNA TERAPIJA	SANFORD GUIDE	BNF
ERIZIPEL CELULITIS	<i>S.pyogenes</i>	1.PEN G	1.PEN G	1.BPEN	1.CLINDA	1.ERYTHRO	1.CLINDA
	<i>S. aureus</i>	ili 2.CEFAZOL	ili 2.NAFCILIN /OKSACILIN ili 3.CEFAZOL <i>Erysipelas facialis</i> 1.VANCO		ili 2.VANCO	ili 2.CEFAZOL ili 3.AM-CL ili 4.AZITHRO ili 5.CLARITHRO ili 6.TIGECYCLINE ili 7.DAPTO ili 8.CEFTOBIPROL Erysipelas facialis 1.DAPTO ili 2.LINEZ	ili 2.CLARITHRO
	<i>MRSA</i>	1.VANCO ili 2.CLINDA	1.VANCO	1.VANCO	1.LINEZ	1.DAPTO ili 2.LINEZ	1.LINEZ

Antibiotska terapija infekcija urinarnog trakta

DIJAGNOZA	UZROČNIK	TERAPIJA IZBORA	SANFORD GUIDE	BNF	ALTERNATIVNA TERAPIJA	SANFORD GUIDE	BNF
INFEKCIJA URINARNOG TRAKTA (ITU)	<i>Entero- bacteriaceae</i> <i>Staphylo- coccus . saprophyticus</i>	1.TMP SMX ili 2.CIP	<20% <u>rezistentne</u> <u>TMP-SMX</u> 1.TMP SMX ili 2.NITROFU- RANTOIN/FO- SFOMYCIN + PYRIDIDIUM	1.TMP-SMX ili 2.NITRO- FURANTOIN		>20% <u>rezistentna E.</u> <u>coli na TMP</u> <u>SMX</u> 1.CIP ili 2.LEVO ili 3.MOXI	1.AMP ili 2.CEPH (P.O)
REKURE- NTNE ITU (>3xgodišnjje)	<i>E. coli</i> <i>i</i> <i>druge Entero- bacteriaceae</i>	1.TMP-SMX	1.TMP-SMX	1.TMP-SMX			
AKUTNI NEKOMPL- IKOVANI PIJELONE- FRITIS	<i>Entero- bacteriaceae</i> <i>Enterococci</i>	1.CIP ili 2.LEVO	1.CIP ili 2.LEVO ili 3.OFLOX 4. MOXI	1.FQ ili 2.CEPH širokog spectra	1.AM CL ili 2.CEPHALEX ili 3.TMP SMX	1.AM CL ili 2.CEPHALEX ili 3.TMP SMX	

DIJAGNOZ A	UZROČNIK	TERAPIJA IZBORA	SANFORD GUIDE	BNF	ALTERN ATI-VNA TERAPIJ A	SANFORD GUIDE	BNF
PIJELONE- FRITIS HOSPITALI -ZOVANI PACIJENTI		1.FQ(CIP)	1.FQ 2.AMP + GENTA ili 3.CEPHTRIAX ili 4.PIP- TZ	1.CEFUROX ili 2.CEPHTRIAX	1.TC CL ili 2.AMP SB ili 3.PIP TZ ili 4.ERTA/ DORI	1.TC CL ili 2.AMP SB ili 3.PIP TZ ili 4.ERTA/ DORI	
KOMPLI- KOVANE ITU *prisutan urinarni kateter	<i>Entero- bacteriaceae</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>Enterococci spp</i> <i>S. aureus</i>	1.AMP + GENTA ili 2.PIP-TZ ili 3.IMI/MER	1.AMP + GENTA ili 2.PIP-TZ ili 3.IMI/MER		1.FQ ili 2.CEPHTA Z ili 3.CFP	1.FQ ili 2.CEPHTAZ ili 3.CFP	

Antibiotska terapija bakterijskih meningitisa i abscesa mozga

DIJAGNOZA	UZROČNIK	TERAPIJA IZBORA	SANFORD GUIDE	BNF	ALTERNATIVNA TERAPIJA	SANFORD GUIDE	BNF
BAKTERIJSKI MENINGITIS IMUNO- KOMPETENTNI starost: 1m-50g	<i>H. influenzae</i>	1.CEPHTRIAX	1.CEPHTRIAX	1.CEPHTRIAX	1.MER	1.MER	1.MER
	<i>S. pneumoniae</i>	+	/	/	+	+	+
IMUNO- KOMPETENTNI starost: 1m-50g	<i>N. meningitidis</i>	VANCO	CEPHOTAX	CEPHOTAX	VANCO	VANCO	VANCO
	<i>N. meningitidis</i>		+	+	*alergija na penicilin: hloramfenikol		
BAKTERIJSKI MENINGITIS IMUNO- KOMPROMITO VANI > 50g	<i>S. pneumoniae</i>	1.AMP	1.AMP	1.CEPHOTAX/ CEPHTRAX	1.MER	1.MER	
	<i>L. meningitidis</i>	+	+	+	+	+	
IMUNO- KOMPROMITO VANI > 50g	<i>G- bakterije</i>	CEPHTRIAX	CEPHTRIAX/ CEPHOTAX	AMP	VANCO	VANCO	
	<i>G- bakterije</i>	+	+	ili			
		VANCO	VANCO	2.AMP			
				+			
				VANCO			

DIJAGNOZA	UZROČNIK	TERAPIJA IZBORA	SANFORD GUIDE	BNF	ALTERNATIVNA TERAPIJA	SANFORD GUIDE	BNF
POSTTRAUMATSKI, POST-NEUROHIRURŠKI MENINGITIS	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>P.aeruginosa</i>	1.VANCO + CFP/ CEPHTAZ	1.VANCO + CFP/ CEPHTAZ		1.MER + VANCO	1.MER + VANCO	
ABSCESES MOZGA- PRIMARNI	<i>Streptococcus spp</i> <i>bacteroides</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i>	1.CEPHTRIA/ CEPHOTAX + VANCO + METRO	1.CEPHTRIA/ CEPHOTAX + VANCO + METRO	CEPHTRIA/ CEPHOTAX + VANCO + METRO	1.MER + VANCO	1.PEN G + METRO ili 2.VANCO (MRSA) + CEPHTRIA/ CEPHOTAX	

Antibiotska terapija spondilodiscitisa

DIJAGNOZA	UZROČNIK	TERAPIJA IZBORA	<i>SANFORD</i> <i>GUIDE</i>	<i>BNF</i>	ALTERNATIVNA TERAPIJA	<i>SANFORD</i> <i>GUIDE</i>	<i>BNF</i>
NESPECIFIČNI SPONDILO- DISITIS	<i>S. aureus</i>	1.VANCO + CEPHTRIAX + METRO-14d zatim PIP- TZ + CIP-14d zatim IMI + CLINDA-14d				1.NAFCILIN ili 2.OXACILIN	
	<i>MRSA</i>	1.VANCO	1.VANCO		1.LINEZ	1.LINEZ	

Antibiotska terapija sepse

DIJAGNOZA	UZROČNIK	TERAPIJA IZBORA	<i>SANFORD</i> <i>GUIDE</i>	<i>BNF</i>	ALTERNATI VNA TERAPIJA	<i>SANFORD</i> <i>GUIDE</i>	<i>BNF</i>
VANBOLNI- ČKA SEPSA	<i>Nepoznato poreklo</i>	1.CEPHTRIAX + AMK + METRO Umesto CEPHTRIAX (AM-CL/PIP- TZ) ili 2.CEPHTRIAX + FQ + METRO	1.KARBAPNMI + VANCO	1.PIP TZ/TC- CL/ CEPHUROX + VANCO (MRSA) + METRO (<i>anaerobi</i>)	1.DAPTO + CFP + PIP-TZ/ TC-CL ili 2.CEPHTRIAX + FQ + METRO	1.DAPTO + CFP/PIP/TZ/ TC-CL ili 2.AZTRE- ONAM + LEVO/ MOXI + LINEZ	1.KARBA- PENMI + VANCO

DIJAGNOZA	UZROČNIK	TERAPIJA IZBORA	<i>SANFORD GUIDE</i>	<i>BNF</i>	ALTERNATI VNA TERAPIJA	<i>SANFORD GUIDE</i>	<i>BNF</i>
TEŠKA SEPSA/SEPT IČKI ŠOK		1.IMI/MER + VANCO + METRO <i>(anaerobi)</i>	1.IMI/MER + VANCO + METRO <i>(anaerobi)</i>	1.IMI/MER + VANCO + METRO <i>(anaerobi)</i>			

Antibiotska terapija pneumonija

DIJAGNOZA		UZROČNIK	TERAPIJA IZBORA	SANFORD GUIDE	BNF	ALTERNATIVNA TERAPIJA	SANFORD GUIDE	BNF
ATIPIČNE PNEU- MONIJE		<i>Mycoplasma pneumoniae,</i> <i>Chlamydia pneumoniae,</i> <i>Legionella</i>	1.AZITHRO ili 2.ERITHRO	1.CLARITHRO	1.CLARITHRO	1.DOXY ili 2.LEVO		1.FQ ili 2.DOXY
BOLNIČKE PNEU- MONIJE	Pacijenti koji nisu u JIN		1.CEPHTRIAX + AZITHRO ili 2.ERTA + AZITHRO	1.CEPHTRIAX + AZITHRO ili 2.ERTA + AZITHRO	1.AM-CL ili 2.CEPHUROX	1.LEVO ili 2.MOXI ili 3.GATI	1.LEVO ili 2.MOXI ili 3.GATI	

* prazne kolone podrazumevaju drugačiji način klasifikacije od navedenog

PRILOG 2. Modifikovani međunarodni protokoli primenjivani u 2014. godini

DIJAGNOZA	UZROČNIK	TERAPIJA NA OSNOVU INTERNIH KLINIČKIH PROTOKOLA	MODIFIKOVANA TERAPIJA
INFEKCIJA URINARNOG TRAKTA	E. coli Enterobacteriaceae <i>S. saprophyticus</i>	1.CIP	1.LEVO
TONZILOFARINGITIS INFEKTIVNA MONONUKLEOZA BAKTERIJSKA SUPERINFEKCIJA	<i>S.pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	1.BPEN ili 2.CEFAZOL	1.CLINDA
CELLULITIS ERIZIPEL	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	1.PEN G ili 2.CEFAZOL	1.CLINDA

9 LITERATURA

1. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) [homepage on the Internet]. Solna: European Centre for Disease Prevention and Control; 2005 [cited 2014 Dec 12]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/database.aspx
2. Republički fond za zdravstveno osiguranje. Farmakoterapijski protokoli u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: 2014 Jul [cited 2015 Oct 20];1-370. Available from: http://www.rfzo.rs/download/farmako_protokoli/PROTOKOLI%201%20avg.pdf
3. Stefan- Mikić S, Sević S, Jovanović N. Pravilan izbor antibiotika u zavisnosti od rezistencije i farmakoekonomskih principa. 1st ed. Novi Sad: Litostudio; 2008.
4. BNF.online [homepage on the Internet]. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; [cited 2013 Jan 10]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com/mc/index.htm>
5. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. The Sanford guide to Antimicrobial Therapy 2012. 42th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc; 2012.
6. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Geneva: 2015 April [cited 2015 Jun 12]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
7. ECDC/ EMEA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react [monograph on the Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009 [cited 2015 Aug 15]. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=444
8. Silver LL. Challenges of Antibacterial Discovery. Clin Microbiol Rev. 2011;24(1):71-109.

9. Centers for Disease Control and Prevention. About antimicrobial resistance. Atlanta: 2015 Sept 14 [cited 2015 Nov 15]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
10. European Commission. Assessment of the antibiotic resistance effects of biocides. Brussels: Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks; 2009 [cited 2015 Aug 15] Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_021.pdf
11. Grossman CM. The first use of penicillin in the United States. *Ann Intern Med.* 2008;149(2):135–6.
12. Barber M. Staphylococcal infection due to penicillin-resistant strains. *Br Med J.* 1947;2:863–5.
13. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilonis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas).* 2011;47(3):137-46.
14. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science.* 1992;257:1064-73.
15. Davey PG, Malek MM, Parker SE. Pharmacoeconomics of antibacterial treatment. *Pharmacoeconomics.* 1992;1(6):409-37.
16. Todar K. Bacterial Resistance to Antibiotics. *Online Textbook of Bacteriology.* p 1. [cited 2015 Aug 13]. Available from: <http://textbookofbacteriology.net/resantimicrobial.html>
17. Rice LB, Sahm D, Binomo RA. Mechanisms of resistance to antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Phaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology.* 8. Washington, DC: ASM Press; 2003;1074-101.
18. Michael RM, Simor EA. Antimicrobial resistance in hospitals: How concerned should we be? *CMAJ.* 2009;180(4):408–15.

19. Hawkey PM. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *BMJ*. 1998;317:657-60.
20. Norrby SR. Consumption of antibiotics in Sweden, 1975 to 1992: pharmaco-economic and clinical aspects. Department of Infectious Diseases, Lund University. *Pharmacoeconomics*. 1992;2(3):238-44.
21. Prostran M, Todorović Z, Vučković S, Nešić Z, Stojanović R. Budućnost antimikrobne terapije – ko pobeđuje? *Acta Infectologica Yugoslavica*. 2001;6:3-11.
22. Medić D, Mihajlović-Ukropina M, Gusman V, Jelesić Z, Milosavljević B. Rezistencija na karbapeneme kod sojeva *Acinetobacter* spp izolovanih iz briseva rana tokom 2009. i 2010. godine. *Med Pregl*. 2011;64(11-12):583-587.
23. Thomson JM, Bonomo R. The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria: β -lactams in peril! *Curr Opin Microbiol*. 2005;8(5):518-24.
24. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Mohd S, Rizvi D, Amjad KM. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2015;22(1):90–101.
25. Garrelts JC. Pharmacoeconomics: disease-based management applications. *Pharm Pract Manag Q*. 1996;16(2):36-40.
26. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* [Internet]. 2004 [cited 2015 Jan 11];32:470-85. Available from: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/datastat/nnis_2004.pdf
27. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Surveillance for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 2006 results. Ottawa: The Public Health Agency of Canada; 2011 [cited 2015 Jan 8]. Available from: www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/projects/pdf/mrsa_report2006-eng.pdf

28. Pitout JDD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases: importance of community isolates with bla_{CTX-M} genes. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1736-41.
29. Džidic S, Šuškovac J, Kos B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. *Food Technol Biotechnol*. 2008;46:11-21.
30. Lindgren PK, Karisson A, Hughes D. Mutation rate and evolution of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli*. Isolates from patients with urinary tract infections. *Antimicrob Agent Chemother*. 2003;47(10):3222-32.
31. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J R Soc Med*. 2002;95(41Suppl):22-6.
32. Ferguson D, Cahill OJ, Quilty B. Phenotypic, molecular and antibiotic resistance profiling of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from two Irish hospitals. *J Medicine [Internet]*. 2007 [cited 2015 Apr 22];1(1). Available from: <http://www.scientificjournals.org/journals2007/articles/1055.htm>
33. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new β -lactamases. *N. Engl J Med*. 2005;352:380-91.
34. Bax R, Bywater G, Cornaglia H et al. Surveillance of antimicrobial resistance- what, how and whither? *Clin Microb Infect* 2001;7(6):316-25.
35. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Nacionalni program za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike za razdoblje od 2009. do 2014. godine. Zagreb: 2008 Dec [cited 2015 Oct 25]. Available from <http://www.iskra.bfm.hr/hrv/Articles.aspx?id=41>
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [cited 2015 Aug 15] Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
37. ECDC/EMEA Joint Working Group. ECDC/ EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Centre for Disease Prevention

and Control; 2009 [cited 2015 Aug 15] Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=444

38. Mihajlović-Ukropina M, Jelesić Z. Rezistencija invazivnih kliničkih izolata bakterija na antibiotike u 2013. godini – rezultati Nacionalne referentne laboratorije. Institut za javno zdravlje Vojvodine; 2014 [cited 2015 Oct 25]. Available from: http://www.izjzv.org.rs/uploads/569c6366f5880a847334543c13791695/2034_Izvestaji%20RL%20za%20AMR%202013.pdf
39. Eggleston K, Ruifang Z, Richard J. The Global Challenge of Antimicrobial Resistance: Insights from Economic Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(8):3141–49.
40. Sabo A, Tomić Z, Stefan-Mikić S, Sević S, Horvat O, Milijašević B. Izbor antibakterijskih lekova prema najčešće izolovanim uzročnicima na institute za hirurgiju Kliničkog Centra Vojvodine. *Med Pregl* 2008;61(1 Suppl):S31-39.
41. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*. 2004;10(12 Suppl):S122–9.
42. Kesselheim AS, Outtersen K. Fighting antibiotic resistance: marrying new financial incentives to meeting public health goals. *Health Aff (Millwood)*. 2010;29(9):1689-96.
43. Switzer GE, Halm EA, Chang CC, Mittman BS, Walsh MB, Fine MJ. Physician awareness and self-reported use of local and national guidelines for community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med*. 2003;18(10):816–23.
44. Saver R. In Tepid Defense of Population Health: Physicians and Antibiotic Resistance. *Am J Law Med*. 2008;34(4):431–91.
45. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). CDC publishes report on antibiotic resistance threats in the United States for the first time. *Eurosurveillance* [Internet]. 2013 [cited 2015 Aug 5];18(38). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/ee/v18n38/art20588.pdf>

46. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B; Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* [Internet]. 2010 [cited 2015 Aug 5];14(3):R113. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20546564>
47. Rossolini GM, Mantengoli E, Docquier JD, Musmanno RA, Coratza G. Epidemiology of infections caused by multiresistant Gram-negatives: ESBLs, MBLs, panresistant strains. *New Microbiol.* 2007;30(3):332–9.
48. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):155–164.
49. Cantas L, Ali Shah SQ, Cavaco LM, Manaia C, Walsh F, Popowska M. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Front Microbiol* [Internet]. 2013 May [cited 2015 Aug 5];4:96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653125/>
50. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(9):826–836.
51. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone resistance: A multifaceted threat. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(4):664–89.
52. Fischer J, Rodriguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. *J Antimicrob Chemother.* 2012;68:478–80.
53. Fischer J, Rodriguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(7):1793–5.

54. Da Silva APE, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Classical and new drugs. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(7):1417–30.
55. Dye C. Doomsday postponed? Preventing and reversing epidemics of drug-resistant tuberculosis. *Nature Reviews Microbiology.* 2009;7(1):81–87.
56. Lee JH, Jeong SH, Cha SS, Lee SH. A lack of drugs for antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 2007 Nov [cited 2015 Feb 26];6(11). Available from: <http://www.nature.com/nrd/journal/v6/n11/full/nrd2201-c1.html>
57. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1279–86.
58. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infection Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(4):387-90.
59. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIAID's Antibacterial Resistance Program: Current Status and Future Directions. Bethesda: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2014 [cited 2015 Jun 20]. Available from: <http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialresistance/documents/arstrategicplan2014.pdf>
60. Ministarstvo zdravlja Crne Gore. Nacionalni plan za racionalnu upotrebu lijekova u Crnoj Gori za period 2012.-2016. godine. 2012 [cited 2015 Jun 20]. Available from: www.gov.me/ResourceManager/FileDownload.aspx?rId=126656.
61. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO/CDS/CRS/DRS/2001,2; 2001 [cited 2014 Jan 10]. Available from http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf
62. World Health Organization. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. Geneva: 2014 Apr [cited 2015 Jun 10]. Available from. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>

63. World Health Organization: World Health Assembly addresses antimicrobial resistance, immunization gaps and malnutrition. Geneva: 2015 May [cited 2016 Jun 5]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/wha-25-may-2015/en/>
64. Wendt JM, Cohen JA, Mu Y, Dumyati GK, Dunn JR, Holzbauer SM, et al. Clostridium difficile Infection Among Children Across Diverse US Geographic Locations. *Pediatrics*. 2014;133(4):651–8.
65. Lee JH, Jeong SH, Cha S-S, Lee SH (2009) New Disturbing Trend in Antimicrobial Resistance of Gram-Negative Pathogens. *PLoS Pathog* [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 Nov 10];5(3). Available from: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000221>
66. Infectious Diseases Society of America (IDSA), Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5 Suppl):S397-428.
67. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014 [cited 2015 Jan 5]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_AMR_data.pdf
68. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013 [cited 2015 Jan 13]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
69. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015 Jul [cited 2015 Oct 5]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2015-EARS-Net-reporting-protocol.pdf>

70. Mölsted S, Cars O, Struwe J. Strama - a Swedish working model for containment of antibiotic resistance . Eurosurveillance [Internet]. 2008 Nov [cited 2015 Nov 10];13(46). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19041>
71. Swedish Ministry of Health and Social Affairs. Strategy to prevent antibiotic resistance and health-care associated infections. Stockholm: Fact sheet; 2008 [cited 2015 Jun 20]. Available from: http://soapimg.icecube.snowfall.se/strama/SPAR,_engelsk_version.pdf
72. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Treća Nacionalna studija prevalence bolničkih infekcija. Beograd: Republička stručna komisija za bolničke infekcije; 2011 Oct 17 [cited 2015 Jun 12]. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Oktobar/Oktobar2011NacionalnaStudijaPrevalencijeBolnickihInfekcijaProfdrLjiljanaMarkovicDenic.pdf>
73. Kulauzov M, Jelesić Z, Mihajlović Ukropina M, Kozoderović G, Jovanović J, Sević S. Rezistencija bakterija na antimikrobne lekove- mehanizam i značaj. Pharmaca Jugoslavica 2003;41(1-2):9-16.
74. Fleming A. Penicillin. Nobel lecture; 1945 Dec [cited 2015 Jan 10]. Available from <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf2>.
75. Lederberg J. Emerging Infections: An evolutionary perspective. Emerg Infect Dis. 1988;4(3):366-371.
76. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. Mayo Clin Proc. 2011;86(2):156-167.
77. Mat Nor MB, Ralib AM. Procalcitonin clearance for early prediction of survival in critically ill patients with severe sepsis. Critical Care Research and Practice [Internet]. 2014 [cited 2016 Feb 22]:7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ccrp/2014/819034/>
78. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Actar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates In Europe from

SENTRY antimicrobial surveillance program 1997 and 1998. *Clin Infect Dis*. 2000;30(3):454-60.

79. Ghadiri H, Vaez H, Khosravi S, Soleymani E. The Antibiotic Resistance Profiles of Bacterial Strains Isolated from Patients with Hospital-Acquired Bloodstream and Urinary Tract Infections. *Critical Care Research and Practice* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 Oct 20]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ccrp/2012/890797/cta/>
80. Popović R, Kolak R, Ikonić N, Tomić Z, Rakić G, Šunjković A, Božić T. Surveillance of antimicrobial resistance at the Clinic of anesthesia and intensive care Clinical Centre of Vojvodina. *Medicina danas* 2012;11(4-6):172- 180.
81. Shrestha S, Amatya R, Shrestha SR, Shrestha R. Frequency of Blood Culture Isolates and their Antibigram in a Teaching Hospital. *J Nepal Med Assoc*. 2014;52(193):692-6.
82. Wasihun AG, Wlekidan LN, Gebremariam SA, Asmelash Dejene T, Luel Welderufael A, Dejenie Haile T, Muthupandian S. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility patterns of blood culture isolates among febrile patients in Mekelle Hospital, Northern Ethiopia. *Springerplus* [Internet]. 2015 Jul [cited 2016 Jan 15];4:314. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4489972/>
83. Meremikwu MM, Nwachukwu CE, Asuquo AE, Okebe JU, Utsalo SJ. Bacterial isolates from blood cultures of children with suspected septicaemia in Calabar, Nigeria. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2005 Dec [cited 2016 Jan 15];5:110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1325246/>
84. Pourakbari B, Sadr A, Ashtiani MT, Mamishi S, Dehghani M, Mahmoudi S, et al. Five-year evaluation of the antimicrobial susceptibility patterns of bacteria causing bloodstream infections in Iran. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(2):120-5.
85. Dagne M, Yismaw G, Gizachew M, Gadisa A, Abebe T, Tadesse T, et al. Bacterial profile and antimicrobial susceptibility pattern in septicemia suspected patients attending Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Research Notes* [Internet]. 2013 Jul [cited 2016 Jan 15];6:283. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3723433/>

86. Angyo IA, Opkeh ES, Opajobi SO. Predominant bacterial agents of childhood septicaemia in Jos. *Niger J Med*. 2001;6:75–77.
87. Asrat D, Amanuel YW. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of bacterial isolates from blood culture in Tikur Anbessa hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J*. 2001;39(2):97–104.
88. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement. Wayne: CLSI document M100-S24; 2014 Jan [cited 2015 Jun 2];34(1):1-230. Available from: http://ncipd.org/control/images/NCIPD_docs/CLSI_M100-S24.pdf
89. Farnell S, Maxwell L, Tan S, Rhodes A, Philips B. Temperature measurement: comparison of non-invasive methods used in adult critical care. *J Clin Nurs*. 2005;14:632–9.
90. Kaul DR, Flanders SA, Beck JM, Saint S. Brief Report: incidence, etiology, risk factors, and outcome of hospital acquired fever. *J Gen Intern Med*. 2006;21(11):1184–87.
91. Washington JA. An international multicenter study of blood culture practices. The Internationale Collaborative Blood Culture Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11(12):1115-28.
92. Stojadinović P, Kocić B, Randelović G, Ćirić V. Coagulasis – negative staphylococcus isolated from bloodculture- cause or contaminants? *Med Pregl*. 2008;59(5-6):263-69.
93. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Annals of Intensive Care* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 Jun 1];1:47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3231873/>.
94. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538-582.

95. Sević S. Praćenje Antimikrobne rezistencije i izrada protokola za početnu adekvatnu antimikrobnu terapiju. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu; 2007.

96. Jyothsna K, Nagaveni D, Rao RM, Lakshmi GV. Antibiotic susceptibility pattern of different pathogens to antibiotics in rural area, India. *Innovative Journal of Medical and Health Science*. 2012;2(2):35-37.

97. Bax RP, Anderson RJ, Fletcher CP, Johnson P, Kaplan B, Knaus B, et al. Antibiotic resistance –what can we do? *Nature Med*. 1998;4:545-6.

98. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-29.

99. Prabaker K, Weinstein RA. Trends in antimicrobial resistance in intensive care units in the United States. *Curr Opin in Crit Care*. 2011;17(5):472-9.

100. Čižman M. Experiences in prevention and control of antibiotic resistance in Slovenia. *Euro Surveillance* [Internet]. 2008 Nov [cited 2015 Jan 10];13(46). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19038>

101. Norwegian Ministries. National strategy for prevention of infections in the health service and antibiotic resistance (2008–2012). Oslo: Ministry of Health and Care Services; 2008 June [cited 2014 Dec 5]:1-72. Available from: <https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/dokumenter-fha/nasjonal-strategi-infeksjoner-antibiotikaresistens-engelskversjon.pdf>

102. Centers for Disease Control and Prevention. Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings: Why a Campaign? Atlanta: Centers for Diseases Control and Prevention; 2002 Apr 19 [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5115a5.htm>

103. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Staphylococcus aureus resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(26):565–7.

104. Schentag JJ. Antimicrobial management strategies for Gram-positive bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001;29 (4 Suppl):100-7.
105. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(1):4–11.
106. Unal S, Garcia-Rodriguez JA. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. Isolated in the MYSTIC Program, 2002–2004. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;53(4):265–71.
107. Eser OK, Ergin A, Tunçkanat F, Hasçelik G. In vitro activity of tigecycline as a therapeutic option against multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. *New Microbiol.* 2008;31(4):535-42.
108. Bassetti M, Righi E, Esposito S, Petrosillo N, Nicolini L. Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Future Microbiol.* 2008;3(6):649-60.
109. Babik J, Bodnráová L, Sopko K. *Acinetobacter*: serious danger for burn patients. *Acta Chir Plast.* 2008;50(1):27-32.
110. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32(2):106-19.
111. Ray A, Perez F, Beltramini AM, Jakubowycz M, Dimick P, Jacobs MR, et al. Use of vaporized hydrogen peroxide decontamination during an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(12):1236-41.
112. Jiang LY, Xue XD, Wei LH, Si XQ, Lui G, Zhou H, Yu YS. Detection of integron, homology and genotype of carbapenemases in multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from burn wound. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2008;24(6):432-6.
113. Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2007. g. Zagreb: AMZH; 2008 [cited 2015 Apr 10]. Available from: http://iskra.bfm.hr/upload/report_on_antibioticresistance2008.pdf

114. Stoeva T, Higgins PG, Bojkova K, Seifert H. Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-23-positive *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian university hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(7):723-7.
115. Kim JW, Heo ST, Jin JS, Choi CH, Lee YC, Jeong YG, et al. Characterization of *Acinetobacter baumannii* carrying blaOXA-23, blaPER-1 and armA in a Korean hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(7):716-8.
116. Livermore D. Tigecycline what is it and where it should be used? *J Microb Chemother.* 2005;56:611-14.
117. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Ho SW, Luh KT. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Causing Nosocomial Infections in a University Hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(8):827-32.
118. Cisneros JM, Rodriguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(11):687-93.
119. Hawkey P, Bergogne-Berezin E. *Acinetobacter* spp. In: Gillespie SH, Hawkey PM, editors. *Principles and practice of clinical bacteriology.* Chichester: John Wiley & Sons; 2005. p. 231-44.
120. Mirović V, Tomanović B, Konstantinović S. Učestalost rezistencije na antibiotike među najčešće izolovanim bakterijama iz hemokultura u period 1997-2002. *Vojnosanit Pregl.* 2004;6(4):391-7.
121. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 [cited 2015 Jun 5];52(5):103–120. Available from: <https://cid.oxfordjournals.org/content/52/5/e103.full.pdf+html>
122. O'Donnell JA, Gelone SP, Abrutyn E. Selecting Drug Regimens for Urinary Tract Infections: Current recommendations. *Infect Med* [Internet]. 2002 [cited 2015 Jun 5];19(1). Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/423482_2

123. Verhaz A, Škrbić R, Rakita-Musić M. Rezistencija na antibakterijske lijekove kod infekcija urinarnog trakta nastalih zbog primjene urinarnih katetera *Vojnosanit Pregl* 2005;62(3):181-7.
124. Stefan Mikić S, Sević S, Doder R, Cvjetković D, Jovanović N, Ružić M. Troškovi lečenja infekcije urinarnog traktakod primene farmakoterapijskih smernica u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(8):647–55.
125. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:69–76.
126. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(2 Suppl):49–52.
127. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*. 2008;54(5):1164–75.
128. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnik LP, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*. 200;26(5):380-8.
129. Sanchez VG, Master RN, Karlowsky JA, Bordon JM. In Vitro Antimicrobial Resistance of Urinary *Escherichia coli* Isolates among U.S. Outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):2181–3.
130. Prakash V, Lewis JS 2nd, Herrera ML, Wickes BL, Jorgensen JH. Oral and parenteral therapeutic options for outpatient urinary infections caused by Enterobacteriaceae producing CTX-M extended-spectrum b-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 Jan 10];53(3):1278–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2650586/>
131. Seo MR, Kim SJ, Kim Y, Kim J, Choi TY, Kang JO. Susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection of fosfomycin, nitrofurantoin, and temocillin in Korea. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2014 Aug [cited 2015 Jun

12];29(8):1178–81.

Available

from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129215/>

132. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(3 Suppl):25-33.
133. De Jong Z, Pontonnier F, Plante P. Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. *Urol Int.* 1991;46(4):344–8.
134. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kohn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology.* 2008;71:17–22.
135. National Institute of Allergy and Infection Diseases. Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) 2012 Mar [cited 2014 Jan 15] Available from: <http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialresistance/examples/vre/Pages/default.aspx>
136. Jacobsen SM, Shirtliff ME. *Proteus mirabilis* biofilms and catheter-associated urinary tract infections, *Virulence.* 2011;2(5),460-46.
137. Cernohorská L, Chvílová E. *Proteus mirabilis* isolated from urine, resistance to antibiotics and biofilm formation]. *Klin Mikrobiol Infeke Lek.* 2011;17(3):81-5.
138. Hallin M, Deplano A, Roisin S, Boyart V, De Ryck R, Nonhoff C, et al. Pseudo-Outbreak of Extremely Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Urinary Tract Infections Due to Contamination of an Automated Urine Analyzer. *J Clin Microbiol [Internet].* 2012 [cited 2015 Oct 12];50(3):580–582. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3295159/>
139. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Corneli Y, Falagas ME, Giske CG. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiol Infect.* 2012;18(3):268–281.

140. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46(1 Suppl):1–7.
141. Zeleke WT. Multiple antimicrobial resistance in gram negative bacilli isolated from clinical specimens, Jimma Hospital, southwest Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2001;39:305–12.
142. Piéboji JG, Koulla-Shiro S, Ngassam P, Adiogo D, Njine T, Ndumbe P. Antimicrobial resistance of Gram-negative bacilli isolates from inpatients and outpatients at Yaounde Central Hospital, Cameroon. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2004 [cited 2015 Dec 12];8:147–54. Available from: file:///C:/Users/admin/Downloads/Pubi_these.pdf
143. El Bouamri MC, Aarsalane L, El Kamouni Y, Zouhair S. Antimicrobial susceptibility of urinary *Klebsiella pneumoniae* and the emergence of carbapenem-resistant strains: A retrospective study from a university hospital in Morocco, North Africa. *African Journal of Urology* [Internet]. 2015 Mar [cited 2015 Dec 10];21(1):36–40. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S111057041500003X>
144. Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(4):557–84.
145. Bouzenoune F, Boudersa F, Bensaad A, Harkat F, Siad N. Urinary tract infection in Ain M'lila (Algeria). Antibiotic resistance of 239 strains isolated between 2006 and 2007. *Médecine et maladies infectieuses.* 2009;39(2):142–3.
146. Lee SJ, Lee DS, Choe HS, Shim BS, Kim CS, Kim ME, Cho YH. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections: results from the Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System. 2011;17(3):440-6.
147. Barguigua A, El Otmani F, Talmi M, Bourjilat F, Haouzane F, Zerouali K, et al. Characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from community in Morocco. *J Med Microbiol* [Internet]. 2011 Sept [cited 2015 Jan 12];60:1344–52. Available from: <http://jmm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.032482-0>
148. Nordmann P, Mammeri H. Résistance plasmidique aux quinolones. *Antibiotiques* 2007;9:246–53.

149. Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 Jan 13];50(12):3877-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3503014/>
150. Elemam A, Rahimian J, Doymaz M. In vitro evaluation of antibiotic synergy for polymyxin B-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2010;48:3558–62.
151. Tóth A, Damjanova I, Puskás E, Jánvári L, Farkas M, Dobák A, et al. Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone in Hungary. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29(7):765–9.
152. Kontopoulou K, Protonotariou E, Vasilakos K, Kriti M, Koteli A, Antoniadou E, et al. Hospital outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 β -lactamase resistant to colistin. *J Hosp Infect* [Internet]. 2010 June [cited 2015 Jan 10];76:70–3. Available from: http://www.ccih.med.br/m/aluno/mod/biblioteca_virtual/revistas_2010/jornal_of_hospital_infection/setembro/70.pdf
153. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med*. 2006;119(6 Suppl):3–10.
154. Charpentier E, Tuomanen E. Mechanisms of antibiotic resistance and tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Microbes Infect*. 2000;2(15):1855–64.
155. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2012. 2013 Dec [cited 2015 June]. Available from: <http://www.cdc.gov/abcs/reportsfindings/survreports/spneu12.pdf>
156. Van Bambeke F, Reinert RR, Appelbaum PC, Tulkens PM, Peetermans WE. Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* infections: current and future therapeutic options. *Drugs*. 2007;67(16):2355-82.
157. Brouwer CM, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010 Jul [cited

2015 Oct 25];23(3):467-92. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901656/>

158. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(1):1–14.
159. Mama M, Abdissa A, Sewunet T. Antimicrobial susceptibility pattern of bacterial isolates from wound infection and their sensitivity to alternative topical agents at Jimma University Specialized Hospital, South-West Ethiopia. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* [Internet]. 2014 [cited 2015 June 12];13:14. Available from: <http://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-0711-13-14>
160. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol.* 1997;35:2819–25.
161. Berlau J, Aucken H, Malnick H, Pitt T. Distribution of *Acinetobacter* Species on skin of healthy humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18(3):179–183.
162. Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, van der Reijden TJ, Bernardts AT, Nemec A, et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. in faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2005 April [cited 2015 Feb 10];11:329–32. Available from: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)62246-1/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)62246-1/pdf)
163. Gerner-Smidt P, Tjernberg I, Ursing J. Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol.* 1991;29:277–82.
164. Smith S, Ganiyu O, John R, Fowora M, Akinsinde K, Odeigah P. Antimicrobial resistance and molecular typing of *pseudomonas aeruginosa* isolated from surgical wounds in Lagos, Nigeria. *Acta Med Iran* [Internet]. 2012 March [cited 2015 June 12];50(6):433–8. Available from: <http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/3925>
165. Adediran SG, Dauplaise DJ, Kasten KR, Tschöp J, Dattilo J, Goetzman HS, et al. Early infection during burn-induced inflammatory response results in increased mortality and

p38-mediated neutrophil dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299(3):918–25.

166. Centers for Disease Control and Prevention. *Pseudomonas aeruginosa* in Healthcare Settings. Atlanta: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID); 2013 April 2 [update 2014 May 7; cited 2015 Oct 10] Available from: <http://www.cdc.gov/hai/organisms/pseudomonas.html>CDC
167. Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* [Internet] 2004 [cited 2015 Dec 28];32:470-85. Available from: 10.1016/j.ajic.2004.10.001
168. Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug- resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: analysis of trends in prevalence and epidemiology. *EID Journal* [Internet]. 2002 Feb [cited 2015 Jun 10];8(2). Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/8/2/01-0121_article#suggestedcitation
169. Sanoro DO, Romão C, Clementino MM. Decreased aztreonam susceptibility among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from hospital effluent treatment system and clinical samples. *International Journal of Environmental Health Research*. 2012;22(6):560-70.
170. Yousefi S, Nahaei MR, Farajnia S, Aghazadeh M, Iversen A, Edquist P, et al. A multiresistant clone of *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 773 spreading in a burn unit in Orumieh, Iran. *APMIS* [Internet]. 2012 Jul 17 [cited 2015 Feb 10];121(2):146–52. Available from: http://www.readcube.com/articles/10.1111%2Fj.1600-0463.2012.02948.x?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase_site_license=LICENSE_DENIED
171. Nicoletti G, Schito G, Fadda G, Boros S, Nicolosi D, Marchese A, et al. Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility pattern in Italy: a nationwide study in the hospital setting. *J Chemother*. 2006;18(6):589–602.
172. Stanković Nedeljković N, Todorović B, Kocić B, Ćirić V, Milojković M, Waisi H. *Pseudomonas aeruginosa* serotypes and resistance to antibiotics from wound swabs. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(11):996–1003.

173. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Karanovic ND, Golubovic ZV. Risk factors related to the failure of venous leg ulcers to heal with compression treatment. *J Vasc Surg*. 2009;49(5):1242–7.
174. Gjødsbøl K, Christensen JJ, Karlsmark T, Jørgensen B, Klein BM, Kroghfelt KA. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *Int Wound J* [Internet]. 2006 Sept [cited 2015 Apr 10];3(3):225–31. Available from: http://www.readcube.com/articles/10.1111%2Fj.1742-481X.2006.00159.x?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase_site_license=LICENSE_DENIED
175. Demling RH, Waterhouse B. The increasing problem of wound bacterial burden and infection in acute and chronic soft-tissue wounds caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Burns Wounds* [Internet]. 2007 Nov 16 [cited 2016 Jan 5];7:86–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2104747/>
176. National Institute of Allergy and Infection Diseases. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 2015 [cited 2015 Oct 5] Available from: <http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialResistance/Examples/mrsa/Pages/history.aspx>
177. Rajkumari N, Mathur P, Misra MC. Soft Tissue and Wound Infections Due to *Enterococcus* spp. Among Hospitalized Trauma Patients in a Developing Country. *J Glob Infect Dis*. 2014;6(4):189–93.
178. Leclercq R, Courvalin P. Enterococcus. In: White DG, Alekshun MN, McDermott PF, editors. *Frontiers in antimicrobial resistance: A tribute to Stuart B. Levy*. Washington DC: ASM Press; 2005. p.377-87.
179. Aronson NE, Sanders JW, Moran KA. In harm's way: infections in deployed American military forces. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):1045–51.
180. Petersen K, Riddle MS, Danko JR, Blazes DL, Hayden R, Tasker SA, Dunne JR. Trauma-related infections in battlefield casualties from Iraq. *Ann Surg* [Internet]. 2007 May [cited 2015 Oct 11];245(5):803–811. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1877069/>

181. Johnson EN, Burns TC, Hayda RA, Hospenthal DR, Murray CK. Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. *Clin Infect Dis*. 2007;45(4):409–15.
182. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(4):589.
183. Pollack M, Charache P, Nieman RE, Jett MP, Reimhardt JA, Hardy PH Jr. Factors influencing colonisation and antibiotic-resistance patterns of Gram-negative bacteria in hospital patients. *Lancet*. 1972;2:668-71.
184. Chang CM, Lee HC, Lee NY, Lee IW, Wu CV, Chen PL, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* complicated skin and soft-tissue infections of extremities: emphasis on cirrhotic patients and gas formation. *Infection* [Internet]. 2008 Aug [cited 2015 May 15];36(4):328-34. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-008-7272-3#page-1>
185. Lin YT, Wang FD, Wu PF, Fung CP. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in diabetic patients: association of glycemic control with the clinical characteristics. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2013 Jan 30 [cited 2015 Nov 10];13:1-7. Available from: http://download.springer.com/static/pdf/218/art%253A10.1186%252F1471-2334-13-56.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1186%2F1471-2334-13-56&token2=exp=1455720074~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F218%2Fart%25253A10.1186%25252F1471-2334-13-56.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1186%252F1471-2334-13-56*~hmac=e36a657ad4a642804e62cddcbb76393afac3a49f39638d1f71e2bb25d379d888
186. Pereira GH, Garcia DO, Mostardeiro M, SVN Fanti K, Levin AS. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: two-year epidemiologic follow-up in a tertiary hospital. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(1):113–5.
187. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An outbreak of infection due to beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing K. *Pneumonia* in a Greek University Hospital: molecular characterization,

- epidemiology and outcomes. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 [cited 2015 Jan 12];50(3):364-73. Available from: <https://cid.oxfordjournals.org/content/50/3/364.long>
188. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 Jun [cited 2015 Jun 13];65(6):1119-25. Available from: <https://jac.oxfordjournals.org/content/65/6/1119.long>
189. Katić M, Katić V, Ivanković D, Culiq J, Budak A. General practitioners patterns of antimicrobial drugs prescription in the therapy of acute pharyngitis. *Scand J Prim Health Care*. 2000;18(1):30-4.
190. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(12):751–62.
191. Wertheim HF, Vos M, Boelens HA, Voss A, Vandenbroucke-Graulus CMJE. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in The Netherlands: the value of search and destroy and restrictive antibiotic use. *J Hosp Infect*. 2004;56:321–5.
192. Mertz D, Frei R, Jaussi B, Tietz A, Stebler C, Fluckiger U, et al. Throat swabs are necessary to reliably detect carriers of *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45:475–7.
193. Mollema FPN, Severin JA, Nouwen JL, Ott A, Verbrugh HA, Vos MC. Successful treatment for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and importance of follow-Up. antimicrobial agents and chemotherapy [Internet]. 2010 June 14 [cited 2015 Oct 22];54(9):4020-25. Available from: <http://aac.asm.org/content/54/9/4020.full>
194. Casewell MW, Hill RLR. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* with mupirocin (“pseudomonic acid”)—a controlled trial. *J. Antimicrob Chemother*. 1986;17:365–72.
195. Gupta V, Datta P, Rani H, Chander J. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus*: A study from North India. *Journal of Postgraduate Medicine* [Internet]. 2009 [cited 2015 Apr 12];55(3):176-79. Available from: <http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2009;volume=55;issue=3;page=176;epage=179;aulast=Gupta>

196. Nwankwo EO, Nasiru MS. Antibiotic sensitivity pattern of *Staphylococcus aureus* from clinical isolates in a tertiary health institution in Kano, Northwestern Nigeria. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2011 Jan 26 [cited 2015 Jun 10];8:4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3201603/>
197. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M, the SENTRY Participants Group. Survey of Infections due to *Staphylococcus* Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin Infect Dis*. 2001;32(2 Suppl):114–32.
198. Champion JJ, McNamara PJ, Evans ME. Evolution of Ciprofloxacin-Resistant *Staphylococcus aureus* in In Vitro Pharmacokinetic Environments. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(12):4733–44.
199. Yilmaz G, Aydin K, Iskender S, Caylan R, Koksali I. Detection and prevalence of inducible clindamycin resistance in staphylococci. *J Med Microbiol* [Internet]. 2007 March [cited 2015 Oct 12];56:342–5. Available from: <http://jmm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.46761-0#tab2>
200. Delialioglu N, Aslan G, Ozturk C, Baki V, Sen S, Emekdas G. Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococci* Isolated from Clinical Samples. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58:104–6.
201. Deotale V, Mendiratta DK, Raut U, Narang P. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2010 [cited 2015 Jun 12];28(2):124–6. Available from: <http://www.ijmm.org/article.asp?issn=0255-0857;year=2010;volume=28;issue=2;spage=124;epage=126;aulast=Deotale>
202. Schroeder BM. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2003;67(4):880-4.
203. Wajima T, Morozumi M, Hanada S, Sunaoshi K, Chiba N, Iwata S, et al. Molecular Characterization of Invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, Japan. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Feb 17];22(2):247-54. Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/2/pdfs/14-1732.pdf>

204. Pichichero ME, Casey JR. Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(6):851–7.
205. Centers for Disease Control and Prevention. Group B *Streptococcus* Surveillance Report 2006. Oregon: Active Bacterial Core Surveillance (ABCs); 2008 March [cited 2015 May 11]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports/gbs06.pdf>.
206. Green NM, Zhang S, Porcella SF, Nagiec MJ, Barbian KD, Beres SB, et al. Genome sequence of a serotype M28 strain of group A streptococcus: potential new insights into puerperal sepsis and bacterial disease specificity. *J Infect Dis*. 2005;192:760–70.
207. Vojtek I, Pirzada ZA, Henriques-Normark B, Mastny M, Janapatla RP, Charpentier E. Lyso-genic Transfer of Group A *Streptococcus* Superantigen Gene Among *Streptococci*. *J Infect Dis*. 2008;197(2):225–34.
208. Sumbly P, Barbian KD, Gardner DJ, Whitney AR, Welty DM, Long RD, et al. Extracellular deoxyribonuclease made by group A *Streptococcus* assists pathogenesis by enhancing evasion of the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(5):1679–84.
209. Linam WM, Gerber MA. Changing epidemiology and prevention of *Salmonella* infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Aug. 26(8):747-8.
210. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: incidence and trends of infection with pathogens transmitted commonly through food--foodborne diseases active surveillance network, 10 U.S. sites, 1996-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(22):749-55.
211. World Health Organisation. *Salmonella* (non Typhoidal). 2013 Aug [cited 2015 Oct 15] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/en/>
212. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* [Internet]. 2003 Apr [cited 2013 Feb 2];29(4):530–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12664219>

213. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Feb 10];41(2):580–637. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361625>
214. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; c2010.
215. Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V. Severe Sepsis and its Impact on Outcome in Elderly and Very Elderly Patients Admitted in Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2012;27(3):179–83.
216. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med*. 2010;38(4):1036-43.
217. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Feb 26]; 10(6):701–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488423/pdf/nihms-413357.pdf>
218. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30(4):580-8.
219. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief* [Internet]. 2011 Jun [cited 2015 Mar 18]; 62:1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142805>
220. Lendak D. Prognostički značaj određivanja koncentracije citokina članova superfamilije tumor-necrosis faktora alfa kod obolelih od sepse. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu; 2015.
221. Becker KL, Snider RH, Nylén ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2007;36:941-52.

222. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23–36.
223. Colagan R, Williams M. Diagnosis et treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am Fam Physician.* 2011;84(7):771-6.
224. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:227-41.
225. Boscia JA, Kaye D. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 1987;1:893-905.
226. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat 13.* 2011;169:1-38.
227. Strom BL, Collins M, West SL, Kreisberg J, Weller S. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria: a case-control study. *Ann Intern Med.* 1987;107(6):816-23.
228. Raz R. Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women. *Korean J Urol.* 2011;52(12):753-6.
229. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med [Internet].* 2012 [cited 2014 nov 10];366:1028-37. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1104429>
230. Sobel JD. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2009:957–985.
231. Sević S, Jovanović J, Vukadinov J, Fabri M, Klašnja B, Milićević Bojić G, et al. Struktura i osetljivost na antimikrobne lekove najčešće izolovanih uzročnika mokraćnih infekcija tokom 2002. godine. *Pharmaca Jugoslavica.* 2003;41(1-2):41-9.
232. Flexner S. Experimental cerebro-spinal meningitis in monkeys. *J Exp Med [Internet].* 1907 [cited 2015 Jun 13];9:142-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2124661/pdf/142.pdf>

233. Swartz MN. Bacterial meningitis: more involved than just the meninges. *N Engl J Med*. 1984;311: 912-4.
234. Kastenbauer S, Winkler F, Fesl G, Schiel X, Ostermann H, Yousry TA, et al. Acute severe spinal cord dysfunction in bacterial meningitis in adults: MRI findings suggest extensive myelitis. *Arch Neurol* [Internet]. 2001 May [cited 2015 Dec 11];58(5):806-10. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=779263>
235. Zysk G, Bruck W, Gerber J, Bruck Y, Prange HW, Nau R. Anti-inflammatory treatment influences neuronal apoptotic cell death in the dentate gyrus in experimental pneumococcal meningitis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 55:722-28.
236. Hoffman O, Weber RJ. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Ther Adv in Neurol Disord* [Internet]. 2009 Nov [cited 2015 Oct];2(6):1-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002609>
237. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003;126(5):1015-25.
238. Thiqpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 May 26 [cited 2014 nov 12];364(21):2016-25. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1005384>
239. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med*. 1997;337(14):970-6.
240. Berg S, Trollfors B, Claesson BA, Alestig K, Gothefors L, Hugosson S, et al. Incidence and prognosis of meningitis due to *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 1996;28(3):247-52.
241. O'Dempsey TJ, McArdle TF, Lloyd-Evans N, Baldeh I, Lawrence BE, Secka O, et al. Pneumococcal disease among children in a rural area of west Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(5):431-7.

242. Abdullahi O, Karani A, Tigoi CC, Mugo D, Kungu S, Wanjiru E, et al. The Prevalence and Risik For Pneumococcal Colonization of the Nasopharyngs among Children in Kilifi District, Kenya. PLoS One [Internet]. 2012 [cited 2015 jan 11];7(2):e30787. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3282706/>
243. Van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1693-702.
244. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267-84.
245. Woolsey RM, McGarry JD. The cause, prevention, and treatment of pressure sores. *Neurol Clin*. 1991;9(3):797-808.
246. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander S, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2015 jan 12];46(7):2359-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2446932/>
247. Carroll JA. Common bacterial pyodermas. Taking aim against the most likely pathogens. *Postgrad Med*. 1996;100:311-22.
248. Ellis Simonsen SM, van Orman ER, Hatch BE, Jones SS, Gren LH, Hegmann KT, et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect*. 2006;134(2):293-9.
249. Lederman ER, Weld LH, Elyazar IR, von Sonnenburg F, Loutan L, Schwartz E, et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis* [internet]. 2008 Nov [cited 2014 nov 11];12:593-602. Available from: [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(08\)00026-X/pdf](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(08)00026-X/pdf)
250. Baddour LM, Bisno AL. Non-group A beta-hemolytic streptococcal cellulitis. Association with venous and lymphatic compromise. *Am J Med*. 1985;79(2):155-9.
251. Versluysen M. How elderly patients with femoral fracture develop pressure sores in hospital. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6531):1311-3.

252. Bernard P, Christmann D, Morel M. Management of erysipelas in French hospitals: a post-consensus conference study. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132(3):213-7.
253. Primary Care Dermatology Society. Cellulitis, erysipelas et necrotising fasciitis. 2015 March 2 [cited 2015 Nov 12]. Available from: <http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/cellulitis-and-erysipelas>
254. Neuner JM, Hemal MB, Phillips RS, Bona K, Aranson MD. Diagnosis and management of adults with pharyngitis. A cost effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(2):113-22.
255. Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21:449-69.
256. Dulović O. Rinitis, tonzilitis, i faringitis. U: Božić M, Dokić Lj, Nikolić S, Pavlović M, Šašić M. *Infektivne bolesti: udžbenik za student medicine*. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu CIBID, 2004:119-22.
257. World Health Organisation. Pneumonia. 2015 Nov [cited 2015 Oct 13]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>
258. Kuti JL, Shore E, Palter M, Nicolau DP. Tackling empirical antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in your ICU: guidance for implementing the guidelines. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(1):102-15.
259. Restrepo MI, Anzueto A. The role of gram-negative bacteria in healthcare-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(1):61-6.
260. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Feb 14 [cited 2015 Apr 12];358(7):716-27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2711392/>
261. American Lung Association. Trends in pneumonia and influenza morbidity and mortality. epidemiology and statistics unit; 2015 Nov [cited 2015 Nov 13]. Available from: <http://www.lung.org/assets/documents/research/pi-trend-report.pdf>

262. Mizgerd JP. Lung infection: a public health priority. PLoS Med [Internet]. 2006 Feb [cited 2016 jan 10];3(2):76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1326257/>
263. Brundage JF, Dennis Shanks D. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. Emerg Infect Dis [Internet]. 2008 Aug [cited 2015 Jun 12];14(8):1193-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600384/>
264. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, Daley J, Fisman DN. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med [Internet]. 2009 Sep 14 [cited 2016 jan 15];169(16):1525-31. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1108541>
265. Wikswo ME, Hall AJ. Outbreaks of acute gastroenteritis transmitted by person-to-person contact--United States, 2009-2010. MMWR Surveill Summ [Internet]. 2012 Dec 14 [cited 2016 jan 15];61(SS09):1-12. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6109a1.ht>
266. Brmbolić B. Infekcije i intoksikacije digestivnog sistema U: Božić M, Dokić Lj, Nikolić S, Pavlović M, Šašić M. Infektivne bolesti. Udžbenik za student medicine. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu CIBID; 2004. p143-63.
267. Centers for Disease Control and Prevention. Investigation Update: Outbreak of Salmonella Typhimurium Infections, 2008-2009. 2009 [cited 2015 Nov 12]. Available from: <http://www.cdc.gov/salmonella/typhimurium/update.html>.
268. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases [Internet] 2012 [cited 2015 Oct 3];12(2):136.-141. Available from: 10.1016/S1473-3099(11)70253-5. PMID 22030330
269. Jankovć T, Dimić E. Crevne zarazne bolesti. U: Dimić E, Jovanović J, Akutne infektivne bolesti 2nded. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2001. p117-75.

270. Lima AA. Tropical diarrhea: new developments in travellers diarrhea. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14(5):547-52.
271. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(13):1668–79.
272. Joughin E, McDougall C, Parfitt C, Yong-Hing K, Kirkaldy-Willis WH. Causes and clinical management of vertebral osteomyelitis in Saskatchewan. *Spine (Phila Pa 1976).* 1991;16:261–4.
273. Grammatico L, Baron S, Rusch E, Surer N, Desenclos JC, Besnier JM. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002–2003. *Epidemiol Infect.* 2008;136(5):653–60.
274. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT, Frimodt-Møller N. Increasing frequency of vertebral osteomyelitis following *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Denmark 1980–1990. *J Infect* 1997; 34: 113–8. 2003. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 653–60.
275. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, Frimodt-Møller N. Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. *Arch Intern Med* [Internet]. 1998 March [cited 2015 Jun 23];158(5):509–17. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=191512>
276. Musher DM, Thorsteinsson SB, Minuth JN, Luchi RJ. Vertebral osteomyelitis. Still a diagnostic pitfall. *Arch Intern Med.* 1976;136(1):105–10.
277. Carragee EJ. Pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 1997 [cited 2015 Feb 26];79(6):874–80. Available from: <http://jbjs.org/content/79/6/874.long>
278. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 [cited 2015 Nov 22];65(3):11-24. Available from: http://jac.oxfordjournals.org/content/65/suppl_3/iii11.short
279. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:1668-79.

280. Legrand E, Flipo RM, Guggenbuhl P, Masson C, Maillefert JF. Management of nontuberculous infectious discitis. Treatments used in 110 patients admitted to 12 teaching hospitals in France. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2001 [cited 2015 Dec 29];68(6):504-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11808988>

LISTA SKRAĆENICA

AMR - Antimikrobna rezistencija

KCV - Klinički centar Vojvodine

BNF - British National Formulary

EARS-Net - European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

SZO - Svetska zdravstvena organizacija

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

SAD - Sjedinjene Američke Države

DNK – dezoksiribonukleinska kiselina

S. pneumoniae - Streptococcus pneumoniae

S. viridans - Streptococcus viridans

H. influenzae - Haemophilus influenzae

N. meningitidis - Neisseria meningitidis

N. gonorrhoeae - Neisseria gonorrhoeae

A. baumannii - Acinetobacter baumannii

PBPs - Penicilin vezujući proteini

P. aeruginosa - Pseudomonas aeruginosa

DHPS - dihidropteroat sintetaze

DHFR - dihidropteroate reduktaze

erm - erythromycin resistance methylase

EU - Evropska unija

ReAct - međunarodna internacionalna mreža

MRSA – meticilin rezistentni *S. aureus*

VRE - vankomicin rezistentni *Enterococcus* spp

E. coli - *Escherichia coli*

K. pneumoniae - *Klebsiella pneumoniae*

S. Enteritidis - *Salmonella Enteritidis*

M. tuberculosis - *Mycobacterium tuberculosis*

CRE - karbapenem rezistentne *Enterobacteriaceae*

C. difficile - *Clostridium difficile*

S. typhi - *Salmonella typhi*

S – senzitivan

R – rezistentan

FDA - *Food and Drug Administration*

NIH - *National Institute for Health*

EASRSS - *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*

TESSy - *The European Surveillance System*

E. faecalis - *Enterococcus faecalis*

E. faecium - *Enterococcus faecium*

K. oxytoca - *Klebsiella oxytoca*

S. marcescens - *Serratia marcescens*

M. morgani - *Morganella morgani*

P. vulgaris - *Proteus vulgaris*

S. maltophilia - *Stenotrophomonas maltophilia*

B. catarrhalis - Branhamella catarrhalis

LRS – linezolid rezistentni stafilocok

ESBL - Beta-laktamaze *proširenog* spektra dejstva

STRAMA - *The Swedish Strategic Programme against Antibiotic Resistance*

IZJZV - Institut za javno zdravlje Vojvodine

NRL - Nacionalna referentna laboratorija

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

EUCAST - The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Le – leukociti

CRP - C-reaktivni protein

fib - fibrinogen

SE - sedimentacija eritrocita prvog sata

PCT - koncentracija prokalcitonina

MRI – Magnetic resonance imaging

Δ - delta

C. jejuni/coli - Campylobacter jejuni/coli

P. mirabilis - Proteus mirabilis

NNIS - Nacional Nisocomial Infections Surveillance System

EPIC II - The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care Study phase II

IDSA - Infectious Diseases Society of America

ECMID - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

MDR – multirezistentni sojevi

XDR - ekstremno rezistentni sojevi

PDR – panrezistentni sojevi

MLSB – makrolid - linkozamid-streptogramin B

ACCP/SCCM - American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine

SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS - Society of Critical Care Medicine / The European Society of Intensive Care Medicine / The American College of Chest Physicians / The American Thoracic Society / The Surgical Infection Society

SOAP - Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators

ITU - infekcija urinarnog trakta

NHSN - National Healthcare Safety Network

NPUAP - National Pressure Ulcer Advisory Panel

VAP - Ventilator-associated pneumonia

BPEN benzil penicilin

CEFAZOL cefazolin

CLINDA klindamicin

AZITHRO – azitromicin

CLARITHRO – klaritromicin

CIP – ciprofloksacin

LEVO – levofloksacin

TMP-SMX – trimetoprim/sulfametoksazol

CEPHOTAX – cefotaksim

PEN G – Penicilin G

ERYTHRO – eritromicin

AM-CL – amoksisilin/klavulanska kiselina

DAPTO – daptomicin

LINEZO – linezolid

MOXI – moksifloksacin

AMP – ampicilin

CEPH (P.O) – cefalosporini (per os)

OFLOX – ofloksacin

CEPHALEX – cefaleksin

FQ – fluorohinoloni

GENTA – gentamicin

CEPHTRIAK - ceftriakson

PIP-TZ – piperacilin/tazobaktam

TC-CL - tikarcilin-klavulanska kiselina

AMP SB – ampicilin/sulbaktam

ERTA - ertapenem

DORI - doripenem

IMI – imipenem

MER - meropenem

CEPHTAZ - ceftazidim

CFP - cefepim

METRO - metronidazol

AMK – amikacin

GATI – gatifloksacin

DOXY – doksicilin

TOBRA – tobramicin

AZTREO – aztreonam

JIN – jedinica intenzivne nege