

## KORELACIJA IZMEĐU BAKTERIOLOŠKIH, LABORATORIJSKIH I KLINIČKIH PARAMETARA NOZOKOMIJALNIH INFEKCIJA URINARNOG TRAKTA

Milan Potić

Nozokomijalnim infekcijama urinarnog trakta (NIUT) smatraju se infekcije koje nastaju najmanje 48 sati po prijemu na bolničko lečenje. Mikroorganizmi koji se javljaju kao uzročnici raznovrsni su i pokazuju visok stepen rezistencije na antibiotike. Kliničke karakteristike NIUT mogu varirati od neznatnih povećanja vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP) pa do razvoja urosepse sa letalnim ishodom. Cilj rada bio je proceniti pojavu i korelaciju između bakterioloških, laboratorijskih i kliničkih indikatora NIUT.

U periodu od 4 meseca analizirano je sedamdeset pet bolesnika Urološke klinike u Nišu. Tri uzorka urina uzimana su sa ciljem da se utvrdi NIUT i da se odredi index multipne antibiotske rezistencije (MAR). Uzorci su uzimani na prijemu, petog hospitalnog dana i petog postoperativnog dana. Uzorci krvi su uzimani u isto vreme da bi se odredili laboratorijski parametri infekcije. Klinički parametri su evidentirani. Bakteriološke, laboratorijske i kliničke karakteristike analizirane su primenom Pearson korelacionog testa.

Najčešće izolovani uzročnik NIUT je *E. Coli* (28%). U 48 uzoraka urina (62%) broj bakterija je bio ispod 105 po ml urina. MAR indeks je u 61 izolatu (74,4%) pokazao vrednost iznad 0,5. Povišenu telesnu temperaturu razvilo je 42 bolesnika (56%). Drhtavicu je imalo 22 (29,3%). Sepsu je dobilo 9 bolesnika (12%). CRP je bio povišen kod 66 bolesnika (88%), dok su vrednosti leukocita preko 10x10<sup>9</sup>/L zabeležene kod 21 bolesnika (28%).

Najčešći uzročnici NIUT su *E.Coli*, *Klebsiella* i *Pseudomonas*. Kod NIUT postoji visok procenat multipne antibiotske rezistencije. CRP je najsenzitivniji rutinski parametar kod NIUT. Porastom broja klica kod bolesnika sa NIUT rastu vrednosti CRP. Serumaska leukocitoza je nedovoljno senzitivna parametar za otkrivanje i praćenje NIUT.

NIUT su u više od polovine slučajeva praćene povišenom telesnom temperaturom, dok se drhtavica ne javlja tako često. Učestalost sepse kod NIUT je 12%. *Acta Medica Medianae* 2007;46(2):5-8.

**Ključne reči:** korelacija, nozokomijalna infekcija, laboratorijski parametri, klinički parametri

Urološka klinika Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Milan Potić  
Urološka klinika Kliničkog centra  
Bulevar dr Zorana Đinđića  
18000 Niš, Srbija  
Tel.: 018/233-366

### Uvod

Nozokomijalnim infekcijama urinarnog trakta (NIUT) smatraju se infekcije koje nastaju najmanje 48 sati po prijemu na bolničko lečenje. Od ukupnog broja nozokomijalnih infekcija, čak 40-50% čine nozokomijalne infekcije u urologiji (1). Smatra se da 66-68% ovih infekcija nastaje kao rezultat instrumentacije (1). Od ovog broja, čak 65-76% otpada na infekcije koje su udružene sa urinarnim kateterom (2). Najčešći način nastanka infekcije je ascendentni put kroz uretru pri postavljanju katetera, preko mukuznog sloja koji se stvara između katetera i uretre i preko lumena samog katetera (3). Neadekvatna bol-

nička higijena, nekritična primena antibiotika, bolesnici visokog rizika, invazivna dijagnostika, kao i metode drenaže urina predstavljaju predisponirajuće faktore za nastanak NIUT (4). Mikroorganizmi koji se javljaju kao uzročnici su raznovrsni i pokazuju visok stepen rezistencije na antibiotike. Kliničke karakteristike NIUT podrazumevaju dijapazon od asimptomatske bakteriurije, simptomatske bakteriurije, cistitisa, pijelonefritisa, sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) pa do urosepse sa letalnim ishodom (5).

### Materijal i metode

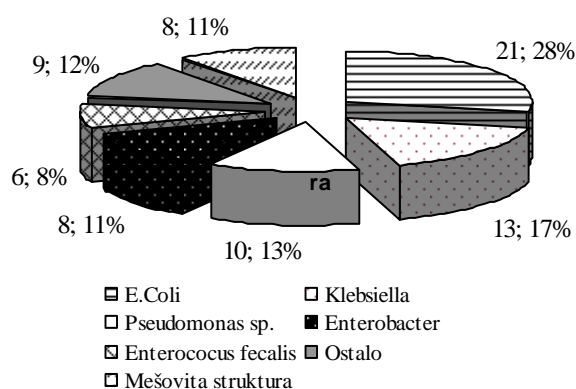
Sedamdeset pet bolesnika Urološke klinike u Nišu analizirano je u periodu od 4 meseca. Tri uzorka urina uzimana su sa ciljem da se utvrdi NIUT, identifikuje uzročnik i da se odredi index multipne antibiotske rezistencije (MAR). Uzorci su uzimani na prijemu, petog hospitalnog i petog postoperativnog dana. Metoda određivanja vrednosti MAR indeksa opisana je 1983. godine od

strane Krumpersmana. Uzorci krvi su uzimani u isto vreme sa uzorcima urina da bi se odredile vrednosti serumske leukocitoze i C-reaktivnog proteina (CRP).

Od kliničkih parametara praćeni su telesna temperatura, drhtavica i sepsa. Evidentirani podaci analizirani su primenom Pearson-ovog testa linearne korelacije.

## Rezultati

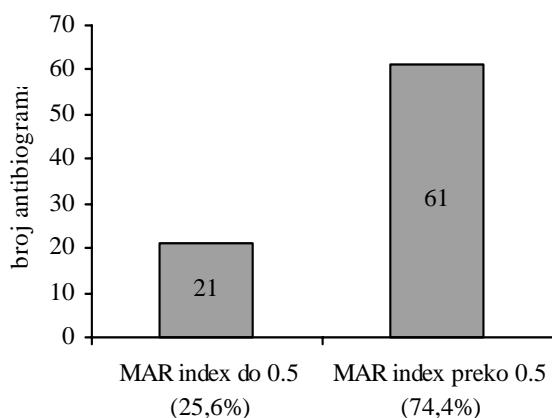
Na Grafikonu 1 prikazana je struktura uzročnika NIUT. Najčešći izazivači NIUT su E.Coli 21/75 (28%), Klebsiella 13/75 (17%) i Pseudomonas 10/75 (13%). Sa nešto manjom zastupljenošću izolovani su Enterobacter 8/75 (11%) i Enterococcus fecalis 6/75 (8%), dok 8/75 (11%) bolesnika ima mešovitu strukturu uzročnika.



Grafikon 1. Struktura izazivača NIUT

Grafikon 2 prikazuje rezistenciju izazivača NIUT indeksom multipne antibiotске rezistencije. U 61/82 (74,4%) izolata, vrednost MAR indeksa bila je preko 0,5. Kod 21/82 (25,6%) vrednosti MAR indeksa su bile ispod 0,5. Izazivači NIUT imaju srednju vrednost MAR indeksa 0,65 sa vrednošću standardne devijacije od 0,18.

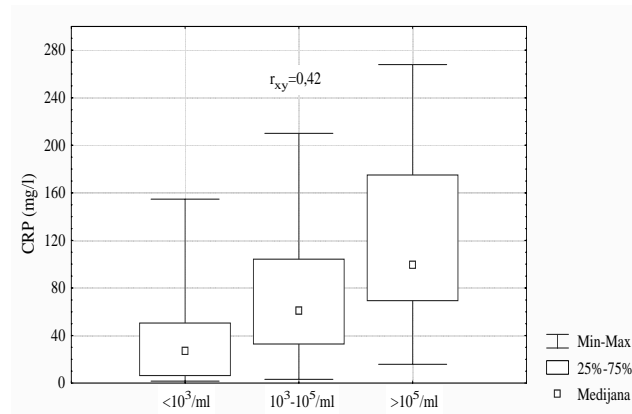
Kod 12/75 (16%) bolesnika broj izolovanih klica kretao se u rasponu do  $10^3$ /ml urina. Kod 27/75 (36%) bolesnika broj izolovanih klica je preko  $10^5$ /ml urina. U najvećem broju slučajeva 36/75 (48%) broj klica bio je u rasponu od  $10^3$ - $10^5$ /ml urina.



Grafikon 2. Rezistencija izazivača NIUT (MAR indeks)

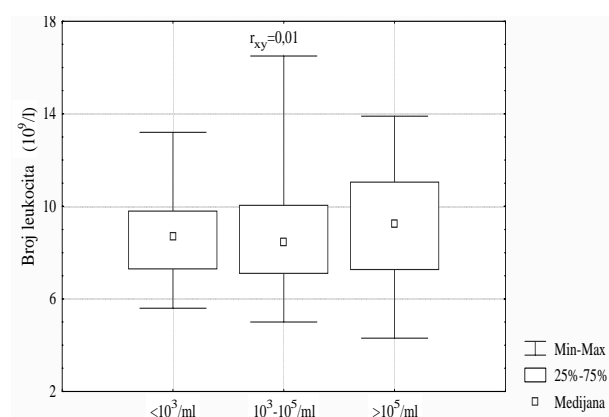
Grafikon 3 prikazuje promene vrednosti CRP u odnosu na broj izolovanih klica. Vrednosti CRP bile su povišene kod 66/75 (88%) bolesnika. Medijana CRP kod grupe sa brojem klica do  $10^3$ /ml urina iznosi 27mg/l. Kod grupe koja ima  $10^3$ - $10^5$  klica/ml urina 61,2mg/l, dok kod grupe sa preko  $10^5$  klica/ml urina medijana iznosi 99,65 mg/l.

Postoji pozitivna korelacija između broja klica i vrednosti CRP koja je statistički značajna ( $p=0,001$ ).



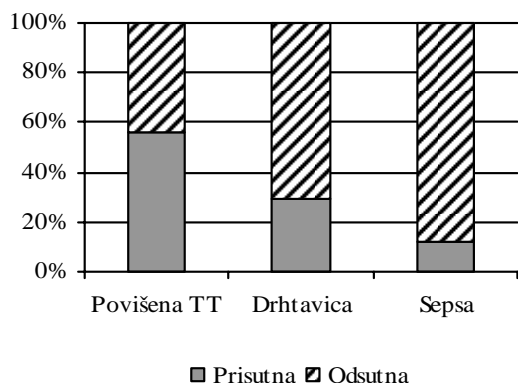
Grafikon 3. Promene vrednosti CRP u odnosu na broj izolovanih klica

Na Grafikonu 4 prikazane su promene vrednosti serumske leukocitoze u odnosu na broj izolovanih klica. Vrednosti serumske leukocitoze iznad  $10 \times 10^9$ /l zabeležene su kod 21/75 (28%) bolesnika. Medijana vrednosti leukocita kod grupe koja ima do  $10^3$ /ml izolovanih klica iznosi  $8,7 \times 10^9$ /l. Kod grupe sa brojem izolovanih klica  $10^3$ - $10^5$ /ml urina medijana je 8,45, dok kod grupe sa preko  $10^5$  klica/ml urina iznosi  $9,25 \times 10^9$ /l. Ne postoji korelacija broja klica i vrednosti leukocita ( $p=0,97$ ).



Grafikon 4. Promene vrednosti serumske leukocitoze u odnosu na broj izolovanih klica

Grafikonom 5 prikazane su promene kliničkih parametara kod NIUT. Povišena telesna temperatura je zabeležena kod 42/75 (56%), drhtavicu je imalo 22/75 (29,3%). Učestalost sepsa je 9/75 (12%).



Grafikon 5. Promene kliničkih parametara kod NIUT

## Diskusija

Kao najčešći uzročnik NIUT izolovana je *E. Coli* 21/75 (28%). Velike studije, kao glavnog uzročnika navode *Pseudomonas aeruginosa* sa učestalošću od 25%, dok *E.Coli* zauzima treće mesto sa respektabilnom učestalošću od 13%. Treba naglasiti da se radi o studiji koja u periodu od 1994. pa do 1999. obuhvata 10 000 bolesnika (6). Konferencija o konsenzusu NIUT 2003. god. u rezultatima epidemioloških podataka ističe da *E.Coli* može biti predominantan uzročnik NIUT ali da se njena učestalost znatno smanjuje u odnosu na vanhospitalne infekcije i to na račun porasta učestalosti enteralne flore i *Pseudomonasa* pre svega, što govori u prilog naših rezultata. Evropska studijska grupa za nozokomijalne infekcije (ESGNI) navodi učestalost *E.Coli* od 37,4% u evropskim zemljama, dok je u neevropskim zemljama ova učestalost nešto niža, 30,6% na račun porasta *Pseudomonas aeruginosa* (7). *Pseudomonas aeruginosa* se u našem istraživanju pojavljuje kao treći po redu zastupljenosti uzročnika nakon *Klebsiellae* 13/75 (17%) sa 10/75 (13%). Kod 8/75(11%) bolesnika izolovana je mešovita struktura uzročnika. Zastupljenost mešovitih uzoraka sa 2 ili više uzročnika je u evropskim zemljama 7,5% dok u neevropskim iznosi 6,8% (8).

Analizom rezistencije bakterija na antibiotike primenom MAR indeksa dolazi se do rezultata da 61/82 (74,4%) izolata pokazuje visok stepen rezistencije, po MAR skor preko 0,5. Visok stepen rezistencije nastaje uglavnom kao rezultat nekritične primene antibiotika (9). Trend rasta rezistencije na antibiotike beleži se od samog početka uvođenja beta laktamskih antibiotika kao empirijski primenjivane terapije u lečenju NIUT i nastavlja se kroz eru trimetoprim sulfometoksazola. Početkom dvadesetog veka zahtevi za savladavanjem problema rezistencije dovode do predstavljanja nove vrste antibiotika pod nazivom Fluorohinoloni koja tokom dvadesetog veka zauzima mesto empirijske terapije kod NIUT (10). Postoji malo radova koji sagledavaju rezistenciju bakterija zanemarujući tip bakterija. ESGNI navodi rezultate zbirne rezistencije za gram negativne bakterije na ampicilin od 66%, na Ciprofloksacin od 16,7%, Gentamicin od 17,8%. Isti autori procenjuju rezistenciju *Pseudomonas aeruginose* pojedinačno sa znatno

većim stepenom rezistencije 42,9% na Ciprofloksacin, 46% na Gentamicin, 19,4% na Amikacin (7). U istom istraživanju dat je rezultat o grupnoj rezistenciji na Imipenem od 2,8% zbirno, tj. 13,5% od strane *Pseudomonas aeruginosa*, dok u našoj analiznoj grupi nije bilo rezistencije na karbapeneme.

Kada se sagleda broj izolovanih klica po ml urina, najveću zastupljenost imaju uzorci u rasponu  $10^3$ - $10^5$ /ml urina sa 48%, preko  $10^5$ /ml urina bilo je kod 36% uzoraka, dok je do  $10^3$ /ml urina bilo kod 16% uzoraka. O približno istoj zastupljenosti govore i drugi autori dajući rezultate  $10^3$ - $10^5$ /ml 48,6%, preko  $10^5$ /ml urina 32,4% i do  $10^3$ /ml urina 19% (8).

CRP je uzet u razmatranje kao reaktant akutne faze zapaljenja. Povišene vrednosti su zabeležene kod 66/75 bolesnika (88%). Radovi koji analiziraju CRP i njegovu vezu sa NIUT ne postoje. Uglavnom se od laboratorijskih parametara koristi vrednost serumske leukocitoze. U našem istraživanju pokazana je pozitivna korelacija između broja klica i vrednosti CRP i to sa visokom statističkom značajnošću ( $p=0,001$ ). Medijana CRP kod grupe koja ima do  $10^3$  klica/ml urina iznosi 27 mg/l. Kod grupe koja ima  $10^3$ - $10^5$  klica /ml urina medijana CRP iznosi 61,2 mg/l, dok kod grupe sa preko  $10^5$  klica /ml urina medijana iznosi 99,65 mg/l.

Vrednosti serumske leukocitoze ne pokazuju korelaciju sa brojem klica ( $p=0,97$ ). Značaj praćenja vrednosti serumske leukocitoze je značajan zbog kategorizacije SIRS-a i sepse (8). Svega 21/75 (28,0%) bolesnika imalo je vrednosti serumske leukocitoze iznad  $10 \times 10^9$ /l. Medijana vrednosti leukocita kod grupe do  $10^3$ /ml iznosi  $8,7 \times 10^9$ /l. Kod grupe koja ima  $10^3$ - $10^5$  klica /ml urina iznosi 8,45, dok kod grupe preko  $10^5$  klica /ml urina iznosi  $9,25 \times 10^9$ /l.

Povišena telesna temperatura zabeležena je kod 42/75 bolesnika (56%). Drugi autori procenjuju globalnu učestalost povišene telesne temperature na 51,5% sa razlikom u evropskim, 44,7% i neevropskim zemljama 59,0%. Razlika postoji i između kateterizovanih (57,0%) i nekateterizovanih (42,3%) bolesnika (8). Razvrstavanje bolesnika na kateterizovane i nekateterizovane u našem ispitivanju je zanemareno.

Drhtavica je zabeležena kod 22/75 (29,3%) bolesnika i po pravilu se uvek javljala udruženo sa povišenom telesnom temperaturom. Učestalost od 29,3% ne može se smatrati relevantnom u dijagnostikovanju i praćenju toka NIUT.

Učestalost sepse je 9/75 (12%). Drugi autori u evroazijskoj studiji govore o istoj učestalosti sepse od 12%, naglašavajući da diskrepanca može nastati kao rezultat geografskih razlika i razlika u tipu ustanova koje učestvuju (1). Za razliku od ove studije, Evropska studijska grupa o nozokomijalnim infekcijama daje rezultate od čak 31,9% sepse (8).

## Zaključak

Najčešći uzročnici NIUT su *E.Coli*, *Klebsiella* i *Pseudomonas*. Kod NIUT postoji visok procenat multiple antibiotske rezistencije. CRP je najsen-

zitivniji rutinski parametar kod NIUT. Porastom broja klica kod bolesnika sa NIUT rastu vrednosti CRP. Serumaska leukocitoza je nedovoljno senzitivna parametar za otkrivanje i praćenje NIUT.

NIUT su u više od polovine slučajeva praćene povišenom telesnom temperaturom dok se drhtavica ne javlja tako često. Učestalost sepsa kod NIUT je 12%.

### Literatura

1. Truls E, Bjerklund J, Mate C, Naber K, Statchounski L, Martin V Svandsen, et al. Prevalence of hospital acquired Urinary Tract Infections in Urology Departments. *Eur Urol* 2006; 51: 1100-12.
2. Tenke P, Jackel M, Nagy E. Prevention and Treatment of Catheter-Associated Infections: Myths or Reality? *EAU update series* 2004; 2: 106-15.
3. Warren JW. Catheter associated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemoter* 2001; 17: 299-303.
4. Hofstetter A, Infektiöser Hospitalismus. In: Urogenitale infektionen, München. Springer; 1998, pp.557-9.
5. Norman S. Postoperative urinary tract infections in urology and gynecology. A review. *J Royal Med* 1980; 73: 64-72.
6. Veronique M, Jeanin-Marie G, Hubert B, Michele N, Jean-Francois L, Czernichow P, et al. Nosocomial Urinary Tract Infections in Urologic Patients: Assessment of a Prospective Surveillance Program Including 10,000 Patients. *Eur Urol* 2002; 41:483-9.
7. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluymants J. On behalf of the Co-operative Group of the Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial infections (ESGNI). A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, ethiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI- 003 study). *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 523-31.
8. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluymants J on behalf of the Co-operative Group of the Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial infections (ESGNI). A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). *Clin Microbiol Infect* 2001 b; 7: 532-42.
9. Truls E, Johansen B. Nosocomially acquired urinary tract infections in urology departments. Why an international prevalence study is needed in urology. *J Antimicrob Chemoter* 2004; 1: 30-4.
10. Nickel JC. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies part 1-before antibiotic. A review. *J Urol* 2005; 172:21-6.

## CORRELATION BETWEEN BACTERIOLOGICAL, LABORATORY AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF NOSOCOMIALLY ACQUIRED URINARY TRACT INFECTIONS (NAUTI)

Milan Potić

Urinary tract infections occurring at least 48 hours upon acceptance in hospital can be considered as nosocomially acquired. Microorganisms, which cause them, are various and show a high degree in antibiotic resistance. Clinical characteristics of NAUTI can vary from slightly elevated values of C-reactive protein (CRP) to sepsis with lethal results. The aim of the paper was to evaluate bacteriological, laboratory and clinical parameters of NAUTI as well as their correlation.

The study included seventy-five patients of Urology Clinic during the period of four months. Three samples of urine were taken to determine NAUTI and multiple antibiotic resistance index (MAR). The samples were taken on the admittance day, on the fifth day in hospital and on the fifth postoperative day. Blood samples were taken at the same time to determine laboratory characteristics. Clinical parameters were also noted. Bacteriological, laboratory and clinical characteristics were analyzed using Pearson's correlation test.

The most frequently isolated microorganism was *E. Coli* (28%). In 48 urine samples (62%), the number of isolated bacteria was under  $10^5$  /ml of urine. MAR index showed in 61 isolates (74, 4%) values higher than 0,5. Forty-two patients (56%) had fever. Shiver was registered in 22 (29, 3%) patients. Nine patients (12%) had sepsis. CRP values were elevated in 66 (88%) patients, while values of serum leukocytes were over  $10 \times 10^9$  /l in 21 (28%).

The most common pathogens of NAUTI were *E. Coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas*. There was a high level of antibiotic resistance among pathogens causing NAUTI. CRP was the most sensitive routine parameter for NAUTI. The rise in number of isolated bacteria in patients with NAUTI was followed by the elevation of CRP. Leukocytosis was not a parameter sensitive enough for determining and following NAUTI. NAUTI's were followed in more than half of cases by fever, while shiver was not very common. The incidence of sepsis in NAUTI was 12 percent. *Acta Medica Medianae* 2007;46(2):5-8.

**Key words:** correlation, nosocomial infection, laboratory parameters, clinical parameters