

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ

СТУДИСКА ПРОГРАМА: БАЗИЧНА МЕДИЦИНА



Докторска дисертација

**ГРАМ НЕГАТИВНИ БАКТЕРИИ ИЗОЛИРАНИ ОД УРИНА ОД ИСПИТАНИЦИ
ВО РЕГИОНОТ НА ПЕК И НИВНАТА АНТИМИКРОБНА ОСЕТЛИВОСТ**

Кандидат: Др. Иљирјана Љоцај

Ментор: Проф. Д-р Сунчица Петровска

Скопје, 2023

БЛАГОДАРНОСТ

Неизмерна благодарност и должам на мојата менторка Проф. Д-р Сунчица Петровска за нејзините корисни совети и поддршка во текот на оваа студија. Нејзината личност секогаш ќе биде инспирација за мене.

Исто така благодарам на Проф. д-р Елена Трајковска-Додик за нејзините конструктивни предлози и совети како и за нејзината стручната помош.

Благодарна сум на Проф. д-р Џуље Мулички Османи за нејзината поддршка за време на мојот професионален и научен пазвој.

СОДРЖИНА

ABSTRACT.....	5
1.ВОВЕД.....	9
1.1.Уринарните инфекции кај бремени жени.....	13
2.МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКА ДИЗЕРТАЦИЈА.....	17
3.ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА.....	17
4.ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА.....	18
5.МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ.....	19
6.СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА.....	23
7. РЕЗУЛТАТИ.....	24
7.1.Позитивни уринокултури.....	25
7.2.База за трудници.....	74
8. ДИСКУСИЈА.....	78
9. ЗАКЛУЧОЦИ	85
10. ЛИТЕРАТУРА.....	87
11. ПРАШАЛНИК ЗА БРЕМЕНИ ЖЕНИ.....	98

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ

- ИУТ - Инфекциите на уринарниот тракт
- САД - Соединетите Американски Држави
- АМР - Антимикробна резистенција
- ЕСДС - Европски центар за превенција и контрола на болести
- МДР - Мултирезистенција на лекови
- УНЗ - Универзитетската болница во Цирих
- СРЕ - *Enterobacteriales* кои произведуваат карбапенемаза
- ESBL - Проширени спектар бета-лактамазе
- ЕУ - Европска Унија
- БДП - Бруто домашниот производ
- ИЈЗ - Институт за Јавно Здравје
- УРЕС - Уропатогена *E.coli*
- LBW -Ниска родилна тежина
- ИДАС -Здружението за заразни болести на Америка
- ГС -Генерацион
- АПН -Акутен пиелонефритис

Апстракт

Вовед: Инфекциите на уринарниот тракт (ИУТ) се најчестите бактериски инфекции кои се карактеризираат со висок степен на морбидитет. Најчести грам-негативни бактерии кои предизвикуваат инфекции на уринарниот тракт кои се изолирани во нашите микробиолошки лаборатории се: *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*. Уринарните инфекции предизвикани од грам-негативни бактерии резистентни кон антибиотици покажуваат пораст и претставуваат глобална закана за животот на пациентите.

Цел: Главна цел на истражувањето е да се утврди отпорноста на грам-негативните бактерии на примероци од урина во регионот на Пеќ.

Дизајн: Студијата беше лонгитудинална, проспективно-ретроспективна и беше спроведена во микробиолошката лабораторија и на гинеколошкото одделение во регионалната болница во Пеќ и во Институтот за јавно здравје на Пеќ.

Материјал и методи: Во истражувањето ги опфаќа сите примероци урина тестирани за грам-негативни бактерии во регионот на Пеќ (микробиолошката лабораторија на општата болница и Институт за Јавно Здравје) во период од три години 2018-2020 год. Користена е епидемиолошката метода, попрецизно неговиот описен дел за идентификација на резултатите добиени од базата на податоци. Истражувањето вклучи и 100 бремени жени хоспитализирани на гинеколошкото одделение во регионалната болница во Пеќ во периодот од јануари до март 2022 година. На сите овие жени ќе им бидат земени примероци на урина за анализа без разлика дали имаат симптоми или не. Анализирани се присуството на грам-негативните бактерии и нивната отпорност кон антибиотици.

Резултати: Истражувањето ги опфаќа сите примероци урина тестирани за грам-негативни бактерии од 2018 до 2020 година. Во студијата беа анализирани вкупно 12.791 примероци урина, од кои 2316 (18,11%) биле позитивни за раст на грам-негативни патогени соеви, а 10.479 (81,89%) биле негативни. Најчесто изолирани бактерии беа *E. coli* (83,2%), проследени со *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* (5,18%, 4,79%, 2,42% и 2,37% соодветно). Од податоците на нашето истражување можеме да заклучиме дека *E. coli*, *Proteus spp.*, и *Klebsiella spp.* беа трите најчесто изолирани микроорганизми во регионот на Пеќ.

Регистриран е тренд на зголемена отпорност на *E. coli* кон ампицилин од 37,41% во 2018 година на 65,58% во 2020 година; до тобрамицин- од 3,68% во 2018 година на 5,97% во 2020 година; на цефалексин од 29,41% во 2018 година на 31,09% во 2020 година; на цефуроксим од 23,7% во 2018 година на 28,99% во 2020 година; до цефотаксим од 21,32% во 2018 година на 27,94% во 2020 година; цефтазидим од 18,84% во 2018 година на 27,54% во 2020 година; на пиперацилин од 28,73% во 2018 година на 34,97% во 2020 година; на нитрофурантоин од 5,98% во 2018 година на 8,21% во 2020 година; и до триметоприм/сулфаметоксазол од 35,56% во 2018 година на 42,77% во 2020 година. Во анализираниот период е забележан тренд на зголемена отпорност на *Proteus spp.* на ампицилин беше регистриран од 31,43% во 2018 година на 81,25% во 2020 година и на имипенем од 4,76% во 2018 година на 12% во 2020 година. Стапките на отпорност на *Klebsiella spp.* соевите изолирани во 2020 година (100% од ампицилин, 5% од амикацин, 38,46% од офлоксацин, 8,7% од имипенем, 33,33% од нитрофурантоин) беа повисоки од оние пријавени во 2018 година (87,5%, 2,92%, 34% и 28,21%, соодветно).

Позитивен резултат од уринокултурата беше добиен кај 38% бремени жени. Уринарната инфекција беше предизвикана од три причинители, најчесто од *E.coli* (33%), многу поретко од *Enterococcus spp* (4%) и *Streptococcus* група B (1%).

Антибиотска резистентност беше регистрирана кај 29% бактериски изолати, на следните антибиотици: Trimethoprim-sulphamethoxazole (8%), Ampicilin (8%), Gentamicin (4%), Azithromycin(2%), 1% отпорност беше идентификувана на Ceftriaxon, Ceftriaxon, Tobramicin, Amoxicilin-clavulanic acid, Ciprofloxacin, Cefuroxime и Ceftriaxon , Cefuroxime, Ampicilin.

Заклучок:Податоците од оваа студија може да се користат за да се контролираат трендовите на чувствителност на антибиотици, да се креираат локални политики за антибиотици и да им се помогне на лекарите во рационалниот избор на антибиотска терапија, со што се спречува неселективна употреба на антибиотици.

Клучни зборови: Инфекции на уринарниот тракт, грам-негативни бактерии, примероци од урина, микробиолошка лабораторија.

Abstract

Background: Urinary tract infections (UTIs) are the most common bacterial infections with a high degree of morbidity. The most common gram-negative bacteria that cause urinary tract infections that are isolated in our microbiological laboratories are: *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*. Urinary infections caused by gram-negative bacteria resistant to antibiotics are increasing and represent a global threat to patients' lives.

Aim of the study:The main goal of the research is to determine the resistance of gram-negative bacteria to urine samples in the region of Pec.

Design:The study was longitudinal, prospective-retrospective and has conducted in the microbiology laboratory and the gynecology department in the regional hospital in Pec and in the Institute of Public Health of Pec.

Material and methods: The research includes all urine samples tested for gram-negative bacteria in the Peja region (the microbiology laboratory of the general hospital and the Regional Centre of Public Health) during a period of three years 2018-2020. The epidemiological method was used, more precisely its descriptive part for the identification of the results obtained from the database. The research has included also 100 pregnant women hospitalized at the gynecological department in the regional hospital in Pec in the period from January to March 2022. All these women had urine samples taken for analysis whether they have symptoms or not. The presence of gram-negative bacteria and their resistance to antibiotics was analyzed.

Results:The research includes all urine samples tested for gram-negative bacteria from 2018 to 2020. A total of 12,791 urine samples were analyzed in the study, of which 2316 (18.11%) were positive for the growth of gram-negative pathogenic strains, and 10,479 (81.89%) were negative. The most frequently isolated bacteria were *E. coli* (83.2%), followed by *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, and *Pseudomonas aeruginosa* (5.18%, 4.79%, 2.42% and 2.37% respectively). From the data of our research, we can conclude that *E. coli*, *Proteus spp.*, and *Klebsiella spp.* were the three commonly isolated microorganisms in the Peja region.

A trend of increased resistance of *E. coli* to ampicillin was registered from 37.41% in 2018 to 65.58% in 2020; to tobramycin- from 3.68% in 2018 to 5.97% in 2020; to cefalexin from 29.41%

in 2018 to 31.09% in 2020; to cefuroxime from 23.7% in 2018 to 28.99% in 2020; to cefotaxime from 21.32% in 2018 to 27.94% in 2020; ceftazidime from 18.84% in 2018 to 27.54% in 2020; to piperacillin from 28.73% in 2018 to 34.97% in 2020; to nitrofurantoin from 5.98% in 2018 to 8.21% in 2020; and to trimethoprim/sulfamethoxazole from 35.56% in 2018 to 42.77% in 2020. In the analyzed period, a trend of the increased resistance of *Proteus spp.* to ampicillin was registered from 31.43% in 2018 to 81.25% in 2020 and to imipenem from 4.76% in 2018 to 12% in 2020. The resistance rates of *Klebsiella spp.* strains isolated in 2020 (100% to ampicillin, 5% to amikacin, 38.46% to ofloxacin, 8.7% to imipenem, 33.33% to nitrofurantoin) were higher than those reported in 2018 (87.5%, 2.94%, 34.62%, 6.25%, and 28.21%, respectively).

A positive urine culture result was obtained in 38% of pregnant women. The urinary infection was caused by three causes, mostly by *E.coli* (33%), much less often by *Enterococcus spp.* (4%) and *Streptococcus* grupa B (1%). Antibiotic resistance was registered in 29% of bacterial isolates, to the following antibiotics: Trimethoprim-sulphamethoxazole (8%), Ampicilin (8%), Gentamicin (4%), Azithromycin (2%), 1% resistant was identified to Ceftriaxon, Ceftriaxon, Tobramicin, Amoxicillin-clavulinic acid, Ciprofloxacin, Cefuroxime and Ceftriaxon, Cefuroxime, Ampicilin.

Conclusion: Data from this study can be used to control antibiotic susceptibility trends, create local antibiotic policies, and help clinicians in the rational choice of antibiotic therapy, thereby preventing indiscriminate antibiotic use.

Keywords : Urinary tract infections, gram negative bacteria, urine samples, microbiological laboratory.

1.ВОВЕД

Инфекциите на уринарниот тракт (ИУТ) се најчестите бактериски инфекции кои се карактеризираат со висок степен на морбидитет. Најчести грам-негативни бактерии кои предизвикуваат инфекции на уринарниот тракт а се изолирани во нашите микробиолошки лаборатории се: *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*. Инфекциите на уринарниот тракт се чест проблем кај сите возрастни групи како и кај двата пола, но предиспонирани се жените со оглед на анатомската градба на уретрата и поголемата можност за контаминација со бактериска флора од дебелото црево. Ретенција на урината кај постарите лица ја зголемува вулнерабилноста и бактериската вирулентност во уринарниот тракт, со што се зголемува можноста за ИУТ. (1,2)

Инфекциите на уринарниот тракт се особено присутни кај бремените жени, каде што тие често се поврзуваат со асимптоматска бактериурија.(3) Бремените жени се приближно 4 пати по подложни на развој на ИУТ од небремените жени, со зголемена преваленца на овие инфекции во развиените земји. (4)

Интрахоспиталните уринарни инфекции се манифестираат 48 часа по приемот на пациентот во болница, додека инфекциите стекнати пред хоспитализацијата се јавуваат помалку од 48 часа пред пациентот да биде примен во болница. (5) Инфекциите на уринарниот тракт како честа причина за инфекции погодуваат 150 милиони луѓе годишно во светот. Во САД во 2007 година се регистрирани 10,5 милиони пациенти кои биле амбулантски третирани и 2-3 милиони пациенти хоспитализирани со симптоми на уринарни инфекции за кои што е потрошено 3,5 милиони долари на годишно ниво.(6, 87, 88, 98)

Бактериите од фамилијата *Enterobacteriales* која ги вклучува видовите (*E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Serratia*) предизвикуваат инфекции на уринарниот тракт во повеќе од 70% во споредба со другите групи бактерии. Тоа се грам (-), аеробни бактерии кои покажуваат различни биохемиски својства во зависност од видот. Од видовите *Pseudomonas*, најпознатиот вид е *P.aeruginosa* кој кај човекот предизвикува нозокомијални инфекции на уринарниот тракт. Тоа се грам-негативни бактерии, аеробни, оксидаза позитивни, каталаза позитивни, некои видови ја разградуваат гликозата и

нитратите во нитритите и азот. Сите овие бактерии растат добро на MacConsey агарот на температури од 30-37°C. (7)

Enterobacterales се бацили, чија што типична морфологија може да се види на микроскопски препарат по Грам. Капсулите може да се видат кај *Klebsiella*, често во *Enterobacter spp.* а кај други поретки видови *E. Coli*. Повеќето *Enterobacterales* формираат кружни, издигнати, мазни и добро ограничени колонии. Колониите на *Klebsiella* се поголеми и мукозни. Разградувањето на јаглени хидрати се користи за биохемиска идентификација. Одгледувањето во диференцијален MacConkey агар кој содржи јаглехидрати и специјални бои овозможува примарна диференцијација и идентификација на *Enterobacterales*, врз основа на лактоза и прави разлика помеѓу позитивна (обоена) лактоза и лактоза-негативни (необоени) колонии.(8)

Инфекциите предизвикани од грам-негативни бактерии кои се резистентни кон антибиотици во последните години низ светот и кај нас се енормно зголемени и ги загрозуваат животите на пациентите. Причините за резистентност кон антибиотици се различни и зависат од карактеристиките на грам-негативните бактерии, мутациите што се јавуваат кај бактериите или внатрешната отпорност на бактериите кон одреден антибиотик. Имајќи предвид дека во третманот на овие инфекции предизвикани од резистентните бактерии лекарите немаат голем избор на ефикасна антибиотска терапија, станува особено важно да се контролира и следи нивната резистентност. (9,10)Според истражувањата, ИУТ се сметаат за ризик фактор за појавата на канцер на мочниот меур и на бубрезите. (75)

Отпорноста на бактериите кон антибиотици се јавува кога бактериите стануваат нечувствителни кон антибиотици што се користат во третманот на разни инфекции. Антимикробната резистенција (АМР) инаку се дефинира како способност на микроорганизмите да преживеат дури и во присуство на антимикробни лекови. Проблемот е кога антимикробните лекови кои се користат за лекување на разни инфекции ја губат својата ефикасност. Антибиотиците се антимикробни средства кои делуваат на бактерии, додека другите антимикробни средства се микотици кои делуваат на микозите, антивирусни

средства (лекови) кои делуваат на вируси и антипаразитарни лекови кои делуваат на паразити. (11,12)

Одредувањето на отпорноста на бактериите кон повеќето антибиотици не е усогласено ниту меѓу болниците ниту меѓу земјите. Критериумите на ECDC ја дефинираат мултирезистенцијата како нечувствителност на бактеријата на три или повеќе категории на антибиотици. Германија ја класифицира отпорноста на антибиотици (KRINK) како МДР отпорност на микробиолошки агенс на три и четири категории на антимицробни средства како што се (пеницилини, цефалоспорини, карбапенем и кинолони). Во Швајцарија не постојат национални упатства за дефинирање на МДР. Во 2008 година, Универзитетската болница во Цирих (UNZ) разви дефиниција за отпорност на МДР како отпорност на агенси на три од петте антимицробни категории вклучувајќи ги аминокликозидите.(13)

Сегашните студии покажаа дека се зголемува можноста за појава на бактерии отпорни на повеќе антибиотици. Покрај употребата на антибиотици важни се и контактите со здравствениот систем, хоспитализирани пациенти, лица на хемодијализа, лица со дијабетес, машки лица, уринарна катетеризација, ИУТ третирани со орални антибиотици. Врз основа на истражувањето спроведено во Венецуела, откриено е дека изолатите од некомплицирани ИУТ покажале значително помала отпорност од оние на комплицираните ИУТ.(14,15,16)

Отпорните бактерии како што се оние кои произведуваат ензими карбапенемаза (CPE) кои ја намалуваат чувствителноста на карбапенем или ESBL кои произведуваат бета лактамаза и развиваат отпорност на пеницилин и цефалоспорини се од епидемиолошко значење. ESBL често произведуваат *E.coli* и *Klebsiella spp.* и развиваат резистенција не само кон β -лактамски антибиотици, туку и кон други групи на антибиотици како што се аминокликозиди, кинолони и триметоприм-сулфаметоксазол.(17,18)

Меѓу факторите кои влијаат на отпорност кон антибиотиките е изборот на антибиотикот како и други социјални и административни фактори. Во САД и другите развиени земји една од причините за АМР е препишување на антибиотик без индикација, несигурна дијагноза, недостаток на знаење за оптимална терапија, на барање на пациентот. Додека во земјите во развој антибиотиците се лесно достапни, тие често можат да бидат земени без лекарски рецепт. (19)

Неконтролираната администрација на антибиотиците се повеќе е причина за појава и зголемен број на резистентните соеви кон антибиотици. Цефалоспорините и кинолоните се антибиотици кои широко се користат за лекување на ИУТ, заради што е забележана поголема отпорност на овие антибиотици. Пријавувањето на резистенцијата кон кинолоните покажува различна географска распределба. Бактериските патогени и моделите за тестирање на чувствителност на антибиотици се различни во разни региони. Наодите од студиите спроведени во регионите се од особено значење во споредба со истите меѓународни податоци. (20,21)

Отпорноста на грам-негативните бактерии кон антибиотици се зголемува во Европа, каде што од особено значење е зголемувањето на антибиотската резистенција на *E.coli* бидејќи е меѓу најчестите грам-негативни бактерии кон предизвикуваатинфекции на уринарниот тракт. Во последните две децении, инфекциите на уринарниот тракт предизвикани од *E.coli* покажаа зголемен тренд на антимикуробна отпорност на антибиотици од прва линија, Ципрофлоксацин и Триметоприм-сулфаметоксазол. Некои студии спроведени во 2000-тите во Европа, Јужна Америка и Северна Америка покажаа зголемување на отпорноста на *E.coli* кај инфекции на уринарниот тракт за овие антибиотици до 20-45% од изолатите. (22,23)

Klebsiella мултирезистентна на лекови (MDR) е отпорна на антибиотици со широк спектар како што се цефалоспорини и ампицилин. Механизмот на отпорност може да се должи на производството на β -лактамази и карбапенемази. Инфекцијата со оваа бактерија најчесто се стекнува во болниците. Лекувањето на инфекциите кои се предизвикани со резистентни бактерии кон неколку антибиотици (MDR) не е лесно, па затоа е потребно антибиотикот да се ординира по претходно тестирање на осетливоста на изолираната бактерија. Посебна грижа треба да се направи во болниците за да се преземат мерки на претпазливост при спречување на инфекции со мултирезистентни соеви на *Klebsiella*. (24-27)

Третманот на пациенти со инфекции предизвикани од грам-негативни мултирезистентни бактерии претставува посебен предизвик, особено за критично болните пациенти. Неможноста да се избере антибиотик, исто така, ја намалува можноста за емпириско покривање со адекватни антибиотици. Затоа, потребата за брза лабораториска дијагноза се зголемува за да се овозможи адекватна администрација со антибиотици. Во последниве години, достапни се нови опции за третман за пациенти, со сериозни здравствени состојби,

кои овозможуваат ефикасна борба против некои сериозни инфекции со грам-негативни мултирезистентни бактерии. (28, 29)

За некомплицирано ИУТ, терапија од прва линија на избор беше trimethoprim-sulfamethoxazole во САД (76%) и fosfomicin во Германија (61%). По неуспесите во третманот, ciprofloxacin беше најизбран (51% САД, 45% Германија).(99)

Употребата на антибиотици во последните 7 години во ЕУ е намалена за 6%, но има разлики меѓу различни земји. Данска, Латвија, Холандија и Романија ја намалуваат потрошувачката до 9%, додека Италија и Шпанија ја зголемуваат за 9%. (30)

Според студијата спроведена во Косово во 2017 година употребата на орални антибиотици биле (58,7%) од пациентите со инфекции додека во ЕУ тој процент био многу понисок (35%). Додека во јужноевропските земји употребата на орални антибиотици биле повисок во Малта(48%), Кипар (47%) и Романија (47%) во споредба со Шведска (24%), Полска (26%) и Германија (27%) где је употребата на орални антибиотици био понизок. (31)

Инфекциите предизвикани од мултирезистентни бактерии ширум светот предизвикуваат 700.000 смртни случаи, чиј број би можел да се зголеми на 10 милиони до 2050 година во зависност од откривањето на нови антибиотици и видот на отпорноста (16). Процентите трошоци се 3,8% од бруто домашниот производ (БДП). (32)

1.2. Уринарните инфекции кај бремени жени

Инфекциите на уринарниот тракт продолжуваат да бидат една од најчестите компликации во време на бременоста, со преваленца од преку 20% (33.100). Некои студии покажаа дека поголема инциденца на ИУТ се јавува кај оние бремени жени кои претходно имале историја на уролошки проблеми.(76)

Инфекциите на уринарниот тракт вклучуваат широк спектар на нарушувања, започнувајќи од оние што го вклучуваат долниот уринарен тракт, како асимптоматска бактериурија и циститис, до оние што ги вклучуваат бубрезите (пиелонефрит). Асимптоматската бактериурија се движи од 2% до 10% од сите случаи (34).

Нетретирана асимптоматска бактериурија има ризик од 20% до 30% да премине во пиелонефрит, кој може да се спречи со соодветна антибиотичка терапија (35).

Третманот на асимптоматска бактериурија е важно да се направи да се намалат шансите за развој на акутен пиелонефритис и други компликации, антибиотикот по избор треба да биде без несакани ефекти и безбеден и за мајката и за плодот. (78) За да им се помогне на лекарите да ја изберат вистинската емпирирска антимикуробна терапија, важно е да бидат препознаени инфективниот агенс на ИУТ и неговата резистенција кон антибиотици, што е специфично за одредени географски локации. (79)

Нетретирана асимптоматска бактериурија има ризик од 20% до 30% да премине во пиелонефрит, кој може да се спречи со соодветна антибиотичка терапија (35). Инфекциите на уринарниот тракт во време на бременоста може да доведат до неповолен исход кај мајката и кај плодот. Schieve et al укажува на дополнителна врска на ИУТ со прерано породување, хипертензивни нарушувања во текот на бременоста, анемија и амнионитин (36). Delzell и Lefevre објавиле слични резултати, при што како дополнителен резултат ја истакнуваат и помалата телесна маса на новороденчиња при раѓање (LBW) (37). Меѓутоа, студијата од Chen et al. во Тајван, не покажува зголемување на ризикот за намалување на телесната маса кај новороденчињата (LBW), ниту за зголемување на инциденцата за предвремени породувања кај жени со антенатален ИУТ (38).

Balachandran et al (39) открија дека жените кои имаа ИУТ за време на бременоста имаа повеќе прерани породувања во споредба со оние без ИУТ. Повторни ИУТ се забележани кај 26,6% од жените со ИУТ, а инцидента на пиелонефрит беше релативно ниска во оваа група (1,45%). Не е докажана значајна врска помеѓу новороденчиња со ниска маса при раѓање (LBW) и ИУТ за време на бременоста. Најчестите изолирани бактерии кај жените со ИУТ беа *Streptococcus* група Б (ГБС, 31,3%), и *E.coli* (30,9%), што покажуваа чувствителност на широк спектар на антибиотици.

Затоа, третманот на ИУТ за време на бременоста е исклучително важен и упатствата за употреба се објавени низ целиот светот со цел да помогнат на лекарите во изборот на соодветен антибиотик за секој пациент, земајќи ги во предвид безбедносниот профил на мајката и фетусот (40.41.42). Меѓу најбезбедните антибиотици за употреба во бременоста

се Nitrofurantoin, Penicillin, Cefalosporini и Fosfomicina, но изборот на антибиотик за третман е ограничен, особено поради појавата на резистентни видови на *E.coli* ESBL резистентни и *Spahylococcus spp.* резистентен на Meticilin. (95) Во земјите со низок бруто национален приход ИУТ кај бремените жени се фактор на ризик поради неможноста да се направи уринокултура и да се направи третман на асимптоматска бактериурија (ASB), додека во богатите земји се препорачува да се направи уринокултура барем еднаш за време на бременоста. (96)

Corrales et al. (43) направија преглед на литературата користејќи ги податоците од PubMed и Scopus за клиничките упатства поврзани со ИУТ-та при бременоста. Од 13 упатствата кои доаѓаат од 4 различни континенти, 8 дојдоа од Европа (44,45,46,47,48), и 2 упатства дојдоа од Националниот институт за Екселенција во здравството и негата (NICE) (49,50); 1 од Северна Америка, произведено од Инфективно лекарско друштво на Америка (IDSA) (51); 3 од Јужна Америка (52, 53, 54), и 1 од Океанија (55).

Вкупно 11 од 13 упатства (85%) препорачаа систематско испитување на асимптоматска бактериурија кај бремените жени. Сите упатства кои доаѓаат од Јужна Америка (52, 53,54), Северна Америка (51) и Океанија [55] го препорачуваат ова, како и скоро сите упатства кои доаѓаат од Европа (46,47,48,49. , 50), со исклучок на Германија и Швајцарија [44,45].

Без да се прецизира хиерархијата, препорачаните антибиотици беа: nitrofurantoin [44,48,51,52,53], trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) [53], fosfomicin[44,45, 46, 48,52], повеќекратни пеницилини како што се amoxicillin [48,52,53], ampicilin [51], pivmecilinam [44], ampicillin/sulbactam [53], амоксицилин/клавуланат [48,53,54], цефалоспорин од прва генерација (1stGC) како cefalexin [48,51,52,53,54] и цефалоспорин од втората генерација (2ndGC) како што е cefuroxim[48,52]

За третман со АПН, повеќето упатства препорачуваат како третман од прва линија монотерапија со 3rdGC [46,47,48,53] како што е ceftriaxon [48,53] или 2ndGC [7,46] како што cefuroxime[46,17] и ако пациентот е нестабилен или септичен, се препорачува додавање на аминозид како што е gentamicin [56,46,48]. Беше предложена и двојна парентерална терапија со amoxicilin/gentamicin [56,55] или ampicilin/gentamicin[55].

Третманот од втора линија вклучува cefuroxim [45], gentamicin [53], aztreonam[56,20], 2ndGC како што се cefuroxim [45] и 3rdGC (ceftriaxon или cefotaxim) [55]. Ирска предлага двојна парентерална терапија со clindamicin или vancomycin (врз основа на резултати) и gentamicin.

Како трета опција Франција предлага ципрофлоксацин во случај на алергија на бета-лактамаза [47]. AFU, исто така, потенцира 10-дневен третман за ИУТ предизвикан од бета-лактамаза *E.coli* (ESBLE). Ciprofloxacin, levofloxacin или TMP-SMX е прв избор, amoxicillin-clavulinate е избор од втора линија, а ceftazidime piperacillin-tazobactam или temocillin избор од трета линија.

2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Контрола на употребата на антибиотиците во лекувањето на инфекциите генерално останува предизвик во борбата против отпорноста на резистентни соеви на бактерии на антибиотици и особено на грам-негативни бактерии. Неможноста за лекување пациенти инфицирани со резистентни бактерии беше за мене мотивација за да ја одберам оваа тема бидејќи изолатите од урината се во поголем број отколку што мислев дека е фокусот на студијата. Посебен дел од моето истражување ќе бидат уринокултурите на бремените жени како многу чувствителна категорија кај уринарните инфекции со последици и за мајката и за плодот. Со истражување на состојбата на отпорност на бактериите кон антибиотици на регионално ниво, резултатите од мојата студија ќе послужат за поставување на нов стандард во контролата и лекувањето на инфекциите на уринарниот тракт со грам-негативни бактерии.

3.ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА

1. Главна цел на истражувањето е да се утврди вкупниот број наспроти бројот на изолираните грам негативни бактерии од урина на регионот на Пек во периодот 2018-2020 година и нивната дистрибуција според полот, возраста на пациентите како и според престојот на пациентите во болницата (хоспитализирани) и амбулантски третирани.

2. Споредни цели

2.1.Анализа на отпорноста на грам негативните изолати со одредување на резистентни соеви.

2.2. Фреквенција на отпорноста на хоспиталните и амбулантските грам негативни изолати во периодот 2018-2020.

2.3. Дистрибуција на отпорните хоспитални и амбулантски грам негативни изолати според пол и возраст во периодот 2018-2020 година.

2.4. Определување на типот на бактерии изолирани од урината кај 100 бремени жени и анализирање на нивно присуство во тековната бременост споредено со другите бремености.

2.5. Фреквенција на отпорноста на изолатите кај бремените жени со определување на резистенти соеви.

2.6.Анализа на антибиотиците кои најчесто се користеле за време на бременоста и дистрибуција на отпорноста кон антибиотиците.

4.МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1.ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА

Студијата е лонгитудинална, проспективно - ретроспективна и е спроведена во микробиолошката лабораторија и на гинеколошкото одделение во регионалната болница во Пеќ и во Институт за Јавно Здравје на Пеќ .

За спроведување на ова истражување користена е епидемиолошката метода со користење на податоци од Бази на податоци за да се идентификуваат резултатите од микробиолошкото испитување на примероците на урина во микробиолошката лабораторија на општата болница во Пеќ и Институт за Јавно Здравје (ИЈЗ) на Пеќ. Истражувањето е направено во периодот од три години (јануари 2018- декември 2020 година). Примероците што се испитувани во овој временски период се примероци земени од пациентите кои имале позитивен резултат од микробиолошката лабораторија во општата болница во Пеќ, како и од микробиолошка лабораторија во ИЈЗ. Во испитувањето беа вклучени испитаници на возраст над 18 години, од двата пола. Користена методологијата е квантитативна и квалитативна. Бидејќи симптоматските и асимптоматските инфекции на уринарниот тракт се доста чести кај бремените жени, во нашето истражување беа опфатени и 100 бремени жени од Гинеколошкото одделение на Регионалната болница во Пеќ (во периодот од јануари до март 2022 година). Бремените жени вклучени во истражувањето беа во различна гестациска возраст. За таа цел е подготвен прашалникот. Од сите жени се земени примероци од урина за анализа без разлика дали имаат симптоми или не. Анализирани се присуството на сите патогени изолати, но посебен акцент е ставен врз грамнегативните патогени бактерии и нивната отпорност кон антибиотици.

Критериуми за исклучување

Во истражувањето не се вклучени:

- изолати од пациенти во возрасна група (<18) години;
- пациенти со повеќе од два вида бактерии;
- изолати на *Candida spp.* (57).

Процедури:

а) Бактериолошко испитување на примероци од урина

Микробиолошко испитување на примероци од урина (уринокултура-УК) е реализирано во микробиолошките лаборатории во регионот на Пек врз основа на стандардите поставени од EUCAST. УК има за цел да идентификува значајна бактериурија и да утврди нивната осетливост на антибиотици. Примерокот од урина за УК се претпочита да биде утринскиот примерок или пациентот да не уринира 4 часа пред земање примероци. Според критериумите формулирани од многу автори за значајна бактериурија се смета присуство на поголем број бактерии од 100 000 и повеќе на ml.(10⁵ CFU.mL) со еден или два патогени видови бактерии во култура. Потоа се прави идентификација на бактериите и тестирање на осетливост кон антибиотици. Доколку и двата вида бактерии се непатогени во културата, тогаш се работи за контаминација на примерокот и во овој случај правиме само идентификација на бактериите, а не се тестира осетливост кон антибиотици. Примерок од урина за УК се земен со: спонтан микција. Пред земање примероци се претпочита: да се измие гениталниот дел и да се земе од средниот млаз на урината (не повеќе од 2 ml) во стерилни пластични шишиња. Времето од земањето до обработката на примерокот е 30 минути до 2 часа, во спротивно примерокот треба да се чува во фрижидер на температура (+2 до +8 C). Засадувањето на примерокот се врши на хранливи подлоги за урина (Крвен агар, MacConkey агар), инокулот е во количина од 0,001 ml. Инкубацијата се изведува на температура од (37°C) во тек на 18-24 часа. По инкубацијата аеробно сомнителните колонии се обработуваат за да се идентификуваат бактериите. Идентификацијата на грам-негативни бактерии во недостаток на автоматска опрема (Витек 2) се врши со тестирање на биохемиските својства преку кратка биохемиска серија која се состои од:

- 1) Разградба на јаглени хидрати (Клиглер)
- 2) Разградба на триптофан (Индол)
- 3) Разградба на уреа во длабок агар
- 4) Испитување на подвижност
- 5) Користење на цитрати (Симонс цитрат агар)

Инкубацијата се врши во аеробни услови на температура од 37°C уште 18-24 часа. Вториот ден, покрај обработката на примерокот од урина за идентификација на бактерии, се врши и тестирање на чувствителност на антибиотици. (58)

б) Определување на осетливост на предузвikuвачите на УИ кон антибиотици

Тестирањето на чувствителноста на грам-негативните бактерии кон антибиотици во регионот на Пеќ се врши со методот на диск-дифузија во Петриови плочи со агар (Mueller Hinton agar).

Од културата инкубирана по 24 часа инкубација на MacConkey агар, постапката за подготовка на антибиограмот е следна:

- се земат 2-3 колонии на бактерии со стерилна еза кои се суспендираат, во епрувета која содржи физиолошки раствор (3 ml),
- се подготвува густина на суспензијата од 0,5 McFarland,
- стерилни брисеви се вметнуваат во епрувета со бактериската суспензија, се отстранува вишокот на течност со притискање по ѕидовите на епруветата и се засадува примерокот на Muller-Hinton agar во три правци, под асептични услови. Антибиотските дискови се ставаат со стерилни форцепси, на растојание од (30 mm) едни од други. Вака засадените медиуми се инкубираат во аеробни услови на температура од 37°C за 18-24 часа. За тоа време антибиотикот дифундира од дискот во агарот. Бактериите ќе растат околу дисковите во зависност од нивната осетливост кон антибиотиците. Резултатот се проценува со мерење на зоната на инхибиција на раст на бактериите.

Категориите на осетливост се: S-осетливи, I-посредни, R-отпорни.

Антибиотиците кои се користат за тестирање на осетливост на антибиотици на примероците на урина во микробиолошките лаборатории се: Ампицилин(10µg), Цефалексин(30µg), Цефуроксим(30µg), Цефотаксим(30µg), Цефтазидим(30µg), Гентамицин(30µg), Тобрамицин(10µg), Амикацин(30µg), Офлоксацин(5µg), Триметхоприм-сулфаметоксазоле(25µg), Нитрофурантоин(50µg), Имипенем(10µg), Пиперацилин(30µg).

Микробиолошката анализа на урината трае 48 часа до конечната идентификација на бактериите и тестирањето за чувствителност на антибиотици. Податоците се собираат од

базата на податоци во болницата во Пеќ и ИЈЗ. За пристап до податоците е добиена дозвола од раководителот на болницата и ИЈЗ, кој бил информиран за целта на истражувањето, позитивните аспекти и придобивките од резултатите од истражувањето. Ние, исто така, добивме дозвола за земање примероци од бремени жени во периодот јануари - март 2022 година. Учесниците во истражувањето беа уверени за доверливост и анонимност на податоците и за време на истражувањето и за време на објавувањето на резултатите од истражувањето.

5.СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Во текот на истражувањето ја споредивме антибиотската резистенција на изолираните грам-негативни бактерии во примероците на урина. За резистентност на повеќе лекови (МДР) е земен оној примерок во кој што постои отпорност кон три категории на антибиотици. Базата на податоци е подготвена во SPSS, обработката на податоците е спроведена со статистичкиот пакет SPSS 22.0. Од статистичките параметри се пресметани индексот на структурата, интервалите на доверба со 95% веродостојност, аритметичката средина, медијаната, минималните и максималните вредности. Тестирањето на резултатите беше спроведено со адекватни статистички тестови за квантитативни и квалитативни податоци како и параметарски и непараметриски. Разликата беше значајна за $p < 0,05$.

6.ХИПОТЕЗА

Висока преваленца на грам-негативни бактерии во примероците на урина во регионот во Пеќ поврзана со висока отпорност кон антимикробни средства што ќе зависи од возраста, полот на пациентот и нивото на здравствена заштита (амбулантско или болничко). Висока преваленца на грам-негативни бактерии во примероците на урина на бремени симптоматски и асимптоматски жени во регионот во Пеќ поврзана со висока отпорност на антимикробни средства што ќе зависи од возраста и бројот на породувања.

7. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата беа анализирани вкупно 12 791 уринарни примероци, од кои 2316(18.11%) беа позитивни за растење на грам негативни патогени соеви , 10475(81.89%) беа негативни.

Во (табела 1) прикажана е дистрибуцијата на позитивни и негативни уринокултури вкупно за периодот 2018/2020 година, како и за секоја година одделно.

Табела 1.

период	Уринокултури		
	позитивни n (%)	стерилни n (%)	вкупно
2018	878 (37.91)	4050 (38.66)	4928
2019	977 (42.18)	4218 (40.27)	5195
2020	461 (19.91)	2207 (21.07)	2668
вкупно	2316 (18.11)	10475 (81.89)	12791

Од вкупно 2316 грам негативни изолати, 307(13.26%) беа од машки пациенти, 2009 (86.74%) од женски пациенти.

Од вкупно 10475 стерилни примероци, 3092(29.52%) беа од машки пациенти, 7383(70.48%) од женски пациенти.

Во (табела 2) прикажана е дистрибуцијата на позитивни и негативни уринокултури вкупно за периодот 2018/2020 година во однос на полот.

Табела 2.

период	Уринокултури			
	позитивни		стерилни	
	мажи n (%)	жени n (%)	мажи n (%)	жени n (%)
2018	124 (40.39)	754 (37.53)	1174 (37.97)	2876 (38.95)
2019	112 (36.48)	865 (43.06)	1248 (40.36)	2970 (40.23)
2020	71 (23.13)	390 (19.41)	670 (21.67)	1537 (20.82))
вкупно	307	2009	3092	7383

8.1. ПОЗИТИВНИ УРИНКУЛТУРИ

Пациентите од групата со грам негативни изолати беа на возраст од 19 до 95 години, со просечна возраст од 54.4 ± 18.1 години. По возрастни групи, најзастапена беше возрасната група постари од 60 години, со 1014 (43.78%) пациенти, следена од 707 (30.53%) пациенти на возраст од 41 до 60 години, и 595 (25.69%) пациенти на возраст од 19 до 60 години.

Во оваа група на пациенти со уринарна инфекција предизвикана од грам-негативни бактерии, 473 (20.42%) беа хоспитални пациенти, 1843 (79.58%) беа амбулантски лекувани пациенти. (табела 3)

Табела 3.

варијабла	n (%)
ПОЛ	
мажи	307 (13.26)
жени	2009 (86.74)
Возрасни групи	
19 – 40	595 (25.69)
41 – 60	707 (30.53)
≥ 61	1014 (43.78)
Институција	
болница	473 (20.42)
амбуланта	1843 (79/58)

Во (табела 4, слика 1) прикажана е возрасната дистрибуција на машките и женски пациенти. Женските пациенти почесто беа на возраст од 19 до 40 години, и од 41 до 60 години (27.38% наспроти 14.66%, и 32.75% наспроти 15.96%, соодветно), додека машките пациенти почесто беа на возраст постари од 61 година (69.38% наспроти 39.87%).

Просечната возраст на машките пациенти беше 63.6 ± 17 години, женските пациенти имаа просечна возраст од 52.9 ± 18 години.

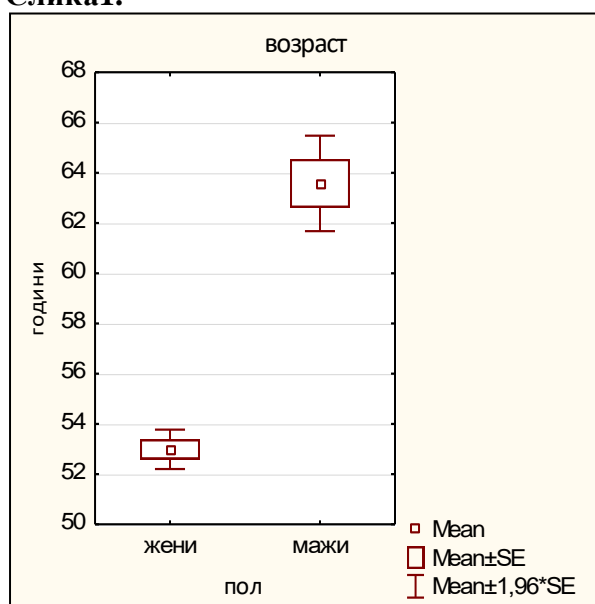
Согласно резултатите од статистичката анализа, пациентите од машки пол беа сигнификантно постари ($p < 0.0001$).

Табела 4.

Возраст	n	Пол		p-value
		мажи n=307	жени n=2009	
19 – 40	595	45 (14.66)	550 (27.38)	X ² =94.34 ***p=0.00000
41 – 60	707	49 (15.96)	658 (32.75)	
≥ 61	1014	213 (69.38)	801 (39.87)	
mean±SD	307	63.58 ± 16.99	19 – 95	t=9.71 ***p=0.00000
min – max	209	52.99 ± 17.9	19 – 95	

X²(Chi-square test),t(Student t-test); ***p<0.0001

Слика1.



Табела 5.

Категорија	Табела за фреквенција: Оддел (КОСОВЕ 1)			
	Број	Кумулативно бројење	Проценти	Кумулативно процент
Кирургија	26	26	1,12263	1,1226
Специалист амб.	23	49	0,99309	2,1157
Заразни	52	101	2,24525	4,3610
Урологија	108	209	4,66321	9,0242
Гинекологија	76	285	3,28152	12,3057
ОРЛ	1	286	0,04318	12,3489
ТБ	22	308	0,94991	13,2988
Интерна медицина	108	416	4,66321	17,9620
Урологија	1	417	0,04318	18,0052

Психијатрија	10	427	0,43178	18,4370
Гинекологија	3	430	0,12953	18,5665
Ортопедија	25	455	1,07945	19,6459
Интерна медицина	1	456	0,04318	19,6891
Гинекологија	1	457	0,04318	19,7323
Хемодијализа	6	463	0,25907	19,9914
Дерматологија	1	464	0,04318	20,0345
Амбуланција	3	467	0,12953	20,1641
Дерматологија	2	469	0,08636	20,2504
Амбуланција	4	473	0,17271	20,4231
Missing	1843	2316	79,57686	100,0000

Од вкупно 2316 грам негативни изолати, најчесто изолирана бактерија беше *E.coli* (83.2%), следено од *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, и *Pseudomonas aeruginosa*, изолирани во многу мал процент на примероци (5.18%, 4.79%, 2.42% и 2.37%, соодветно).

По години:

преваленцијата на *E.coli* изнесува 83.49%, 83.83% и 81.34%, соодветно во 2018, 2019 и 2020 година, без статистичка сигнификантна разлика, $p=0.48$;

преваленцијата на *Klebsiella spp.* изнесува 4.78%, 4.71% и 4.99%, соодветно во 2018, 2019 и 2020 година, без статистичка сигнификантна разлика, $p=0.97$;

преваленцијата на *Proteus spp.* изнесува 4.1%, 5.22% и 7.16%, соодветно во 2018, 2019 и 2020 година, без статистичка сигнификантна разлика, $p=0.056$;

преваленцијата на *Pseudomonas aeruginosa* изнесува 2.39%, 2.46% и 2.17%, соодветно во 2018, 2019 и 2020 година, без статистичка сигнификантна разлика, $p=0.94$;

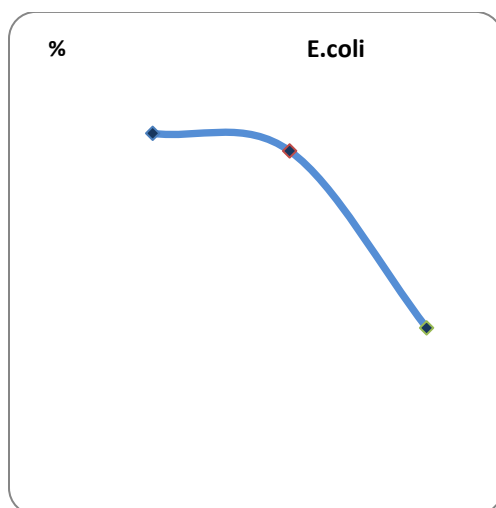
преваленцијата на *Acinetobacter spp.* изнесува 3.42%, 1.84% и 1.74%, соодветно во 2018, 2019 и 2020 година, со статистичка сигнификантна разлика во преваленцијата меѓу 2018 наспроти 2019 година ($p=0.033$). (табела 6, слика 2,3)

Табела 6.

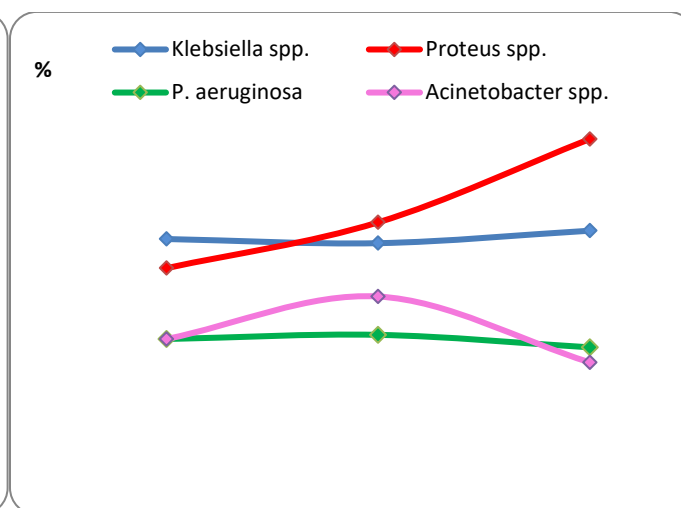
варијабла	Вкупно	2018 година	2019 година	2020 година	p-value
	N=2316 (%)	n=878 (%)	n=977 (%)	n=461 (%)	
<i>E.coli</i>	1927 (83.2)	733(83.49)	819(83.33)	375(81.34)	$X^2=1.5$ p=0.48
<i>Klebsiella spp.</i>	111 (4.79)	42(4.78)	46(4.71)	23(4.99)	$X^2=0.05$ p=0.97
<i>Proteus spp.</i>	120 (5.18)	36(4.10)	51(5.22)	33(7.16)	$X^2=5.6$ p=0.056
<i>P. aeruginosa</i>	55 (2.37)	21(2.39)	24(2.46)	10(2.17)	$X^2=0.1$ p=0.94
<i>Acinetobacter spp.</i>	56 (2.42)	30(3.42)	18(1.84)	8(1.74)	2018 vs 2019 $X^2=4.55$ *p=0.033

X^2 (Chi-square test); *p<0.05

Слика 2.



Слика 3.



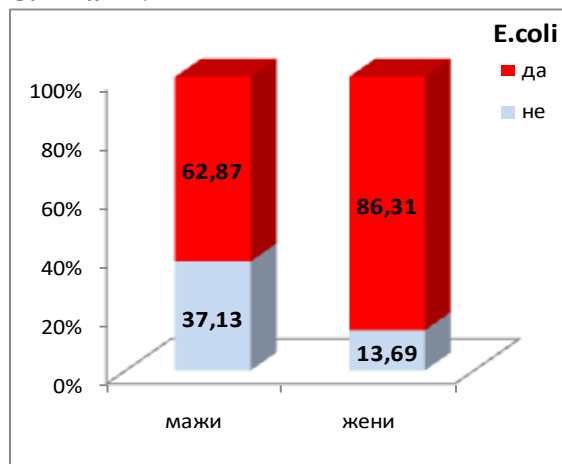
Споредбата на машките и женски примероци во однос на типот на изолирана бактерија, покажа дека уринарната инфекција кај женските пациенти сигнификантно почесто од машките пациенти е предизвикана од *E.coli* (86.31% наспроти 62.87%, p<0.0001), додека во примероците од машките пациенти сигнификантно почесто од женските изолати беа детектирани *Klebsiella spp.* (12.05% наспроти 3.68%, p<0.0001), *P.aeruginosa* (7.49% наспроти 1.59%, p<0.0001) и *Acinetobacter spp.* (7.82% наспроти 1.59%, p<0.0001). Преваленцијата на *Proteus spp.* беше слична во машките и женски изолати (6.19% наспроти 5.03%, p=0.39). (табела 7, слика 4,5,6,7,8)

Табела 7

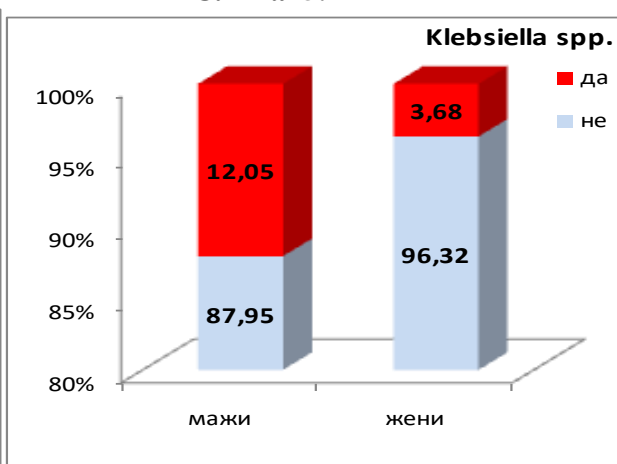
Бактерија		n	Пол		p-value
			мажи n=307	жени n=2009	
E.coli	не	389	114 (37.13)	275 (13.69)	X ² =104.7 ***p=0.00000
	да	1927	193 (62.87)	1734 (86.31)	
Klebsiella spp.	не	2205	270 (87.95)	1935 (96.32)	X ² =40.9 ***p=0.00000
	да	111	37 (12.05)	74 (3.68)	
Proteus spp.	не	2196	288 (93.81)	1908 (94.97)	X ² =0.7 p=0.39
	да	120	19 (6.19)	101 (5.03)	
P.aeruginosa	не	2261	284 (92.51)	1977 (98.41)	X ² =39.97 ***p=0.00000
	да	55	23 (7.49)	32 (1.59)	
Acinetobacter spp	не	2260	283 (92.18)	1977 (98.41)	X ² =43.7 ***p=0.00000
	да	56	24 (7.82)	32 (1.59)	

X²(Chi-square test); ***p<0.0001

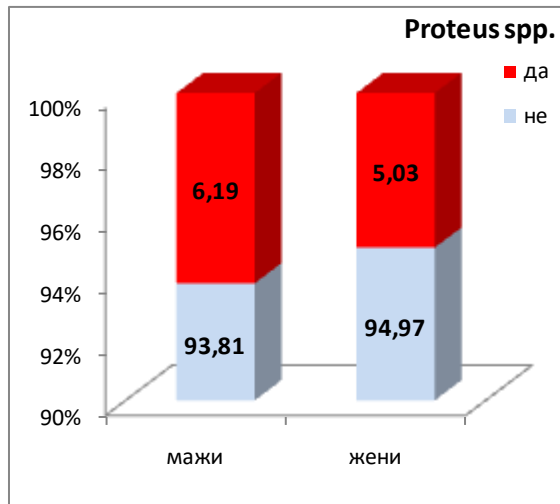
Слика 4.



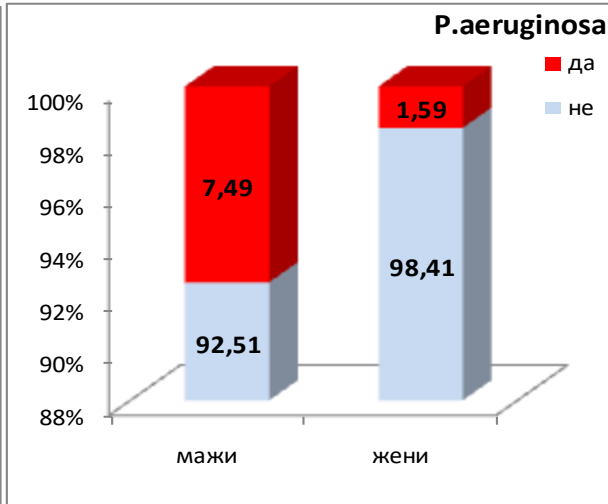
Слика 5.



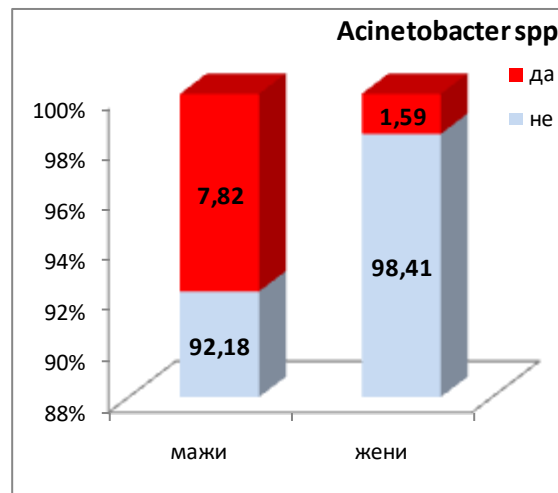
Слика 6.



Слика 7.



Слика 8.



Возраста беше сигнификантно различна кај пациентите со уринарна инфекција предизвикана од *E.coli* ($p=0.0365$) и од *Acinetobacter spp.* ($p=0.0055$). Кај пациентите на возраст од 41 до 60 години значајно почесто од пациентите постари од 61 година беше идентификувана *E.coli* (85.86% наспроти 81.16%, $p=0.011$). Кај пациентите постари од 61 година значајно почесто од пациентите на возраст од 19 до 40 години, и од 41 до 60 години причинител на уринарната инфекција беше *Acinetobacter spp.* (3.55% наспроти 1.18%, $p=0.004$; 3.55% наспроти 1.84%, $p=0.036$; соодветно).

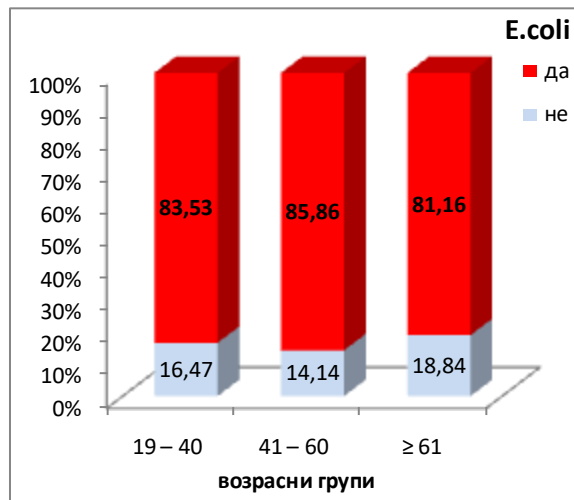
Преваленцијата на *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* беше слична, односно несигнификантно различна во трите возрастни групи. (табела 8, слика 9,10,11,12,13)

Табела 8.

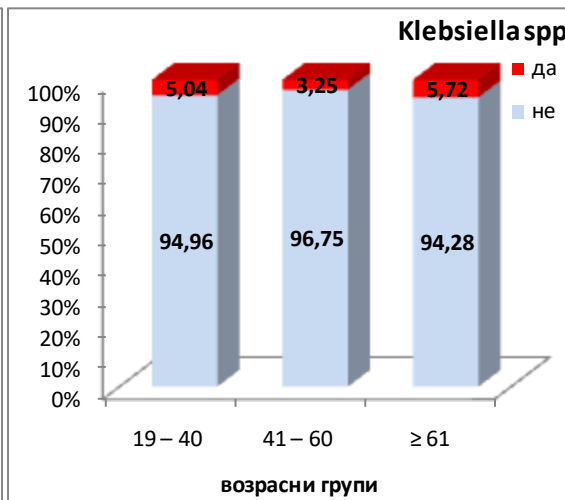
Бактерија		n	Возрасни групи			p-value
			19 – 40 n=	41 – 60	≥ 61	
E.coli	не	389	98 (16.47)	100 (14.14)	191 (18.84)	X ² =6.62 *p=0.0365 1vs2p=0.24 1vs3p=0.23 2vs3 *p=0.011
	да	1927	497 (83.53)	607 (85.86)	823 (81.16)	
Klebsiella spp.	не	2205	565 (94.96)	684 (96.75)	956 (94.28)	X ² =5.7 p=0.059
	да	111	30 (5.04)	23 (3.25)	58 (5.72)	
Proteus spp.	не	2196	556 (93.45)	673 (95.19)	967 (95.36)	X ² =3.1 p=0.21
	да	120	39 (6.55)	34 (4.81)	47 (4.64)	
Pseudomonas aerog.	не	2261	583 (97.98)	689 (97.45)	989 (97.53)	X ² =0.45 p=0.8
	да	55	12 (2.02)	18 (2.55)	25 (2.47)	
Acinetobacter spp	не	2260	588 (98.82)	694 (98.16)	978 (96.45)	X ² =10.4 **p=0.0055 1vs3 **p=0.004 2vs3 *p=0.036
	да	56	7 (1.18)	13 (1.84)	36 (3.55)	

X²(Chi-square test); *p<0.05,**p<0.001

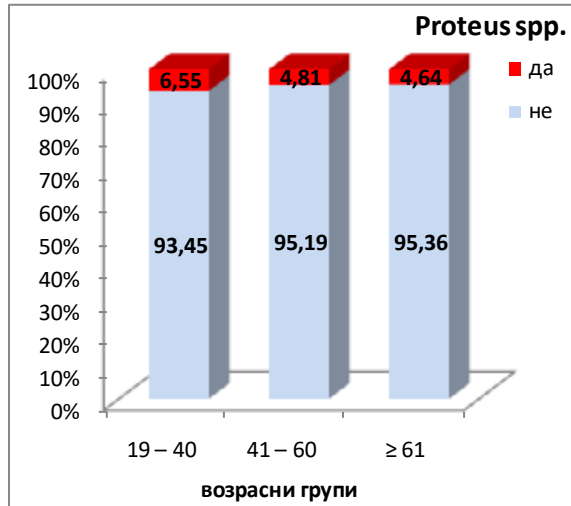
Слика 9.



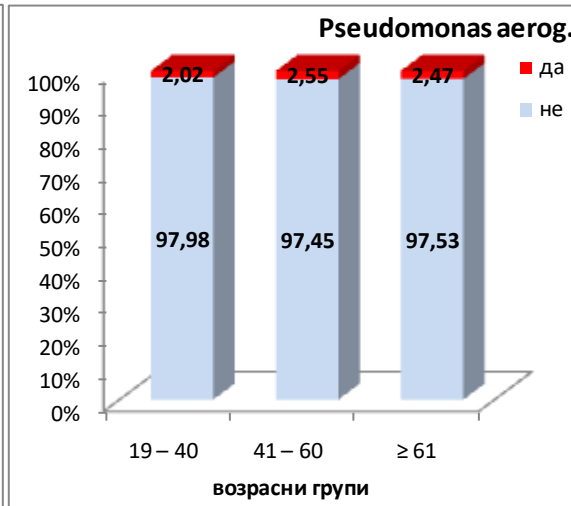
Слика 10.



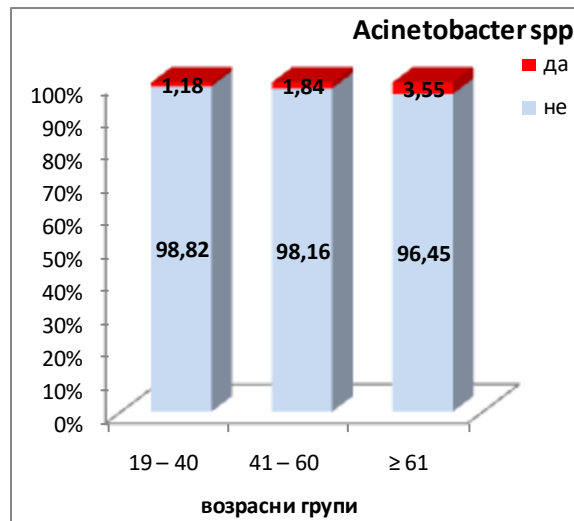
Слика 11.



Слика 12.



Слика 13.



Согласно добиените резултати од нашата студија, *E.coli* беше сигнификантно асоцирана со уринарните инфекции во заедницата, односно сигнификантно почесто беше изолирана кај амбулантно третирани пациенти со уринарни инфекции наспроти болнички лекувани пациенти (85.13% наспроти 75.69%, $p=0.000001$); *Klebsiella spp.* беше сигнификантно асоцирана со хоспиталните уринарните инфекции, односно сигнификантно почесто беше изолирана кај хоспитализирани пациенти со уринарни инфекции наспроти амбулантно лекувани пациенти (13.53% наспроти 2.55%, $p<0.0001$); *Acinetobacter spp.* беше

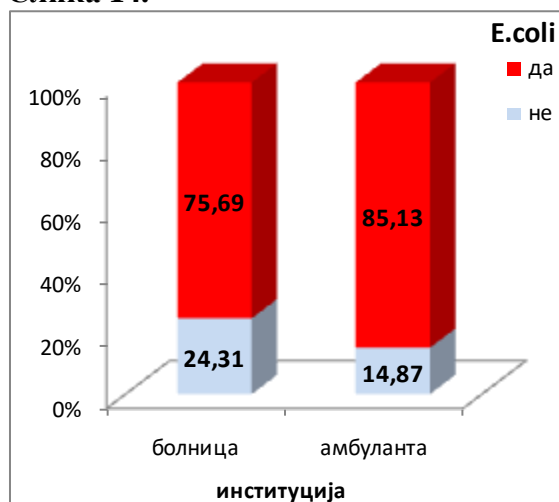
сигнификантно асоцирана со уринарните инфекции во заедницата, односно сигнификантно почесто беше изолирана кај амбулантно третирани пациенти со уринарни инфекции наспроти болнички лекувани пациенти (2.88% наспроти 0.63%, $p=0.005$); *Proteus spp.* и *Pseudomonasaeruginosa* имаа слична фреквенција на зачестеност кај хоспиталните и амбулантски пациенти (5.29% наспроти 5.15%, $p=0.91$; и 3.17% наспроти 2.17%, $p=0.2$; соодветно).(табела 9, слика 14,15,16,17,18)

Табела 9.

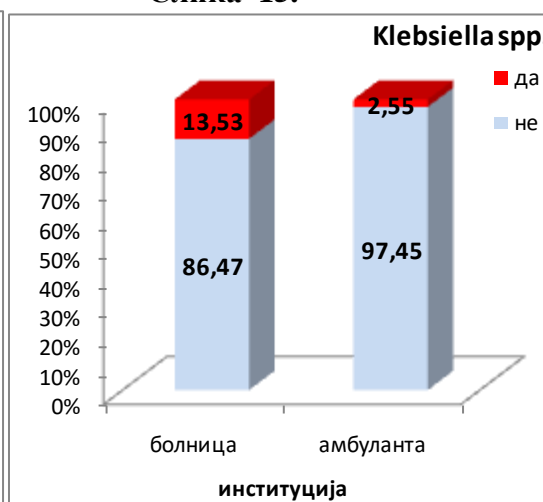
Бактерија		n	Институција		p-value
			болница n=473	амбуланта n=2316	
E.coli	не	389	115 (24.31)	274 (14.87)	$X^2=24.0$ *** $p=0.000001$
	да	1927	358 (75.69)	1569 (85.13)	
Klebsiella spp.	не	2205	409 (86.47)	1796 (97.45)	$X^2=99.5$ *** $p=0.00000$
	да	111	64 (13.53)	47 (2.55)	
Proteus spp.	не	2196	448 (94.71)	1758 (94.85)	$X^2=0.01$ $p=0.91$
	да	120	25 (5.29)	95 (5.15)	
P.aeruginosa	не	2261	458 (96.83)	1803 (97.83)	$X^2=1.63$ $p=0.2$
	да	55	15 (3.17)	40 (2.17)	
Acinetobacter spp	не	2260	470 (99.37)	1790 (97.12)	$X^2=8.01$ ** $p=0.005$
	да	56	3 (0.63)	53 (2.88)	

X^2 (Chi-square test); ** $p<0.01$,*** $p<0.0001$

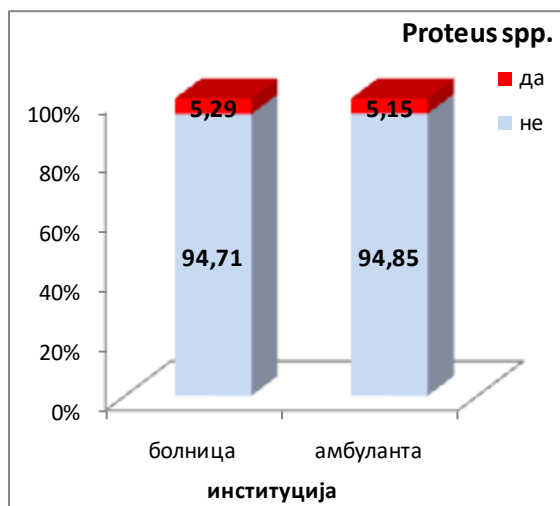
Слика 14.



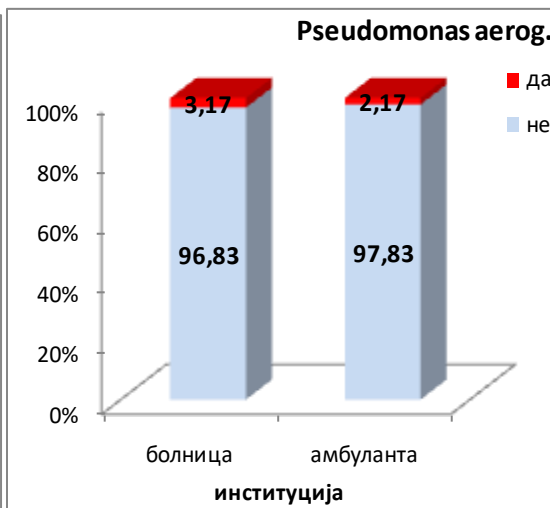
Слика 15.



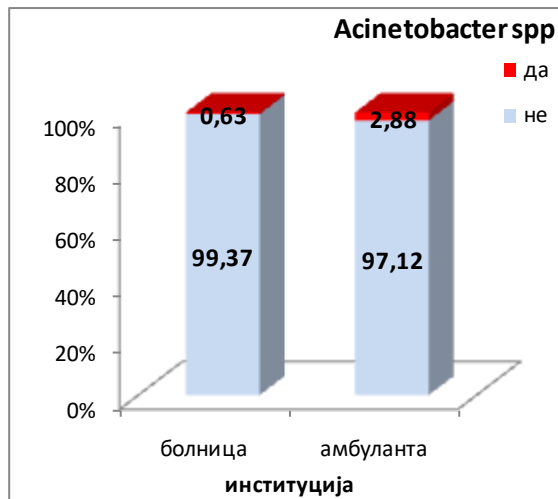
Слика 16.



Слика 17.



Слика 18.



Една бактерија бешеизолирана кај 99.83% пациенти, 99.67% од машки пол и 99.85% од женски пол. (табела 10)

Табела 10.

Број на изолирани бактерии		n (%)	Пол	
			мажи n=307	жени n=2009
	1	2312 (99.83)	306 (99.67)	2006 (99.85)
	2	3 (0.13)	1 (0.33)	2 (0.1)
	3	1 (0.04)	0	1 (0.05)

E.coli

Отпорноста на *E.coli* беше најниска кон Imipenem и Amikacin (1.67% и 2.01%, соодветно), највисока кон Ampicilin (48.66%).

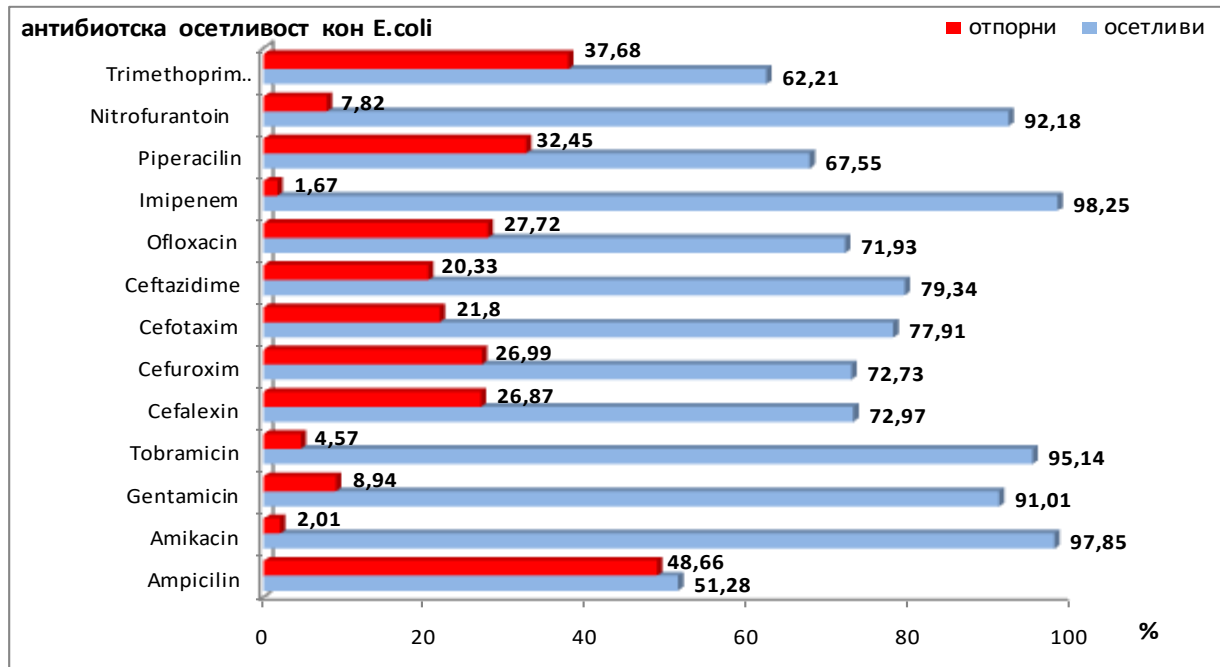
E.coli не покажа комплетна отпорност кон ниту еден од тестираните антибиотици. (табела 11, слика 19)

Табела 11.

Осетливост на <i>E.coli</i> кон антибиотици				
Антибиотик	S n(%)	I n(%)	R n(%)	вкупно
Ampicilin	960 (51.28)	1 (0.05)	911 (48.66)	1872
Amikacin	1459 (97.85)	2 (0.13)	30 (2.01)	1491
Gentamicin	1660 (91.01)	1 (0.05)	163 (8.94)	1825
Tobramicin	333 (95.14)	1 (0.29)	16 (4.57)	350
Cefalexin	888 (72.97)	2 (0.16)	327 (26.87)	1217
Cefuroxim	256 (72.73)	1 (0.28)	95 (26.99)	352
Cefotaxim	268 (77.91)	1 (0.29)	75 (21.8)	344
Ceftazidime	242 (79.34)	1 (0.33)	62 (20.33)	305
Ofloxacin	205 (71.93)	1 (0.35)	79 (27.72)	285
Imipenem	1295 (98.25)	1 (0.08)	22 (1.67)	1318
Piperacilin	431 (67.55)		207 (32.45)	638
Nitrofurantoin	1675 (92.18)		142 (7.82)	1817
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	1126 (62.21)	2 (0.11)	682 (37.68)	1810

S(осетливи), I(посредни), R(отпорни)

Слика 19.



Klebsiella spp.

Отпорноста на *Klebsiella spp.* се движеше од 2.02% кон Амикацин до 84.4% кон Ампицилин. Ниска отпорност на овој бактериски сој беше идентификувана кон Имипенем (8.08%), отпорност поголема од 50% кон Триметоприм/сулфаметоксазол (58.76%) и кон Пиперацилин (56.12%). (табела 12, слика 20)

Klebsiella spp. не покажа комплетна отпорност кон ниту еден од тестираните антибиотици.

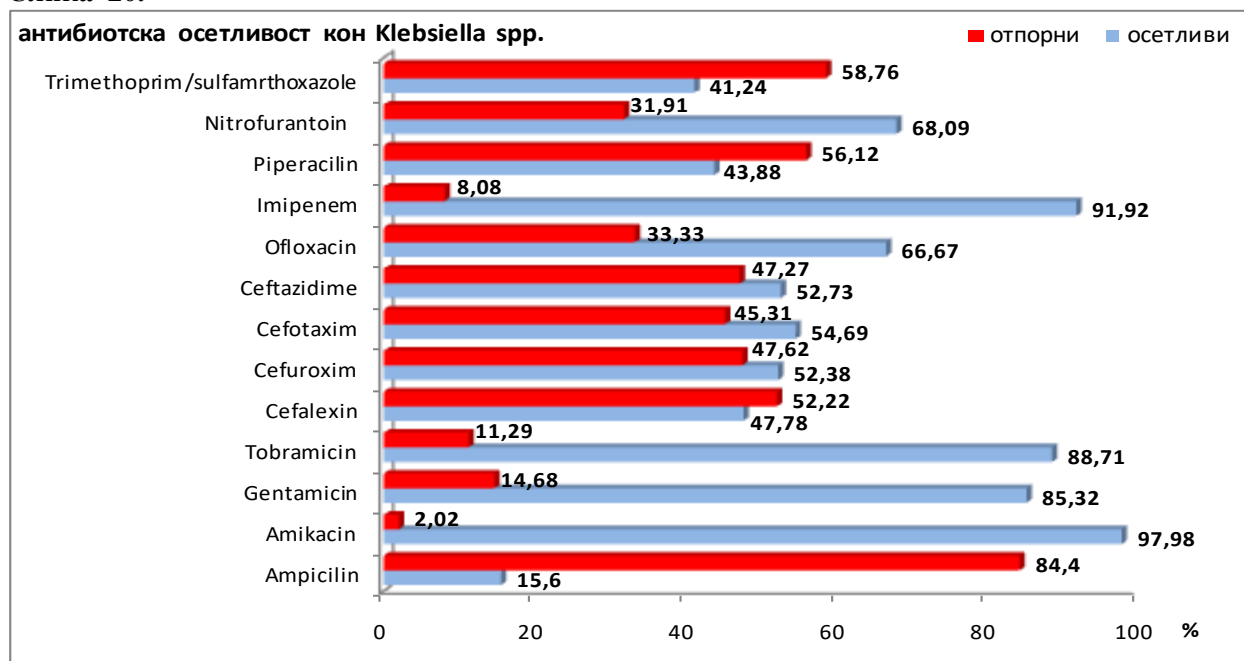
Табела 12.

Осетливост на <i>Klebsiella spp.</i> кон антибиотици				
Антибиотик	S n(%)	I n(%)	R n(%)	total
Ampicilin	17 (15.6)	0	92 (84.4)	109
Amikacin	97 (97.98)	0	2 (2.02)	99
Gentamicin	93 (85.32)	0	16 (14.68)	109
Tobramicin	55 (88.71)	0	7 (11.29)	62
Cefalexin	43 (47.78)	0	47 (52.22)	90
Cefuroxim	33 (52.38)	0	30 (47.62)	63
Cefotaxim	35 (54.69)	0	29 (45.31)	64

Ceftazidime	29 (52.73)	0	26 (47.27)	55
Ofloxacin	34 (66.67)	0	17 (33.33)	51
Imipenem	91 (91.92)	0	8 (8.08)	99
Piperacilin	43 (43.88)	0	55 (56.12)	98
Nitrofurantoin	64 (68.09)	0	30 (31.91)	94
Trimethoprim/sulfamrthoxazole	40 (41.24)	0	57 (58.76)	97

S(осетливи), I(посредни), R(отпорни)

Слика 20.



Отпорноста на *Proteus spp.* беше најниска кон Amikacin (2.17%), а потоа кон Ofloxacin (8.7%), највисока кон Nitrofurantoin (58.82%), а потоа кон Ampicilin (52.59%). (табела 13, слика 21)

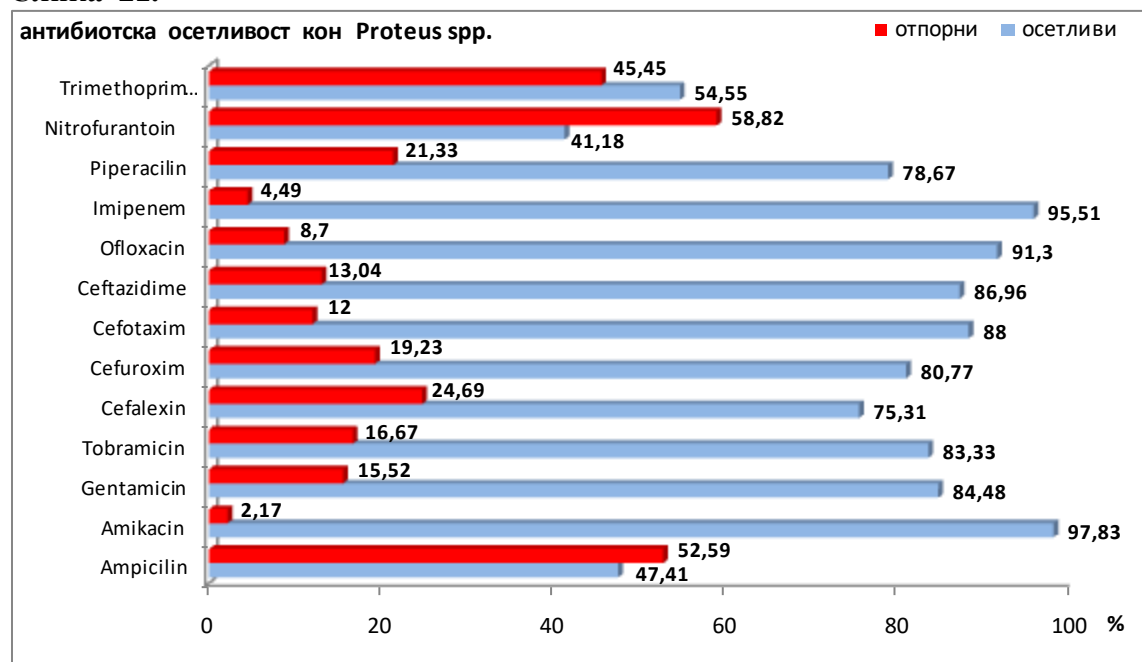
Proteus spp. не покажа комплетна отпорност кон ниту еден од тестираните антибиотици.

Табела 13.

Осетливост на <i>Proteus spp.</i> кон антибиотици				
Антибиотик	S n(%)	I n(%)	R n(%)	total
Ampicilin	55 (47.41)	0	61 (52.59)	116
Amikacin	90 (97.83)	0	2 (2.17)	92
Gentamicin	98 (84.48)	0	18 (15.52)	116
Tobramicin	20 (83.33)	0	4 (16.67)	24
Cefalexin	61 (75.31)	0	20 (24.69)	81
Cefuroxim	21 (80.77)	0	5 (19.23)	26
Cefotaxim	22 (88)	0	3 (12)	25
Ceftazidime	20 (86.96)	0	3 (13.04)	23
Ofloxacin	21 (91.3)	0	2 (8.7)	23
Imipenem	85 (95.51)	0	4 (4.49)	89
Piperacilin	59 (78.67)	0	16 (21.33)	75
Nitrofurantoin	42 (41.18)	0	60 (58.82)	102
Trimethoprim/sulfamrthoxazole	60 (54.55)	0	50 (45.45)	110

S(осетливи), I(посредни), R(отпорни)

Слика 21.



Отпорноста на *Pseudomonas aeruginosa* се движеше од 7.14% кон Tobramicin до 89.13% кон Ampicilin.

Висока отпорност на овој бактериjsки сој беше идентификувана кон Cefalexin и Trimethoprim/sulfamrthoxazole (81.48% и 81.25%, соодветно). (табела 14, слика 22)

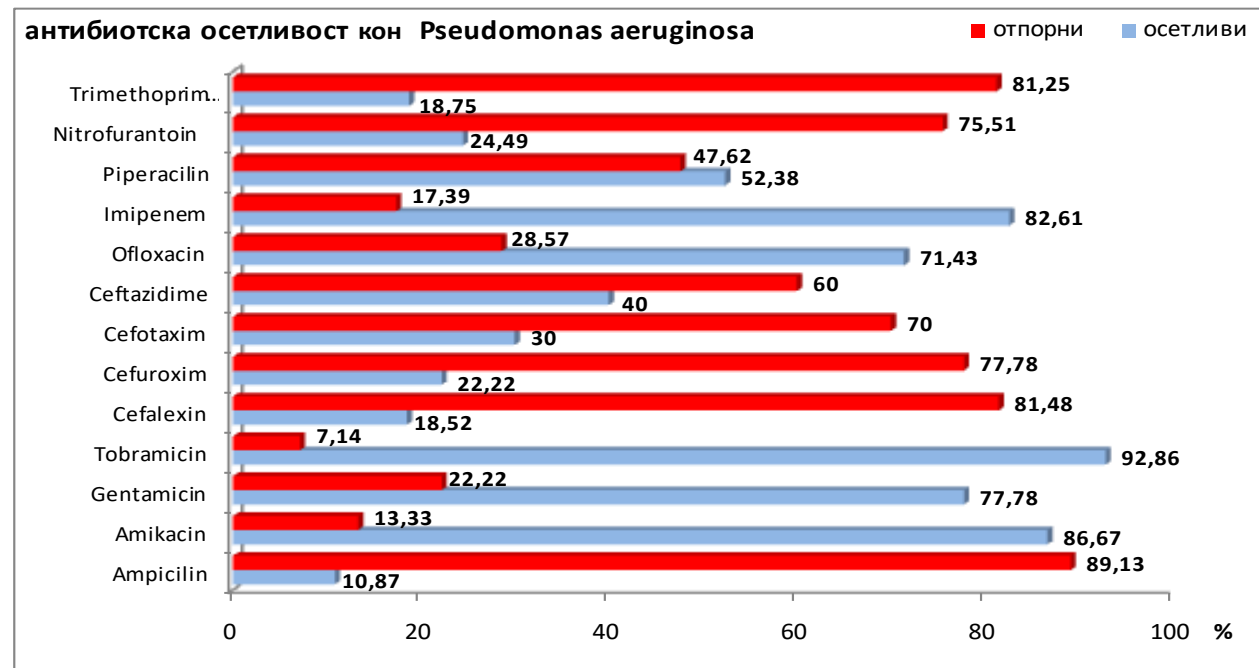
Pseudomonas aeruginosa не покажа комплетна отпорност кон ниту еден од тестираните антибиотици.

Табела 14.

Осетливост на <i>Pseudomonas aeruginosa</i> кон антибиотици				
Антибиотик	S n(%)	I n(%)	R n(%)	total
Ampicilin	5 (10.87)	0	41 (89.13)	46
Amikacin	39 (86.67)	0	6 (13.33)	45
Gentamicin	42 (77.78)	0	12 (22.22)	54
Tobramicin	13 (92.86)	0	1 (7.14)	14
Cefalexin	5 (18.52)	0	22 (81.48)	27
Cefuroxim	2 (22.22)	0	7 (77.78)	9
Cefotaxim	3 (30)	0	7 (70)	10
Ceftazidime	6 (40)	0	9 (60)	15
Ofloxacin	5 (71.43)	0	2 (28.57)	7
Imipenem	38 (82.61)	0	8 (17.39)	46
Piperacilin	22 (52.38)	0	20 (47.62)	42
Nitrofurantoin	12 (24.49)	0	37 (75.51)	49
Trimethoprim/sulfamrthoxazole	9 (18.75)	0	39 (81.25)	48

S(осетливи), I(посредни), R(отпорни)

Слика 22.



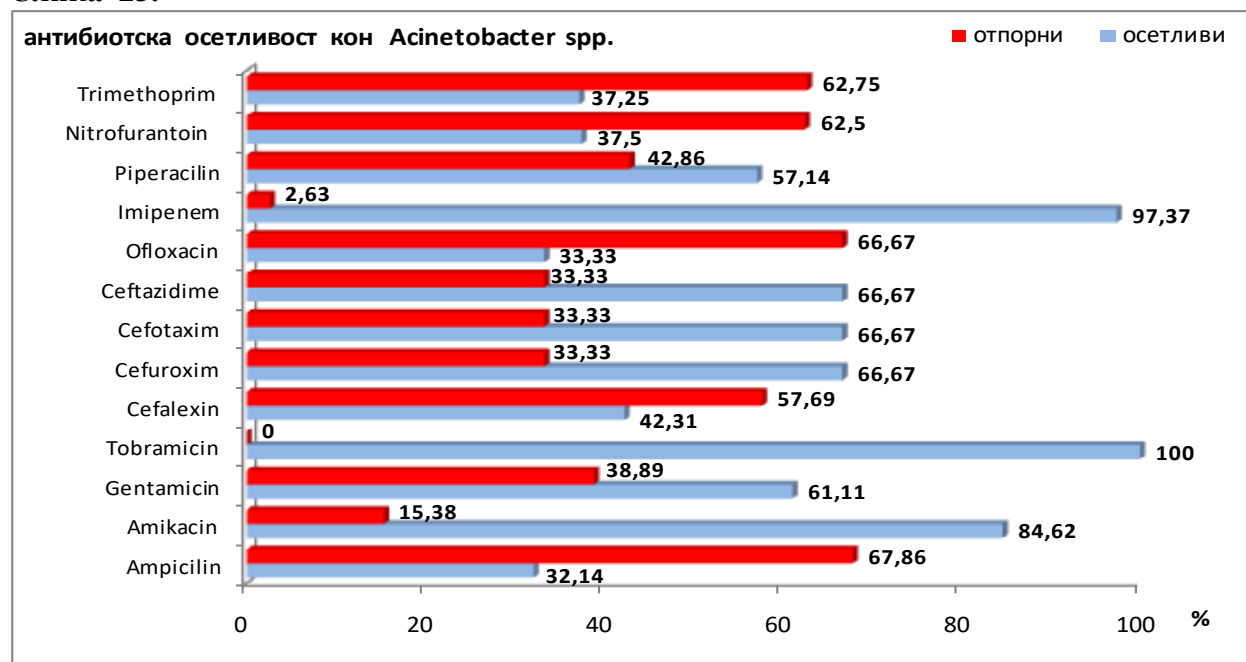
Acinetobacter spp. не беше резистентен кон Tobramicin, ниска отпорност покажа кон Imipenem (2.63%).Највисока отпорност покажа кон Ampicilin(67.86%), а потоа кон Ofloxacin(66.67%).(табела 15, слика 23)

Табела 15.

Осетливост на <i>Acinetobacter spp.</i> кон антибиотици				
Антибиотик	S n(%)	I n(%)	R n(%)	total
Ampicilin	18 (32.14)	0	38 (67.86)	56
Amikacin	33 (84.62)	0	6 (15.38)	39
Gentamicin	33 (61.11)	0	21 (38.89)	54
Tobramicin	3 (100)	0	0	3
Cefalexin	11 (42.31)	0	15 (57.69)	26
Cefuroxim	2 (66.67)	0	1 (33.33)	3
Cefotaxim	2 (66.67)	0	1 (33.33)	3
Ceftazidime	2 (66.67)	0	1 (33.33)	3
Ofloxacin	1 (33.33)	0	2 (66.67)	3
Imipenem	37 (97.37)	0	1 (2.63)	38
Piperacilin	20 (57.14)	0	15 (42.86)	35
Nitrofurantoin	18 (37.5)	0	30 (62.5)	48
Trimethoprim/sulfamrthoxazole	19 (37.25)	0	32 (62.75)	51

S(осетливи), I(посредни), R(отпорни)

Слика 23.



Резистентноста на изолираните грам-негативни бактерии се движеше од 0% кон Tobramicin за *Acinetobacter spp.*, до 89.13% кон Ampicilin за *Pseudomonas aeruginosa* (89.13%).

Ниска отпорност беше идентификувана кон Amikacin за *E.coli*, *Klebsiella spp.* и *Proteus spp.* (2.01%, 2.02%, 2.17%, соодветно).

Висока отпорност беше идентификувана кон Ampicilin за *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella spp.* (89.13% и 84.4%, соодветно), кон Cefalexin и Trimethoprim/sulfamrthoxazole за *Pseudomonas aeruginosa* (81.48% и 81.25%, соодветно).

Ниту еден од грам негативните изолати не покажа комплетна отпорност кон сите тестирани антибиотици.

Во (табела 16, слика 24) прикажана е дистрибуцијата на отпорните изолати од сојот *E.coli* во зависност од полот на пациентите.

Резултатите од статистичката анализа покажаа статистичка сигнификантна разлика во отпорноста на *E.coli* на анализираните антибиотици во зависност од полот на пациентите (Chi-square=37.24 df=12 p=0.0002).

E.coli покажа сигнификантно поголема отпорност кај машките пациенти споредено со женските кон 11/13 користени антибиотици: кон Ampicilin (59.36% наспроти 47.48%, p=0.002), кон Amikacin (5.73% наспроти 1.57%, p=0.0004), кон Gentamicin (18.38% наспроти 7.87%, p<0.0001), кон Cefalexin (42.02% наспроти 25.23%, p=0.0001), кон Cefuroxim (57.69% наспроти 24.54%, p=0.0002), кон Cefotaxim (48% наспроти 19.75%, p=0.001), кон Ceftazidime (40.91% наспроти 18.73%, p=0.013), кон Ofloxacin (57.89% наспроти 25.56%, p=0.0024), кон Piperacilin (48.33% наспроти 30.8%, p=0.0058), кон Nitrofurantoin (21.2% наспроти 6.31%, p<0.0001), и кон Trimethoprim/sulfamrthoxazole (48.88% наспроти 36.46%, p=0.0012).

Кај обата пола, *E.coli* покажа најниска резистентност кон Imipenem (3.85% и 1.43%, соодветно кај машки и женски пациенти), највисока резистентност кон Ampicilin (59.36% и 47.48%, соодветно кај машки и женски пациенти).

Ниту еден од грам негативните изолати не покажа комплетна отпорност кон сите тестирани антибиотици.

Во (табела 16, слика 24) прикажана е дистрибуцијата на отпорните изолати од сојот *E.coli* во зависност од полот на пациентите.

Резултатите од статистичката анализа покажаа статистичка сигнификантна разлика во отпорноста на *E.coli* на анализираните антибиотици во зависност од полот на пациентите (Chi-square=37.24 df=12 p=0.0002).

E.coli покажа сигнификантно поголема отпорност кај машките пациенти споредено со женските кон 11/13 користени антибиотици: кон Ampicilin (59.36% наспроти 47.48%, p=0.002), кон Amikacin (5.73% наспроти 1.57%, p=0.0004), кон Gentamicin (18.38% наспроти 7.87%, p<0.0001), кон Cefalexin (42.02% наспроти 25.23%, p=0.0001), кон Cefuroxim (57.69% наспроти 24.54%, p=0.0002), кон Cefotaxim (48% наспроти 19.75%, p=0.001), кон Ceftazidime (40.91% наспроти 18.73%, p=0.013), кон Ofloxacin (57.89% наспроти 25.56%, p=0.0024), кон Piperacilin (48.33% наспроти 30.8%, p=0.0058), кон Nitrofurantoin (21.2% наспроти 6.31%, p<0.0001), и кон Trimethoprim/sulfamrthoxazole (48.88% наспроти 36.46%, p=0.0012).

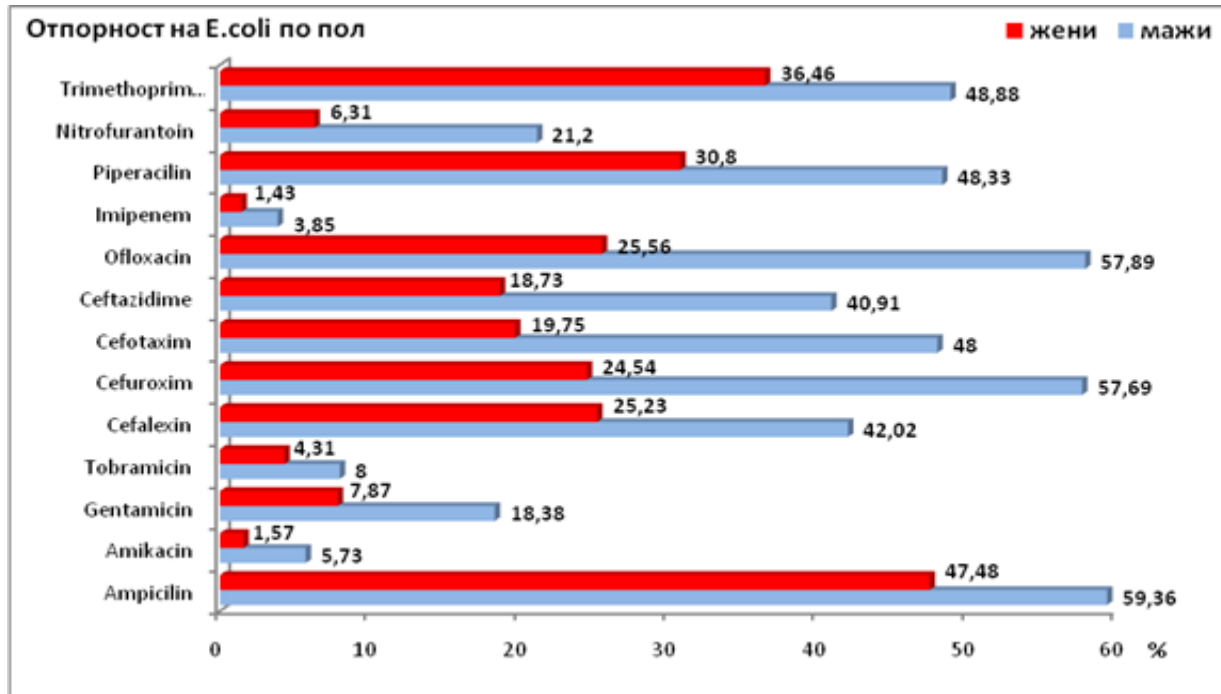
Кај обата пола, *E.coli* покажа најниска резистентност кон Imipenem (3.85% и 1.43%, соодветно кај машки и женски пациенти), највисока резистентност кон Ampicilin (59.36% и 47.48%, соодветно кај машки и женски пациенти).

Табела16. Дистрибуција на отпорни изолати од сојот *E.coli* според пол Г

Отпорност / <i>E.coli</i>				
Антибиотик	пол			p-value
	Вкупно	мажи R/n(%)	жени R/n(%)	
Ampicilin	911	111/187 (59.36)	800/1685(47.48)	**p=0.002
Amikacin	30	9/157 (5.73)	21/1334 (1.57)	***p=0.0004
Gentamicin	163	34/185 (18.38)	129/1639 (7.87)	***p=0.00000
Tobramicin	16	2/25 (8)	14/325 (4.31)	p=0.395
Cefalexin	327	50/119 (42.02)	277/1098 (25.23)	***p=0.0001
Cefuroxim	95	15/26 (57.69)	80/326 (24.54)	***p=0.0002
Cefotaxim	75	12/25 (48)	63/319 (19.75)	**p=0.001
Ceftazidime	62	9/22 (40.91)	53/283 (18.73)	*p=0.013
Ofloxacin	79	11/19 (57.89)	68/266 (25.56)	**p=0.0024
Imipenem	22	5/130 (3.85)	17/118 (1.43)	p=0.24
Piperacilin	207	29/60 (48.33)	178/578 (30.8)	**p=0.0058
Nitrofurantoin	142	39/184 (21.2)	103/1633 (6.31)	***p=0.0000
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	682	87/178 (48.88)	595/1632 (36.46)	**p=0.0012

R-отпорност; n-број на машки и женски пациенти
p(difference test); *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001

Слика 24.



Во (табела 17, слика 25)) прикажана е дистрибуцијата на отпорноста на хоспиталните и амбулантски изолати на *E.coli*.

E.coli покажа сигнификантно поголема отпорност кај хоспиталните пациенти споредено со амбулантски кон Ampicilin (80.4% наспроти 41.44%, $p < 0.0001$), кон Cefalexin (37.04% наспроти 22.75%, $p < 0.0001$), кон Piperacilin (41.76% наспроти 20.98%, $p < 0.0001$), и кон Trimethoprim/sulfamrthoxazole (51.3% наспроти 34.45%, $p < 0.0001$).

E.coli покажа сигнификантно поголема отпорност кај амбулантските пациенти споредено со хоспиталните кон Amikacin (2.53% наспроти 0.29%, $p = 0.009$), кон Gentamicin (10.61% наспроти 1.98%, $p < 0.0001$), и кон Nitrofurantoin (9.12% наспроти 2.3%, $p < 0.0001$).

Во групата хоспитални пациенти *E.coli* покажа најниска резистентност кон Amikacin (0.29%), а потоа кон Gentamicin (1.98%), Nitrofurantoin (2.3%) и кон Imipenem (2.46%), додека највисока отпорност кон Ampicilin (80.4%).

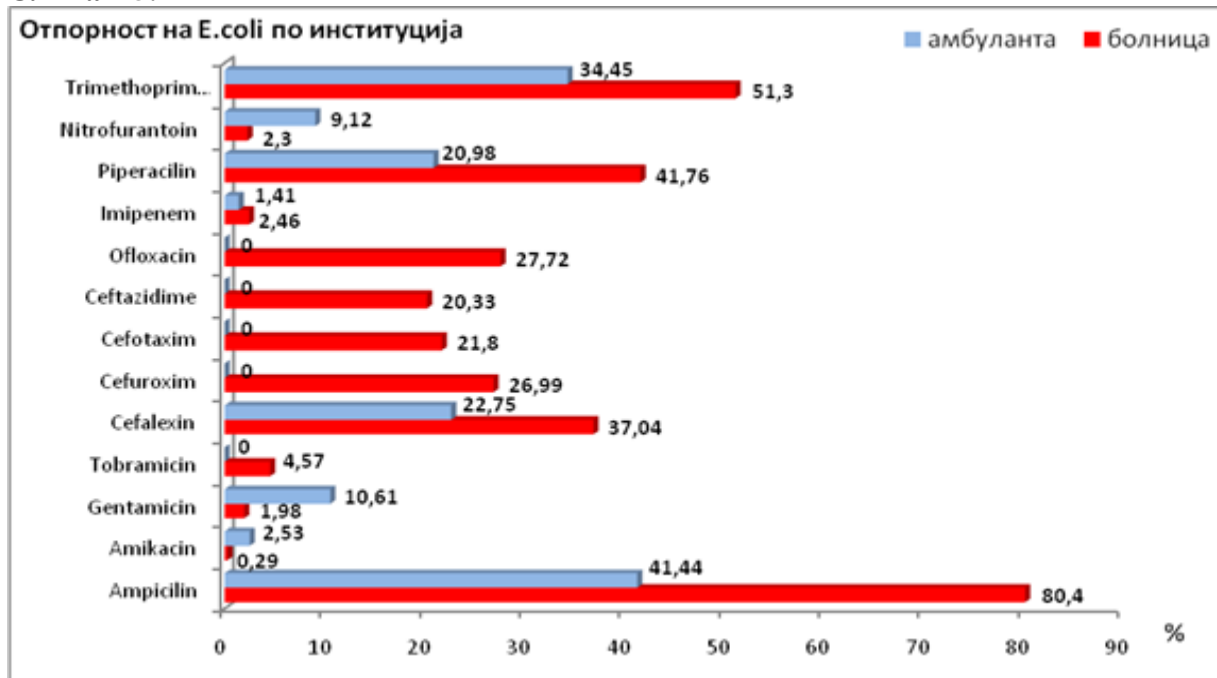
Во групата амбулантски пациенти не беше идентификувана отпорност на *E.coli* кон Tobramicin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidime и Ofloxacin; највисока отпорност од 41.44% беше идентификувана кон Ampicilin.

Табела 17. Дистрибуција на отпорни изолати од сојот *E.coli* според институција Г

Антибиотик	Отпорност / <i>E.coli</i>			p-value
	институција			
	Вкупно	болница R/n(%)	амбуланта R/n(%)	
Ampicilin	911	279/347(80.4)	632/1525 (41.44)	*** $p=0.0000$
Amikacin	30	1/346 (0.29)	29/1145 (2.53)	** $p=0.009$
Gentamicin	23	7/354 (1.98)	16/1470 (10.61)	*** $p=0.0000$
Tobramicin	16	16/350 (4.57)	0	
Cefalexin	327	130/351 (37.04)	197/866 (22.75)	*** $p=0.0000$
Cefuroxim	95	95/352 (26.99)	0	
Cefotaxim	75	75/344 (21.8)	0	
Ceftazidime	62	62/305 (20.33)	0	
Ofloxacin	79	79/285 (27.72)	0	
Imipenem	22	8/325 (2.46)	14/993 (1.41)	$p=0.2$
Piperacilin	207	147/352 (41.76)	60/286 (20.98)	*** $p=0.0000$
Nitrofurantoin	142	8/348 (2.3)	134/1469 (9.12)	*** $p=0.0000$
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	682	178/347 (51.3)	504/1463 (34.45)	*** $p=0.0000$

R-отпорност; n-број на хоспитални и амбулантски пациенти
 p(difference test); *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001

Слика 25.



Во (табела 18, слика 26) прикажана е дистрибуцијата на отпорните изолати од сојот *E.coli* во зависност од возраста на пациентите.

Сигнификантна разлика во отпорноста на изолатите на *E.coli* во зависност од возраста беше детектирана кон Gentamicin, како резултат на сигнификантно поголема отпорност во возрасната група постари од 61 година наспроти возрасната група 19 до 40 години (11.1% наспроти 5.26%, p=0.0004); кон Nitrofurantoin, како резултат на сигнификантно поголема отпорност во возрасната група постари од 61 година наспроти возрасната група 19 до 40 години (10.13% наспроти 5.77%, p=0.0075)и наспроти возрасната група 41 до 60 години (10.13% наспроти 6.33%, p=0.014); и кон Trimethoprim/sulfamrthoxazole, како резултат на сигнификантно поголема отпорност во возрасната група постари од 61 година наспроти возрасната група 19 до 40 години (39.84% наспроти 32.98%, p=0.01).

Во најмладата возрасна група, *E.coli* покажа најниска резистентност кон Amikacin (0.8%), и кон Imipenem (1.17%), додека највисока отпорност кон Ampicilin (45.12%).

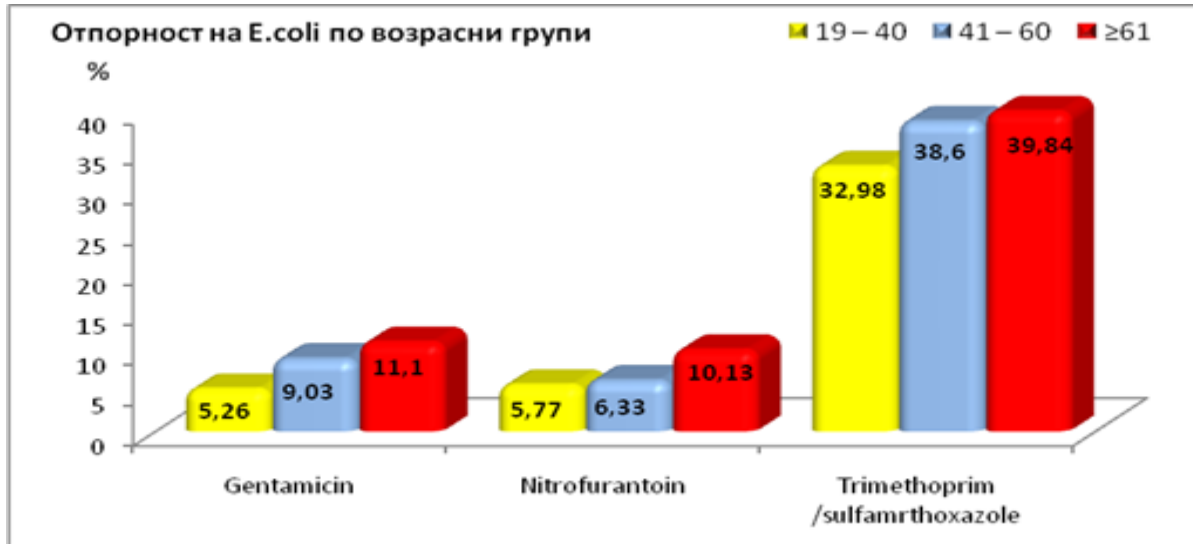
Во возрасната група од 41 до 60 години, *E.coli* покажа најниска резистентност кон Imipenem (7%), највисока кон Ampicilin (50.43%).

И во најстарата возрасна група, отпорноста на *E.coli* беше најниска кон Amikacin и Imipenem (2.3% и 2.45%, соодветно), највисока кон Ampicilin (48.89%).

**Табела 18. Дистрибуција на отпорни изолати од сојот *E.coli* според возрасни групи
Г од сиг**

Антибиотик	Отпорност / <i>E.coli</i>				p-value
	Вкупно	возрасни групи			
		19 – 40 R/n(%)	41 – 60 R/n(%)	≥61 R/n(%)	
Ampicilin	911	220/477 (46.12)	296/587 (50.43)	395/808 (48.89)	1vs2 p=0.16 1vs3 p=0.34 2vs3 p=0.57
Amikacin	30	3/374 (0.8)	12/464 (2.59)	15/653 (2.3)	1vs2 p=0.05 1vs3 p=0.078 2vs3 p=0.76
Gentamicin	163	25/475 (5.26)	51/565 (9.03)	87/784 (11.1)	1vs2 p=0.0200 1vs3 ***p=0.0004 2vs3 p=0.21
Tobramicin	16	6/120 (5)	5/111 (4.5)	5/119 (4.2)	1vs2 p=0.86 1vs3 p=0.77 2vs3 p=0.9
Cefalexin	327	86/325 (26.46)	101/380 (26.58)	140/512 (27.34)	1vs2 p=0.97 1vs3 p=0.78 2vs3 p=0.8
Cefuroxim	95	35/120 (29.17)	28/115 (24.35)	32/117 (27.35)	1vs2 p=0.4 1vs3 p=0.76 2vs3 p=0.6
Cefotaxim	75	26/121 (21.49)	22/106 (20.75)	27/117 (23.08)	1vs2 p=0.9 1vs3 p=0.77 2vs3 p=0.67
Ceftazidime	62	23/104 (22.12)	16/95 (16.84)	23/106 (21.7)	1vs2 p=0.35 1vs3 p=0.9 2vs3 p=0.38
Ofloxacin	79	20/91 (21.98)	22/93 (23.66)	37/101 (36.63)	1vs2 p=0.77 1vs3 p=0.96 2vs3 p=0.74
Imipenem	22	4/343 (1.17)	4/403 (0.99)	14/572 (2.45)	1vs2 p=0.81 1vs3 p=0.18 2vs3 p=0.09
Piperacilin	207	51/175 (29.14)	77/224 (34.38)	79/239 (33.05)	1vs2 p=0.2659 1vs3 p=0.4 2vs3 p=0.7622
Nitrofurantoin	142	27/468 (5.77)	36/569 (6.33)	79/780 (10.13)	1vs2 p=0.7072 1vs3 **p=0.0075 2vs3 *p=0.014
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	682	154/467 (32.98)	220/570 (38.6)	308/773 (39.84)	1vs2 p=0.06 1vs3 *p=0.01 2vs3 p=0.6

Слика 26.



Во анализираниот период 2018-2020 година, беше регистриран тренд на зголемена отпорност на *E.coli* кон Ampicilin од 37.41% во 2018 година на 65.85% во 2020 година; кон Tobramicin од 3.68% во 2018 година на 5.97% во 2020 година; кон Cefalexin од 29.41% во 2018 година на 31.09% во 2020 година; кон Cefuroxim од 23.7% во 2018 година на 28.99% во 2020 година; кон Cefotaxim од 21.32% во 2018 година на 27.94% во 2020 година; кон Ceftazidime од 18.84% во 2018 година на 27.54% во 2020 година; кон Piperacilin од 28.73% во 2018 година на 34.97% во 2020 година; кон Nitrofurantoin од 5.98% во 2018 година на 8.21% во 2020 година; и, кон Trimethoprim/sulfamrthoxazole од 35.56% во 2018 година на 42.77% во 2020 година.

Како статистички сигнификантна се потврди зголемената отпорност на *E.coli* на Ampicilin во 2019 наспроти 2018, и во 2020 година наспроти 2018 и 2019 година ($p<0.0001$), зголемената отпорност кон Cefalexin во 2020 наспроти 2019 година ($p=0.031$), кон Nitrofurantoin во 2019 наспроти 2018 година ($p=0.017$), и кон Trimethoprim/sulfamrthoxazole во 2020 наспроти 2018 година ($p=0.025$). (табела 19, слика 27)

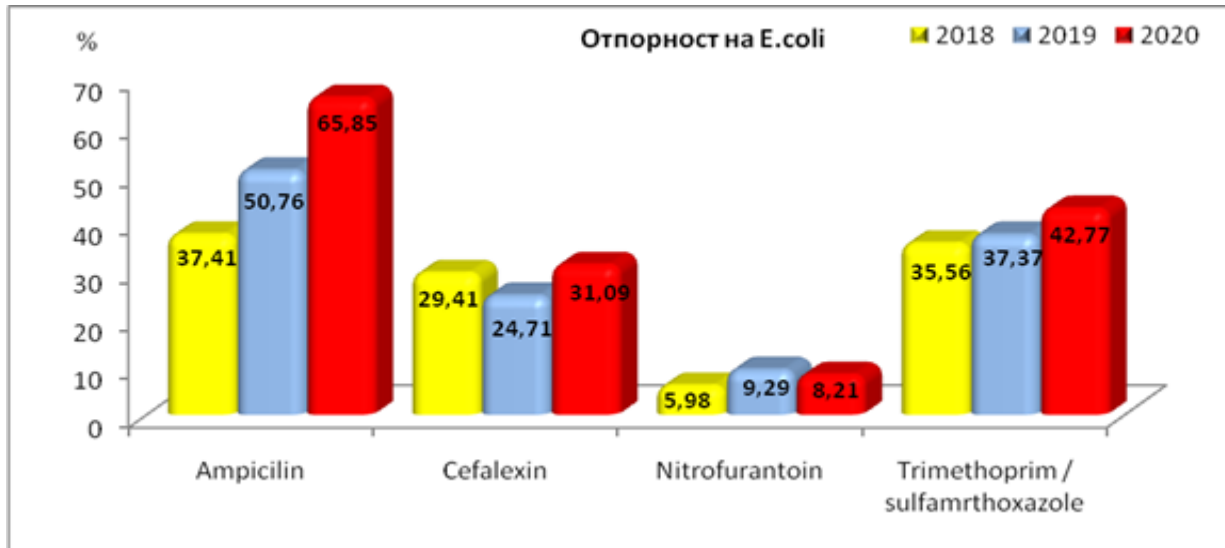
Табела 19. Дистрибуција на отпорни изолати од сојот *E.coli* според години на анализа

Отпорност / <i>E.coli</i>					
Антибиотик	година				p-value
	Вкупно	2018 R/n(%)	2019 R/n(%)	2020 R/n(%)	
Ampicilin	911	266/711 (37.41)	402/792 (50.76)	243/369 (65.85)	1vs2 *** p=0.0000 1vs3 *** p=0.0000 2vs3 *** p=0.0000
Amikacin	30	5/400 (1.25)	21/763 (2.75)	4/328 (1.22)	1vs2 p=0.1 1vs3 p=0.97 2vs3 p=0.12
Gentamicin	163	59/685 (8.61)	75/784 (9.57)	29/355 (8.17)	1vs2 p=0.53 1vs3 p=0.81 2vs3 p=0.45
Tobramicin	16	5/136 (3.68)	7/147 (4.76)	4/67 (5.97)	1vs2 p=0.65 1vs3 p=0.46 2vs3 p=0.7
Cefalexin	327	40/136 (29.41)	190/769 (24.71)	97/312 (31.09)	1vs2 p=0.25 1vs3 p=0.72 2vs3 * p=0.031
Cefuroxim	95	32/135 (23.7)	43/148 (29.05)	20/69 (28.99)	1vs2 p=0.31 1vs3 p=0.41 2vs3 p=0.1
Cefotaxim	75	29/136 (21.32)	27/140 (19.29)	19/68 (27.94)	1vs2 p=0.67 1vs3 p=0.29 2vs3 p=0.16
Ceftazidime	62	26/138 (18.84)	17/98 (17.35)	19/69 (27.54)	1vs2 p=0.77 1vs3 p=0.15 2vs3 p=0.11
Ofloxacin	79	39/132 (29.55)	21/87 (24.14)	19/66 (28.79)	1vs2 p=0.38 1vs3 p=0.91 2vs3 p=0.52
Imipenem	22	7/308 (2.27)	12/735 (1.63)	3/275 (1.09)	1vs2 p=0.48 1vs3 p=0.27 2vs3 p=0.53
Piperacilin	207	77/268 (28.73)	80/227 (35.24)	50/143 (34.97)	1vs2 p=0.12 1vs3 p=0.19 2vs3 p=0.96
Nitrofurantoin	142	42/702 (5.98)	73/786 (9.29)	27/329 (8.21)	1vs2* p=0.017 1vs3 p=0.18 2vs3 p=0.57
Trimethoprim /sulfamrthoxa zole	682	250/703 (35.56)	287/768 (37.37)	145/339 (42.77)	1vs2 p=0.47 1vs3* p=0.025 2vs3 p=0.09

R-отпорност; n-број на пациенти

*p<0.05, ***p<0.0001

Слика 27.



Во (табела 20, слика 28) прикажана е дистрибуцијата на отпорните изолати од сојот *Klebsiella spp.* во зависност од полот на пациентите.

Отпорноста на *Klebsiella spp.* за Ampicilin, Amikacin, Gentamicin, Cefalexin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidime, Ofloxacin и Piperacilin беше сигнификантно поголема кај машките пациенти споредено со женските: 97.14% наспроти 78.38%, $p=0.0117$, за Ampicilin; 6.45% наспроти 0%, за Amikacin; 30.56% наспроти 6.85%, $p=0.001$, за Gentamicin; 76% наспроти 43.08%, $p=0.005$, за Cefalexin; 78.95% наспроти 34.09%, $p=0.0011$, за Cefalexin; 73.68% наспроти 33.33%, $p=0.003$, за Cefotaxim; 75% наспроти 35.9%, $p=0.008$, за Ceftazidime; 70.59% наспроти 14.71%, $p=0.0001$, за Ofloxacin; 84.38% наспроти 42.42%, $p=0.0001$, за Piperacilin.

Кај обата пола, *Klebsiella spp.* покажа највисока отпорност кон Ampicilin (97.14% и 78.38%, соодветно машки и женски пациенти), најниска кон Imipenem (9.68% и 7.35%, соодветно машки и женски пациенти).

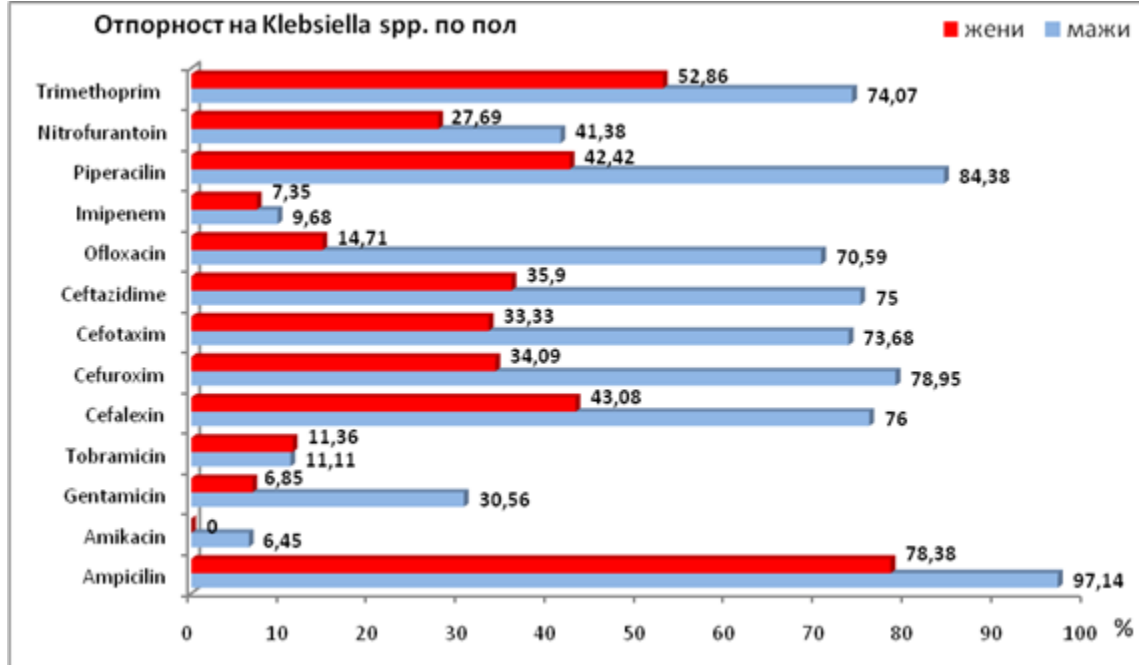
Табела 20. Дистрибуција на отпорни изолати на *Klebsiella spp.* според пол

Антибиотик	Отпорност / <i>Klebsiella spp.</i>			p-value
	Вкупно	мажи n/N(%)	жени n/N(%)	
Ampicilin	92	34/35 (97.14)	58/74 (78.38)	*p=0.0117
Amikacin	2	2/31 (6.45)	0/68	
Gentamicin	16	11/36 (30.56)	5/73 (6.85)	**p=0.001
Tobramicin	7	2/18 (11.11)	5/44 (11.36)	p=0.98
Cefalexin	47	19/25 (76)	28/65 (43.08)	**p=0.005
Cefuroxim	30	15/19 (78.95)	15/44 (34.09)	**p=0.0011
Cefotaxim	29	14/19 (73.68)	15/45 (33.33)	**p=0.003
Ceftazidime	26	12/16 (75)	14/39 (35.9)	**p=0.008
Ofloxacin	17	12/17 (70.59)	5/34 (14.71)	***p=0.0001
Imipenem	8	3/31 (9.68)	5/68 (7.35)	p=0.7
Piperacilin	55	27/32 (84.38)	28/66 (42.42)	***p=0.0001
Nitrofurantoin	30	12/29 (41.38)	18/65 (27.69)	p=0.19
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	57	20/27 (74.07)	37/70 (52.86)	p=0.057

R-отпорност; n-број на пациенти

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001

Слика 28.



Отпорноста на *Klebsiella spp.* беше сигнификантно повисока кај хоспиталните пациенти компарирано со амбулантските пациенти за Ampicilin (98.44% наспроти 64.44%, p<0.0001),

за Tobramicin (11.29% наспроти 0), Cefuroxim (47.62% наспроти 0), Cefotaxim(45.31% наспроти 0), Ceftazidime(47.27% наспроти 0), Ofloxacin (33.33% наспроти 0), и за Trimethoprim/sulfamrthoxazole (68.97% наспроти 43.59%, $p=0.013$). За Gentamicini Nitrofurantoin беше регистрирана сигнификантно поголема отпорност кај амбулантските пациенти (28.26% наспроти 4.76%, $p=0.0006$) и (50% наспроти 21.67 $p=0.0046$), соодветно.

Во групата хоспитални пациенти *Klebsiella spp.* покажа најниска резистентност кон Amikacin(1.59%), а потоа кон Gentamicin (4.76%) и кон Imipenem (4.84%), додека највисока отпорност кон Ampicilin (98.44%).Отпорноста беше висока и за Trimethoprim /sulfamethoxazole (68.97%).

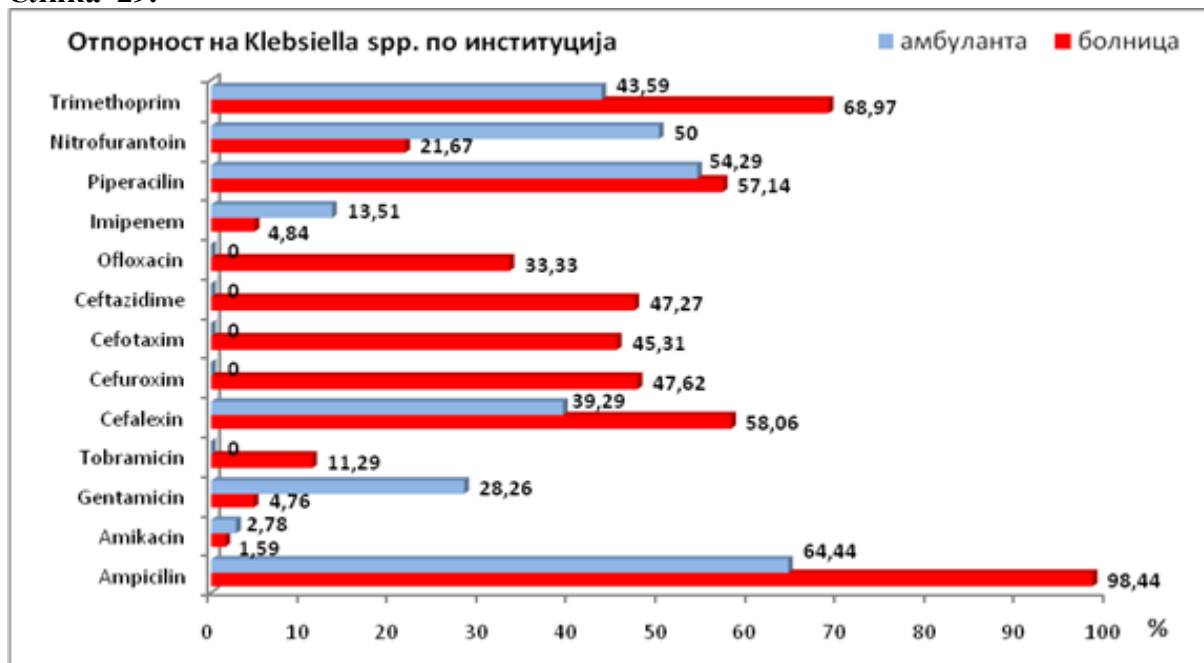
Во групата амбулантски пациенти не беше идентификувана отпорност на *Klebsiella spp.* кон Tobramicin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidime и Ofloxacin;ниска отпорност од 2.78% овој сој покажа кон Amikacin, додека највисока отпорност од 64.44% беше идентификувана кон Ampicilin., а потоа кон Piperacilin (54.29%). (табела 21, слика 29)

Табела 21. Дистрибуција на отпорни изолати на *Klebsiella spp.* според институција

Антибиотик	Отпорност / <i>Klebsiella spp.</i>			p-value
	институција			
	Вкупно	болница R/n(%)	амбуланта R/n(%)	
Ampicilin	92	63/64 (98.44)	29/45 (64.44)	*** $p=0.0000$
Amikacin	2	1/63 (1.59)	1/36 (2.78)	$p=0.39$
Gentamicin	16	3/63 (4.76)	13/46 (28.26)	*** $p=0.0006$
Tobramicin	7	7/62 (11.29)	0	
Cefalexin	47	36/62 (58.06)	11 (39.29)	$p=0.25$
Cefuroxim	30	30/63 (47.62)	0	
Cefotaxim	29	29/64 (45.31)	0	
Ceftazidime	26	26/55 (47.27)	0	
Ofloxacin	17	17/51 (33.33)	0	
Imipenem	8	3/62 (4.84)	5/37 (13.51)	$p=0.13$
Piperacilin	55	36/63 (57.14)	19/35 (54.29)	$p=0.83$
Nitrofurantoin	30	13/60 (21.67)	17/34 (50)	** $p=0.0046$
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	57	40/58 (68.97)	17/39 (43.59)	* $p=0.013$

R-отпорност; n-број на хоспитални и амбулантски пациенти * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.0001$

Слика 29.



Анализата на отпорноста на изолатите на *Klebsiella spp.* во зависност од возраста, покажа дека пациентите со уринарна инфекција предизвикана од оваа бактерија, на возраст над 61 година беа значајно почесто отпорни од пациентите на возраст 41 до 60 години кон Gentamicin (22.81% nasproti 4.35%, $p=0.049$), и кон Trimethoprim /sulfamrthoxazole (68.09% nasproti 40.91%, $p=0.032$).

Во најмладата возрасна група, *Klebsiella spp.* покажа најниска резистентност кон Amikacin(4%), највисока отпорност кон Ampicilin (75.86%).

Во возрасната група од 41 до 60 години, не беше идентификувана отпорност на *Klebsiella spp.* за Amikacin, ниска отпорност беше идентификувана за Gentamicin (4.35%), највисока кон Ampicilin (78.26%).

И возрасната група постари од 61 година, отпорноста на *Klebsiella spp.* беше најниска кон Amikacin (1.89%), највисока кон Ampicilin (91.23%).(табела 22, слика 30)

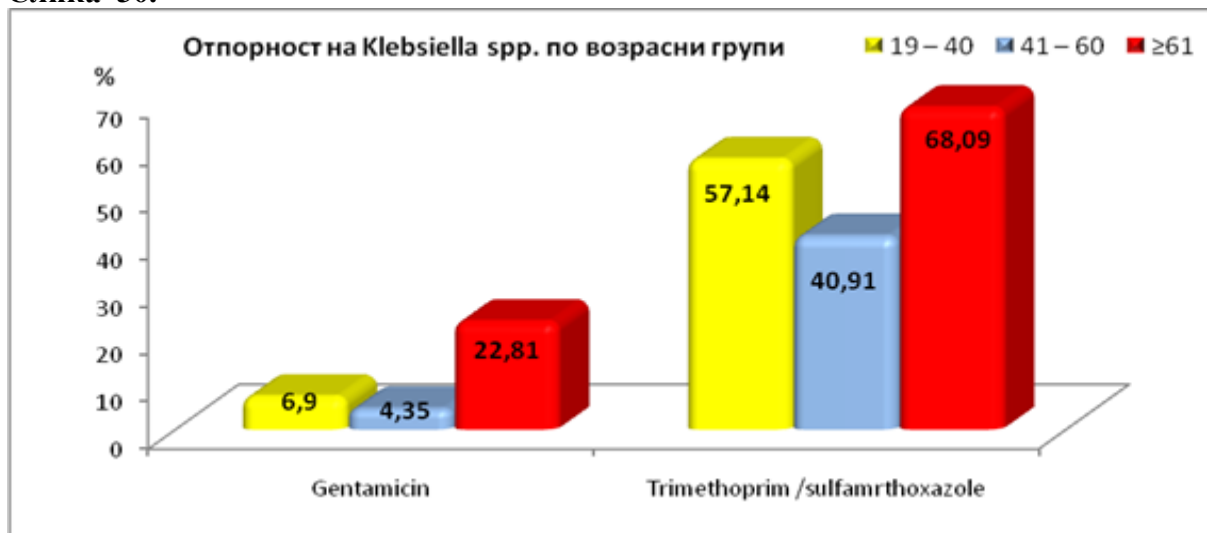
Табела 22. Дистрибуција на отпорни изолати на *Klebsiella spp.* според возрастни групи G od sig

Отпорност / <i>Klebsiella spp.</i>					
Антибиотик	возрасни групи				p-value
	Вкупно	19 – 40 R/n(%)	41 – 60 R/n(%)	≥61 R/n(%)	
Ampicilin	92	22/29 (75.86)	18/23 (78.26)	52/57 (91.23)	1vs2 p=0.84 1vs3 p=0.052 2vs3 p=0.11
Amikacin	2	1/25 (4)	0/21	1/53 (1.89)	1vs2 p=0.13 1vs3 p=0.58 2vs3 p=0.49
Gentamicin	16	2/29 (6.9)	1/23 (4.35)	13/57 (22.81)	1vs2 p=0.7 1vs3 p=0.07 2vs3 *p=0.049
Tobramicin	7	2/15 (13.33)	3/15 (20)	2/32 (6.25)	1vs2 p=0.62 1vs3 p=0.42 2vs3 p=0.15
Cefalexin	47	12/24 (50)	8/21 (38.1)	27/45 (60)	1vs2 p=0.43 1vs3 p=0.42 2vs3 p=0.1
Cefuroxim	30	5/14 (35.71)	8/15 (53.33)	17/34 (50)	1vs2 p=0.5 1vs3 p=0.4 2vs3 p=0.86
Cefotaxim	29	4/15 (26.67)	8/15 (53.33)	17/34 (50)	1vs2 p=0.33 1vs3 p=0.35 2vs3 p=0.83
Ceftazidime	26	4/10 (40)	7/14 (50)	15/31 (48.39)	1vs2 p=0.63 1vs3 p=0.64 2vs3 p=0.92
Ofloxacin	17	2/11 (18.18)	5/13 (38.46)	10/27 (37.04)	1vs2 p=0.28 1vs3 p=0.26 2vs3 p=0.93
Imipenem	8	2/26 (7.69)	2/22 (9.09)	4/51 (7.84)	1vs2 p=0.86 1vs3 p=0.98 2vs3 p=0.86
Piperacilin	55	11/24 (45.83)	11/22 (50)	33/52 (63.46)	1vs2 p=0.78 1vs3 p=0.15 2vs3 p=0.28
Nitrofurantoin	30	7/25 (28)	9/23 (39.13)	14/46 (30.43)	1vs2 p=0.42 1vs3 p=0.83 2vs3 p=0.47
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	57	16/28 (57.14)	9/22 (40.91)	32/47 (68.09)	1vs2 p=0.25 1vs3 p=0.34 2vs3 *p=0.032

R-отпорност; n-број на пациенти

*p<0.05

Слика 30.



Стапките на отпорност на соевите на *Klebsiella spp.* изолирани во 2020 година (100% на Ampicilin, 5% на Amikacin, 38.46% на Ofloxacin, 8.7% на Imipenem, 33.33% на Nitrofurantoin) беа повисоки од пријавените во 2018 година (87.5%, 2.94%, 34.62%, 6.25%, и 28.21%), соодветно.

Како статистички сигнификантна се потврди разликата во отпорноста на *Klebsiella spp.* на Ampicilin во 2020 наспроти 2019 година ($p=0.007$). (табела 23, слика 31)

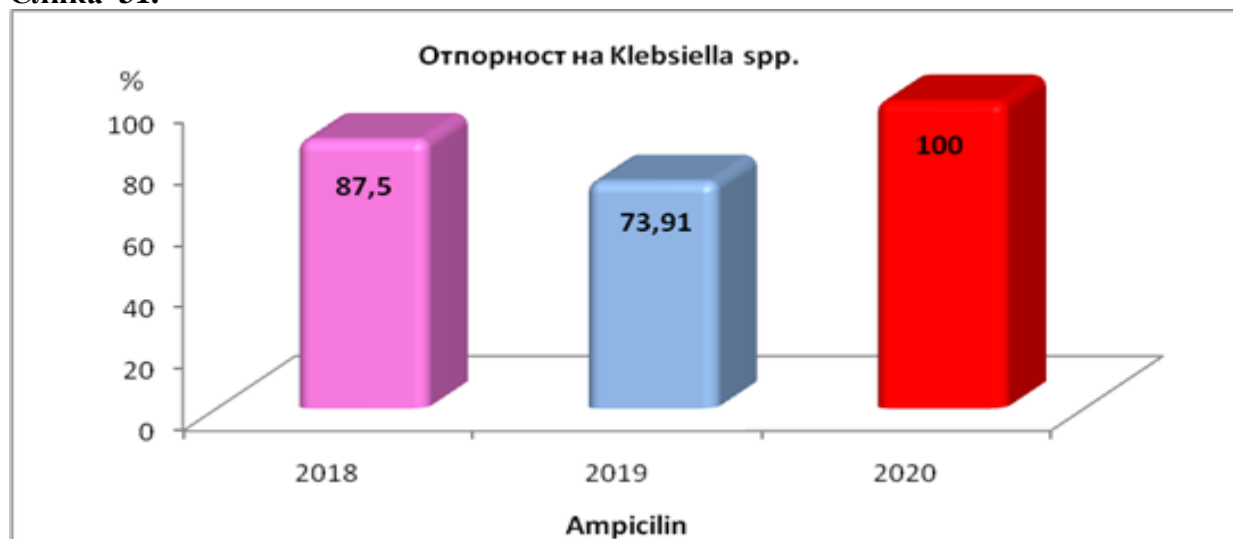
Табела 23. Дистрибуција на отпорни изолати на *Klebsiella spp.* според години на анализа

Отпорност / <i>Klebsiella spp.</i>					
Антибиотик	година				p-value
	Вкупно	2018 R/n(%)	2019 R/n(%)	2020 R/n(%)	
Ampicilin	92	35/40 (87.5)	34/46 (73.91)	23/23 (100)	1vs2 $p=0.11$ 1vs3 $p=0.08$ 2vs3 **$p=0.007$
Amikacin	2	1/34 (2.94)	0/45	1/20 (5)	1vs3 $p=0.7$
Gentamicin	16	7/41 (17.07)	6/45 (13.33)	3/23 (13.04)	1vs2 $p=0.7$ 1vs3 $p=0.67$ 2vs3 $p=0.97$
Tobramicin	7	4/25 (16)	3/23 (13.04)	0/14	1vs2 $p=0.77$

Cefalexin	47	14/26 (53.85)	22/43 (51.16)	11/21 (52.38)	1vs2 p=0.83 2vs3 p=0.93	1vs3 p=0.92
Cefuroxim	30	12/25 (48)	12/24 (50)	6/14 (42.86)	1vs2 p=0.89 2vs3 p=0.67	1vs3 p=0.76
Cefotaxim	29	12/26 (46.15)	11/24 (45.83)	6/14 (42.86)	1vs2 p=0.98 2vs3 p=0.86	1vs3 p=0.84
Ceftazidime	26	12/26 (46.15)	8/15 (53.33)	6/14 (42.86)	1vs2 p=0.66 2vs3 p=0.57	1vs3 p=0.84
Ofloxacin	17	9/26 (34.62)	3/12 (25)	5/13 (38.46)	1vs2 p=0.55 2vs3 p=0.81	1vs3 p=0.78
Imipenem	8	2/32 (6.25)	4/44 (9.09)	2/23 (8.7)	1vs2 p=0.65 2vs3 p=0.96	1vs3 p=0.73
Piperacilin	55	24/36 (66.67)	18/40 (45)	13/22 (59.09)	1vs2 p=0.64 2vs3 p=0.96	1vs3 p=0.72
Nitrofurantoin	30	11/39 (28.21)	13/37 (35.14)	6/18 (33.33)	1vs2 p=0.52 2vs3 p=0.89	1vs3 p=0.69
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	57	21/36 (58.33)	23/39 (58.97)	13/22 (59.09)	1vs2 p=0.66 2vs3 p=0.99	1vs3 p=0.95

R-отпорност; n-број на пациенти **p<0.01

Слика 31.



Во (табела 24, слика 32) прикажана е дистрибуцијата на отпорните изолати од сојот *Proteus spp.* во зависност од полот на пациентите.

Статистичка сигнификантна разлика во половата дистрибуција на отпорните изолати на *Proteus spp.* се потврди единствено за Tobramicin ($p=0.039$), и се должи на значајно почеста отпорност во групата женски пациенти (20% наспроти 4%).

Во групата машки пациенти, *Proteus spp.* не покажа резистентност кон 7/13 тестирани антибиотици (Amikacin, Tobramicin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidime, Ofloxacin и Imipenem), највисока резистентност покажа кон Nitrofurantoin (70.59%).

Во групата женски пациенти, најниска резистентност на *Proteus spp.* беше регострирана кон Amikacin (2.6%), а потоа кон Ofloxacin и Imipenem (5.26% и 5.41%, соодветно), највисока за Nitrofurantoin и Ampicilin (56.47% и 53.61%, соодветно).

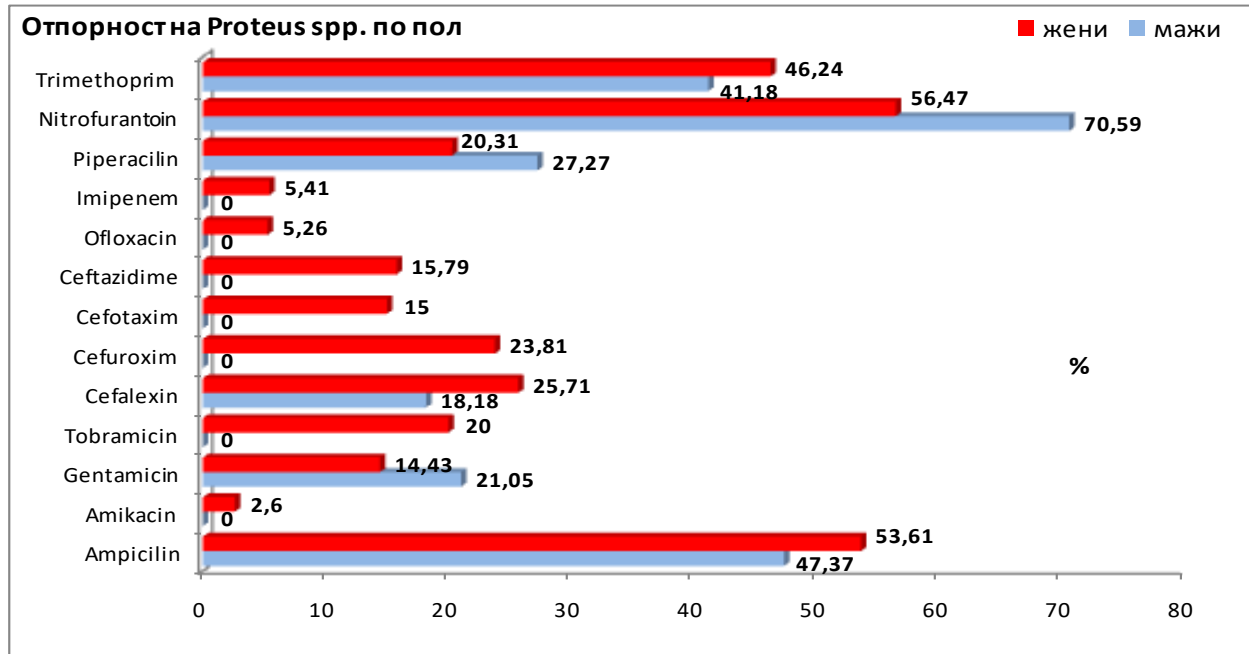
Табела 24. Дистрибуција на отпорни изолати на *Proteus spp.* според пол

Отпорност / <i>Proteus spp.</i>				
Антибиотик	пол			p-value
	Вкупно	мажи n/N(%)	жени n/N(%)	
Ampicilin	61	9/19 (47.37)	52/97 (53.61)	p=0.62
Amikacin	2	0/15	2/77 (2.6)	p=0.48
Gentamicin	18	4/19 (21.05)	14/97 (14.43)	p=0.47
Tobramicin	4	0/4	4/20 (20)	*p=0.039
Cefalexin	20	2/11 (18.18)	18/70 (25.71)	p=0.6
Cefuroxim	5	0/5	5/21 (23.81)	p=0.07
Cefotaxim	3	0/5	3/20 (15)	p=0.18
Ceftazidime	3	0/4	3/19 (15.79)	p=0.16
Ofloxacin	1	0/4	1/19 (5.26)	p=0.44
Imipenem	4	0/15	4/74 (5.41)	p=0.43
Piperacilin	16	3/11 (27.27)	13/64 (20.31)	p=0.6
Nitrofurantoin	60	12/17 (70.59)	48/85 (56.47)	p=0.28
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	50	7/17 (41.18)	43/93 (46.24)	p=0.7

R-отпорност; n-број на пациенти

* $p<0.05$

Слика 32.



Во (табела 25, слика 33) прикажана е дистрибуцијата на отпорноста на хоспиталните и амбулантски изолати на *Proteus spp.*.

Proteus spp. покажа сигнификантно поголема отпорност кај хоспиталните пациенти споредено со амбулантски кон Ampicilin (70.83% наспроти 47.83%, $p=0.044$), несигнификантно поголема кон Amikacin (4.17% наспроти 1.47%, $p=0.44$).

Отпорноста на *Proteus spp.* беше поголема кај амбулантските пациенти споредено со хоспиталните кон Gentamicin (18.48% наспроти 4.17%), кон Cefalexin (25% наспроти 23.81%), и кон Trimethoprim/sulfamrthoxazole (48.24% наспроти 36%), но без статистичка потврдена сигнификантна разлика ($p>0.05$).

Во групата хоспитални пациенти *Proteus spp.* не покажа резистентност кон Imipenem и Nitrofurantoin, највисока отпорност покажа кон Ampicilin (70.83%).

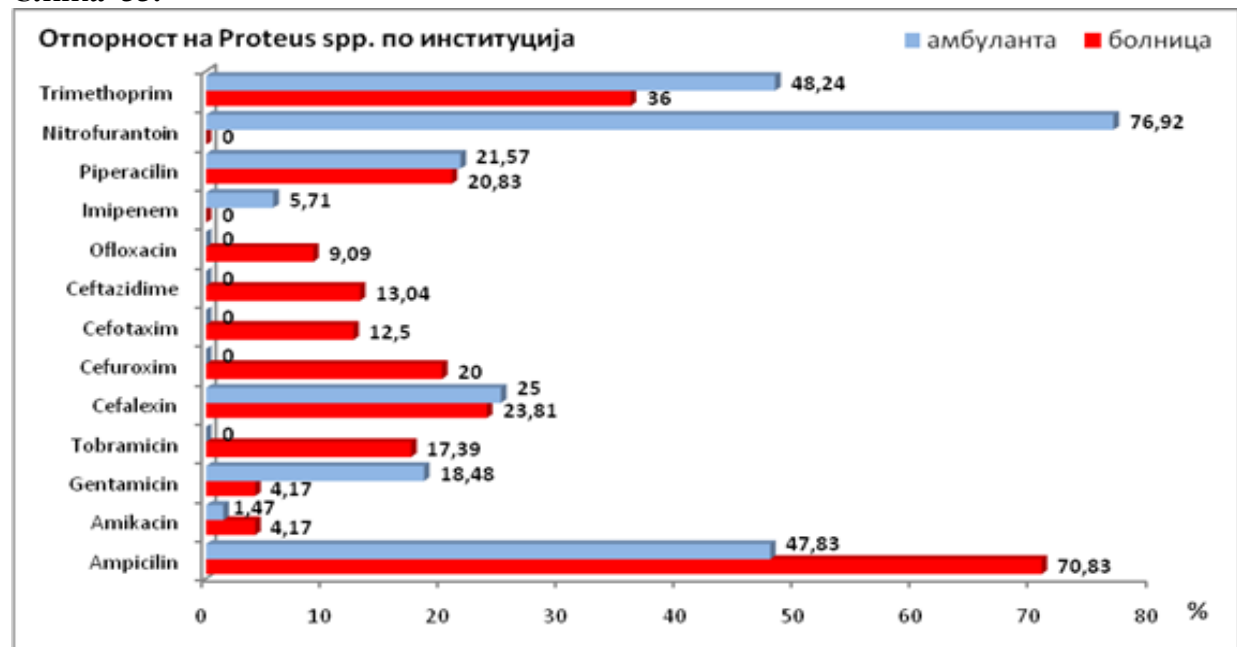
Во групата амбулантски пациенти не беше идентификувана отпорност на *Proteus spp.* кон Tobramicin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidime и Ofloxacin; највисока отпорност од 76.92% беше идентификувана кон Nitrofurantoin.

Табела 25. Дистрибуција на отпорни изолати на *Proteus* spp. според институција

Антибиотик	Отпорност / <i>Proteus</i> spp.			p-value
	институција			
	Вкупно	болница n/N(%)	амбуланта n/N(%)	
Ampicilin	61	17/24 (70.83)	44/92 (47.83)	*p=0.044
Amikacin	2	1/24 (4.17)	1/68 (1.47)	p=0.44
Gentamicin	18	1/24 (4.17)	17/92 (18.48)	p=0.08
Tobramicin	4	4/23 (17.39)	0/1	
Cefalexin	20	5/21 (23.81)	15/60 (25)	p=0.9
Cefuroxim	5	5/25 (20)	0/1	
Cefotaxim	3	3/24 (12.5)	0/1	
Ceftazidime	3	3/23 (13.04)	0	
Ofloxacin	1	2/22 (9.09)	0/1	
Imipenem	4	0/19	4/70 (5.71)	p=0.25
Piperacilin	16	5/24 (20.83)	11/51 (21.57)	p=0.24
Nitrofurantoin	60	0/24	60/78 (76.92)	
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	50	9/25 (36)	41/85 (48.24)	p=0.28

R-отпорност; n-број на пациенти *p<0.05

Слика 33.



Во (табела 26, слика 34) прикажана е дистрибуцијата на отпорните изолати од сојот *Proteus spp.* во зависност од возраста на пациентите.

Сигнификантна разлика во отпорноста на изолатите на *Proteus spp.* во зависност од возраста беше детектирана кон Gentamicin, како резултат на сигнификантно поголема отпорност во возрасната група постари од 61 година наспроти возрасната група 41 до 60 години (23.91% наспроти 6.25%, $p=0.0395$). Поголема отпорност на *Proteus spp.* кај пациентите постари од 61 година во однос на помладите беше регистрирана кон Cefalexin, Cefotaxim, Ceftazidime, Ofloxacin, Piperacilin, Nitrofurantoin и Trimethoprim/sulfamrthoxazole, но без статистичка докажана сигнификантност.

Во најмладата возрасна група, *Proteus spp.* не покажа резистентност кон Cefotaxim, Ceftazidime, Ofloxacin и кон Imipenem. Највисока резистентност во оваа возрасна група беше идентификувана кон Nitrofurantoin (57.58%).

Во возрасната група од 41 до 60 години, *Proteus spp.* не покажа резистентност кон Amikacin и Ofloxacin, највисока отпорност кон Ampicilin (58.82%).

Во најстарата возрасна група, *Proteus spp.* покажа отпорност кон сите антибиотици, најниска за Amikacin (2.7%), највисока кон Nitrofurantoin (65.85%), а потоа за Ampicilin и Trimethoprim/sulfamrthoxazole (58.14% и 52.5%, соодветно).

Табела 26. Дистрибуција на отпорни изолати на *Proteus spp.* според возрасни групи

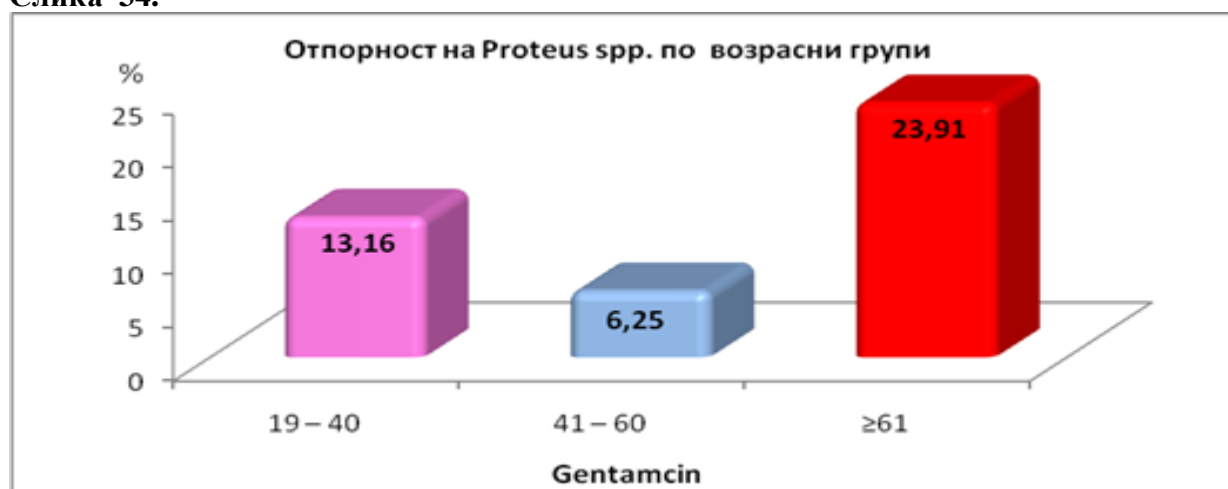
Отпорност / <i>Proteus spp.</i>					
Антибиотик	возрасни групи				p-value
	Вкупно	19 – 40 n/N(%)	41 – 60 n/N(%)	≥61 n/N(%)	
Ampicilin	61	16/39 (41.03)	20/34 (58.82)	25/43 (58.14)	1vs2 $p=0.13$ 1vs3 $p=0.12$ 2vs3 $p=0.95$
Amikacin	2	1/29 (3.45)	0/26	1/37 (2.7)	1vs3 $p=0.86$
Gentamicin	18	5/38 (13.16)	2/32 (6.25)	11/46 (23.91)	1vs2 $p=0.34$ 1vs3 $p=0.21$ 2vs3 * $p=0.0395$
Tobramicin	4	2/11 (18.18)	1/5 (20)	1/8 (12.5)	1vs2 $p=0.93$ 1vs3 $p=0.74$ 2vs3 $p=0.71$
Cefalexin	20	3/24 (12.5)	7/28 (25)	10/29 (34.48)	1vs2 $p=0.25$ 1vs3 $p=0.06$ 2vs3 $p=0.43$

Cefuroxim	5	1/12 (8.33)	2/5 (40)	2/9 (22.22)	1vs2 p=0.12 1vs3 p=0.37 2vs3 p=0.48
Cefotaxim	3	0/11	1/5 (20)	2/9 (22.22)	2vs3 p=0.93
Ceftazidime	3	0/9	1/5 (20)	2/9 (22.22)	2vs3 p=0.93
Ofloxacin	1	0/11	0/5	2/7 (28.57)	
Imipenem	4	0/30	2/25 (8)	2/34 (5.88)	2vs3 p=0.75
Piperacilin	16	6/24 (25)	2/23 (8.7)	8/28 (28.57)	1vs2 p=0.14 1vs3 p=0.77 2vs3 p=0.075
Nitrofurantoin	60	19/33 (57.58)	14/28 (50)	27/41 (65.85)	1vs2 p=0.55 1vs3 p=0.57 2vs3 p=0.07
Trimethoprim /sulfamrthoxaz ole	50	15/36 (41.67)	14/34 (41.18)	21/40 (52.5)	1vs2 p=0.97 1vs3 p=0.34 2vs3 p=0.33

R-отпорност; n-број на пациенти

*p<0.05

Слика 34.



Во анализираниот период 2018-2020 година, беше регистриран тренд на зголемена отпорност на *Proteus spp.* кон Ampicilin од 31.43% во 2018 година на 81.25% во 2020 година;кон Gentamicin од 11.43% во 2018 година на 16.13% во 2020 година;и,кон Imipenem од 4.76% во 2018 година на 12% во 2020 година.

Како статистички сигнификантна се потврди зголемената отпорност на *Proteus spp.* на Ampicilin во 2020 наспроти 2018, и во 2020 година наспроти 2019 година ($p=0.007$ и $p=0.0035$, соодветно). (табела 27, слика 35)

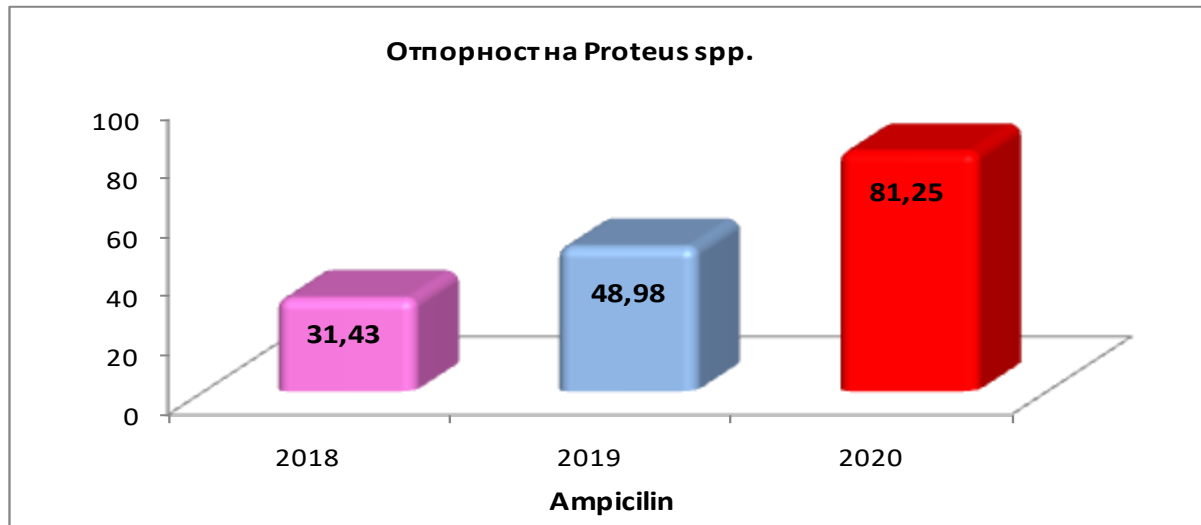
Табела 27. Дистрибуција на отпорни изолати на *Proteus spp.* според години на анализа

Антибиотик	Отпорност / <i>Proteus spp.</i>				p-value
	година				
	Вкупно	2018 R/n(%)	2019 R/n(%)	2020 R/n(%)	
Ampicilin	61	11/35 (31.43)	24/49 (48.98)	26/32 (81.25)	1vs2 $p=0.93$ 1vs3 **$p=0.007$ 2vs3 **$p=0.0035$
Amikacin	2	0/18	1/47 (2.13)	1/27 (3.7)	2vs3 $p=0.7$
Gentamicin	18	4/35 (11.43)	9/50 (18)	5/31 (16.13)	1vs2 $p=0.4$ 1vs3 $p=0.56$ 2vs3 $p=0.84$
Tobramicin	4	1/8 (12.5)	3/10 (30)	0/6	1vs2 $p=0.37$
Cefalexin	20	0/7	13/48 (27.08)	7/26 (26.92)	2vs3 $p=0.99$
Cefuroxim	5	2/9 (22.22)	3/10 (30)	0/7	1vs2 $p=0.7$
Cefotaxim	3	1/9 (11.11)	2/10 (20)	0/6	1vs2 $p=0.6$
Ceftazidime	3	1/9 (11.11)	2/7 (28.57)	0/7	1vs2 $p=0.37$
Ofloxacin	2	0/9	1/7 (14.29)	1/7 (14.29)	
Imipenem	4	1/21 (4.76)	0/43	3/25 (12)	1vs3 $p=0.38$
Piperacilin	16	5/22 (22.73)	6/31 (19.35)	5/22 (22.73)	1vs2 $p=0.76$ 2vs3 $p=0.76$
Nitrofurantoin	60	21/34 (61.76)	26/44 (59.9)	13/24 (54.17)	1vs2 $p=0.87$ 1vs3 $p=0.56$ 2vs3 $p=0.65$
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	50	16/35 (45.71)	22/47 (46.81)	12/28 (42.86)	1vs2 $p=0.92$ 1vs3 $p=0.82$ 2vs3 $p=0.74$

R-отпорност; n-број на пациенти

** $p<0.01$

Слика 35.



Pseudomonas aeruginosa

Во (табела 28, слика 36) прикажана е дистрибуцијата на отпорните изолати од сојот *Pseudomonas aeruginosa* во зависност од полот на пациентите.

Отпорноста на *Pseudomonas aeruginosa* на Amikacin, Gentamicin и Imipenem беше сигнификантно поголема кај машките пациенти споредено со женските: 89.47% наспроти 88.8%, $p=0.013$, за Amikacin; 36.36% наспроти 12.55%, $p=0.038$, за Gentamicin; 31.82% наспроти 4.17%, $p=0.013$, за Imipenem. *Pseudomonas aeruginosa* беше несигнификантно почесто отпорна на Cefalexin кај жените споредено со машките пациенти (83.33% наспроти 77.78%, $p=0.73$).

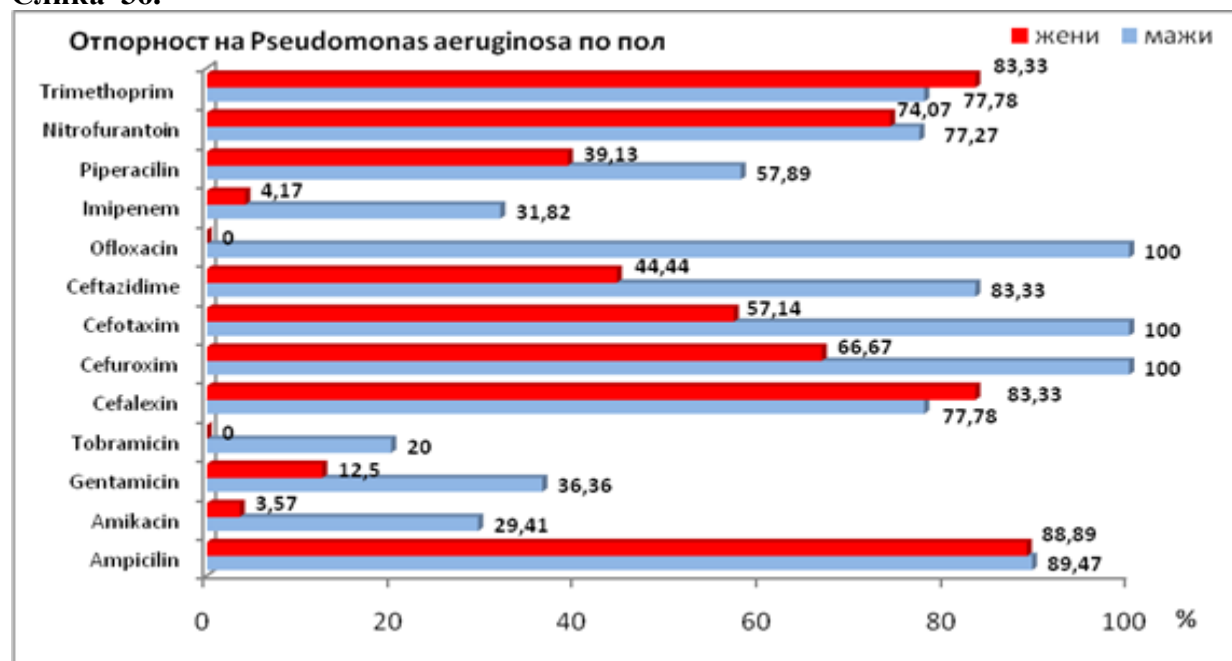
Кај мажите 100% отпорност беше регистрирана на Cefuroxim, Cefotaxim и Ofloxacin, кај жените на Tobramicin и Ofloxacin. Во групата пациенти од женски пол, ниска отпорност на *Pseudomonas aeruginosa* беше идентификувана на Amikacin и Imipenem (3.57% и 4.17%, соодветно).

Табела 28. Дистрибуција на отпорни изолати на *Pseudomonas aeruginosa* според пол

Отпорност / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Антибиотик	пол			p-value
	Вкупно	мажи n/N(%)	жени n/N(%)	
Ampicilin	41	17/19 (89.47)	24/27 (88.89)	p=0.95
Amikacin	6	5/17 (29.41)	1/28 (3.57)	*p=0.013
Gentamicin	12	8/22 (36.36)	4/32 (12.5)	*p=0.038
Tobramicin	1	1/5 (20)	0/9	
Cefalexin	22	7/9 (77.78)	15/18 (83.33)	p=0.73
Cefuroxim	7	3/3 (100)	4/6 (66.67)	p=0.26
Cefotaxim	7	3/3 (100)	4/7 (57.14)	p=0.18
Ceftazidime	9	5/6 (83.33)	4/9 (44.44)	p=0.13
Ofloxacin	2	2/2 (100)	0/5	
Imipenem	8	7/22 (31.82)	1/24 (4.17)	*p=0.013
Piperacilin	20	11/19 (57.89)	9/23 (39.13)	p=0.23
Nitrofurantoin	37	17/22 (77.27)	20/27 (74.07)	p=0.79
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	39	14/18 (77.78)	25/30 (83.33)	p=0.63

R-отпорност; n-број на пациенти *p<0.05

Слика 36.



Отпорноста на *Pseudomonas aeruginosa* беше сигнификантно повисока кај амбулантските пациенти компарирано со хоспиталните пациенти за Nitrofurantoin (83.33% наспроти 53.85%, $p=0.034$), повисока беше и за Amikacin, Amikacin, Cefalexin, Imipenem и Piperacilin, но без потврдена статистичка сигнификантност.

Во групата хоспитални пациенти *Pseudomonas aeruginosa* не покажа резистентност на Amikacin и Gentamicin, ниска резистентност покажа на Imipenem и Tobramicin (6.67% и 7.14%, соодветно), додека највисока отпорност покажа на Ampicilin (87.5%). Отпорноста беше висока и на Trimethoprim/sulfamrthoxazole (81.82%).

Во групата амбулантски пациенти не беше идентификувана отпорност на *Pseudomonas aeruginosa* кон Tobramicin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidime и Ofloxacin; на 4 антибиотика овој сој покажа висока отпорност (89.47%, 86.36%, 83.33% и 81.08%, соодветно на Ampicilin, Cefalexin, Nitrofurantoin и Trimethoprim/sulfamrthoxazole, соодветно. (Табела 29, слика 37)

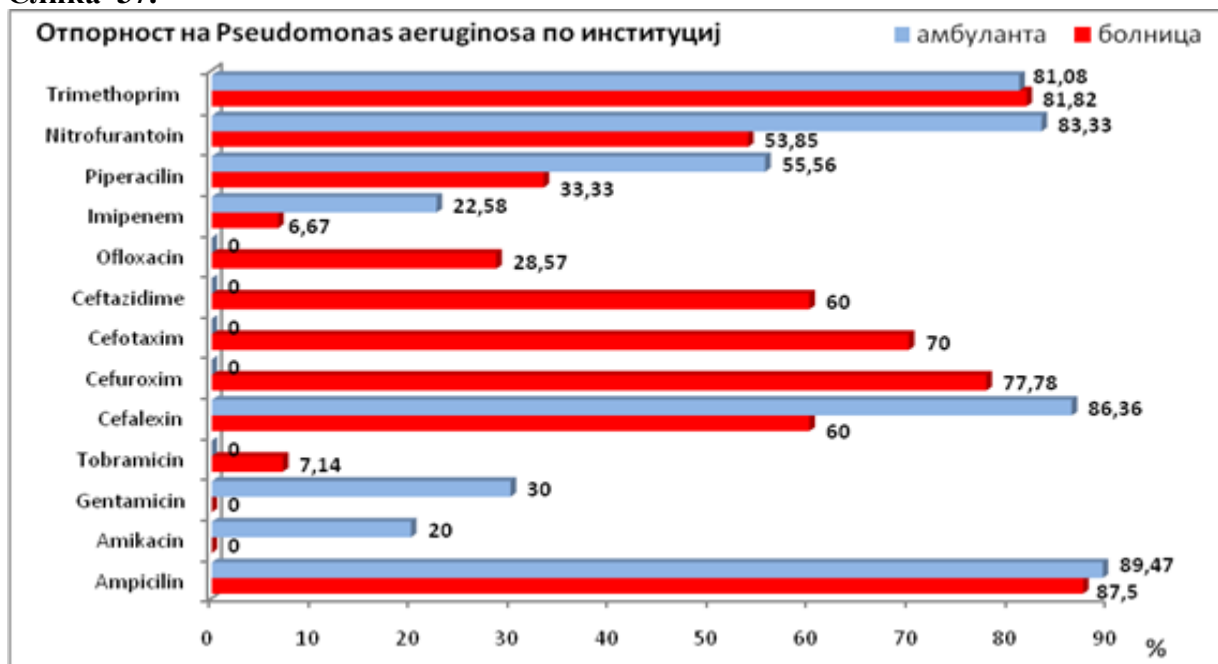
Табела 29. Дистрибуција на отпорни изолати на *Pseudomonas aeruginosa* според институција

Отпорност / <i>Pseudomonas aerog.</i>				
Антибиотик	институција			p-value
	Вкупно	болница n/N(%)	амбуланта n/N(%)	
Ampicilin	41	7/8 (87.5)	34/38 (89.47)	p=0.87
Amikacin	6	0/15	6/30 (20)	p=0.17
Gentamicin	12	0/14	12/40 (30)	p=0.07
Tobramicin	1	1/14 (7.14)	0	
Cefalexin	22	3/5 (60)	19/22 (86.36)	p=0.17
Cefuroxim	7	7/9 (77.78)	0	
Cefotaxim	7	7/10 (70)	0	
Ceftazidime	9	9/15 (60)	0	
Ofloxacin	2	2/7 (28.57)	0	
Imipenem	8	1/15 (6.67)	7/31 (22.58)	p=0.18
Piperacilin	20	5/15 (33.33)	15/27 (55.56)	p=0.17
Nitrofurantoin	37	7/13 (53.85)	30/36 (83.33)	*p=0.034
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	39	9/11 (81.82)	30/37 (81.08)	p=0.96

R-отпорност; n-број на болнички и амбулантски пациенти

* $p<0.05$

Слика 37.



Не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во отпорноста на изолатите на *Pseudomonas aeruginosa* меѓу пациентите на возраст од 19 до 40 години, од 41 до 60 години, и постари од 61 година за ниту еден од тестираните антибиотици.

Кај пациентите постари од 61 година, почесто од пациентите на возраст од 19 до 40 години, и од 41 до 60 години беше идентификувана отпорност на *Pseudomonas aeruginosa* кон Ampicilin (95% наспроти 77.78%, наспроти 88.24%), кон Tobramicin (14.29% наспроти 0), кон Ceftazidime (85.71% наспроти 40% наспроти 33.33%), кон Ofloxacin (50% наспроти 33.33% наспроти 0), кон Piperacilin (63.16% наспроти 40% наспроти 30.77%), и кон Trimethoprim/sulfamrthoxazole (90.48% наспроти 72.73% наспроти 75%, но без статистичка потврдена сигнификантна разлика ($p>0.05$)).

Во најмладата возрасна група, *Pseudomonas aeruginosa* не покажа резистентност на Tobramicin ,комплетна отпорност покажа на Cefuroxim и Cefotaxim .

Во возрасната група од 41 до 60 години, не беше идентификувана отпорност на *Pseudomonas aeruginosa* на Tobramicin, Cefuroxim, Cefotaxim и Ofloxacin, највисока на Ampicilin (88.24%).

Во возрастната група постари од 61 година, отпорноста на *Pseudomonas aeruginosa* беше најниска кон Amikacin (5.26%), 100% на Cefuroxim. (табела 30)

Табела 30. Дистрибуција на отпорни изолати на *Pseudomonas aeruginosa* според возрастни групи

Отпорност / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
Антибиотик	возрасни групи				p-value
	Вкупно	19 – 40 n/N(%)	41 – 60 n/N(%)	≥61 n/N(%)	
Ampicilin	41	7/9 (77.78)	15/17 (88.24)	19/20 (95)	1vs2 p=0.48 1vs3 p=0.16 2vs3 p=0.45
Amikacin	6	3/11 (27.27)	2/15 (13.33)	1/19 (5.26)	1vs2 p=0.37 1vs3 p=0.09 2vs3 p=0.4
Gentamicin	12	4/12 (33.33)	5/17 (29.41)	3/25 (12)	1vs2 p=0.82 1vs3 p=0.12 2vs3 p=0.16
Tobramicin	1	0/5	0/2	1/7 (14.29)	
Cefalexin	22	5/6 (83.33)	9/10 (90)	8/11 (72.73)	1vs2 p=0.7 1vs3 p=0.62 2vs3 p=0.31
Cefuroxim	7	3/3 (100)	0/2	4/4 (100)	1vs3 p=1.0
Cefotaxim	7	3/3 (100)	0/2	4/5 (80)	1vs3 p=0.41
Ceftazidime	9	2/5 (40)	1/3 (33.33)	6/7 (85.71)	1vs2 p=0.85 1vs3 p=0.09 2vs3 p=0.09
Ofloxacin	2	1/3 (33.33)	0/2	1/2 (50)	1vs3 p=0.7
Imipenem	8	2/10 (20)	2/13 (15.38)	4/23 (17.39)	1vs2 p=0.77 1vs3 p=0.86 2vs3 p=0.87
Piperacilin	20	4/10 (40)	4/13 (30.77)	12/19 (63.16)	1vs2 p=0.64 1vs3 p=0.23 2vs3 p=0.07
Nitrofurantoin	37	8/10 (80)	12/16 (75)	17/23 (73.91)	1vs2 p=0.77 1vs3 p=0.7 2vs3 p=0.94
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	39	8/11 (72.73)	12/16 (75)	19/21 (90.48)	1vs2 p=0.89 1vs3 p=0.19 2vs3 p=0.2

Стапките на отпорност на соевите на *Pseudomonas aeruginosa* изолирани во 2020 година (100% на Ampicilin и 28.57% на Imipenem) беа повисоки од пријавените во 2018 година (78.95%, и 13.33%), соодветно.

Како статистички сигнификантна се потврди разликата во намалената стапка на отпорност на *Pseudomonas aeruginosa* на Cefalexin во 2019 наспроти 2018 година ($p=0.034$) и во 2020 наспроти 2018 година ($p=0.02$). (табела 31, слика 38)

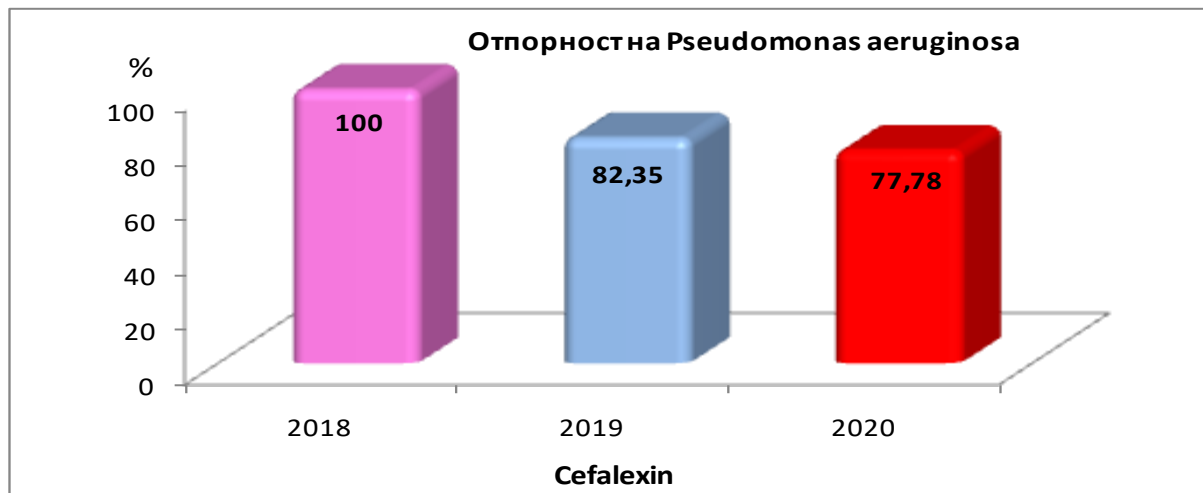
Табела31. Дистрибуција на отпорни изолати на *Pseudomonas aeruginosa* според години на анализа

Отпорност / <i>Pseudomonasaeruginosa</i>					
Антибиотик	година				p-value
	Вкупно	2018 R/n(%)	2019 R/n(%)	2020 R/n(%)	
Ampicilin	41	15/19 (78.95)	17/18 (94.44)	9/9 (100)	1vs2 $p=0.17$ 1vs3 $p=0.14$ 2vs3 $p=0.47$
Amikacin	6	1/12 (8.33)	4/24 (16.67)	1/9 (11.11)	1vs2 $p=0.49$ 1vs3 $p=0.83$ 2vs3 $p=0.69$
Gentamicin	12	3/21 (14.29)	7/23 (30.43)	2/10 (20)	1vs2 $p=0.2$ 1vs3 $p=0.69$ 2vs3 $p=0.54$
Tobramicin	1	0/4	1/8 (12.5)	0/2	
Cefalexin	22	1/1 (100)	14/17 (82.35)	7/9 (77.78)	1vs2 $*p=0.034$ 1vs3 $*p=0.02$ 2vs3 $p=0.78$
Cefuroxim	7	3/4 (75)	4/4 (100)	0/1	1vs2 $p=0.28$
Cefotaxim	7	3/4 (75)	4/5 (80)	0/1	1vs2 $p=0.86$
Ceftazidime	9	1/4 (25)	7/9 (77.78)	1/2 (50)	1vs2 $p=0.07$ 1vs3 $p=0.54$ 2vs3 $p=0.43$
Ofloxacin	2	1/3 (33.33)	1/3 (33.33)	0/1	
Imipenem	8	2/15 (13.33)	4/24 (16.67)	2/7 (28.57)	1vs2 $p=0.78$ 1vs3 $p=0.39$ 2vs3 $p=0.48$
Piperacilin	20	6/17 (35.29)	10/16 (62.5)	4/9 (44.44)	1vs2 $p=0.12$ 1vs3 $p=0.64$ 2vs3 $p=0.38$
Nitrofurantoin	37	17/20 (85)	15/23 (65.22)	5/6 (83.33)	1vs2 $p=0.14$ 1vs3 $p=0.92$ 2vs3 $p=0.39$
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	39	16/20 (80)	18/20 (90)	5/8 (62.5)	1vs2 $p=0.37$ 1vs3 $p=0.33$ 2vs3 $p=0.08$

R-отпорност; n-број на пациенти

* $p < 0.05$

Слика 38.



Acinetobacter spp.

Во (табела 32, слика 39) прикажана е дистрибуцијата на отпорните изолати од сојот *Acinetobacter spp.* во зависност од полот на пациентите.

Acinetobacter spp. покажа сигнификантно поголема отпорност кај машките пациенти споредено со женските кон Ampicilin (87.5% наспроти 53.13%, $p=0.0064$), кон Gentamicin (63.64% наспроти 21.88%, $p=0.002$), кон Nitrofurantoin (85% наспроти 46.43%, $p=0.0065$), и кон Trimethoprim/sulfamrthoxazole (82.61% наспроти 46.43%, $p=0.0078$).

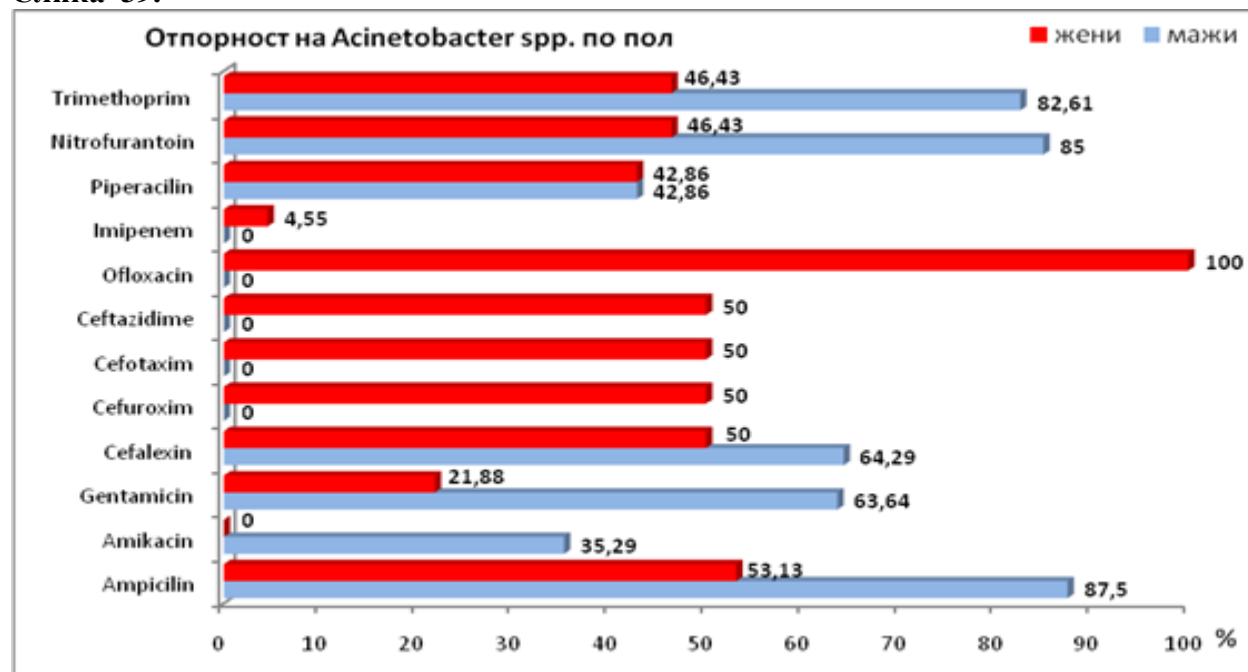
Acinetobacter spp. не покажа резистентност на Tobramicin кај двата пола, на Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidime, Ofloxacin и Imipenem кај машките пациенти. Висока резистентност оваа бактерија покажа на Ampicilin и Trimethoprim /sulfamrthoxazole (87.5% и 82.61%, соодветно) кај машките пациенти, на Ampicilin кај женските пациенти (53.13%).

Табела 32. Дистрибуција на отпорни изолати на *Acinetobacter spp.* според пол

Отпорност / <i>Acinetobacter spp.</i>				
Антибиотик	пол			p-value
	Вкупно	мажи n/N(%)	жени n/N(%)	
Ampicilin	38	21/24 (87.5)	17/32 (53.13)	**p=0.0064
Amikacin	6	6/17 (35.29)	0/22	
Gentamicin	21	14/22 (63.64)	7/32 (21.88)	**p=0.002
Tobramicin	нема отпорност			
Cefalexin	15	9/14 (64.29)	6/12 (50)	p=0.5
Cefuroxim	1	0/1	1/2 (50)	
Cefotaxim	1	0/1	1/2 (50)	
Ceftazidime	1	0/1	1/2 (50)	
Ofloxacin	2	0/1	2/2 (100)	
Imipenem	1	0/16	1/22 (4.55)	
Piperacilin	15	6/14 (42.86)	9/21 (42.86)	p=1.0
Nitrofurantoin	30	17/20 (85)	13/28 (46.43)	**p=0.0065
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	32	19/23 (82.61)	13/28 (46.43)	**p=0.0078

R-отпорност; n-број на пациенти **p<0.01

Слика 39.



Во (табела 33, слика 40) прикажана е дистрибуцијата на отпорноста на хоспиталните и амбулантски изолати на *Acinetobacter spp.*.

Acinetobacter spp. покажа сигнификантно поголема отпорност кај хоспиталните пациенти споредено со амбулантски кон Ampicilin (100% наспроти 37.5%, $p=0.036$).

Во групата хоспитални пациенти *Acinetobacter spp.* покажа комплетна резистентност на Ampicilin, Piperacilin и Trimethoprim/sulfamrthoxazole, не покажа резистентност на Amikacin, Tobramicin, Gentamicin, Imipenem и Nitrofurantoin.

Во групата амбулантски пациенти не беше идентификувана отпорност на *Acinetobacter spp.* кон Tobramicin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidime и Ofloxacin; највисока отпорност од 64.04% беше идентификувана кон Ampicilin.

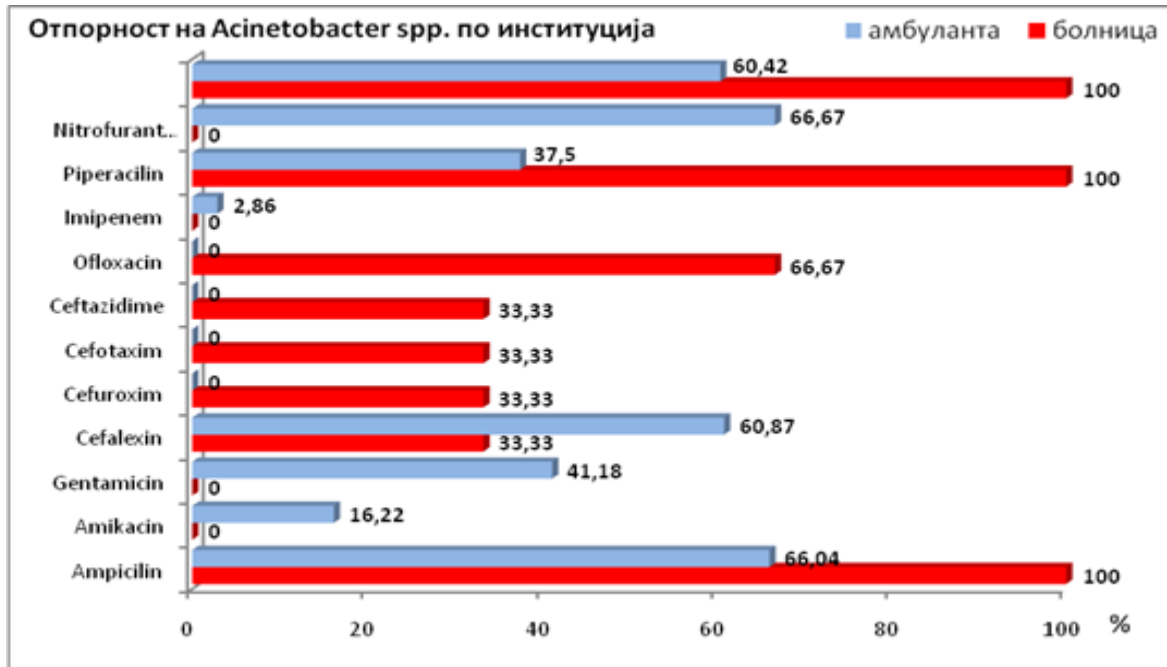
Табела 33. Дистрибуција на отпорни изолати на *Acinetobacter spp.* според институција

Отпорност / <i>Acinetobacter spp.</i>				
Антибиотик	институција			p-value
	Вкупно	болница n/N(%)	амбуланта n/N(%)	
Ampicilin	38	3/3 (100)	35/53 (66.04)	p=0.22
Amikacin	6	0/2	6/37 (16.22)	
Gentamicin	21	0/3	21/51 (41.18)	
Tobramicin	нема отпорност			
Cefalexin	15	1/3 (33.33)	14/23 (60.87)	p=0.36
Cefuroxim	1	1/3 (33.33)	0	
Cefotaxim	1	1/3 (33.33)	0	
Ceftazidime	1	1/3 (33.33)	0	
Ofloxacin	2	2/3 (66.67)	0	
Imipenem	1	0/3	1/35 (2.86)	
Piperacilin	15	3/3 (100)	12/32 (37.5)	*p=0.036
Nitrofurantoin	30	0/3	30/45 (66.67)	
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	32	3/3 (100)	29/48 (60.42)	p=0.17

R-отпорност; n-број на болнички и хоспитални пациенти

* $p<0.05$

Слика 40.



Во (табела 34, слика 41) прикажана е дистрибуцијата на отпорните изолати од сојот *Acinetobacter spp.* во зависност од возраста на пациентите.

Сигнификантна разлика во отпорноста на изолатите на *Acinetobacter spp.* во зависност од возраста беше детектирана кон Ampicilin, како резултат на сигнификантно поголема отпорност во возрасната група 19 до 40 години во однос на возрасната група 41 до 60 години (100% наспроти 53.85%, $p=0.032$); кон Amikacin, како резултат на сигнификантно поголема отпорност во возрасната група 19 до 40 години во однос на возрасната група постари од 61 година (75% наспроти 11.54%, $p=0.0031$); кон Gentamicin, како резултат на сигнификантно поголема отпорност во возрасната група 19 до 40 години во однос на постарите (83.33% наспроти 23.88%, $p=0.013$ и 83.33% наспроти 37.14%, $p=0.035$, соодветно наспроти возрасните групи 41 до 60 години, и постари од 61 година).

Во најмладата возрасна група, *Acinetobacter spp.* не покажа резистентност на Tobramicin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidime, Ofloxacin и Imipenem, комплетна отпорност беше идентификувана кон Ampicilin и Nitrofurantoin.

Во возрастната група од 41 до 60 години, *Acinetobacter spp.* не покажа резистентност на Amikacin, Tobramicin, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidime и Ofloxacin, највисока кон Nitrofurantoin (72.73%).

Во најстарата возрастна група, *Acinetobacter spp.* не покажа резистентност на Tobramicin и Imipenem, највисока кон Ampicilin и Trimethoprim/sulfamrthoxazole (66.67%).

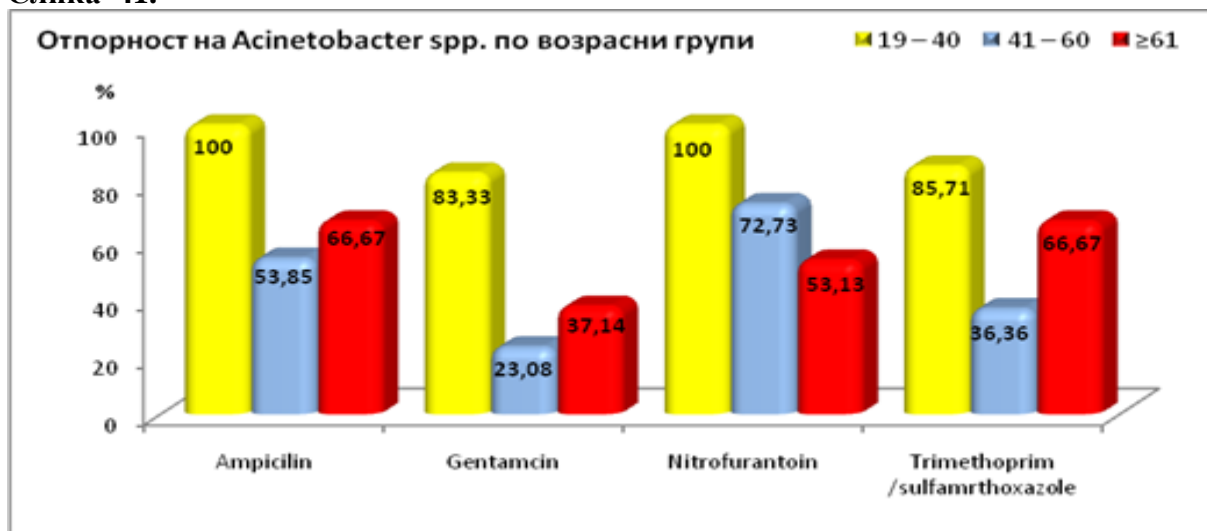
Табела 34. Дистрибуција на отпорни изолати на *Acinetobacter spp.* според возрастни групи

Отпорност / <i>Acinetobacter spp.</i>					
Антибиотик	возрасни групи				p-value
	Вкупно	19 – 40 n/N(%)	41 – 60 n/N(%)	≥61 n/N(%)	
Ampicilin	38	7/7 (100)	7/13 (53.85)	24/36 (66.67)	1vs2 *p=0.032 1vs3 p=0.07 2vs3 p=0.4
Amikacin	6	3/4 (75)	0/9	3/26 (11.54)	1vs3 **p=0.0031
Gentamcin	21	5/6 (83.33)	3/13 (23.08)	13/35 (37.14)	1vs2 *p=0.013 1vs3 *p=0.035 2vs3 p=0.36
Tobramicin	нема отпорност				
Cefalexin	15	2/3 (66.67)	2/5 (40)	11/18 (61.11)	1vs2 p=0.46 1vs3 p=0.85 2vs3 p=0.4
Cefuroxim	1	0	0	1/3 (33.33)	
Cefotaxim	1	0	0	1/3 (33.33)	
Ceftazidime	1	0	0	1/3 (33.33)	
Ofloxacin	2	0	0	1/3 (33.33)	
Imipenem	1	0/3	1/8 (12.5)	0/27	
Piperacilin	15	2/3 (66.67)	1/6 (16.67)	12/26 (46.15)	1vs2 p=0.13 1vs3 p=0.5 2vs3 p=0.18
Nitrofurantoin	30	5/5 (100)	8/11 (72.73)	17/32 (53.13)	1vs2 p=0.19 1vs3 *p=0.047 2vs3 p=0.26
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	32	6/7 (85.71)	4/11 (36.36)	22/33 (66.67)	1vs2 *p=0.04 1vs3 p=0.32 2vs3 p=0.08

R-отпорност; n-број на пациенти

*p<0.05,**p<0.01

Слика 41.



Во анализиранитот период 2018-2020 година, не беше регистриран тренд на зголемена отпорност на *Acinetobacter spp.* на ниту еден од тестираните антибиоци.*Acinetobacter spp.* Стапките на отпорност на соевите на *Acinetobacter spp.* изолирани во 2020 година (75% на Ampicilin, 14.29% на Amikacin, 57.14% на Cefalexin, и 57.14% на Piperacilin) беа повисоки од пријавените во 2018 година (53.33%, 7.14%, 0% и 30%), соодветно.

Како статистички сигнификантна се потврди разликата во зголемената стапка на отпорност на *Acinetobacter spp.* на Ampicilin во 2019 наспроти 2018 година ($p=0.0114$). (табела 35, слика 42)

Табела 35. Дистрибуција на отпорни изолати на *Acinetobacter spp.* според години на анализа

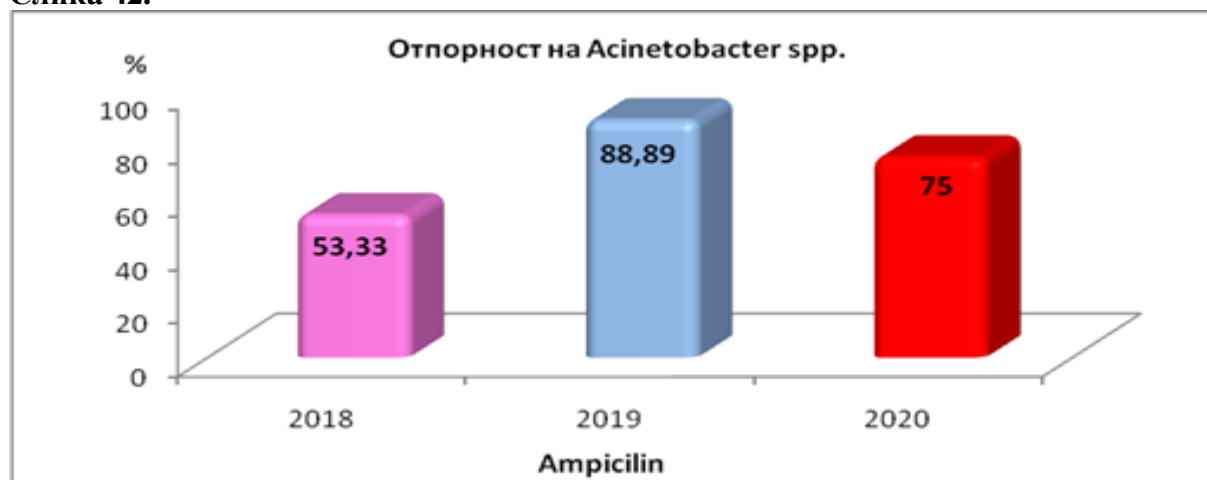
Отпорност / <i>Acinetobacter spp.</i>					
Антибиотик	година				p-value
	Вкупно	2018 R/n(%)	2019 R/n(%)	2020 R/n(%)	
Ampicilin	38	16/30 (53.33)	16/18 (88.89)	6/8 (75)	1vs2 * $p=0.0114$ 1vs3 $p=0.27$ 2vs3 $p=0.36$
Amikacin	6	1/14 (7.14)	4/18 (22.22)	1/7 (14.29)	1vs2 $p=0.24$ 1vs3 $p=0.6$ 2vs3 $p=0.65$
Gentamicin	21	12/30 (40)	8/17 (47.06)	1/7 (14.29)	1vs2 $p=0.64$ 1vs3 $p=0.2$ 2vs3 $p=0.13$
Tobramicin	нема отпорност				

Cefalexin	15	0/2	11/17 (64.71)	4/7 (57.14)	2vs3 p=0.73
Cefuroxim	1	0/2	0/0	1/1 (100)	
Cefotaxim	1	0/2	0/0	1/1 (100)	
Ceftazidime	1	0/2	0/0	1/1 (100)	
Ofloxacin	2	1/2 (50)	0/0	1/1 (100)	
Imipenem	1	0/17	1/14 (7.14)	0/7	
Piperacilin	15	6/20 (30)	5/8 (62.5)	4/7 (57.14)	1vs2 p=0.12 1vs3 p=0.2 2vs3 p=0.83
Nitrofurantoin	30	14/26 (53.85)	14/17 (82.35)	2/5 (40)	1vs2 p=0.051 1vs3 p=0.58 2vs3 p=0.06
Trimethoprim /sulfamrthoxazole	32	17/26 (65.38)	11/17 (64.71)	4/8 (50)	1vs2 p=0.96 1vs3 p=0.43 2vs3 p=0.48

R-отпорност; n-број на пациенти

*p<0.05

Слика 42.



Во (табела 36) прикажана е дистрибуцијата на изолираните грам-негативни бактерии во однос на бројот на антибиотици кон кои покажуваат отпорност.

Резистентност кон повеќе од еден антибиотик презентираа 37.21% бактерии од сојот *E.coli*, 72.07% бактерии од сојот *Klebsiella spp.*, 56.67% бактерии од сојот *Proteus spp.*, 87.27% бактерии од сојот *Pseudomonas aeruginosa*, 66.07% бактерии од сојот *Acinetobacter spp.*

Табела 36.

Бактерија	Број на антибиотици кон кои постои отпорност										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>E.coli</i> n=1927	39.44	23.35	16.81	9.65	4.57	2.13	0.93	1.35	1.4	0.31	0.05
<i>Klebsiella</i> <i>spp.</i> n=111	9.91	18.02	13.51	16.22	9.01	4.5	5.41	6.3	9.91	5.41	1.8
<i>Proteus spp.</i> n=120	15	28.33	23.33	15.83	10	4.17	1.67	0.83	0.83	0	0
<i>P.aeruginosa</i> n=55	3.64	9.09	10.91	20	25.45	12.73	7.27	5.45	5.45	0	0
<i>Acinetobacter</i> <i>spp</i> n=56	14.29	19.64	5.36	12.5	26.79	17.86	1.79	0	1.79	0	0

8.2.БАЗА ЗА ТРУДНИЦИ

Во истражувањето беа анализирани примероци од урина на 100 бремени жени, на возраст од 19 до 53 години, со просечна возраст од 30.2 ± 6.9 години.

Анализата на акушерските анамнези покажува дека просечната гестациска возраст изнесуваше 28.8 ± 9.3 недели; бремените жени најчесто имаа три бремености (26%); 70% од нив се породиле, со најчесто две породувања (26%); 70% од нив родиле живо дете, 25% едно и 25% две живородени деца; 50% од нив имале абортус, најчесто еден (38%), во просечна недела на бременост од 4.3 ± 5.8 .(табела 37)

Табела 37.

варијабла	n (%)
Гестациска недела (mean±SD) (min – max)[median (IQR)]	(28.8 ± 9.3) (5 – 41) [31(22 – 37)]
Број на бремености	
1	32 (21)
2	21 (21)
3	26 (26)
4	15 (15)
5	5 (5)
6	1 (1)
Број на породувања	
0	30 (30)
1	23 (23)

2	26 (26)
3	15 (15)
4	6 (6)
Живородени деца	
0	30 (30)
1	25 (25)
2	25 (25)
3	14 (14)
4	6 (6)
Број на абортуси	
0	50 (50)
1	38 (38)
2	11 (11)
4	1 (1)
Недела на абортус (mean±SD) (min – max)[median (IQR)]	(4.3 ± 5.8)(0 – 39) [2(0 – 7)]

Во оваа група на бремени жени, 38% имале уринарна инфекција во претходни бремености, најчесто предизвикани од *E.coli* (29%), многу поретко од *Streptococcus grupa D*, *Streptococcus grupa B* и *Klebsiella spp.* (5%, 3% и 1%, соодветно).(табела 38)

Табела 38.

варијабла	n (%)
Дали имала инфекции на уринарниот тракт во други бремености?	
да	38 (38)
не	62 (62)
Ако да,со која бактерија ?	
<i>E.coli</i>	29 (29)
<i>Enterococcus spp.</i>	5 (5)
<i>Streptococcus grupa B</i>	3 (3)
<i>Klebsiella spp.</i>	1 (1)

Во тек на актуелната бременост, 90% испитанички дале примерок на урина за микробиолошко испитување, 49% од нив биле на антибиотска терапија, најчесто на Ceftriaxon (19%), следено од Cefuroxime (13%), Cefalexin (7%),Ciprofloxacin (5%), Amoxicilin-clavulinic acid (3%) и Ampicilin (2%).

Позитивен резултат од уринокултурата беше добиен кај 38% бремени жени. Уринарната инфекција беше предизвикана од три причинители, најчесто од *E.coli* (33%), многу поретко од *Enterococcus spp.* (4%) и *Streptococcus група B* (1%).

Антибиотска резистентност беше регистрирана кај 29% бактериски изолати, на следните антибиотици: Trimethoprim-sulphamethoxazole (8%), Ampicilin (8%), Gentamicin (4%), Azithromicin(2%), 1% отпорнист беше идентификувана на Ceftriaxon, Ceftriaxon, Tobramicin, Amoxicilin-clavulanic acid, Ciprofloxacin, Cefuroxime и Ceftriaxon , Cefuroxime, Ampicilin. (табела 39)

Табела 39.

варијабла	n (%)
Дали некогаш направила уринокултура за време на оваа бременост?	
да	90 (90)
не	10 (10)
Дали некогаш земала антибиотици за време на оваа бременост?	
да	49 (49)
не	51 (51)
Кои антибиотици?	
Ceftriaxon	19 (19)
Cefuroxime	13 (13)
Ciprofloxacin	5 (5)
Amoxicilin-clavulanic acid	3 (3)
Cefalexin	7 (7)
Ampicilin	2 (2)
Време на првото собирање на урина за УК (mean±SD) (min – max)[median (IQR)]	(26.6 ± 8.1) (4 – 38) [29(21-32)]
Каков беше резултатот од уринокултурата?	
позитивна	38 (38)
стерилна	62 (62)
Ако е позитивна, со која бактерија?	
<i>E.coli</i>	33 (33)
<i>Enterococcus spp.</i>	4 (4)
<i>Streptococcus група B</i>	1 (1)
Антибиотикот на кој покажал отпорност?	
нема	71 (71)
Ceftriaxon	1 (1)

Trimethoprim-sulphamethoxazole	8 (2)
Trimethoprim-sulphamethoxazole, Amoxicilin-clavulinic acid	1 (1)
Tobramicin	1 (1)
Gentamicin	4 (4)
Azithromicin	2 (2)
Amoxicilin-clavulinic acid	1 (1)
Ciprofloxacin	1 (1)
Cefuroxime	1 (1)
Ampicilin	8 (8)
Ceftriaxon , Cefuroxime ,Ampicilin	1 (1)

Споредбата на типот на изолирани бактерии од урината во моменталната бременост споредено со претходните бремености покажа дека *E.coli* била најчесто изолирана бактерија и во претходните и во сегашната бременост (29% наспроти 33%). (табела 40)

Табела 40.

	бременост	
	предходна	моментална
<i>E.coli</i>	29 (29)	33 (33)
<i>Enterococcus spp</i>	5 (5)	
<i>Streptococcus</i> група B	3 (3)	1 (1)
<i>Klebsiella spp.</i>	1 (1)	

8. ДИСКУСИЈА

Инфекциите на уринарниот тракт (ИУТ) се најчестите бактериски инфекции со висока стапка на морбидитетот во светот. Ова се инфекции со највисока преваленца во општеството (сочинуваат 10-30% од инфекциите во примарната здравствена заштита) и во болничките услови (30-40%), (59,60,6). Присуството на бактерии во урината поголемо од 105/ml предизвикува ИУТ, (61). Патогените микроорганизми кои предизвикуваат ИУТ се различни. Најчестите патогени бактерии изолирани од уринарниот тракт на пациентите се *E. coli*, видовите *Klebsiella*, *P.aeruginosa* и видовите *Enterococcus* (62-64). Уропатогената ешерихија коли (*E. coli*) (UPEC) е доминантен инфективен агенс и кај некомплицираниите и кај комплицираните ИУТ. *Enterococcus spp.* и *Candida spp.* се значително почести кај комплицираните инфекции, додека *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) е редок (65). Инфекцијата со UPEC ја зголемува веројатноста за повторување во рок од 6 месеци (66,67).

Инфекциите на уринарниот тракт се проблем што ги погодува сите возрасни групи и се застапени кај двата пола, но жените имаат поголема predisпозиција со оглед на специфичната анатомската градба на уретрата што резултира со поголема можност за контаминација со бактериска флора. Отежната и забавена миктуриција кај повозрасните пациенти ги прави поранливи и повеќе подложни на инфекции на уринарниот систем предизвикани од бактерии со висока вирулентност и агресивност. (1,2)

Оваа студија ги опфаќа моделите на чувствителност на бактериски изолати во примероци урина кон антибиотици земени од случајни пациенти кои побарале здравствени услуги во микробиолошка лабораторија на Општата болница. Во студијата се вклучени и примероци урина од пациенти кои биле хоспитализирани и кои не биле третирани без тестирање за чувствителност на антибиотици.(16) Отпорноста на грам-негативните бактерии кон антибиотиците се зголемува, при што од особено значење е зголемувањето на антибиотската резистенција на *E. coli* бидејќи е меѓу најчестите грам-негативни бактерии во изолатите при инфекции на уринарниот тракт. Во последните две децении, инфекциите на уринарниот тракт предизвикани од *E. coli* покажаа зголемен тренд на отпорност кон антибиотици од прва линија. Резултатите од една група студии покажува висока отпорност кон ампицилинот и помала резистентност кон нитрофурантоинот, додека во други студии

E. coli покажува најголема отпорност кон Цефиксимот, а најниска резистентност кон Имипенемот (22,23,32,57). И во нашата студија *E. coli* покажува отпорност кон голем број антибиотици. Отпорноста кон ампицилинот изнесува 80,8% во примероците урина земени во текот на 2018 година, а отпорност кон сулфаметоксазол-триметоприм е 57,9%. Во истражувањето направено во болницата Тохид во Санндај, отпорноста на *E. coli* кон Ампицилинот е пониска (64,15%), а кон Сулфаметоксазол-триметопримот покажува поголема резистенција (62,67 %). (57)

Уште поголема отпорност кон антибиотици покажува *Klebsiella spp.*. Во нашата студија во испитувањата направени во текот на 2020 година отпорноста на *Klebsiella spp.* кон Нитрофурантоинот изнесува (23,5%), а кон Ципрофлоксацинот (47,1%). *Klebsiella pneumoniae* специес, има највисока резистенција кон Нитрофурантоинот (67,5%) и Ципрофлоксацинот (25%). Некои студии укажуваат на најизразената резистенција на оваа бактерија кон Ампицилинот и Сулфаметоксазол-триметопримот, како и кон Цефалоспорините и Кинолоните. (20,33,34).

Во нашето испитување направено во текот на 2019 година *E.coli* покажува мала отпорност кон Гентамицинот (1,7%). Во студијата во Меропенем отпорност изнесува (1,3% и 1,7%), додека во истражувањето спроведено од Abdulrahman AK et al. отпорноста на *E.coli* кон Гентамицинот е (13%). (32,57)

Третманот на пациенти со инфекции предизвикани од грам-негативни MDR бактерии претставува особен предизвик, особено кај критично болните пациенти. Неможноста да се избере антибиотик исто така ја намалува можноста за примена на адекватна антибиотска терапија. Од тие причини потребата за брза лабораториска дијагноза е многу важна со цел да се овозможи брза и ефикасна администрација со антибиотици (26).

Во нашата студија се испитувани зачестеноста на ИУТ, видот на патогените микроорганизми, како и нивната отпорност и чувствителност. Во истражувањето беа вклучени 2316 пациенти при што се собрани 12791 примероци од урина во текот на истражувањето од кои што 18.8% беа со бактериурија. Резултатите од студијата направени во Нигерија, Националната болница Абуца, укажуваат на пониска инциденца (13,1%),

(68), додека во истражувањето направено во Саудиска Арабија, зачестеноста на бактериурии беше поголема (32,6%), (26).

Во регион во Пеќ од вкупно 2316 грам негативни изолати, најчесто изолирана бактерија е *E. coli* (83,2%), а потоа *Proteus spp.* (5,15%), *Klebsiella spp.* (4,79%), *Acinetobacter spp.* (2,42%) и *Pseudomonas aeruginosa* (2,37%), изолирани во многу мал процент од примероците. *E. coli* е најраспространетиот етиолошки агенс изолиран во 80,5% во студија спроведена од Raka et al. (68) во Косово во 2001 година, а потоа и *Proteus spp.* (6,1%), *Klebsiella spp.* (5,9%), *Citrobacter* (5,1%) и *Mycobacterium tuberculosis* (0,8%).

E. coli е исто така најчесто застапена бактерија и во 4 други студии (83, 84, 85, 90). Во текот на истражувањето 2013-2014 година на болницата Тохид во Санандај (65) најчест изолиран патоген беше *E. coli*, која беше одговорна за 63,09% од позитивните култури. Во една студија направена во Тајланд 2011-2012 година, најчестиот предизвикувач на уринарните инфекции е *E. coli* (71,9%), а на второто место е *Klebsiella pneumoniae* (16,7%). (94)

Во регионот на Пеќ во текот на три години во кои што траеше нашето истражување, не постои значајна разлика во зачестеноста на инфекции предизвикани од *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*. Само за *Acinetobacter spp.* постои статистички значајна разлика во зачестеноста помеѓу 2018 и 2019 година ($P=0,033$). Во истражувањето направено кај пациенти на педијатрија кај 28 *E. coli* (53,5%) е најчесто откриена грам-негативна бактерија.

E. coli е најчесто изолирана бактерија во истражувањата направени во Јужна Америка, со зачестеност од 39,7%, а потоа следува *Enterococcus spp.* (11,5%), (69). Слично на ова, *E. coli* беше најизолираниот уропатоген во Кина, со 66,01% од случаите на ИУТ, проследена со *Enterococcus spp.* (5,91%), (65). *E. coli* е најчесто изолирана бактерија во уринокултурата и во Руската Федерација со 49,1% , додека на второ место по застапеноста е *Klebsiella pneumoniae* со 9,5% (91).

Резултатите од голем број студии покажуваат пораст на отпорноста на бактериите последните децении (70,71). Резултатите од нашата студија покажуваат дека 37,21% од бактериите од видот *E. coli*, 72,07% од бактериите од видот *Klebsiella spp.*, 56,67% од

бактериите од видот *Proteus spp.*, 87,27% од бактериите од видот *Klebsiella spp.*, 56,67% од бактериите од сојот *Proteus spp.*, 87,27% од бактериите од видот *P. aeruginosa* и 66,07% од бактериите од видот *Acinetobacter spp.* покажаа отпорност кон повеќе од еден антибиотик. Ниту еден од грам негативните изолати не покажа комплетна отпорност кон сите тестирани антибиотици. Нашите резултати се во согласност со резултатите од студијата направена во Јордан (2014) во која што сите патогени изолирани од ИУТ покажуваат отпорност кон повеќе од еден антибиотик. (86) *E.coli* во нашата студија во три различни типови на антибиотици (1, 2, 3) покажуваат отпорност од 23,85%, 16,31% и 9,65%. Во истражувањето направено во Јужна Калифорнија за *E.coli* кај некомплицирани ИУТ (2016-2021) покажува најмала отпорност кон три различни типови на антибиотици (1, 2, 3) со 19%, 18% и 8%. (74)

Бројни организации и програми во моментов работат на борбата против се поголемата отпорноста на бактериите кон антибиотици (34), но првиот чекор е во воспоставување контрола во администрацијата на антибиотици при бактериски инфекции. Резултатите од антибиограмскиот тест за бактериски изолати при ИУТ откриваат дека Амикасиот и Имипенемот се најефикасните антимикуробни средства против соевите. *E. coli* како најчест патоген агенс во инфекциите на уринарниот тракт во 2020 година покажа најголема отпорност кон ампицилинот (65,58%), а најмала отпорност кон имипенемот (1,09%). Во периодот од 2018 до 2020 година, забележан е тренд на зголемување отпорност на *E. coli* кон амикасиот од 37,41% во 2018 година на 65,58% во 2020 година.

Резултатите од истражувањето направено на болницата Тохид во Санандај во текот на 2013 до 2014 година (65) причинители на бактериските уринарни инфекции биле претежно резистентни кон Ампицилинот (64,15%) и Trimethoprim-sulfamethoxazole (62,67%). Најниската отпорност е забележана кон имипенемот (0,7%) и амикасиот (1,01%). Најраспространетиот патоген агенс при инфекции на уринарниот тракт, *E. coli*, покажала најголема отпорност кон Ампицилинот (43,87%), а најмала отпорност на Nitrofurantoinот (3,62%).

Резултатите од друга студија покажуваат преваленцата на *E.coli* од 68,3%. Во истата студија *E.coli* има висока отпорност кон ампицилинот (86,8%), trimethoprim-sulfamethoxazole (53,7%), но мала отпорност кон Имипенемот и Cefalexinот (2,4%, 34,1%). (77)

Согласно добиените резултати од нашата студија можеме да заклучиме дека е сигнификантно многу повисок процент на уринарните инфекции кај амбулантно третирани пациенти предизвикани од *E.coli* (85.13%) во споредба со хоспитализираните пациенти (75.69%, $p=0.000001$); За разлика од *E. Coli*, *Klebsiella spp.* е сигнификантно почеста кај хоспитализираните пациенти со уринарни инфекции наспроти амбулантно лекувани пациенти (13.53% наспроти 2.55%, $p<0.0001$); *Acinetobacter spp.* е исто така сигнификантно почесто застапен кај амбулантно третирани пациенти наспроти оние кои се хоспитализирани (2.88% наспроти 0.63%, $p=0.005$).

Во студијата направена во Еквадор (2018), *E.coli* е значително поврзана со уринарни инфекции кај амбулантно третирани пациенти (68.7%) наспроти болнички (27,9%) што е согласно на резултатите од нашата студија. Од друга страна *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* се почесто застапени кај хоспитализирани пациенти наспроти оние кои се амбулантно лекувани пациенти, што е различно од резултатите добиени во нашето истражување .(80)

Со споредување на варијаблите во нашата студија заклучивме дека најмал ризик за ИУТ предизвикани од грам-негативни бактерии има возрасната група од 19-40 (25,69%), а најголем ризик постои кај возрасна група над 60 години. Во студијата направена во Етиопија, најмал ризик за ИУТ предизвикани од грам-негативни бактерии има возрасната група од 40-59 (22%), а најголем ризик покажува возрасна група над 60 години, што е во согласност со нашите резултати. (101)

Споредбата на примероци урина кај мажите и жените во однос на типот на изолирана бактерија во нашата студија покажува дека уринарните инфекции кај женските пациенти се сигнификантно почесто предизвикани од *E.coli* (86.31%) во однос на машките испитаници (62.87%). *E.coli* исто така покажува поголема сигнификантност во однос на отпорност кај машките пациенти споредено со женските кон 11/13 користени антибиотици. Во студијата направена во Холандија (2013), *E.coli* е повеќе изолирана кај жените (72%) во споредба со мажите (51%). Со исклучок на отпорноста кон Nitrofurantoinot, отпорноста кон тестираните антибиотици е поизразена кај мажите отколку кај жените, што е во согласност со нашите резултати. (92)

Резултатите од антибиограмскиот тест во бактериските изолати покажаа дека Amikacinot и Imipenemot се најфикасните антимикуробни средства против видовите *E. coli*, како најчестите патогени агенси во развојот на ИУТ во 2020 година, Nitrofurantoinot покажува растечки тренд на отпорност од 2018 до 2019 година (28,21% до 35,14). Според нашата студија, не можеме врз база на искуството да препорачаме антибиотик што е чувствителен кон сите грам-негативни бактерии што предизвикуваат ИУТ без да се направи претходно тестирање. Студијата од Иран (2012-2013) покажува дека Nitrofurantoinot е релативно ефикасен во третманот на сите некомплицирани ИУТ, како и во профилаксата на истите. (93,81). Исто така, е докажано намалување на чувствителноста на Imipenemot, Ceftriaxonot и Amoxiclavot во текот на 2021, 2016 и 2011 година. Чувствителноста е висока кај *E. coli* кон Amikacinot и Imipenemot со (97,85% и 98,25%). Во студија направена во Кина (2020), *E. coli* MDR покажува помала чувствителност кон Amikacinot и Imipenemot (52,2% и 47,8%) во однос на резултатите од нашето истражување. (82)

Студијата е спроведена за да се процени фреквенцијата на инфекции на уринарниот тракт кај симптоматски и асимптоматски трудници и да се разгледа резистенцијата на позитивните примероци на урина на антибиотици, како и терапијата пропишана за третман на ИУТ. Во студијата беа вклучени 100 бремени жени со гестациска возраст од 9 до 41 недела. Кај 38,0% од нив уринокултурата била позитивна со грам-позитивни и грам-негативни бактерии, при што *E. coli* била изолирана најчесто со 33,0%, *Enterococcus spp.* . 4,0%, а *Streptococcus* група Б со 1,0%.

Во студијата направена во Картум, двете најчести бактерии кои беа изолирани кај бремените жени беа *E. coli* со 42,4% што е повисоко отколку во нашето истражување и *S. aureus* со 39,3% кој не беше изолиран во нашето истражување. (102) Во друга студија, преваленцата на инфекции на уринарниот тракт беше повисока во однос на нашето истражување (60.0%), а во однос на процентот на изолираните бактерии *E. coli* и *Streptococcus spp.* беа изолирани во помал процент во однос на нашето истражување (28,0%, 2,44%). *E. coli* покажа најголема отпорност кон Trimethoprim-sulfamethoxazol-от и Ampicilin-от со 9,0%, а помала отпорност кон Cefuroxime, Cefotaxime и Amoxicillin - clavulanic. Во истражувањето направено во Нигерија, *E. coli* покажа многу поголема отпорност во споредба со нашето истражување кон Amoxicillin-от, Amoxicillin -clavulanic

acid (84.5%; 91.4%), додека резистенцијата кон Trimethoprim-sulfamethoxazole е 3,4% помала во однос на нашето истражување. Студиите покажуваат поголема отпорност кон антибиотикот Amoxicilin-clavulanic acid во однос на нашата студија, но и висока чувствителност кон Ceftriaxon-от, Gentamicin-от, Ciprofloxacin-от, што е идентично со резултатите добиени во нашата студија. (72,73)

Во студијата направена во Уганда, најчесто изолирани бактерии се *Klebsiella pneumoniae* (37,41%), *Escherichia coli* 40 (28,78%) и *Staphylococcus aureus* 33 (23,57%). Генерално, изолатите покажаа висока отпорност кон Ampicilinot, Amoxicilinot, Amoxicilin/clavulanic acid и Ceftazidime/acid clavulanic acid (95,7%, 95,0%, 72,9 и 50,7%).(97)

Ограниченост на студијата

Ограниченост на нашата студија произлегува од аспектот на нејзината ретроспективна природа, што резултира со пристрасност кон добиените информации поради недостаток на голем број податоци, како и пристрасност во изборот на податоците. Со оглед на тоа дека во студијата беа вклучени само оние пациенти кои се јавиле за преглед во нашата здравствена установа самоиницијативно или по упат на лекарот, постои можност резултатите од оваа студија да не ја одразуваат објективната слика на општата популација во регионот на Пеќ. Исто така во студијата се опфатени само антибиотици кои се испитани во регионалната лабораторија во Пеќ.

9. ЗАКЛУЧОК

Од податоците на нашето истражување можеме да заклучиме дека видовите *E. coli*, *Pseudomonas* и *Proteus* се трите најчесто изолирани микроорганизми во регионот на Пеќ. Поголемиот дел од изолираните бактерии се отпорни кон антибиотици кои се користат во клиничката пракса во земјата, што ја зголемува загриженоста од ефикасноста на системот на здравствената контрола во земјата. Се чини дека администраторите треба да ги користат овие лекови со голема претпазливост и прецизност во третманот на ИУТ и/или други инфекции. Ова дополнително бара здравствените работници и креаторите на здравствените политики да посветат големо внимание во спроведување на соодветна на клиничка пракса како и во процесите на соодветно креирање на здравствена политика. Податоците од оваа студија може да се користат за да се контролира трендот на чувствителност на антибиотици, да се креираат локални политики за администрација на антибиотици и да им се помогне на лекарите во рационален избор на антибиотска терапија, со што се спречува неселективна употреба на антибиотици.

Во нашата студија дојдовме до заклучок дека *E.coli* и *Klebsiella spp.* се најчестите бактерии кои предизвикуваат инфекции на уринарниот тракт и со висок степен на отпорност на антибиотици изразена низ годините. Како управуваме со третманот на овие инфекции е од големо значење за спречување на појава на отпорност кон повеќе антибиотици, во многу случаи важно е да се започне со терапија во отсуство или одложување на времето на чекање потребно за лабораториска анализа на примероци од урина и тестирање на антибиотска чувствителност. Така, според оваа студија во Косово, не можеме да препорачаме антибиотик за емпирирска терапија која покажува чувствителност кон сите грам-негативни бактерии кои предизвикуваат ИУТ без претходно тестирање на антимикуробна чувствителност.

Од нашата студија заклучуваме дека зачестеност на инфекциите на уринарниот тракт кај бремените жени е висока, но сепак не се идентификувани факторите на ризик поврзани со овие инфекции за да можеме да препорачаме тестирање барем еднаш во текот на бременоста со цел спречување на можните несакани ефекти.

Сепак, врз основа на тестираната чувствителност на бактериите изолирани од примероците на урина за антибиотици, можеме да препорачаме Ciprofloxacin, Nitrofurantoin за емпириски третман на ИУТ, со претходна консултација со гинеколог-акушер.

10. ЛИТЕРАТУРА

1. Haider G, Zehra N, Munir AA, Haider A. Risk factors of urinary tract infection in pregnancy. JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association. 2010 Mar 1;60(3):213.
2. Ahmed SS, Shariq A, Alsalloom AA, Babikir IH, Alhomoud BN. Uropathogens and their antimicrobial resistance patterns: Relationship with urinary tract infections. International journal of health sciences. 2019 Mar;13(2):48.
3. P Bhola, N R Mvelase, Y Balakrishna, K P Mlisana, K Swe Swe-Han. Antimicrobial susceptibility patterns of uropathogens isolated from pregnant women in KwaZulu-Natal Province: 2011 – 2016. SAMJ Research. 2020 September;110(9):1-9.
4. Belete MA, Saravanan MA, Systematic Review on Drug Resistant Urinary Tract Infection Among Pregnant Women in Developing Countries in Africa and Asia; 2005–2016, Infection and Drug Resistance 2020;13 1465–1477.
5. Veronica F, Pina C, Maria TDR, Annalisa Ch, Marilena G, Maria RL, Cameron H, Gianluigi F, Massimiliano G. Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Patterns of Bacterial Pathogens in Urinary Tract Infections in University Hospital of Campania “Luigi Vanvitelli” between 2017 and 2018. Antibiotics, Basel. 2020 May; 9(5): 215.
6. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nature reviews microbiology. 2015 May;13(5):269-84.
7. Patrick R. Murray, Ellen Jo Baron, Michael A. Pfaller, Fed C. Tenover, Robert H. Ylken, Manual Of Clinical Mikrobiology, Edition, American Society for Mikrobiology, 2005, Washington, 517:520(1773)
8. Džavec E, Melnik DL, Adelberg EA, Arsić V, Jovanović M. Medicinska mikrobiologija. Savremena administracija; 1998.

9. Exner M, Bhattacharya S, Christiansen B, Gebel J, Goroncy-Bernes P, Hartemann P, Heeg P, Ilschner C, Kramer A, Larson E, Merkens W. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria?. *GMS hygiene and infection control*. 2017;12.
10. Annarita M, Alda B, Giuseppe C, Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections, *Journal of Chemotherapy*. 2017 Dec 22; 9(2).
11. WHO, What is antimicrobial resistance? Available at: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/an-update-on-the-fight-against-antimicrobial-resistance>
12. Rzewuska M, Charani E, Clarkson JE, Davey PG, Duncan EM, Francis JJ. Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) Working Group on Behavioural Approaches to Antibiotic Stewardship Programs. Prioritizing research areas for antibiotic stewardship programmes in hospitals: a behavioural perspective consensus paper. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Feb;25(2):163-8.
13. Wolfensberger A, Kuster SP, Marchesi M, Zbinden R, Hombach M. The effect of varying multidrug-resistance (MDR) definitions on rates of MDR gram-negative rods. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2019 Dec 1;8(1):193.
14. Emily W, Alessandra L, Kalpana G, Monica V. Mahoney, Graham M. Snyder, Elizabeth B. Hirsch. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient. *CID* 2016;63 (1 October).
15. Rao GG. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. *Drugs*. 1998 Mar 1;55(3):323-30.
16. Serra-Burriel M, Keys M, Campillo-Artero C, Agodi A, Barchitta M, Gikas A, Palos C, López-Casasnovas G. Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020 Jan 10;15(1):e0227139.
17. Martinez-Martinez L, Cantón Spain R, Stefani S, Skov R, Glupczynski Y, Nordmann P. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. 2017.
18. Yun HK, Eun MY, Chan JK, Urinary tract infection caused by community-acquired extended-spectrum lactamase producing bacteria in infants. *J Pediatr ,Rio J*. 2017;93:260-6.

19. Knobler SL, Lemon SM, Najafi M, Burroughs T. Factors contributing to the emergence of resistance. In *The Resistance Phenomenon in Microbes and Infectious Disease Vectors: Implications for Human Health and Strategies for Containment: Workshop Summary 2003*. National Academies Press (US).
20. Michelle M, Brendan McM, Jeremy B, Sean EK. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatric Nephrology* 2020; 35:1563–1573.
21. Jorge Angel AV, Iris Mellolzy EC, Rodolfo Garcia C, Silvia Patricia P. Quinolone resistance in different uropathogens isolated from urine cultures in patients with urinary tract infection. 2020 September;10(2).
22. Amila A, Mufida A, Velma R, Sabina Mahmutovic V, Kadrija A, Sabina S. Antibiotic Resistance in Urinary Isolates of *Escherichia coli*. *Mater Sociomed*. 2016 Dec; 28(6): 416-419.
23. Abdulaziz A, Ahmad Abu J, Abdullah A. Alyousef, Prevalence of Multidrug Resistance and Extended-Spectrum β -Lactamase Carriage of Clinical Uropathogenic *Escherichia coli* Isolates in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Microbiol*. 2018 Sep 16.
24. Faizan Y, Salman A, Abdul ST, Mehr Z, Shuja AM. Combination Therapy for Multidrug-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Urinary Tract Infection. *Cureus*. 2017 Jul; 9(7): e1503
25. Rajabnia-Chenari M, Gooran S, Fazeli F, Dashipour A. Antibiotic resistance pattern in urinary tract infections in Imam-Ali hospital, Zahedan (2010-2011). *Zahedan J Res Med Sci*. 2012 Oct 31;14(8):74-6.
26. Mohammadi S, Ramazanzade R, Zandi S, Rouhi S, Mohammadi B. Determination of Prevalence of isolated bacteria from urinary tracts and antibiotic resistant pattern of them in Tohid hospital of Sanandaj (2013-2014). *Zanko Journal of Medical Sciences*. 2015 Dec 10;16(50):55-62.
27. Jabroodini, A., Heidari, F., Taghavi, S.F. and Shokouh, M.R., 2018. The investigation of frequency and antibiotic resistance pattern of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from urinary tract infection in outpatients referred to Amiralmomenin Ali hospital in Gerash city in 2017: A short Report. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, 17(1), pp.75-84.

28. Matteo B, Maddalena P, Antonio V, Daniele RG. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. *Front. Med.* 2019 April 16. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00074>
29. Ayukekbong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 2017 Dec 1;6(1):47.
30. WHO. Antimicrobial resistance in the WHO European Region,2016, Available at: www.euro.who.int › health-topics › antimicrobial-resistance › about-amr (last check up 29 September 2020)
31. Zajmi D, Berisha M, Begolli I, Hoxha R, Mehmeti R, Mulliqi-Osmani G, Kurti A, Loku A, Raka L. Public knowledge, attitudes and practices regarding antibiotic use in Kosovo. *Pharmacy Practice (Granada).* 2017 Mar;15(1).
32. Kader AA, Kumar A, Dass SM. Antimicrobial resistance patterns of gram-negative bacteria isolated from urine cultures at a general hospital. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2004 Apr 1;15(2):135.
33. Yan L, Jin Y, Hang H, Yan B: The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018, 97:e12192. 10.1097/MD.00000000000012192
34. Stein G, Fünfstück R: [Asymptomatic bacteriuria]. *Med Klin (Munich).* 2000, 95:195-200. 10.1007/pl00002106
35. Nicolle LE: Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women . *Lancet Infect Dis.* 2015, 15:1252- 4. 10.1016/S1473-3099(15)00145-0
36. Schieve LA, Handler A, Hershov R, Persky V, Davis F: Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health.* 1994, 84:405-10. 10.2105/ajph.84.3.405
37. Delzell JE Jr, Lefevre ML: Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician.* 2000, 61:713-21.
38. Chen YK, Chen SF, Li HC, Lin HC: No increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with urinary tract infections: a nationwide population-based study. *Acta ObstetGynecol Scand.* 2010, 89:882-8. 10.3109/00016349.2010.486826

39. Balachandran L, Jacob L, Al Awadhi R, Yahya LO, Catroon KM, Soundararajan LP, Wani S, Alabadla S, Hussein YA, Yahya L, Catroon K. Urinary tract infection in pregnancy and its Effects on maternal and perinatal outcome: a retrospective study. *Cureus*. 2022 Jan 22;14(1).
40. Glaser, A.P.; Schaeffer, A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol. Clin. N. Am.* 2015, 42, 547–560.
41. Krischak, M.K.; Rosett, H.A.; Sachdeva, S.; Weaver, K.E.; Heine, R.P.; Denoble, A.E.; Dotters-Katz, S.K. Beyond Expert Opinion: A Comparison of Antibiotic Regimens for Infectious Urinary Tract Pathology in Pregnancy. *AJP Rep.* 2020, 10, e352–e356.
42. Ghouri, F.; Hollywood, A. Antibiotic Prescribing in Primary Care for Urinary Tract Infections (UTIs) in Pregnancy: An Audit Study. *Med. Sci.* 2020, 8, 40.
43. Corrales M, Corrales-Acosta E, Corrales-Riveros JG. Which Antibiotic for Urinary Tract Infections in Pregnancy? A Literature Review of International Guidelines. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Dec 5;11(23):7226.
44. Kranz, J.; Schmidt, S.; Lebert, C.; Fünfstück, R.; Helbig, S.; Hofmann, W.; Hummers, E.; Kunze, M.; Kniehl, E.; Naber, K.; et al. Interdisziplinäre AWMF S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. *Nieren-Und Hochdruckkrankheiten* **2017**, 46, 334–385.
45. Betschart, C.; Albrich, W.C.; Brandner, S.; Faltin, D.; Kuhn, A.; Surbek, D.; Geissbuehler, V. Guideline of the Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (SSGO) on acute and recurrent urinary tract infections in women, including pregnancy. *Swiss Med. Wkly.* **2020**, 150, w20236.
46. de Cueto, M.; Aliaga, L.; Alós, J.-I.; Canut, A.; Los-Arcos, I.; Martínez, J.A.; Mensa, J.; Pintado, V.; Rodriguez-Pardo, D.; Yuste, J.R.; et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2017**, 35, 314–320.
47. Caron, F.; Galperine, T.; Fleteau, C.; Azria, R.; Bonacorsi, S.; Bruyère, F.; Cariou, G.; Clouqueur, E.; Cohen, R.; Doco-Lecompte, T.; et al. Practice guidelines for the

- management of adult community-acquired urinary tract infections. *Méd. Mal. Infect.* **2018**, 48, 327–358.
48. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and the Clinical Strategy and Programmes Division, Health Service Executive. Clinical Practice Guideline Management of Urinary Tract Infections in Pregnancy. 2018. Available online: <https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2016/05/32.-Management-of-Urinary-Tract-Infections-in-Pregnancy.pdf>
 49. NICE NG109. Urinary Tract Infection (Lower): Antimicrobial Prescribing (October 2018). Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng113>
 50. NICE NG111. Pyelonephritis (Acute): Antimicrobial Prescribing (October 2018). Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng111>
 51. Nicolle, L.E.; Gupta, K.; Bradley, S.F.; Colgan, R.; DeMuri, G.P.; Drekonja, D.; Eckert, L.O.; Geerlings, S.E.; Köves, B.; Hooton, T.M.; et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2019**, 68, 1611–1615.
 52. De Rossi, P.; Cimerman, S.; Truzzi, J.C.; da Cunha, C.A.; Mattar, R.; Martino, M.D.V.; Hachul, M.; Andriolo, A.; Neto, J.A.V.; Pereira-Correia, J.A.; et al. Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): Recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. *Braz. J. Infect. Dis.* **2020**, 24, 110–119.
 53. Nemirovsky, C.; Furst, M.J.L.; Pryluka, D.; De Vedia, L.; Scapellato, P.; Colque, A.; Barcelona, L.; Desse, J.; Caradonti, M.; Varcasia, D.; et al. Consenso Argentino Intersociedades de Infección Urinaria 2018-2019-Parte I. *Medicina* **2020**, 80, 229–240.
 54. Martinez, E.; Osorio, J.; Delgado, J.; Esparza, G.; Motoa, G.; Blanco, V.; Hernández, C.; Agudelo, A.; Aluma, L.; Betancurt, C.; et al. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: Consenso para el manejo empírico. *Infectio* **2014**, 17, 122–135.
 55. Department for Health and Wellbeing G of SA. Urinary Tract Infection in Pregnancy. South Australian Perinatal Practice Guideline 2021. Available online: <https://www.sahealth.sa.gov.au>

56. Bonkat, G.; Pickard, R.; Bartoletti, R.; Cai, T.; Bruyère, F.; Geerlings, S.E.; Köves, B.; Wagenlehner, F. EAU Guidelines on Urological Infections 2018. In European Association of Urology Guidelines; European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands, 2018.
57. Aina G, Evelyn Sh, Jordi C, Leonard L, Cristian T, Irith W, Laura VT, Joan MV, Stephen M, Margaret S, Sally G, Christiane V, Nienke C, Leonard VH, Noa E, Cuong V, Alasdair MG, Ibronke A, Miquel P. Predictive factors for multidrug-resistant gram-negative bacteria among hospitalized patients with complicated urinary tract infections. Gomila et al. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* .BMC. 2018 7:111;2(11).
58. Gj.Mulliqi-Osmani, L.Raka. Mostrimi në mikrobiologjinë klinike, Prishtinë, 2013,43-47(83).
59. Gupta K, Hooton T.M., Naber K.G, Wullt B, Colgan R, Miller L.G, at 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. *Clinical infectious diseases*, 52(5), pp.e103-e120.
60. Wiedemann, B., Heisig, A. and Heisig, P., 2014. Uncomplicated urinary tract infections and antibiotic resistance—epidemiological and mechanistic aspects. *Antibiotics*, 3(3), pp.341-352.
61. Zone CP, Guide S. Antimicrobial resistance and urinary tract infections in the community. *Signs* 2017;6:3531-93.
62. Kolawole AS, Kolawole OM, Kandaki-Olukemi YT, Babatunde SK, Durowade KA and Kolawole CF. Prevalence of urinary tract infections(UTI) among patients attending Dalhatu Araf Specialist Hospital, Lafia, Nassarava State, Nigeria. *IntJ Med Sci* 2009, 1:163-167.
63. Dias Neto JA, Silva LDM, Martins ACP: Prevalence and bacterial susceptibility of hospital acquired urinary tract infection. *Acta Cir Bras* 2003, 18(Supl 5): 36-38.
64. Khorvash F, Mostafavizadeh K, Mobasherizadeh S, Behjati M:A Comparison of antibiotic susceptibility patterns of klebsiella associated urinary tract infection in spinal cordinjured patients with nosocomial infection. *Acta Med Iran* 2009, 47:447–450.20

65. Medina, M. and Castillo-Pino, E., 2019. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic advances in urology*, 11, p.1756287219832172.
66. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370: 1198–1208.
67. Haider GTandogdu Z and Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 73–79.
68. Raka, L., Mulliqi-Osmari, G., Berisha, L., Begolli, L., Omeragiq, S., Parsons, L., Salfinger, M., Jaka, A., Kurti, A. and Jakupi, X., 2004. Etiology and susceptibility of urinary tract isolates in Kosova. *International journal of antimicrobial agents*, 23, pp.2-5.
69. Wilson AP, Livermore DM, Otter JA, Warren RE, Jenks P, Enoch DA, et al. Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: Recommendations from a Joint Working Party. *J Hosp Infect* 2016;92:S1-44.
70. Bitew, A.; Molalign, T.; Chanie, M. Species distribution and antibiotic susceptibility profile of bacterial uropathogens among patients complaining urinary tract infections. *BMC Infect. Dis.* 2017,17,654.
71. De Francesco, M.A.; Ravizzola, G.; Peroni, L.; Negrini, R.; Manca, N. Urinary tract infections in Brescia, Italy: etiology of uropathogens and antimicrobial resistance of common uropathogens. *Med. Sci. Monit.* 2007, 13, 136–144.
72. I.A.Simon-O, Odeyemi, O J.Afolab, Incidence of urinary tract infections and antimicrobial susceptibility pattern among pregnant women in Akure, Nigeria. Elsevier 2019;1(9).
73. Abdikhaliq HA, Dawit Y R, Moges D O, Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of urinary tract infection among pregnant women attending Hargeisa Group Hospital, Hargeisa, Somaliland. *Scientific Reports* 2022 January;(1)10.)
74. Jennifer H K, Katia J B, S Bianca S, Cara D V, Joan A. C, Eva R, Sarah C R, Keeve E N, Bruno J L, Richard C, Rong X W, Magdalena E P, Harpreet S T, and Sara Y T, Multidrug Resistance of Escherichia coli From Outpatient Uncomplicated Urinary Tract Infections in a Large United States Integrated Healthcare Organization. *Open Forum Infectious Diseases* 2023 May;1(10).

75. Razieh D, SedigheR, Mansour S, Nafiseh M, Jamshid F, High prevalence of multidrug-resistance uropathogenic *Escherichia coli* strains, Isfahan, Iran. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* 2016 September;1(5).
76. Ahmed M. Al-Haddad, Urinary tract infection among pregnant women in Al-Mukalla district, Yemen. *ResearchGate* 2005; 7(2): 505-510.
77. Mays B J, Mohammed Y N Al Atbee, The prevalence of multiple drug resistance *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with urinary tract infections. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2022 July: Availabel online <https://doi.org/10.1002/jcla.24619>
78. Loh kY, Sivalingam N, Urinary tract infections in Pregnancy. *ResearchGate*, Review article 2014 Juli; 54-57
79. Iram Sh, Uma G, Syed EM, Jawed A, Antibiotic Susceptibility Patterns of Urinary Pathogens in Female Outpatients. *N Am J Med Sci.* 2012 Apr; 4(4): 163–169.
80. Carolina S, Srinath S, Kalpita Sh, Alberto M-T, ChinnakaliP, Katherine J, Fernando V, Hayk Dand Germán E, Epidemiology of antimicrobial resistance in bacteria isolated from inpatient and outpatient samples, Ecuador, 2018. *Rev Panam Salud Publica* 47, 2023;1(10).
81. Mahabubul I M, Ashrafur R M, Tareq A, Mostaque A, Mohammad N U and Zahirul A, Antibiotic resistance pattern of microorganisms causing urinary tract infection: a 10-year comparative analysis in a tertiary care hospital of Bangladesh. *Majumder et al Antimicrobial Resistance & Infection Control* , 2022; 11(156).
82. Muhammad I K, Surui X, Malik M A, Rizwan A, Ahsan K, Naeem A, Muhammad B, Yi H and Fenfen L, Assessment of multidrug resistance in bacterial isolates from urinary tract infected patients. *Journal of radiation research and applied science* 2020; 1(9).
83. Idris S, Mateq A A, Najah A, Ahmad M. Hand Nazmus S, Urinary Tract Infections in the Kingdom of Saudi Arabia. *Microorganisms* 2023 April;11(4), 952.
84. Ibrahim T, Abdulrahman A, Hassan A, Eyad B, Ahmed H, Eman E-M, Baraka S, and Nawa A, Surveillance of antibiotic resistance among uropathogens in Aljouf region northern Saudi Arabia. *Iran J Microbiol.* 2019 Dec; 11(6): 468–477.

85. Shane W, Brigid L and Karen F, Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC)-Associated Urinary Tract Infections: The Molecular Basis for Challenges to Effective Treatment. *Microorganisms* 2023 August; 11(9).
86. Sohail A A, Mosa H A, Maysa A A, Radwah A A, Wafaa M AL, Bacterial pathogen in urinary tract infection and antibiotic resistance pattern in Zaraqa-Jordan. *European Scientific Journal* 2015 April; 1(7).
87. Carlo Z, Maria G A, Linda M, Mauro N and Catia L, Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli* Strains—New Strategies for an Old Pathogen. *Microorganisms* 2022 July; 10(7).
88. Mohammed A , Eman J. M, Faten A, Masoumeh B, Prevalence and Antibiotic Resistance Pattern of Pathogenic Bacteria Isolated From Urinary Tract Infections in Qal’at Saleh Hospital, Iraq. *Avicenna Journal of Clinical Microbiology and Infection* 2021 December; 8(4).
89. Miri H , Ji Y L, Hyun ah K, and Seong Y R, Comparison of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Acute Pyelonephritis in Korean Patients. *IC Infection Chemotherapy* 2019 Jun; 1(12).
90. Syed AA, Snigdhendru M, Athanasios G, Syed A D. G, A Pattern of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Rods Causing Urinary Tract Infection in Adults. *Cureus* 2021 January; 13(1).
91. Vladimir R, Dmitry P, Sergey Y, Oleg E, Mikhail P, Sergey T, Alexey G, Sergei K, Ekaterina M, Natalia G, Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2020 June; 1(7).
92. Casper D. J. den H, John P, Gé A. Donker, Cathrien A. B, and Ellen E. S , The Importance of Gender-Stratified Antibiotic Resistance Surveillance of Unselected Uropathogens: A Dutch Nationwide Extramural Surveillance Study. *NIH National Library of Medicine* 2013; 1(6).

93. Ronald P. O, Lizzie J. H, Keith S. K, Antibiotic Resistance in Urinary Isolates of *Escherichia coli* from College Women with Urinary Tract Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Article 2009 March; <https://doi.org/10.1128/aac.01188-08>
94. Tharntip S, Silom J, Manthana P, Nitrofurantoin and Fosfomycin Susceptibility Among Outpatient Uropathogens in a Tertiary Care Center in Southern Thailand. *JHSMR* 2018 February; 1(11).
95. Meher R, Fatima K, Indu Sh, Abida M, Shaheen, Rising Prevalence of Antimicrobial Resistance in Urinary Tract Infections During Pregnancy: Necessity for Exploring Newer Treatment Options. *J Lab Physicians*. 2011 Jul-Dec; 3(2): 98–103
96. Anne CC L, Luke C. M, Alain K. K, Iftexhar R, Rasheda K, Lian V. F, Mahmoodur R, Dipak K. M, Alain L, Parul Ch, Jamal U, Parvez A, Salahuddin A, Arif M, Sushil K. DG, Nazma B, Mohammad A. Q, Samir K. S, Abdullah H. B, Urinary tract infections in pregnancy in a rural population of Bangladesh: population-based prevalence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20: 1
97. Bahati J, Bawakanya M S, Ngonzi J, Owaraganise A, Kayondo Mand Kabanda T, Prevalence and bacteriology of culture-positive urinary tract infection among pregnant women with suspected urinary tract infection at Mbarara regional referral hospital, South-Western Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 1(9).
98. Deus K, Samuel K, Dave D A, Kiwanuka A G, Nabimba R, Namunana S, Kabaka M R, Beatrice A, Florence C N, Factors associated with community-acquired urinary tract infections among adults attending assessment centre, Mulago Hospital Uganda. *African Health Sciences* 2016 December; 1(13).
99. Megan O'B, Alen M, Fanny S. M-G, Laura T, Gavin T-S & Ashish V. J, Unmet needs in uncomplicated urinary tract infection in the United States and Germany: a physician survey. *BMC Infectious Diseases* 2023; 1(17).
100. Rajani D, Shatha T S Al-Z, Mariyam S, Lekshmi H, Dean ALL Zand Subhranshu S K, Prevalence, Clinico-Bacteriological Profile, and Antibiotic Resistance of Symptomatic Urinary Tract Infections in Pregnant Women. *Antibiotics* 2023; 1(12).

101. Yosef G, Abay A, Selfu G, Yonas A, Kassu D, Prevalence of Bacterial Urinary Tract Infection, Associated Risk Factors, and Antimicrobial Resistance Pattern in Addis Ababa, Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Infection and Drug Resistance* 2022 December; 1(10).
102. Hamdan Z H, Abdel H. M Z, Salah K A, Ishag A, Epidemiology of urinary tract infections and antibiotics sensitivity among pregnant women at Khartoum North Hospital. *BMC Part of Springer Nature* 2011 January; 10-02

ПРАШАЛНИК ЗА БРЕМЕНИ ЖЕНИ

Возраст (година) _____ Живеалиште _____

Гестациска возраст (недела) _____ Бр. на бремености _____

Бр. на породувања _____ Живо родени деца _____

Бр. на абортуси _____ Недела на абортуси _____

1. Дали имало инфекции на уринарниот тракт во други бремености а) да б) не
2. Ако да, се сеќава за која бактерија беше _____
3. Дали некогаш направила уринокултура за време на оваа бременост а) да б) не
4. Дали некогаш земала антибиотици за време на оваа бременост? а) да б) не
5. Пред колку време користевте антибиотици?
6. Времето на првото собирање урина за УК (недела од бременоста) _____
7. Каков беше резултатот од уринокултурата?
8. Антибиотикот на кој покажал отпор (ако има)?