

Учесталост и антимикуробна осетљивост уринарних изолата *Escherichia coli* који производе бета-лактамазе проширеног спектра дејства у ванболничкој популацији

Татјана Марковић¹, Љиљана Јеинић¹, Александра Шмитран², Мирослав Петковић²

¹Јавна здравствена установа Институт за јавно здравство, Бања Лука, Република Српска;

²Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, Република Српска

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Производња бета-лактамаза је најзначајнији механизам резистенције Грам-негативних бактерија на бета-лактамске антибиотике. На подручју бањалучке регије нису рађена опсежнија истраживања која би дала потпуну слику о учесталости и резистенцији изолата *Escherichia coli* (*E. coli*) који производе бета-лактамазе проширеног спектра дејства (*ESBL*).

Циљ рада Циљ рада је био да се утврде присуство изолата *E. coli* који производе *ESBL* као узрочника уринарних инфекција у ванболничкој популацији, њихова расподела према полу и старости болесника и њихова осетљивост на антимикуробне лекове.

Методе рада Из узорак мокраће ванболничких испитаника засејаних на хромогене плоче *CPS-ID 3* испитивани су изолати *E. coli* изоловане у чистој култури и у знатном броју ($\geq 10^5$ бактерија по милилитру урина). Осетљивост на антимикуробне лекове рађена је на апарату *VITEK TWO Compact* помоћу картице *AST-GN27* за испитивање осетљивости Грам-негативних бактерија и откривање изолата који производе *ESBL*.

Резултати Од укупно 2.195 изолата, 177 (8,1%) је производило *ESBL*, при чему су код жена изолована 92 изолата (5% од укупног броја изолата *E. coli* код жена), а код мушкараца 85 изолата (23% од укупног броја изолата *E. coli* код мушкараца). Висок проценат ових изолата нађен је код деце узраста до годину дана (36,7%) и код особа старијих од 60 година (28,8%). Сви изолати који производе *ESBL* били су осетљиви на имипенем и резистентни на ампицилин, пиперацилин, цефазолин, цефотаксим, цефтазидим и цефепим. Уочена је значајна резистенција на амикацин (79,1%), гентамицин (76,8%), амоксицилин са клавуланском киселином (54,80%) и триметоприм-сулфаметоксазол (45,76%). Резистенција на нитрофурантоин била је 13,5%.

Закључак У раду је доказано постојање уринарних изолата *E. coli* који производе *ESBL* у ванболничкој популацији, а утврђена је и њихова изражена осетљивост на имипенем и нитрофурантоин.

Кључне речи: уропатогена *Escherichia coli*; бета-лактамазе проширеног спектра дејства (*ESBL*); резистенција на антибиотике

УВОД

Производња бета-лактамаза је најзначајнији механизам резистенције Грам-негативних бактерија на бета-лактамске антибиотике. Последњих двадесетак година повећана је учесталост изолације Грам-негативних бактерија које производе бета-лактамазе проширеног спектра дејства (енгл. *extended spectrum beta-lactamases* – *ESBL*). Током деведесетих година двадесетог века описивани су углавном чланови *TEM* и *SHV* фамилија бета-лактамаза код бактерије *Klebsiella pneumoniae* у болничким условима. Данас се *ESBL*, са све већом учесталашћу *CTX-M* ензима, све више бележе код *Escherichia coli* (*E. coli*) као најчешћи узрочник инфекција уринарног тракта (ИУТ) у ванболничкој популацији [1].

Познати су фактори ризика повезани с повећаном учесталашћу ових *ESBL* фенонова. Код ванболничке популације као

предиспонирајући фактори наводе се претходно болничко лечење, старије животно доба код мушкараца, понављане ИУТ, *diabetes mellitus*, а нарочито дуготрајна примена и нерационално коришћење флуорохинолона и цефалоспорина треће генерације – цефтазидима, који је снажан индуктор *ESBL* [2]. Изолати који производе *ESBL* су често истовремено резистентни и на друге групе антибиотика, као што су флуорохинолони, аминогликозиди и сулфонамиди [3], што ограничава избор антимикуробног лека у сузбијању ИУТ узрокованих оваквим вишеструко резистентним изолатима који производе *ESBL*, а уједно намеће потребу за праћењем њихове учесталости и евентуалног ширења у ванболничкој популацији.

На подручју бањалучке регије, као и већег дела Републике Српске, нису рађена опсежнија истраживања која би дала потпуну слику о учесталости и резистенцији изолата *E. coli* који производе *ESBL*.

Correspondence to:

Tatjana MARKOVIĆ
Knežopoljska 1/4
78000 Banja Luka
Republika Srpska
marktatjana@gmail.com

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврде присуство изолата *E. coli* који производе ESBL као узрочника ИУТ у ванболничкој популацији, њихова расподела према полу и старости болесника и њихова осетљивост на антимикуробне лекове.

МЕТОДЕ РАДА

Испитивањем су обухваћени узорци мокраће ванболничких пацијената са симптоматском ИУТ, прикупљени техником средњег млаза, који су анализирани у Микробиолошкој лабораторији Института за заштиту здравља Републике Српске у Бањој Луци од 1. јануара 2007. године до 31. децембра 2009. године. Сви узорци су засејани на хромогене подлоге CPS-ID 3 (*bioMérieux*, *Marcy-l'Étoile*, Француска) калибрисаном езом од 10 µl и инкубирани у термостату на температури од 37°C током 18–24 сата. Употреба хромогених подлога CPS-ID 3 према упутству произвођача омогућава директну идентификацију *E. coli* на основу типичног изгледа колоније (оранџаста боја). У даље истраживање су узети у обзир изолати идентификовани као *E. coli*, изоловани у чистој култури и знатном броју ($\geq 10^5$ бактерија по милилитру урина) [4]. За даље истраживање нису узимани понављани узорци испитаника, нити узорци мокраће са две врсте бактерија од којих је једна била *E. coli*. Подаци о испитаницима (пол и старост) добијени су из упута за микробиолошку лабораторију.

Осетљивост на антимикуробне лекове рађена је на апарату VITEK TWO Compact (*bioMérieux*, *Marcy-l'Étoile*, Француска) помоћу картице AST-GN27 за испитивање осетљивости Грам-негативних бактерија и откривање изолата који производе ESBL. У саставу ове картице налазе се следећи антибиотици: амикацин, амоксицилин са клавуланском киселином, ампицилин, цефазолин, цефепим, цефотаксим, цефокситин, цефтазидим, ципрофлоксацин, гентамицин, имипенем, нитрофурантоин, норфлоксацин, пиперацилин, пиперацилин/тазобактам, тетрациклин и триметоприм-сулфаметоксазол.

За упоређивање учесталости обележја у оквиру групе коришћен је χ^2 -тест сагласности, а за упоређивање између група χ^2 -тест контингенције.

РЕЗУЛТАТИ

Током трогодишњег периода из урина је изоловано укупно 2.195 изолата *E. coli* – 369 од мушкараца и 1.826 од жена. Од укупног броја изолата, 177 (8,06%) је производило ESBL, при чему су код жена изолована 92 изолата (5% од укупног броја изолата *E. coli* код жена), а код мушкараца 85 изолата (23% од укупног броја изолата *E. coli* код мушкараца). Уочено је да су се ови

Табела 1. Расподела изолата *E. coli* који производе ESBL према полу и старосним групама испитаника

Table 1. Distribution of ESBL-producing *E. coli* isolates according to gender and age groups

Старост (године) Age (years)	Број изолата (%) Number of isolates (%)		
	Мушки пол Male gender	Женски пол Female gender	Укупно Total
<1	45 (69.2)	20 (30.8)	65 (100.0)
1–5	10 (38.5)	16 (61.5)	26 (100.0)
6–15	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (100.0)
16–40	1 (11.1)	8 (88.9)	9 (100.0)
41–60	7 (35.0)	13 (65.0)	20 (100.0)
61–90	21 (41.2)	30 (58.8)	51 (100.0)
Укупно Total	85 (48.0)	92 (52.0)	177 (100.0)

изолати статистички значајно чешће јављали код мушкараца него код жена ($\chi^2=103,098$; $p<0,001$). Расподела изолата *E. coli* који производе ESBL према полу и старосним групама испитаника приказана је у табели 1.

Код испитаника млађих од годину дана изолати који производе ESBL чешће су се јављали код дечака (69,2%), него код девојчица (30,8%), након чега се њихова учесталост код мушког пола нагло смањивала до 40. године. Код испитаника оба пола узраста 6–40 година, око 85% свих ових изолата забележено је код жена. Након 40. године поново се повећао број ових изолата код мушкараца, до око 40% у односу на потпуно припадност. Ове разлике су биле статистички високо значајне ($\chi^2=22,257$; $p<0,001$). Од свих изолата који производе ESBL, чак 36,7% изоловано је код деце узраста до годину дана. Висок проценат ових изолата (28,8%) опажен је и код испитаника старијих од 60 година.

Осетљивост изолата *E. coli* који производе ESBL на испитиване антимикуробне лекове приказана је у табели 2. Током трогодишњег периода сви испитивани изолати били су потпуно осетљиви на имипенем (100%), те потпуно резистентни на ампицилин, пиперацилин, цефазолин, цефотаксим, цефтазидим и цефепим (0% осетљивих). Уочена је значајна резистенција на гентамицин (76,8%), амикацин (79,1%), амоксицилин са клавуланском киселином (54,80%) и триметоприм-сулфаметоксазол (45,76%). Резистенција на нитрофурантоин била је 13,5%.

ДИСКУСИЈА

У овом раду доказано је постојање уринарних изолата *E. coli* који производе ESBL у ванболничкој популацији, као и висок проценат резистенције ових изолата према већини примењених антибиотика. Утврђено је да се ови изолати јављају као узрочници 8,06% ИУТ ванболнички лечених болесника. Нешто нижи проценат него у нашем истраживању забележен је у Лондону (5,7%) [5], Мадриду (4,15%) [6] и Саудијској Арабији (4,4%) [7]. Висок проценат ових изолата утврђен је у Индији (42,2%) [8], а нешто нижи у Турској (20,2%) [9]. У Хрватској, у Приморско-горанској регији, учеста-

Табела 2. Осетљивост изолата *E. coli* који производе *ESBL* на антимикробне лекове**Table 2.** Susceptibility of *ESBL* producing *E. coli* isolates to antimicrobials

Антимикробни лекови Antimicrobials	Осетљивост (%) Susceptibility (%)	Резистентност (%) Resistance (%)
Имипенем Imipenem	100.00	0.00
Нитрофурантоин Nitrofurantoin	86.44	13.56
Пиперацилин/ тазобактам Piperacillin/tazobactam	76.84	23.16
Цефокситин Cefoxitin	72.32	27.68
Норфлоксацин Norfloxacin	62.71	37.29
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	61.02	38.98
Триметоприм- сулфаметоксазол Trimethoprim/ sulfamethoxazole	54.24	45.76
Амоксицилин са клавуланском киселином Amoxicillin/clavulanic acid	45.20	54.80
Гентамицин Gentamicin	23.16	76.84
Амикацин Amikacin	20.90	79.10
Пиперацилин Piperacillin	0.00	100.00
Цефтазидим Ceftazidime	0.00	100.00
Цефотаксим Cefotaxime	0.00	100.00
Цефепим Cefepime	0.00	100.00
Цефазолин Cefazolin	0.00	100.00
Ампицилин Ampicillin	0.00	100.00

лост оваквих изолата је 0,6% [10], а на подручју Загреба 1,5% [11]. У Босни и Херцеговини је слична учесталост (0,7%) забележена у Зеници [12]. Овакве разлике би се могле објаснити различитом учесталошћу раније поменутих фактора који доводе до појаве изолата који производе *ESBL*.

У нашем истраживању је запажено да су се изолати *ESBL* значајно чешће јављали код испитаника мушког пола него код женског. У доступној литератури се наводи да, упркос чињеници да се ИУТ чешће јављају код особа женског пола, код мушког пола су утврђене више стопе резистенције [13, 14]. Наше резултате су потврдили аутори из Зенице [12], у чијем раду је учесталост изолата који производе *ESBL* код мушкараца била четири пута већа него код жена. За разлику од њих, у истраживању аутора из Загреба ови изолати су чешће забележени код жена [11]. Они код жена нису приметили разлику у појављивању *E. coli* позитивне на *ESBL* с обзиром на старост.

Изузетно је значајан податак да се чак 36,72% изолата који производе *ESBL* јавља код деце узраста до

годину дана. Исте податке наводе и аутори из Загреба [11]. Рад аутора из Сплита [15] говори у прилог много већој учесталости ових изолата код деце, посебно у јединици интензивног лечења новорођенчади, па се заправо о овом великом уделу изолата позитивних на *ESBL* изолованих код одојчади у нашем истраживању може размишљати као о продуженом клицоноштву стеченом на неонаталним одељењима у болници. Све је више радова који говоре о епидемијама на овим одељењима која су узрокована ентеробактеријама које производе *ESBL*, до којих доводи ширење једног клона или више њих, или пак плазмидни пренос гена *bla* између исте бактеријске врсте или различитих врста [16, 17, 18]. Исто тако, било би веома значајно код ове деце и осталих чланова домаћинства испитати узорке столице на присуство *ESBL*-позитивних изолата, јер је фекална колонизација бактеријама које производе *ESBL*, према наводима неких аутора, фактор ризика за настанак ИУТ изазване овим патогенима и потенцијални резервоар *ESBL* ензима за ширење у ванболничкој популацији [1, 19]. Молекуларна карактеризација ових ензима омогућила би откривање извора ИУТ и понудила одговор на овако висок проценат изолата који производе *ESBL* код одојчади.

У периоду од 6. до 40. године највећи број бактерија које производе *ESBL* јавља се код жена, што је у складу с општом расподелом ИУТ у односу на полну припадност за исту старосну групу. Нашим истраживањем смо потврдили значај старосне доби преко 60 година као предиспонирајућег фактора за оболевање од ИУТ узроковане бактеријама које производе *ESBL*. Велики проценат (28,8%) ових бактерија јавља се код особа старијих од 60 година, што се у доступној литератури објашњава претходним болничким лечењем и компликујућим факторима код мушкараца тог животног доба (хиперплазија простате) [11, 12, 20, 21].

Резистенција на антимикробне лекове који се најчешће преписују за лечење ванболничких ИУТ проблем је терапије ИУТ изазваних бактеријама које производе *ESBL*. Према дефиницији, изолати позитивни на *ESBL* производе *ESBL* које хидролизују трећу и четврту генерацију цефалоспорина (цефтазидим, цефотаксим, цефепим) и монобактаме (азтреонам), али не делују на цефамицине (цефокситин, цефотетан), карбапенеме (меропенем, имипенем) и комбинацију бета-лактамског антибиотика и инхибитора бета-лактамаза [22]. Сходно томе, у нашем истраживању су сви изолати били осетљиви на имипенем, а резистентни на ампицилин, пиперацилин, цефазолин, цефотаксим, цефтазидим и цефепим. Резистенција на пиперацилин/тазобактам била је 23,2%, а на цефокситин 27,7%. Пиперацилин/тазобактам се углавном не преписује за лечење ванболничких ИУТ, а кад је реч о цефокситину, изолати који производе *ESBL* би, према дефиницији, требало да буду осетљиви на цефокситин. Могуће је да су изолати које смо ми испитивали, поред *ESBL*, поседовали и *AmpC* бета-лактамазе које су маскирале *ESBL* фенотип и довеле до одређеног процента резистенције на цефокситин.

На амоксицилин са клавуланском киселином било је резистентно чак 54,8% изолата у нашем истраживању. Неки аутори описују повећање резистенције на комбинацију бета-лактамог антибиотика и инхибитора бета-лактамаза и објашњавају га могућношћу стварања индуцибилне *AmpC* бета-лактамазе [23]. Неке студије су забележиле смањено клиничко дејство код ИУТ изазваних изолата који производе *ESBL* ако се такве ИУТ лече бета-лактамама упркос њиховој осетљивости *in vitro*, док друге студије описују терапијски успех применом комбинације бета-лактамог антибиотика и инхибитора бета-лактамаза [24, 25, 26]. Ово се објашњава појавом тзв. инокулум-ефекта, који се јавља када се најмања инхибиторна концентрација антибиотика повећава (тј. антибиотик губи активност) с повећањем инокулума (броја) испитаних бактерија [27]. Овај ефекат је описан за цефалоспорине, комбинацију бета-лактамог антибиотика и инхибитора бета-лактамаза и у мањој мери за хинолоне [28].

Такође, употреба цефалоспорина код изолата који производе *ESBL* који су на њих осетљиви *in vitro* удружена је с лошијом прогнозом и слабијим преживљавањем болесника [29, 30]. Због тога већина лабораторија које врше испитивања на ове изолате најчешће такве изолате пријављују као резистентне на пеницилине, цефалоспорине и монобактаме, независно од стварне осетљивости изолата на наведене групе антибиотика.

Као лекови избора код ванболничких ИУТ препоручују се нитрофурантоин и фосфомицин. У Републици Српској фосфомицин није регистрован, а нитрофурантоин би се можда могао препоручити као лек избора премда је 13,6% изолата резистентно и на њега.

С обзиром на то да су *ESBL* кодиране генима на плазмидима који често носе и гене резистенције на аминогликозиде, флуорохинолоне и сулфонамиде, изолати који производе *ESBL* често су вишеструко резистентни [3]. У нашем истраживању утврђен је умерен степен резистенције на флуорохинолоне (37,29% на норфлок-

сацин и 38,98% на ципрофлоксацин) и триметоприм-сулфаметоксазол (45,76%), у односу на резултате других истраживача. Резистенција на ципрофлоксацин и триметоприм-сулфаметоксазол у Аустрији је 78% и 73% [31], у Швајцарској 84,8% и 75,9% [32], а у Турској 84% и 69% [33]. Значајно нижи проценат резистенције у поређењу с нашим резултатима забележен је код загребачких испитаника: свега 6,2% на флуорохинолоне и 7,1% на триметоприм-сулфаметоксазол [11]. Аминогликозиди су се показали скоро неуспешним у лечењу ИУТ изазваних изолата који производе *ESBL*, јер је чак 76,45% изолата било резистентно на гентамицин, а 79,10% на амикацин. Слична резистенција на гентамицин (79,2%) и амикацин (77,1%) утврђена је у Хрватској [11]. У Турској је 57% изолата резистентно на гентамицин [33], а у Аустрији 22% [31].

Добијени резултати указују на потребу сталног праћења учесталости изолације појединих патогена и кретања резистенције, како би се одабиром делотворног антибиотског лечења што брже искоренили узрочници, те смањила учесталост поновљених ИУТ и мултирезистентних изолата. Било би веома занимљиво урадити молекуларну карактеризацију ванболничких изолата који производе *ESBL* који циркулишу на нашем подручју, што би могао бити циљ неког наредног истраживања.

ЗАКЉУЧАК

Доказано је присуство изолата *E. coli* који производе *ESBL* у ванболничкој популацији (8,06%). Највећи удео ових изолата (36,72%) утврђен је код деце узраста до годину дана, а међу њима значајно чешће код дечака (69,2%). Ови изолати су показали највећу осетљивост на имипенем и нитрофурантоин, а најмању на гентамицин и амикацин. Стога су имипенем и нитрофурантоин препоручени у лечењу ИУТ изазваних овим изолатима.

ЛИТЕРАТУРА

- Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill.* 2008; 13(47): pii=19044.
- Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 2001; 135:41-50.
- Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(1):144-53.
- Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. *Arch Intern Med.* 1957; 100:709-14.
- Bean DC, Krahe D, Wareham DW. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005-2006. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2008; 7:13.
- Tamayo J, Orden B, Cacho J, Cuadros J, Gomez-Garcés JL, Alos JI. Activity of ertapenem and other antimicrobials against ESBL-producing enterobacteria isolated from urine in patients from Madrid. *Rev Esp Quimioter.* 2007; 20(3):334-8.
- Khanfar HS, Bindayna KM, Senok AC, Botta GA. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: trends in hospital and community settings. *J Infect Dev Ctries.* 2009; 3(4):295-9.
- Eshwarappa M, Dosegowda R, Aprameya IV, Khan MW, Kumar PS, Kempegowda P. Clinico-microbiological profile of urinary tract infection in South India. *Indian J Nephrol.* 2011; 21(1):30-6.
- Yilmaz N, Agus N, Yurtsever SG, Pullukcu H, Gulay Z, Coskun A, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* in outpatients urinary isolates in Izmir, Turkey. *Med Sci Monit.* 2009; 15(11):61-5.
- Tićac B, Volarević N, Kesovija P, Farkaš M, Peruć D, Udović-Gobić S, et al. Infekcije mokraćnog sustava, uzrokovane enterobakterijama koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL), kod populacije na području Primorsko-goranske županije u Republici Hrvatskoj. *Med Glas.* 2010; 7(1):79-83.
- Marijan T, Plečko V, Vraneš J, Mlinarić Džepina A, Bedenić B. Karakterizacija ESBL-produkujućih sojeva bakterija *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* izoliranih iz mokraće izvanbolničkih pacijenata zagrebačke regije. *Med Glas.* 2010; 7(1):46-53.
- Uzunovic-Kamberovic S, Saric D, Sestic S. Community acquired urinary tract infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina. *Med Glas.* 2006; 3(2):46-52.
- Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired infections in JNMC Hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007; 6:4.

14. Falagas ME, Polemis M, Alexiou VG. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* urinary isolates from primary care patients in Greece. *Med Sci Monit*. 2008; 14:75-9.
15. Tončić M, Goić Barišić I, Punda-Polić V. Prevalence and antimicrobial resistance of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a university hospital in Split, Croatia. *Int Microbiol*. 2005; 8:119-24.
16. Krawczyk B, Samet A, Czarniak E, Kur J. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: control of an outbreak using a new ADSRRS technique. *Pol J Microbiol*. 2005; 54:105-10.
17. Bagattini M, Crivaro V, Di Popolo A, Gentile F, Scarcella A. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57:979-82.
18. Venezia RA, Scarano FJ, Preston KE, Steele LM, Root TP, Limberger R, et al. Molecular epidemiology of an SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in *Enterobacteriaceae* isolated from infants in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 1995; 21:915-23.
19. Kader AA, Kumat A, Kamath KA. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in patients and asymptomatic healthy individuals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28:1114-6.
20. Pitout JD, 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(12):1736-41.
21. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23(3):163-7.
22. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(4):657-86.
23. DeBusscher J, Zhang L, Buxton M, Foxman B, Barbosa-Cesnik C. Persistent Extended-Spectrum beta-Lactamase Urinary Tract Infection. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(11):1862-4.
24. Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resist Updat*. 2006; 9(3):142-56.
25. Mugnaioli C, Luzzaro F, De Luca F, Brigante G, Perilli M, Amicosante G, et al. CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases in Italy: molecular epidemiology of an emerging countrywide problem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(8):2700-6.
26. Lagace-Wiens PR, Nichol KA, Nicolle LE, DeCorby M, McCracken M, Mulvey MR, et al. Treatment of lower urinary tract infection caused by multidrug-resistant extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* with amoxicillin/clavulanate: case report and characterization of the isolate. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57(6):1262-3.
27. Rice L. Evolution and clinical importance of extended-spectrum β -lactamases. *Chest*. 2001; 119(2):391-6.
28. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam and the inoculum effect in tests with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45(12):3548-54.
29. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(1):31-7.
30. Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, Queenan AM, Lee N, Pegues DA, et al. Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infection caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to ceftazidime. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(2):135-46.
31. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(9):4006-8.
32. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection*. 2011; 39(4):333-40.
33. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, Timurkaynak F, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(2):147-51.

Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Urinary Isolates of *Escherichia Coli* in Outpatients

Tatjana Marković¹, Ljiljana Jeinić¹, Aleksandra Šmitran², Miroslav Petković²

¹Public Health Institute, Banja Luka, Republic of Srpska;

²Faculty of Medicine, University of Banja Luka, Banja Luka, Republic of Srpska

SUMMARY

Introduction In Gram-negative bacteria, the production of beta-lactamases is the most important mechanism of resistance to beta-lactam antibiotics. In the Banja Luka region, there were no extensive researches on the prevalence and antimicrobial resistance of the extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* (*E. coli*) isolates.

Objective The aim of the present study was to determine the presence of ESBL producing *E. coli* isolates as the cause of the urinary tract infections in outpatients, the distribution of these ESBL isolates according to age and gender of patients and their susceptibility to antimicrobials.

Methods Urine specimens obtained from outpatients were cultured on chromogenic CPS-ID3 media. All plates showing significant (>10⁵ cfu/ml) growth of *E. coli* in pure culture were further processed. Antimicrobial susceptibility testing was performed on VITEK TWO Compact using AST-GN27 cards for testing Gram negative bacteria and detection of ESBL producers.

Results Out of 2,195 isolates, 177 (8.1%) were ESBL producers. Ninety-two isolates were obtained from female patients (5% of *E. coli* isolated from women) and 85 isolates from male patients (23% of *E. coli* isolated from men). High percentage of ESBL isolates was detected in the infant age group under one year (36.7%) and in the age group over 60 years (28.8%). All ESBL isolates were susceptible to imipenem and resistant to ampicillin, piperacillin, cefazolin, cefotaxime, ceftazidime and cefepime. There was a significant resistance to amikacin (79.1%), gentamicin (76.8%), amoxicillin/clavulanate (54.8%) and trimethoprim/sulphamethoxazole (45.8%). Resistance to nitrofurantoin was 13.6%.

Conclusion This study has demonstrated the presence of ESBL producing *E. coli* urinary isolates in outpatients, and their extensive susceptibility to imipenem and nitrofurantoin.

Keywords: uropathogenic *Escherichia coli*; extended-spectrum beta-lactamase (ESBL); antimicrobial resistance