**Tartu Ülikool**
**Tervishoiu Instituut**

# ANTIBIOOTIKUMRESISTENTSUS EESTIST ISOLEERITUD HAIGUSTEKITAJATEL

**Magistritöö rahvatervishoius**

**Svetlana Rudenko**

**Juhendajad: Tõnis Karki, meditsiinidoktor**
**TÜ Mikrobioloogia Instituut**
**Argo Soon, MPH**
**TÜ Tervishoiu Instituut**

**Tartu 2005**

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis, Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituudis ja Tervisekaitseinspektsiooni Pärnu laboris.

Tartu Ülikooli rahvatervise kraadinõukogu otsustas 12. mail 2005. a. lubada magistritöö rahvatervishoiu kutsemagistrikraadi kaitsmisele.

Oponent:
Küllike Birk, meditsiinidoktor
Tervisekaitseinspektsiooni mikrobioloogia kesklabori juhtivspetsialist

Kaitsmine: 9. juunil 2005.a.

# SISUKORD

LÜHENDID ..... 4
SISUKOKKUVÕTE ..... 5
1. SISSEJUHATUS ..... 7
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE ..... 8
2.1. Antibiootikumresistentsuse definitsioon ja mehhanismid ..... 8
2.2. Antibiootikumresistentsus: probleemi aktuaalsus ..... 8
2.3. Antibiootikumresistentsuse seaduspärasused ..... 9
2.4. Antibiootikumresistentsus kui loodusliku valiku tagajärg ..... 11
2.5. Antibiootikumresistentsuse seire ..... 12
2.6. Resistentsuse interpreteeriv hindamine ..... 13
2.7. Antibiootikumid ..... 14
2.8. Tähtsamad antibiootikumresistentsed bakterid ..... 16
2.9. Antibiootikumresistentsus: tähendus rahva tervisele ..... 19
3. TÖÖ EESMÄRK JA ÜLESANDED ..... 21
4. MATERJAL JA METOODIKA ..... 22
4.1. Haiglad ja laborid ..... 22
4.2. Andmebaasid ..... 23
4.3. Antibiootikumtundlikkuse määramine ..... 23
4.4. Andmete analüüsi meetodid ..... 24
5. TULEMUSED JA ARUTELU ..... 26
5.1. Laborite töö iseloomustus ..... 26
5.2. Staphylococcus aureus ..... 30
5.3. Streptococcus pneumoniae ..... 34
5.4. Escherichia coli ..... 37
5.5. Klebsiella spp. ..... 41
5.6. Pseudomonas aeruginosa ..... 45
6. JÄRELDUSED JA SOOVITUSED ..... 49
6.1. Järeldused ..... 49
6.2. Soovitused ..... 50
7. KASUTATUD KIRJANDUS ..... 51
LISAD ..... 56
Tabel Lisa-1. Fenotüübid Enterobacteriaceae sugukonna bakterite β-laktaamresistentsuse tõlgendamiseks. ..... 56
Tabel Lisa-2. Staphylococcus aureus'e antibiootikumtundlikkus. ..... 57
Tabel Lisa-3. Streptococcus pneumoniae antibiootikumtundlikkus. ..... 58
Tabel Lisa-4. Escherichia coli'de antibiootikumtundlikkus. ..... 59
Tabel Lisa-5. Klebsiella spp. antibiootikumtundlikkus. ..... 60
Tabel Lisa-6. Pseudomonas aeruginosa antibiootikumtundlikkus. ..... 61
SUMMARY ..... 62
TÄNUAVALDUS ..... 64
CURRICULUM VITAE ..... 65

# LÜHENDID

| | |
|---|---|
| AMC | amoksitsilliin-klavulaanhape |
| AMK | amikatsiin |
| AMP | ampitsilliin |
| B-L | β-laktamaas |
| CAZ | tseftasidiim |
| CEF | tsefalotiin |
| CIP | tsiprofloksatsiin |
| CLI | klindamütsiin |
| CRO | tseftriaksoon |
| CTX | tsefotaksiim |
| CXM | tsefuroksiim |
| ERY | eritromütsiin |
| ESBL | laiendatud spektriga β-laktamaas *(extended spectrum betalactamases)* |
| FOX | tsefoksitiin |
| GEN | gentamütsiin |
| IPM | imipeneem |
| IRO | intensiivravi osakond |
| ITKH | Ida-Tallinna Keskhaigla |
| LTKH | Lääne-Tallinna Keskhaigla |
| MEM | meropeneem |
| MIK | minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon |
| MRSA | metitsilliin-resistentne *Staphylococcus aureus* |
| MT | mõõdukalt tundlik |
| NCCLS | *National Committee for Clinical Laboratory Standards* |
| NIT | nitrofurantoiin |
| OXA | oksatsilliin |
| PEN | penitsilliin |
| PERH | Põhja-Eesti Regionaalhaigla Mustamäe korpus |
| PH | Pärnu Haigla |
| PIP/ TAZ | piperatsilliin-tasobaktaam |
| PBP | *penicillin binding protein* (penitsilliini siduv proteiin) |
| pk. | põlvkond |
| R | resistentne |
| PRSP | penitsilliin-resistentne *Streptococcus pneumoniae* |
| S | tundlik |
| SAM | ampitsilliin-sulbaktaam |
| TET | tetratsükliinid |
| TKI PL | Tervisekaitseinspektsiooni Pärnu labor |
| TMP-SMX | trimetopriim-sulfametoksasool |
| tsef. | tsefalosporiinid |
| VRE | vankomütsiin-resistentsed enterokokid |
| VAN | vankomütsiin |

# SISUKOKKUVÕTE

Käesoleva töö eesmärgiks oli anda hinnang olulisemate haigustekitajate antibiootikumiresistentsusele Eestis. Selleks uuriti Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Ida-Tallinna Keskhaigla, Lääne-Tallinna Keskhaigla, Pärnu Tervisekaitseinspektsiooni ja Rakvere Haigla laborite andmeid, mis koguti ajavahemikul 01. jaanuarist 2001 kuni 31. detsembrini 2003. Töö on olemuselt retrospektiivne epidemioloogiline, laboratoorsetel andmetel põhinev uurimistöö. Antibiootikumresistentsuse hindamine nimetatud laborites toimus vastavalt NCCLS juhenditele disk-difusooni meetodil. Uuringu läbiviimiseks konverteeriti laborite elektroonilised andmed spetsiaalsesse antibiootikumresistentsuse hindamiseks ettenähtud tarkvarapaketti WHONET, millega teostati ka edasine andmeanalüüs. Antibiootikumresistentsuse hindamisel keskenduti 5 olulisemale haiglasiseste ja/või haiglaväliste infektsioonide tekitajale: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Klebsiella spp.* ja *Pseudomonas aeruginosa.*

Uuringu tulemusena selgus, et antibiootikumresistentsete mikroobide isoleerimise sagedus on Eesti eri piirkondades erinev, olles samas üks madalamaid Euroopas. Kõrgema etapi raviasutusi teenindavates laborites registreeriti rohkem resistentseid ja multiresistentseid mikroobe. MRSA esinemissagedus ulatus vaid 1%-ni ja PRSP oli 3,1%. MRSA tüvesid isoleeriti ka ambulatoorsetelt patsientidelt. Tundlikkus TMP-SMX (98%), gentamütsiini (97%) ja tetratsükliinide suhtes (92%) oli isoleeritud stafülokokkide hulgas üllatavalt suur. Pneumokokid on Eestis säilitanud tundlikkuse penitsilliini (96,9%) ja makroliidide suhtes (92,4%), samas on suhteliselt ebaefektiivne TMP-SMX (53,5%).

*E. coli* puhul leiti, et haiglates oli *E. coli* resistentsus aminopenitsilliinidele 30%, so. väiksem kui üldiselt Eestis. Põhjuseks võib pidada tõenäoliselt TEM-1 või TEM-2 tüüpi ß-laktamaaside produktsiooni. B-laktamaasinhibiitori kasutamine *E. coli* ja *Klebsiella spp.* testimiseks ei suutnud täielikult taastada tundlikkust aminopenitsilliinide suhtes, paremad tulemused saavutati tasobaktaamiga. *E. coli* tüvedest oli võimalike ESBL produtseerijate osakaal 0,2–5%, keskmiselt 1,2%. *E. coli* puhul oli probleemiks ristresistentsus – esines ristresistentsust ampitsilliini, gentamütsiini ja tsiprofloksatsiini suhtes ning eriti trimetopriim-sulfametoksasooli ja tetratsükliinide suhtes. *E. coli* raviks kõige efektiivsed ravimid on tsiprofloksatsiin (93,8%), gentamütsiin (94,4%) ja nitrofurantoiin (94,7%), ampitsilliin (70%) ja tetratsükliinid (70%) kõige ebaefektiivsemad aga.

*Klebsiella spp.* puhul leiti, et võimalike ESBL produtseerijate osakaal varieerus 2–16,1%, keskmiselt 8% ja enamus isolaatidest oli pärit mitmesuguse profiiliga intensiivravi osakondadest. *Klebsiella spp.* puhul oli probleemiks ESBL-produtseerijate ristresistentsus – rohkem kui ½

tseftasidiim-resistentsetest tüvedest olid samal ajal resistentsed ß-laktamaasi inhibiitori, gentamütsiini või tsiprofloksatsiini suhtes. *Klebsiella´*de raviks on tänapäeval kõige efektiivsemad karbapeneemid (99,6%). Gentamütsiin (83,1%), trimetopriim-sulfametoksasool (80,8%), piperatsilliin-tasobaktaam (75,5%) ja eriti nitrofurantoiin (62,9%) olid vähem efektiivsed. *Klebsiella spp*. korral ei toimi ampitsilliin.

Enamus *Pseudomonas aeruginosa* isolaatidest olid pärit intensiivravi ja kirurgilise profiiliga osakondadest. Erinevates haiglates domineerisid erinevad resistentsuse mehhanismid. Meroneemi tundlikkus (90,8%) oli kõrgem kui imipeneemil (79,4%). Tundlikkus tseftasidiimi suhtes oli kõrge (88,4%), kuid tema laialdane tarbimine haiglas on seotud *P. aeruginosa* isolaatide juurdekasvu ja resistentsete tüvede tekkega. *P. aeruginosa* puhul leiti, et esines ristresistentsus tseftasidiimi ja tsiprofloksatsiini, gentamitsiini või piperatsilliini-tasobaktaami suhtes. Kõrge tundlikkusega oli piperatsilliin-tasobaktaam (86,4%) ja amikatsiin (86%), vähem efektiivne oli tsiprofloksatsiin (67,5%) ja ebaefektiivne oli gentamütsiin (55,8%).

# 1. SISSEJUHATUS

Meditsiinis on vähe avastusi, mille mõju ja ulatus oleks võrreldav antibiootikumide kasutuselevõtuga. Antibiootikumide edukas kasutamine viimase 60 aasta jooksul laiendas meditsiinilist maailmapilti, luues uusi võimalusi kõrgtehnoloogilise meditsiini arenguks. Pärast penitsilliini avastamist järgnes aastaid kestev uute antibiootikumide juurutamine praktikasse. Infektsiooni hakati suhtuma kui teisejärgulisse probleemi, mis teaduse ja inimkonna progressi edenedes pidi kaduma. Täna, XXI sajandi alguses, on antibakteriaalne resistentsus muutunud kaasaegses meditsiinis üheks olulisemaks taustprobleemiks, puudutades vähem või rohkem kõiki meditsiini valdkondi (Pallasch 2000). Resistentsuse laialdane levik on muutunud probleemseks mitme infektsiooni ravi, kusjuures Maailma Tervishoiuorganisatsiooni hinnangul on ravimresistentsed tüved (nii bakterid, viirused kui ka algloomad) põhjuseks kuni 85%-l surmaga lõppenud infektsioonide korral (WHO 2001). Praeguseks hetkeks on antibiootikumresistentsete mikroorganismide kiire areng ja levik muutunud oluliseks haigestumuse, suremuse ja ravikulude suurenemise põhjuseks maailmas. Euroopa Liidu tasandil on bakterite antibiootikumresistentsus tunnistatud üheks tähtsamaks rahvatervise probleemiks (*Programme of Community Action in the Field of Public Health* 2003-2008).

Lisaks muudab probleemi keerulisemaks asjaolu, et eri riikides on haigustekitajate struktuur küllaltki erinev, samuti ei ole ravimresistentsuse spekter sarnane (Bronzwaer *et al.* 2002). Kuigi resistentsuse puhul on tegemist universaalse nähtusega, on igas haiglas ja riigis oma lokaalne omapära. Ravimresistentsuse ulatusest ja iseärasustest Eestis on seni üsna vähe teada. Põhimõtteliselt ei saa eitada ravimresistentsuse potentsiaalset ohtu Eesti tervishoiule, samas ei oska me täpselt hinnata selle riski suurust. Antibiootikumide kasutamise poliitikat on viimastel aastatel juurutatud vaid suuremates Tallinna ja Tartu haiglates, kuid teistes haiglates on vastavad sammud alles lapsekingades. Võib spekuleerida, et nimetatud tõsiasi on mingil määral soodustanud resistentsete mikroobitüvede teket ja levikut. Sellele omakorda järgneb ravi ebaõnnestumine ning reaktsioonina uute reservrea preparaatide kasutuselevõtt ja ravikulude kasv. Seetõttu püütakse käesolevas magistriprojektis analüüsida Eestist isoleeritud olulisemate bakterite (indikaatormikroobid) tundlikkust antibiootikumide suhtes ning sellest tulenevaid ohte rahva tervisele.

Magistrant töötab Pärnu Tervisekaitseinspektsiooni mikrobioloogia laboris mikrobioloogina ja tegeleb Pärnu Haigla bakterioloogiliste uuringute teostamise ja analüüsiga, millest lähtuvalt on valitud ka käesoleva töö teema.

# 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

## 2.1. Antibiootikumresistentsuse definitsioon ja mehhanismid

**Bakteriaalne antibiootikumresistentsus** on määratud geneetilise informatsiooniga, mis kontrollib nii ehituslikke kui ka talitluslikke funktsioone, mida antibiootikum pärsib (Mikelsaar *and* Karki 1998). Resistentsus omakorda jaguneb kaheks.

- **Loomulik resistentsus** on mikroobi liigile omane tunnus, mis enamasti on seotud ründepunkti puudumisega või mikroobi rakumembraani läbimatusega antibiootikumile. Näiteks *Pseudomonas aeruginosa* pole „loomulikult" tundlik ampitsilliinile (Livermore *et al.* 2001).

- **Omandatud resistentsus** on seotud muutustega bakteriaalses DNA-s kas mutatsioonide tulemusel või kombinatiivse muutlikkuse teel (Jonson 2003, p. 380), kusjuures „omandamine" on toimunud viimase 50–60 aasta vältel.

Resistentsuse mehhanismides võib esile tuua neli suuremat gruppi. (i) Ensüümide produktsioon, mis lõhustab antibakteriaalse preparaadi molekuli. Näiteks β-laktamaaside süntees stafülokokkidel, millest tuleneb nende penitsilliin- ja tsefalosporiinresistentsus. (ii) Ründepunkti muutus – näiteks muutub bakterite rakuseinas paiknev *penicillin binding protein* (PBP), põhjustades metitsilliinresistentse *Staphylococcus aureus* (MRSA) tekke. Ründepunkti muutustega on seotud ka penitsilliin-resistentsete pneumokokkide (PRSP) teke, aga samuti ka viimaste makroliid-resistentsus, kus põhjuseks on muutused ribosoomides. (iii) Bakterite rakumembraani läbilaskvuse vähenemine, mistõttu on takistatud antibiootikumi tungimine mikroobirakku. (iv) *Efflux* ehk antibiootikumide väljapumpamine – see on olulisemaid mehhanisme, mis tagab resistentsuse gram-positiivsetel ja gram-negatiivsetel bakteritel. Teatud liikidel on 5–10% kõigist kromosoomi geenidest vastutavad nimetatud funktsiooni tagamises (Webber *and* Piddock 2003; Jonson 2003)**.**

## 2.2. Antibiootikumresistentsus: probleemi aktuaalsus

Vähehaaval on purunenud kunagised lootused, et infektsioosse etioloogiaga haigused likvideeritakse. Asemele on tulnud sügav pessimism. Globaalne resistentsuse kasv pea kõigi olemasolevate antibiootikumide suhtes on loonud ülemaailmse probleemi, mis puudutab vähem või rohkem meid kõiki (Varaldo 2002).

Üks antibiootikumresistentsuse tekke ja leviku põhjuseid on ravimitootjate turupoliitika: 1980-ndate aastate lõpus vähendasid farmaatsiafirmad investeeringuid uute antibiootikumide turuletoomiseks. Ravimitootjad hakkasid tähelepanu pöörama muudele suundadele, näiteks viirusvastasele teraapiale (Varaldo 2002). Olemasolevate antibiootikumide efektiivsus väheneb, samas on turule tulevate uute antibiootikumide arv suhteliselt tagasihoidlik.

Teravaks probleemiks on antibiootikumide väärkasutus. Väärkasutuse puhul on tegu antibakteriaalsete ravimite tarbimisega näidustuse puudumisel, näiteks profülaktiliselt ilma kindla diagnoosita. Tihti puuduvad usaldusväärsed diagnostilised testid, mis võimaldaks otsustada, kas antibakteriaalseid ravimeid on vaja või mitte. Arvatakse, et kõikidest raviarsti poolt ordineeritud antibiootikumidest 20–50% on tehtud väära näidustuse alusel (Thomas *et al.* 2001). Väärkasutuse näiteks on ka laia toimespektriga antibiootikumide kasutamine viiruslike nakkuste raviks. Tihti soodustavad antibakteriaalsete ravimite väärkasutust patsiendid ise, avaldades arstile survet ravimi määramisel.

Väärkasutuse erijuhuks on liigkasutus ehk ületarbimine. Arvestatuna defineeritud päevadoosides 100 voodipäeva kohta, on antibiootikumide kasutamine Eesti haiglates ligi kaks korda suurem kui Põhjamaades (Haiglanakkustõrje Standardid 2000).

Levinud on ka ebaefektiivse doosi ehk subterapeutiliste annuste kasutamine. Paljudes uuringutes on kinnitust leidnud, et patsientidel on suurem retsidiivi tõenäosus, kui ravi jääb pooleli. Subterapeutiliste annuste probleem tuleb eriti teravalt esile tuberkuloosi ja AIDS´i puhul. Tuberkuloosi levikus on soodustavaks teguriks puudulik ravi ning sellest tulenev multiresistentsus (WHO 2001; Vink 2001).

Ravimresistentsuse aktualiseerimisele aitavad kaasa ka ainult bakterite enda omapärast tulenevad tegurid: resistentsusgeene kandvate mikroobiliikide arvu suurenemine, resistentsuse akumulatsioon teatud tüvedesse ja resistentsete bakterikloonide kiire levik. Viimane on veenvalt tõestatud MRSA ja *S. pneumoniae* epideemiate levikuga (Witte 1999). Antibakteriaalsete ainete kasutamisel saavad eelise mikroorganismid, mis on kohanemisvõimelised ja arenevad, omandades evolutsioonis uued resistentsuse mehhanismid. Sellise loodusliku selektsiooni näiteks on laiendatud toimespektriga β-laktamaase (ESBL) produtseerivate *Escherichia coli* ja *Klebsiella spp*. tüvede levik, mis on otseselt seotud ulatusliku ja kontrollimatu III põlvkonna tsefalosporiinide kasutamisega (Dancer 2001).

## 2.3. Antibiootikumresistentsuse seaduspärasused

- **Antibiootikumide tarbimisel ilmneb mikroobidel teatud aja möödudes resistentsus kasutatud antibiootikumi suhtes.** Ühtede antibiootikumide korral võib selleks kuluda vaid mõni kuu või aasta, teistel aastakümneid. Resistentsuse tekkimiseks vajalik aeg on sageli prognoosimatu. Stafülokokkide resistentsus penitsilliini suhtes ilmnes kohe pärast penitsilliini kasutuselevõttu ja kuue aasta möödudes oli 25% haigla isolaatidest resistentsed. Esimesed vankomütsiinresistentsed tüved registreeriti alles 40 aastat pärast preparaadi kasutuselevõttu (Chambers 2001). 2000. aastal võeti USA-s MRSA ja teiste gram-positiivsete bakterite raviks kasutusele

uus sünteetiline antibiootikum oksazolidoonide klassist – linezoliid. 2001. aastal publitseeriti esmakordselt info, et on leitud linezoliid-resistentne MRSA (Tsiodras *et al.* 2001). Taolisi näiteid võib tuua palju, kuid neil kõigil on üks ühine joon – resistentsuse ilmnemine lühema või pikema aja möödudes kasutusele võetud antibiootikumi suhtes.

- **Antibiootikumresistentsus on kvantitatiivselt progresseeruv protsess.** Mõõtühikuks on minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK). MIK'i suurenedes toimub kvantiteedi üleminek uueks kvaliteediks – tundlik ja mõõdukalt tundlik tüvi muutub resistentseks. Ravimi MIK on preparaadi vähim kontsentratsioon, mis pärsib uuritava mikroobitüve kasvu. MIK jaotab bakterid ravimi suhtes tundlikeks ja resistentseteks (Barger *et al.* 2003).

- **Mikroob, mis on resistentne ühe antibiootikumi suhtes, muutub suure tõenäosusega resistentseks ka mõne teise antibiootikumi suhtes.** Tänapäeval pole multiresistentsus erand, vaid pigem reegel. Tegemist on resistentsuse akumulatsiooniga, tulemuseks on multiresistentsete mikroorganismide teke, kus mikroob on resistentne mitme erinevasse gruppi kuuluva antibiootikumi suhtes. Tänapäeval Euroopa haiglate intensiivravi osakondades on eriti suureks probleemiks kujunemas gram-negatiivsete bakterite multiresistentsus mitme antibiootikumi suhtes (Garsia-Rodriguez *et al.* 2002).

- **Tekkinud ravimresistentsus kaob mikroobipopulatsioonist aeglaselt, kui üldse kaob.** Resistentsus mikrobiaalses populatsioonis kaob, kuid see protsess toimub väga aeglaselt. Antibiootikumid hävitavad tundlikud bakterid, selekteerides samas välja resistentsemad ja soodustades just sellega nende paljunemist. Üldlevinud on arvamus, et kui lõpetada antibiootikumi kasutamine, võib resistentne populatsioon teatud aja möödudes muutuda ravimi suhtes tundlikuks, kuna resistentsust kodeeriva geneetilise info olemasolu pole enam vajalik. Sellel postulaadil on ka hulk vastulauseid. Väidetavalt isegi väga vähestes isendites säilinud resistentsust determineerivad geenid on piisavad, taastamaks resistentsus enamuses populatsiooni kuuluvates bakterites (Austin *et al.* 1999).

- **Antibiootikumide kasutamine mõjutab lisaks ravitavale haigele ka teisi patsiente ning ümbritsevat keskkonda.** Antibiootikumid mõjutavad inimeste normaalse mikrofloora koosseisu. Selektiivse surve tingimustes toimub geneetilise informatsiooni vahetamine, resistentsed isendid vahetavad peremeesorganismi. Selliste ebasoovitavate mõjude üheks kõrvaldamise mooduseks oleks vältida antibiootikumide liigtarbimist, kuna antibiootikumide kasutamine on korrelatsioonis resistentsuse ulatusega (Swartz 1997). Antibiootikumid mõjutavad lisaks otsesele haigele kaudselt ka kaaskodanikke ja ümbritsevat keskkonda. Kasutamata antibiootikumid võivad mõnikord põhjustada heitvee saastumist. Reovee puudulikul töötlemisel on võimalik joogivee ja mulla saastumine antibiootikumide jääkidega. Resistentsete bakterite selektsioon toimub sel ju-

hul peale haigla ka väliskeskkonnas, võimaldades resistentsetel bakteritel siseneda toiduahelasse (Kümmerer 2003).

- **Antibakteriaalse resistentsuse probleem on eeskätt lokaalne, kuid samal ajal ka globaalne probleem.** Resistentsus on eeskätt lokaalne probleem, s.t. resistentsusel on lokaalsed tunnused: iseloomulik tekitajate ja tundlikkuse spekter, tundlike/resistentsete bakterite vahekord, levikuteed jne. Igal riigil, haiglal ja osakonnal võivad olla individuaalsed, teistest erinevad probleemid (Karki 2004).

Kuid multiresistentsed patogeenid ei ole ainult kohalikud rändurid, vaid käivad risti ja põiki läbi maailma. Tänu rahvusvaheliste reiside kasvule on ravimresistentsete tüvede kiire globaalse leviku oht suurem kui iialgi varem. Näiteks penitsilliin-resistentsed gonokokid avastati esmalt 1976. aastal Liverpooli sadamas laevalt, mis tuli Lääne-Aafrikast. Üpris pea muutusid need bakterid valdavaks Filipiinidel, Kagu-Aasias, Singapuris, Tais ja Lääne-Aafrikas. Tänapäeval on ß-laktamaasi produtseerivaid gonokokke võimalik leida igal pool maailmas (Geddes 2000). Tänapäeval on üks tuberkuloosi levikut soodustav tegur migratsioon: ligikaudu 50% pagulastest on nakatunud tuberkuloosi (Vink 2001).

## 2.4. Antibiootikumresistentsus kui loodusliku valiku tagajärg

Loodusliku valiku mehhanismid toimivad kõikjal, kus kasutatakse antibiootikume. Arusaadavalt toimib selektsioon kõige efektiivsemalt antibiootikumide laialdase kasutusega valdkondades, eeskätt raviasutustes ja loomakasvatuses. Samas on antibiootikumide kasutusega tingimustes resistentsuse tekkimine täiesti loomulik nähtus. Eelise saavad mikroobid, mis on suutelised antibiootikumide keskkonnas säilima. Mikroobid paljunevad ja täidavad ka need ökoloogilised nišid, mida eelnevalt koloniseerisid vähem resistentsed tüved. Taolist looduslikku valikut nimetatakse antibiootikumide pressiks.

Resistentsed bakterid jaotuvad kahte alampopulatsiooni: (i) bakterid, mis põhjustavad kliiniliselt avalduvaid infektsioone ja moodustavad tegelikult vähemuse; (ii) bakterid, mis vahetult infektsiooni ei põhjusta, kuid mis koloniseerivad „terveid“ inimesi, luues sellega potentsiaalse ohu hilisemaks infektsiooniks ja selle levikuks. Lisaks võivad resistentsuse reservuaarina käituda mitmesugused loomad, eeskätt põllumajanduslikud loomad, kus antibiootikumid on leidnud kasutamist kasvustimulaatoritena (Varaldo 2002). Suur osa maailmas toodetud antibiootikumidest kasutatakse ära põllumajanduses. Juba mitu aastakümmet on loomasöödale antibiootikumide lisamisega püütud ära hoida haiguspuhanguid ning samal ajal soodsalt mõjutada loomade produktiivsust. Osa teadlasi rõhutab antibiootikumide lisamise kasulikkust: patogeense mikrofloora hävitamise kõrval kiireneb seedeensüümide eraldumine ja toitainete imendumine verre; paremini

omastatakse asendamatuid aminohappeid; kudedes suureneb A ja $B_{12}$ vitamiini, kaltsiumi, fosfori ja mitme mikroelemendi sisaldus; paraneb isu. Näiteks kasutati USA-s 2000. aastal kokku 16 200 tonni antibiootikume, sellest 70% veterinaarias ja põllumajanduses. Samas tarbiti Euroopa Liidus ja Šveitsis, kus antibiootikumide kasutamine lisanditena pole niivõrd laialt aktsepteeritud, 1999. a. 13 288 tonni antibiootikume, kusjuures 65% nendest tervishoius ja ainult 29% veterinaarias ja 6% kasvustimulaatorina. Erinevate hinnangute järgi toodetakse ja kasutatakse maailmas 100 000–200 000 tonni antibiootikume aastas (Kümmerer 2003).

## 2.5. Antibiootikumresistentsuse seire

2003. aastal võeti Eestis vastu nakkushaiguste ennetamise ja tõrje seadus, millega kohustati organiseerida Tervisekaitseinspektsiooni juurde nakkushaiguste register. Taoline andmekogu võimaldaks tulevikus ennetada nakkushaigusi ja luua võimalus selgitada nende leviku iseärasusi. Alates 1. jaanuarist 2004. aastast hakkas nimetatud riiklik järelevalvesüsteem registreerima probleemaatilisi bakterileide, saamaks ülevaadet epidemioloogilisest olukorrast riigis.

MTO globaalne strateegia soovitab luua referentlabori ravimresistentsuse alase töö koordineerimiseks ja järelevalveks; kohandada ja kasutada spetsiaalseid monitooringu ja registreerimise tarkvara pakette, mis on spetsiaalselt välja töötatud MTO poolt resistentsuse järelevalveks (näiteks WHONET); tagada informatsiooni operatiivne ja häireteta liikumine riigi vastutavate spetsialistide vahel (WHO 2001). Eestis momendil ravimresistentsuse referentlaborit ei ole, ka pole meil veel juurutatud süsteemi ravimresistentsuse seireks. Mitmes Läänemere-äärses riigis, nt. Soomes, Rootsis ja Taanis on taolised süsteemid olemas. Peamisteks põhjusteks, miks meil ei ole referentslaborit, on finantside puudumine ning teatud juriidilised takistused. Funktsioneerib küll tuberkuloosi referentlabor, mis registreerib ka mükobakterite ravimtundlikkust, kuid selle labori rahastamine on lahendatud suuresti Euroopa Liidu ja rahvusvaheliste fondide toel (Vink 2001). Antibiootikumresistentsuse andmed on episoodilised ja mittesüsteemsed, tuginedes peamiselt mitmele teaduskirjanduse publikatsioonile.

Kergendamaks antibiootikumresistentsust sisaldavate andmete töötlemist ja analüüsi, on Maailma Tervishoiuorganisatsioon välja töötanud spetsiaalse tarkvarapaketi WHONET. Rutiinsete laboratoorsete andmete töötlemist ja analüüsi kergendav programm on tänapäeval laialt kasutusel Euroopas, Põhja- ja Lõuna-Ameerikas ning Aasia riikides. Põhilisteks eesmärkideks on kergendada ja unifitseerida resistentsusteemaliste laboratoorsete andmete analüüsi ja soodustada erinevate mikrobioloogialaborite vahelist koostööd. WHONET kasutab analüüsil laborite antibakteriaalse tundlikkuse määramise tulemusi, millega saab hinnata resistentsuse profiile ja selle alusel ka resistentsuse mehhanisme ning hinnata testimise kvaliteeti (WHO 1999). Programm on vaba-

varana kättesaadav internetist aadressil: http://www.who.int/csr/drugresist/whonetsoftware/en/index1.html. WHONET-põhine andmete haldamine on praktikasse juurutatud mitmes Eesti haiglas, sealhulgas Põhja-Eesti Regionaalhaiglas (Mustamäe Haiglas), Rakvere Haiglas, Lääne-Tallinna Keskhaiglas, Ida-Tallinna Keskhaiglas ning Pärnu Haiglas.

Rahvusvahelisel tasandil on Eesti liitunud eeskätt tänu dr. Paul Naaberi pingutustele EARSS süsteemiga. EARSS on rahvusvaheline riiklike jälgimissüsteemide võrk, mille eesmärgiks on ühendada omavahel võrreldavaid ja usaldusväärseid antimikroobse resistentsuse andmeid ja seeläbi toetada rahvatervist kogu Euroopas. EARSS alustas tegevust 1. aprillil 1998. aastal S. *pneumoniae, S. aureus, E. coli* ja *E. faecium/E. faecalis* invasiivsete tekitajate registreerimisega. 2003. aasta jaanuariks osales projektis enam kui 600 laborit 28 Euroopa riigist (EARSS 2003). Eesti on samuti ühinenud EARSS projektiga. Eesti andmebaasis sisalduvate andmete kvaliteet on hinnatud heaks ning neid saab võrrelda teiste Euroopa riikide andmetega. Samas ei ole andmete hulk seni veel piisavalt suur ja see raskendab üldistuste tegemist (Karki 2004).

## 2.6. Resistentsuse interpreteeriv hindamine

Bakterite populatsioonides tsirkuleerib enam kui 100 erinevat resistentsusgeeni, mille primaarjärjestus ja funktsioon on praeguseks teada. Igal geenil on vähem või rohkem iseloomulik fenotüübiline avaldumine, mida me igapäevases praktikas tunneme ravimresistentsusena (Stelling 1997). Isoleeritud tüvede antibiogrammide määramisel on võimalik teatud kriitiliste testide kasutamisel fenotüübiliste tunnuste alusel selgitada olemasolevaid resistentsuse mehhanisme. Seda tehakse lähtudes baasteadmiste resistentsuse mehhanismidest ja mikroobide fenotüüpidest (Livermore *et.al.* 2001). Kasutatakse nn. „interpreteeritavat lugemist“, mille abil saab hinnata resistentsuse mehhanismide levikut, selgitada tulemusi ning leida selle alusel loogilise mõtlemise kaudu tõenäolisi vigu.

Interpreteeriva hindamise eesmärgiks on ennustada fenotüübiliste tunnuse alusel (antibiogramm) resistentsuse mehhanisme ning nende kaudu teha loogilisi järeledusi, milline ravim võiks olla toimiv ja milline mitte. Probleemsete isolaatide testimiseks kasutatavaid antibiootikume nimetatakse indikaatorravimiteks. Selliste antibiootikumidega teostatud testide tulemused on ülekantavad teistele lähedastele antibiootikumidele. Näiteks:

- oksatsilliini kasutatakse stafülokokkide skriinimiseks: kui tüvi on resistentne oksatsilliini suhtes, siis esineb resistentsus teiste β-laktaamide suhtes, sageli on tegemist MRSA-ga;
- oksatsilliini kasutatakse ka penitsilliin-resistentsete pneumokokkide testimiseks: kui tüvi on mõõdukalt tundlik või resistentne oksatsilliini suhtes, siis on tõenäoliselt tegemist PRSP-ga;

- tseftasidiimi ja tsefpodoksiimi kasutatakse *Klebsiella'*de ja *Escherichia coli* testimiseks laiendatud spektriga β-laktamaaside (ESBL) määramiseks; ESBL produktsioon seab kahtluse alla enamuse β-laktaamide kasutamise võimaluse (Livermore *et.al.* 2001).

Interpreteerivat hindamist kasutatakse sageli just β-laktaam-antibiootikumide korral. Nimelt on nende puhul sageli tegemist grupianaloogiaga, kus resistentsus on determineeritud kindlast mehhanismist, mistõttu pole ka efektiivne kasutada struktuurselt väga sarnast grupisisest ß-laktaam-antibiootikumi. Üks interpreteeriva hindamise näidetest on esitatud lisas 1.

## 2.7. Antibiootikumid

Antibiootikumid on elusorganismide (bakterite, seente) poolt produtseeritavad ained, mis pidurdavad teiste mikroobide kasvu või surmavad neid ning mis pole terapeutilistes doosides inimorganismile kahjulikud. Antimikroobsed ained on kas antibiootikumid või poolsünteetilised ja sünteetilised ained, mis juba väga väikeses kontsentratsioonis pärsivad mikroorganismide elutegevust, takistavad paljunemist ja võivad põhjustada mikroorganismide surma (Mikelsaar *and* Karki 1998).

Terminit "antibiootikumid" kasutakse tänapäeval klassikalistele antibiootikumidele lisaks antimikroobsete ainete puhul, mis annavad antibakteriaalse efekti. Näiteks fluorokinoloonid ja sulfoonamiidid on toodetud sünteesi teel, ent neid on tihti nimetatud antibiootikumideks.

Toime alusel mikroobipopulatsiooni jagunevad antibiootikumid kaheks: (i) bakteriostaatilise toimega – mikroobikultuuri kasvu pidurdamine (kuid mitte surmamine) antibiootikumide toimel. (ii) Bakteriotsiidse toimega – mikroobide surmamine antibiootikumide toimel.

**β-laktaamantibiootikumid.** Kõik selle rühma antibiootikumid sisaldavad β-laktaamtuuma ja moodustavad 50% kogu kasutatavate antibiootikumide hulgast. Sellesse gruppi kuuluvad penitsilliinid, tsefalosporiinid, monobaktaamid, karbapeneemid. Looduslikud penitsilliinid (penitsilliin G ehk bensüülpenitsilliin) on reeglina efektiivsed gram-positiivsete kokkide suhtes, kuid lagunevad *Staphyloccus aureus*'e jt. mikroobide poolt produtseeritava penitsillinaasi toimel. Penitsillinaas-resistentsed penitsilliinid (metitsilliin ja oksatsilliin) on resistentsed mikroobide (nt. *Staphyloccus aureus*'e) poolt produtseeritava penitsillinaasi suhtes. Neid nimetatakse ka stafülokokkidevastasteks penitsilliinideks. Aminopenitsilliinid (ampitsilliin, amoksitsilliin) on mõnevõrra laiema toimespektriga penitsilliinid. Nad on aktiivsed ka gram-negatiivsete mikroorganismide suhtes (*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*). Ureidopenitsilliinide (piperatsilliin) toimespekter on laiem, hõlmates ka gram-negatiivseid mikroorganisme – *Pseudomonas*'e ja *Klebsiella* liike. Penitsilliinide kombineerimine β-laktamaasi inhibiitoritega (ampitsilliin-sulbaktaam, amoksitsilliin-klavulaanhape, piperatsilliin-

tasobaktaam) suurendab penitsilliinide aktiivsust mõningate β-laktamaasi produtseerivate mikroorganismide suhtes.

Tsefalosporiinid jagunevad neljaks põlvkonnaks. I põlvkonna tsefalosporiinidele (tsefalotiin, tsefasoliin) on iseloomulik tugev aktiivsus gram-positiivsete kokkide suhtes ja suhteliselt nõrk aktiivsus gram-negatiivsete kokkide suhtes. II põlvkonna tsefalosporiinid (tsefuroksiim, tsefoksitiin) on võrreldes I põlvkonna tsefalosporiinidega suurenenud aktiivsusega gram-negatiivsete kokkide suhtes. III põlvkonna tsefalosporiinide (tseftasidiim, tseftriaksoon) aktiivsus gram-positiivsete kokkide suhtes on väiksem kui I põlvkonna tsefalosporiinidel. Aktiivsus on suurem *Enterobacteriaceae* perekonna liikmete, s.h. ka β-laktamaasi produtseerivate tüvede suhtes. Osa III põlvkonna tsefalosporiine on aktiivsed *Pseudomonas aeruginosa* suhtes. IV põlvkonna tsefalosporiinid (tsefepiim) sarnanevad III põlvkonna tsefalosporiinidele, kuid nende kasutusnišiks on teatud spetsiifiline AmpC tüüpi β-laktamaasi süsteem.

Karbapeneemid on resistentsed β-laktamaaside suhtes ja seetõttu eriti laia toimespektriga antimikroobsed preparaadid. Tähtsamad esindajad on meropeneem ja imipeneem.

β-laktaamantibiootikumid toimivad mikroorganismi rakuseina peptidoglükaani sünteesi pärssijana, inhibeerides sünteesi eest vastutavaid bakteriaalseid ensüüme, mis paiknevad bakteriraku seinas või membraanil (Maimets 2000).

Peptidoglükaan on iseloomulik kõigi bakterite rakuseina komponent, moodustades ca 50% gram-positiivsete bakterite ja 10–20% gram-negatiivsete bakterite kaalust.

**Aminoglükosiidid.** Gentamütsiin ja amikatsiini on rohkesti kasutatavad bakteritsiidse toimega aminoglükosiid antibiootikumid. Gentamütsiin ja amikatsiin toimivad peamiselt aeroobsetesse gram-negatiivsetesse bakteritesse, pärssides proteiini sünteesi.

**Fluorokinoloonid.** Tsiprofloksatsiin, ofloksatsiin ja norfloksatsiin on tähtsamad fluorokinoloonide esindajad. Nad on bakteritsiidse toimega, efektiivsed stafülokokkide ja enamuse gram-negatiivsete bakterite ja mitme rakusisese mikroorganismi suhtes. Leiavad väga sageli kasutamist uroinfektsioonide ravis. Fluorokinoloonid seostuvad mikroobi DNA güraasiga ja pidurdavad selle aktiivsust, hoides ära bakteriaalse DNA keerdumise ja replikatsiooni.

**Makroliidid.** Selle grupi tuntuimaks esindajaks on erütromütsiin**.** Ravimi toime on sõltuvalt kontsentratsioonist bakteriostaatiline või bakteritsiidne. Gram-positiivsed mikroorganismid seovad erütromütsiini 100 korda aktiivsemalt. Gram-negatiivsed aeroobid ei ole üldiselt erütromütsiini suhtes tundlikud. Erütromütsiinil on ühine retseptor klindamütsiiniga, mistõttu neid koos manustades toimub nende vahel konkurents. Makroliidid pärsivad pöörduvalt valkude sünteesi tundlikes mikroorganismides, seondudes ribosoomide 50S alaühikuga.

**Linkoosamiidid.** Tähtsam bakteriostaatilise toimega linkoosamiid on klindamütsiin. Toime on suunatud aeroobsetele gram-positiivsetele kokkidele ja mõnele anaeroobile. Enterokokid on klindamütsiini suhtes loomulikult resistentsed. Klindamütsiin seondub ribosoomi 50S alaühikuga, takistades teatud valkude sünteesi (Maimets 2000).

**Tetratsükliinid.** Tetratsükliinid on laia spektriga bakteriostaatilised antibiootikumid. Inhibeerivad valkude sünteesi, seostudes labiilselt mikroobide 30S ribosomaalse alaühikuga.

**Sulfametoksasool - trimetopriim (TMP-SMX).** TMP-SMX koosneb kahest preparaadist kindlas vahekorras 1:5. Kaks preparaati toimivad sünergistiliselt. TMP-SMX toimib enamusse gram-negatiivsetesse ja gram-positiivsetesse mikroorganismidesse, samas pole nende aktiivsus väga suur. Trimetopriim inhibeerib ensüüm dihüdrofolaadi reduktaasi, mis sünteesib tetrahüdrofolaati. Foolhapet sünteesivad mikroorganismid on tundlikud sulfaniilamiidide suhtes.

## 2.8. Tähtsamad antibiootikumresistentsed bakterid

Tuntumad ravimresistentsed bakterid on saanud endale lühendina kasutatava nime: metitsilliinresistentne *S. aureus* – MRSA, penitsilliinresistentne *S. pneumoniae* – PRSP, vankomütsiinresistentsed enterokokid – VRE, laia toimespektriga β-laktamaase produtseerivad *Enterobacteriaceae* sugukonna esindajad – ESBL jne. Sisuliselt on mõistete VRE, MRSA korral tegemist lühenditega, mis ütlevad konkreetse isolaadi kohta rohkem, kui sellest nimest otseselt tuleneb. Nii näiteks ei ole VRE resistentne mitte ainult vankomütsiinile, vaid see tähendab multiresistentsust ja äärmiselt keerukat ravi. Alljärgnevalt on esitatud lühiülevaade olulisematest resistentsetest bakteritest.

***Staphylococcus aureus.*** *S. aureus* esineb kõikjal, s.h. inimestel ninasõõrmetes ja sageli ka nahal. Ligikaudu 30% inimpopulatsioonist on S. *aureus*'e alalised kandjad, 20%-l ei esine kandlust kunagi ning umbes 50% on vahelduvad kandjad (Maimets 2002). *S. aureus* põhjustab sageli hospitaalinfektsioone. 1990–1996 USA-s ja 1997–1998 Euroopas oli *S. aureus* kõige sagedasem haiglainfektsioonide tekitaja, kuid mikroob omab suurt osakaalu ka ambulatoorsete nakkuste põhjustajana (Karlowsky *et al.* 2004; Fluit *et al.* 2001). Resistentsuse aspektist on tähtsaim nn. metitsilliin-resistentne *S. aureus* (MRSA). MRSA on lisaks enamusele β-laktaamidele resistentne ka penitsillinaas-resistentsete penitsilliinide (metitsilliin, oksatsilliin) suhtes.

MRSA raviks ei saa kasutada tsefalosporiine, karbapeneeme ja β-laktaame + β-laktamaasi inhibiitorite kombinatsioone (NCCLS, 2003). 1960-ndatel levis MRSA suhteliselt kiirelt, 1970-ndate lõpus langes MRSA esinemise sagedus nullini. Põhjuseks võis olla gentamütsiini sagedasem kasutamine, kuid seejärel ilmusid gentamütsiin-resistentsed tüved. Tänapäeval on sageli ainsaks toimivaks antibiootikumiks nende bakterite ravis vaid vankomütsiin (Livermore 2000).

Ajavahemikul 1975–1991 suurenes USA-s MRSA esinemissagedus 2,4%-lt juba 29%-le. MRSA põhjustatud infektsioone on sagedamini leitud eakatel inimestel. Lisaks eale on riskiteguriteks ka haavade olemasolu, diabeet, eelnev antibakteriaalne ravi ja pikk hospitaliseerimisaeg (Grundmann *et al.* 2002; Hori *et al.* 2002). Inglismaal kasvas MRSA-ga seotud surmapõhjuste osakaal 8%-lt 1993. aastal 44%-ni aastal 1998, MRSA osa stafülokokilises sepsises tõusis 3%-lt kuni 28%-ni ning pneumooniates 13%-lt 44%-ni. Seejuures on näiteks sepsise ravikulu 3 korda suurem, kui infektsiooni on põhjustanud MRSA (Crowcroft *and* Catchpole 2002; Abramson *and* Sexton 1999).

MRSA tüved on tihti multiresitentsed, mis tähendab samaaegset resistentsust nii β-laktaamide kui ka näiteks fluorokinoloonide, aminoglükosiidide, tetratsükliinide jne. suhtes (Henwood *et al.* 2000).

1997. aastal tuvastati Jaapanis *S. aureus*, mis oli vankomütsiini suhtes mõõdukalt tundlik. Paari aasta eest leidis USA-s aset kaks juhtumit, kus täpsemal uurimisel leiti stafülokokist *vanA* nimeline resistentsust kujundav geen. Arvatakse, et ravimite ühekülgne kasutamine ning bakterite kohanemisvõime võivad koosmõjus vähendada teiste olemasolevate antibiootikumide efektiivsust (Wootton *et al.* 2001).

***Streptococcus pneumoniae.*** 5–10%-l täiskasvanutest ja 20–40% lastest on nina-neel koloniseeritud pneumokokkidega. Pneumokokid põhjustavad mitut eluohtlikku haigust: pneumooniat, meningiiti, ninakõrvalkoobaste- ja keskkõrvapõletikku, mõnikord endokardiiti, septilist artriiti ja peritoniiti (Maimets 2000). Aafrikas on 95% *S. pneumoniae* infektsiooni juhtumeid seotud pneumoonia ja meningiidiga, samas kui USA-s leitakse igal aastal 3 000 meningiidi, 50 000 bakterieemia, 500 000 pneumoonia ja 7 000 000 keskkõrvapõletiku juhtumit (WHO 2001). Teadaolevalt ei ole leitud ühtegi *S. pneumoniae* tüve, mis toodaks β-laktamaase, kuid resistentsust penitsilliinide suhtes on täheldatud. Penitsilliin-resistentsed pneumokokid (PRSP) on tekkinud PBP muutuste tagajärjel (Livermore *et al.* 2001). Alates 1967. aastast, kui esimene penitsilliinresistentne *S. pneumoniae* tüvi Paapua Uus-Gineas isoleeriti, algas järk-järguline PRSP levik kõikjal maailmas. Märkimisväärne kasvutendents ilmnes aga 80-ndate lõpus ja see kestab tänaseni. Kõrvuti penitsilliinresistentsusega on suurenenud pneumokokkide resistentsus teiste antibiootikumide suhtes. Hetkel seletatakse seda kaasresistentsuse mehhanismiga (Whitney *et al.* 2001; Naaber *et al.* 2000).

***Escherichia coli.*** *Escherichia coli* kuulub inimestel ja loomadel normaalse seedekulgla mikrofloora hulka. Ta on üks sagedasemaid hospitaalsete ja olmeliste infektsioonide põhjustajaid. Mikroobide patogeensus avaldub eeskätt sel juhul, kui nad satuvad keha steriilsetesse piirkondadesse nagu kuseteedesse, sapiteedesse, kõhukoopasse või mõnda teise koesse või elundisse (veri,

kopsud, prostata, luu, ajukelmed). Kolibakter on kõige sagedasem uroinfektsioonide tekitaja ja põhjustab ligi 90% naiste ägedatest tsüstiitidest ja püelonefriitidest ning 40% vastsündinute meningiitidest. *E. coli* on kõige sagedasem sepsisehaige verest isoleeritav gram-negatiivne mikroorganism (Mikelsaar *and* Karki 2000).

*E. coli* olulisim probleem ravimresistentsuse vallas on tundlikkuse langus β-laktaamide suhtes. Tänapäeval on ravi komplitseeritud, kuna on tekkinud resistentsus ampitsilliini ja amoksitsilliini suhtes. Tundlikkuse vähenemine nimetatud antibiootikumide suhtes on põhjustatud TEM-1 ja TEM-2 ensüümide produktsioonist. Üldistavalt võib väita, et ligi pool *E. coli* tüvedest on ampitsilliinresistentsed (Livermore 1995).

TEM-1 ja TEM-2 tüüpi ß-laktamaasi produktsiooni määravate geenide muteerumise tulemusena on osa *E. coli*'sid hakanud produtseerima nn. laiendatud toimega β-laktamaase – ESBL (*extended-spectrum β-laktamases*). Nende omapäraks on võime lagundada III põlvkonna tsefalosporiine ja monobaktaame. ESBL toime sõltub ajast ja geograafilisest asukohast. Aastatel 1998–2002 on ESBL osakaal kasvanud USA-s 0–25%. Euroopa haiglates on keskmine ESBL produtseerivate kolibakterite osakaal 5,4% isolaatidest (Bradford 2001). Kuna ESBL-penitsillinaasi inhibeerib tasobaktaam, vähemal määral sulbaktaam ja klavulaanhape, on see asjaolu põhjuseks, miks kolibakterid on tundlikud β-laktaami ja β-laktamaasi inhibiitorite kombinatsioonide suhtes.

***Klebsiella spp.*** *Klebsiella pneumoniae*'t seostatakse lobaarse pneumooniaga, mis on sageli hospitaalnakkus. *K. pneumoniae* reservuaariks on inimese seedetrakt, ent teda leidub ka ümbritsevas keskkonnas (Podschun *and* Ullmann 1998). Laborites on enamus isolaatidest tavaliselt seotud urotrakti infektsiooniga. Uuringutes on kinnitust leidnud, et haiglapatsientidel on 10% urotrakti infektsioone ja 14% primaarsetest bakterieemiatest põhjustanud *Klebsiella*'d. *Klebsiella*'de arvele langeb 8% kõigist nosokominaalsetest bakteriaalsetest infektsioonidest (Maimets 2000).

*Klebsiella*'de universaalseks omaduseks on peaaegu kõikide bakterite genoomis paiknev SHV-1 tüüpi ß-laktamaasi geen. *Klebsiella*'sid iseloomustab resistentsus mitme antibiootikumi suhtes, s.h. loomulik resistentsus ampitsilliinile ja karbenitsilliinile (Livermore 2001). Sarnaselt *E. coli*`le produtseerib ka *Klebsiella spp.* ESBL tüüpi β-laktamaase, kuid võrreldes kolibakteritega on ESBL-positiivsete tüvede osakaal tunduvalt kõrgem.

***Pseudomonas aeruginosa.*** Kõige sagedamini tekitab *Pseudomonas aeruginosa* inimesel haavainfektsioone, eriti põletustraumaga patsientidel. *Pseudomonas* võib põhjustada ka meningiite, uroinfektsioone, kõrva-silma- ja nekrotiseeruvat kopsupõletikku. Lastel ja intensiivravi osakonna patsientidel võib *Pseudomonas aeruginosa* tekitada bakterieemiat. Tervetel inimestel koloniseerib *Pseudomonas* seedetrakti limaskesta ja nahka, põhjustamata haigust. Infektsioon tekib ena-

masti nõrgenenud immuunsusega patsientidel muude haiguste komplikatsioonina. Kui ambulatoorse ravi korral leitakse *Pseudomonas*'t umbes 12%-l patsientidest, siis haiglas viibivatest on koloniseeritute osakaal isegi kuni 40%. Eriti kõrget esinemissagedust täheldatakse juhitava hingamise korral (78%). Intensiivraviosakondades kuulub pseudomonas nelja kõige levinuma nosokominaalse patogeeni hulka, hõlmates 10% kõikidest hospitaalinfektsioonidest (Maimets 2000). *P. aeruginosa* poolt põhjustatud infektsioonide ravi muudab eriti keeruliseks asjaolu, et tänu raskesti läbitavale rakuseinale ja mitmesuguste poriinpumpade süsteemile ei jõua paljud antimikroobsed preparaadid neile ettenähtud ründepunktini mikroobirakus.

## 2.9. Antibiootikumresistentsus: tähendus rahva tervisele

Antibiootikumid on üks tähtsamatest avastusest XX sajandil. Antibiootikumide kasutuselevõtt aitas ravida neid haigusi, mis varem olid surmavad. Uute antibiootikumide kasutuselevõtt 1950.–1960. aastatel ja nende molekulide modifitseerimine 1970.–1980. aastatel tekitas arvamuse, et kõik infektsioonhaigused on ravitavad (WHO 2001). Ravimresistentsuse ulatusliku leviku tagajärjeks on raskesti ravitavad või ravile üldse allutamatud infektsioonid. Samuti täienevad rahalised kulutused, mis kuluvad tavapärasest raskemini ravitavate haigete tervendamiseks. Näiteks USA-s tekib aastas umbes 2 miljonil haiglapatsiendil hospitaalinfektsioon. Suurbritannias ohustab hospitaalinfektsioon umbes 100 000 inimest aastas, kusjuures nende raviga seotud igaaastased kulud on umbes 1 miljard naela. Ravi kestus, selle maksumus ja suremus on nosokomiaalse ravimresistentse *S. aureus'e* põhjustatud infektsioonide korral umbes kaks korda kõrgem kui „tavalise" *S. aureus*'e puhul. Ühes hiljutises uuringus ilmnes, et hospitaalse bakterieemia tekkimise korral pikenes ravi kestus intensiivravi osakonnas keskmiselt kaheksa päeva ja hospitaalravi pikkus keskmiselt 14 päeva; suremus aga suurenes 35% (Karlowsky *et al.* 2004). Varasemates uuringutes on leitud, et operatsioonijärgsete haavainfektsioonide korral pikenes ravi kestus keskmiselt 7,4 päeva (Pincock 2003; Rubin *et al.* 1999). Mõningate hinnangute kohaselt kulutakse USA-s ravimresistentsuse otseste ja kaudsete tagajärgedega (kaasa arvatud mitmekordne ravimite kasutamine, lisaks hospitaalpäevad, täiendav meditsiiniabi, kaotused tootlikkuses) võitlemiseks 30 miljardit dollarit aastas ( Morita *et al.* 2002). Lisaks kardetakse, et ravimtundlikkuse kaotanud mikroorganismid levivad haiglast ümbritsevasse keskkonda, olles seega üha sagedamini haiglaväliste (olmeliste) resistentsete infektsioonide põhjustajad.

Eestis oli multiresistentsete *M. tuberculosis*'e tüvede osakaal esmastelt haigetelt isoleeritud tüvede hulgas 1994. a. 10% ning 1999. a. 16,2%, s.o. üks suuremaid esinemissagedusi maailmas. Seetõttu nimetas MTO 1997. a. Eesti koos Argentiina, Dominikaani Vabariigi, Läti ja Venemaaga tuberkuloosi osas nn. kuumaks tsooniks (Krüner 2001; Vink 2001). Teatud riikides on kuni 90% kõigist düsenteeria juhtudest resistentsed kahe või enama antibiootikumi suhtes ja sellega

on seotud 15% surmajuhtumitest Lõuna- ja Kesk-Aafrika puhangutes. Alates 1989. a. on 11 riigis multiresistentse *S. typhi* puhangute suremus ulatumas 10%-ni (WHO 2001). Maailma mastaabis domineerib antibiootikumresistentsuse probleem peamiselt haiglates. Hospitaliseeritud on ju valdavalt raskemas seisundis haiged, millest tulenevalt on ka antibiootikumide kasutamine intensiivsem, mis suurendab omakorda resistentsuse tekkimise võimalust (Weinstein 2001). Arvestades AIDS´i epideemiat ja asjaolu, et raskete olmeliste infektsioonide ravi toimub siiski haiglates (PRSP, multiresistentne salmonella ja *M. tuberculosis),* on juba lähitulevikus tõenäoline multiresistentsete bakterite leviku kasv nii olmes kui ka raviasutustes. Praegu on 30–40% surmapõhjustest HIV-haigetel seotud ravimatu tuberkuloosiga (WHO 2001; Gayli *and* Hill 2001).

# 3. TÖÖ EESMÄRK JA ÜLESANDED

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks on kirjeldada bakterite antibiootikumresistentsuse ulatust ja eripära Eestis lähtudes mikrobioloogia laborite andmetest. Ülaltoodud üldise probleemi lahendamiseks püstitati järgmised ülesanded:

- selgitada olulisemate Eestist isoleeritud haigusetekitajate tundlikkust antibiootikumide suhtes;
- hinnata ja võrrelda ravimtundlikkuse võimalikke eripärasid erineva profiiliga raviasutustest saadetud uuritavates materjalides;
- selgitada ravimresistentsuse spektrite alusel võimalikke domineerivaid resistentsuse mehhanisme;
- hinnata antibiogrammide kui kaudsete indikaatornäitajate kaudu laborite töö kvaliteeti ja tulemuste usaldusväärsusust;
- anda hinnang ravimresistentsuse levikule ja ulatusele Eestis rahvatervise aspektist.

# 4. MATERJAL JA METOODIKA

## 4.1. Haiglad ja laborid

Antibiootikumiresistentsuse hindamiseks kasutati käesoleva uurigu käigus viie mikrobioloogia labori andmeid, mis teenindasid põhiliselt allpool toodud haiglaid:

- SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Mustamäe korpus (PERH)
- AS Ida-Tallinna Keskhaigla (ITKH)
- AS Lääne-Tallinna Keskhaigla (LTKH)
- SA Pärnu Haigla (PH)
- AS Rakvere Haigla (RH).

Haiglate valik käesoleva magistriprojekti raames peegeldab Eesti haiglavõrgu eripära. Tallinna piirkonda teenindab üks regionaalhaigla ja lisaks kaks keskhaiglat. PERH on kolmanda tasandi raviasutus, mille teeninduspiirkond hõlmab 9 maakonna elanikke: Harjumaa, Läänemaa, Saaremaa, Hiiumaa, Raplamaa, osaliselt Ida- ja Lääne-Virumaa, Pärnumaa ning Järvamaa, mis kindlustab piisavalt suure arvu patsiente. Teatud erialadel nagu kardiokirurgia, veresoontekirurgia, neurokirurgia, suu-, näo- ja lõualuukirurgia, hematoloogia, onkoloogia jne. osutab teenust lisaks Regionaalhaiglale veel ainult Tartu Ülikooli Kliinikum. PERH-i voodikohtade arv 2003. a. oli 1028, Mustamäe korpuses 613 (Haiglavõrgu arengukava, 2003).

Aastal 2001 asutas Tallinna linn aktsiaseltsidena Ida-Tallinna Keskhaigla ja Lääne-Tallinna Keskhaigla senitöötanud haiglate baasil. Liitmised viidi läbi lähtudes haiglate omandivormist ja haiglate asukohast. Sellest tingituna on mitmel erialal peamine ravitöö keskus mitte PERH, vaid eelnevalt eriala peamiseks osutajaks olevad üksused Tallinna teistes raviasutustes. Tavaline teeninduspiirkond 100 000–200 000 inimest. Nendes haiglates osutatakse üldhaigla erialadele lisaks ka ortopeedia, günekoloogia, otorinolarüngoloogia, oftalmoloogia ning veel mõne muu eriala teenuseid (Eesti Haiglavõrgu arengukava, 2002 ). ITKH ja LTKH on piirkondlikku teenust osutavad keskhaiglad, kuid suhteliselt spetsialiseerunud ja intensiivset meditsiiniteenust pakkuvad raviasutused.

**Tabel 1.** Voodikohtade ja -päevade arv laborite poolt teenindavates haiglates 2003. aastal.

| | ***PERH*** | ***ITKH*** | ***LTKH*** | ***RH*** | ***TKI PL[2]*** |
|---|---|---|---|---|---|
| Voodikohad | 613[1] | 538 | 508 | 159 | 330 |
| Voodipäevad | 353867 | 119328 | 148269 | 45923 | 94436 |

[1] ainult SA PERH Mustamäe korpus

[2] PH pole oma laborit, vaid seda teenindab Tervisekaitseinspektsiooni Pärnu Labor

Kuna ITKH struktuuri hulka kuulub ka silmakliinik ning LTKH-le Pelgulinna Sünnitusmaja ja Eesti Meremeeste haigla, siis ei piirdu nimetatud haiglate kontingent mitte ainult nimetatud linnaregiooniga, vaid patsiente on ka Tallinna teisest piirkondadest ja ka väljastpoolt Tallinnat. ITKH voodikohtade arv on 538, LTKH-l vastavalt 508 (Tabel 1).

Pärnu Haigla on tänaseks oma funktsioonilt piirkondlik keskhaigla, mis piirkonna ainsa raviasutusena osutab ööpäevaringset ambulatoorset ja statsionaarset arstiabi põhierialadel. Haigla teeninduspiirkonna moodustavad umbes 100 000 alalist elanikku ja kuni 300 000 Pärnut kui turismi- ja kuurortlinna külastavat turisti. Seisuga 31.12.2003. a. oli Pärnu Haiglas 330 voodit. Rakvere Haigla on üldprofiiliga haigla, teeninduspiirkonnaks eeskätt Lääne-Viru maakond 70 000 elanikuga. Voodite arv uuringuperioodi algul oli 159.

## 4.2. Andmebaasid

Käesolev töö teostati retrospektiivse, raviasutusi teenindavate laborite arhiveeritud andmetel põhineva uurimistööna. Analüüsimisel kasutati ajavahemikul 01.01.2001 kuni 31.12.2003 teostatud mikrobioloogiliste uuringute tulemusi. Nimetatud perioodi andmed kajastusid kõigi laborite elektroonilises andmebaasis. Tegemist on spetsiaalse tarkvara WHONET abil hallatava andmebaasiga, mis sisaldab kliinilis-mikrobioloogilisi andmeid: vanus, sugu, nimi, patsientide paiknemine haigla struktuuris (osakonnad), uuritava materjali nimetus, isoleeritud mikroorganismid, testitud antibiootikumid ja antibiogrammid jne. Samas esines andmebaasides mõningaid erinevusi, kuna haiglate (laborite) poolt nõutavad-sisestatavad andmed võisid olla mõnevõrra erinevad. Kui mõnes haiglas (PERH, ITKH, RH) rakendati aastatel 2001–2002 uusi antibakteriaalse ravi juhiseid, siis toimusid samaaegselt muudatused laborite poolt määratavas antibiootikumtundlikkuse spektris. Sellest tulenevalt oli antibiootikumresistentsuse analüüsil põhirõhk suunatud 2003. aasta andmetele, kui nimetatud laborite uuringuskeemid olid lõplikult välja kujunenud.

## 4.3. Antibiootikumtundlikkuse määramine

Uuritavast materjalist isoleeritud ja samastatud haigustekitaja antibiootikumresistentsust määrati kõigis uuringuga hõlmatud laborites disk-difusiooni meetodil vastavalt NCCLS 2003. aastal heaks kiidetud eeskirjadele (NCCLS 2003). Antibiootikumresistentsuse määramisel kasutatavate antibiootikumide spekter ja arv sõltus konkreetsest olukorrast, s.t. tekitaja liigist, uuritavast materjalist, diagnoosist, osakonnast jne.

## 4.4. Andmete analüüsi meetodid

Analüüsimiseks kasutati spetsiaalset *Windows* operatsioonisüsteemil baseeruvat tarkvarapaketti WHONET 5.0 (WHO 1999), mida on võimalik kohandada antibiootikumresistentsuse analüüsiks ja monitooringuks erinevatel tasemetel: haigla, riik, globaalne tasand. Laborite elektroonilistest andmebaasidest moodustati ajavahemiku 2001.–2003. a. kohta nn. aastafailid. Andmebaasi kirjetes olevad isikuandmed muudeti impersonaalseks vastava WHONET mooduli abil, kusjuures sama isik sai korduvates kirjetes automaatselt sama arvkoodi, mis vältis sama indiviidi kirjete dubleerivat kasutamist. Konverteerimise käigus filtreeriti välja võimalikud vead algsetest andmekogumitest (sisestusvead), taolised kirjed eemaldati andmebaasist. Mikroorganismide antibiootikumresistentsuse/tundlikkuse andmed olid kirjetes kvantitatiivsete näitajatena, s.o. diskdifusiooni meetodi inhibitsioonitsooni diameetritena (millimeetrites). Taoline kvantitatiivne sisestamine võimaldas analüüsil kasutada histogramme ja skatteranalüüsi. Tulenevalt patsientide päritolust ja osutava arstiabi profiilile grupeeriti haiglates olevad osakonnad 5 gruppi: intensiivravi-, kirurgilised-, sisehaiguste- ja naistehaiguste osakonnad. Viienda grupi moodustasid ambulatoorsed patsiendid. Siia gruppi sattusid näiteks ka kirurgi, naistearsti ja sisearsti patsiendid, kui tegemist oli ambulatoorset laadi vastuvõtuga. Erinevalt haiglapatsientidest pärinesid sellelt patsiendigrupilt isoleeritud mikroobid valdavalt väljastpoolt haiglakeskkonda.

Resistentsuse andmeid analüüsides kasutati peamiselt nelja tarkvarapaketi poolt pakutavat võimalust: antibiootikumresistentsuse jaotust (R%I%S%) ja loetelu (*line listing*), histogramme, skatterplotte (skatteranalüüse) ja resistentsus-profiile. Viimased võimaldasid fenotüübiliste tunnuste alusel hinnata mikroobide võimalikke resistentsuse mehhanisme.

Antibiootikumresistentsuse jaotusel on tegemist resistentsete (R), mõõdukalt tundliku/mõõdukalt resistentse (MT või MR) ja tundlike (T) tüvede osakaaluga vaadeldud valimis. Tarkvara võimaldas jaotada bakterid kolme ülalnimetatud kategooriasse tulenevalt valitud läviannustest (*breakpoints*). Antud töös võeti läviannustena kasutusele üldiselt aktsepteeritud NCCLS standardid. Uurimistöö käigus analüüsiti resistentsust vaid nende antibiootikumide suhtes, mis on ära toodud vastavates NCCLS juhendites ja mille puhul oli tegemist andmetöötluseks piisava arvu kirjetega. Kuna mõõdukalt tundlike tüvede puhul on tegemist isolaatidega, millel on olemas resistentsust determineerivad geenid ja definitsioonist tulenevalt toimivad antibiootikumid vaid maksimaalsetes lubatud annustes või soodsate farmakokineetiliste tingimuste korral, siis grupeeriti taolised bakterid gruppi “resistentsed”. Tulemustes esitati tundlike tüvede osakaal protsentides (resistentsete tüvede osakaal “100%-tundlikud”). Kuna tüvede arv erinevate antibiootikumi-

de korral ei olnud sama, siis arvutati vajaduse korral ka 95% usalduspiirid (*confidence intervals* – CI), mis võimaldasid hinnata kõikumise suurust ja saadud tulemuse tõenäosust.

Histogrammide abil hinnati mikroobipopulatsiooni jaotuse tüüpe resistentne-tundlik skaalal, lähtudes inhibitsiooni tsoonidest teatud antibiootikumide suhtes. Histogrammide kuju (normaaljaotus, binoomiline jt.) ja paiknemine kvantitatiivsel teljel võimaldab hinnata teatud resistentsuse mehhanismide olemasolu, samuti hinnata laboratooriumi töö kvaliteeti.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Tundlik (S) | SR | SI | SS |
| Mõõdukalt resistentne (I) | IR | II | IS |
| Resistentne (R) | RR | RI | RS |
| | Resistentne (R) | Mõõdukalt resistentne (I) | Tundlik (S) |

Skatteranalüüsi (*scatterplot*) korral on tegemist regressioonigraafikuga, mille puhul hinnatakse erinevate antibiootikumide koosmõju. Skatteranalüüsil tekib kahedimensiooniline graafik, mille mõlemale teljele on kantud sama meetodiga määratud (näiteks disk-difusiooni meetodil inhibitsioonitsoonid millimeetrites) tulemused erinevate antibiootikumide suhtes. Taoliste graafikute analüüs aitab selgitada teatud resistentsuse mehhanismide olemasolu või puudumist. Skatterplot-graafikute hindamisel kasutati joonisel 1 toodud sektorite jaotust. Sektori nimetus tuleb *y* ja *x* teljel olevate tähtede kombinatsioonist, kusjuures esimesena nimetatakse *y* teljel olev täht. Lühendid tulevad ingliskeelsetest terminitest: S – tundlik (*sucseptible*), I – mõõdukalt resistentne (*intermediate*) ja R – resistentne. Sektoris RR on mõlema analüüsitava antibiootikumi suhtes resistentsed tüved, sektoris SS mõlema suhtes tundlikud jne.

Resistentsusprofiilid (*profile analyse*) võimaldavad välja selekteerida antibiootikumid, mille suhtes teatud mikroobiliigid on resistentsed. Tegemist on eeskätt meetodiga, mille abil püütakse välja selgitada multiresistentseid tüvesid, nende osakaalu ja päritolu, s.o. sagedasemat esinemiskohta.

Kõigi nimetatud peamiste programmiliste meetodite puhul kombineeriti analüüsi käigus mitmesuguseid filtreid ja nende kombinatsioone, mis võimaldasid täpsemalt ja üksikasjalikumalt selgitada teatud aspekte.

# 5. TULEMUSED JA ARUTELU

## 5.1. Laborite töö iseloomustus

Kõik käesolevas töös uuritud haiglad kasutasid WHONET-i programmis sisestatud andmeid oma tulemuste optimaalseks andmeanalüüsiks. RH-s ja TKI PL-s kasutatakse neid andmeid peamiselt ravimresistentsuse jälgimiseks ja seepärast sisestati Rakveres 2003. aastal ainult positiivsete külvitulemuste andmed, negatiivseid tulemusi ei sisestatud. Sellega on seletatav Rakvere kirjete väiksem hulk võrreldes teiste laboritega. Pärnus aga ei olnud väljaheite proove. Kuna töö analüüsi põhiraskus langes nn. hospitaalsetele tüvedele, ei peaks fekaalsete mikroobide puudumine oluliselt mõjutama resistentsuse andmeid. PERH-is, LTKH-s ja ITKH-s oli kõigi proovide sisestamise põhjuseks asjaolu, et WHONET-i programmi andmeid kasutatakse ka labori aruandluseks, haigekassa koodide säilitamiseks, finantseesmärkidel jne.

Kokku analüüsiti käesoleva töö käigus 175 037 SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, AS Ida-Tallinna Keskhaigla, AS Lääne-Tallinna Keskhaigla, AS Rakvere Haigla ja TKI Pärnu Labori mikrobioloogia laborite andmebaasides leiduvat mikrobioloogilist uuringut (Tabel 2). Aastatel 2001–2003 laborites teostatud mikrobioloogiliste uuringute arv kasvas pidevalt.

**Tabel 2.** Mikrobioloogiliste uuringute arv.

| *Aasta* | *PERH* | *ITKH* | *LTKH* | *RH*[1] | *TKI PL* |
|---|---|---|---|---|---|
| 2001 | 9576 | 5241 | 29498 | 7717 | 3726 |
| 2002 | 12164 | 13826 | 17197 | 4255 | 3781 |
| 2003 | 14523 | 20552 | 24889 | 2903[2] | 5189 |
| Kokku | 36263 | 39619 | 71584 | 14875 | 12696 |

[1] ainult positiivsed külvid

[2] ainult Rakvere haiglast saadetud uuritavad materjalid

**Lääne-Tallinna Keskhaigla** mikrobioloogia laboris teostati uuritava perioodi kõigi aastate vältel enim analüüse (Tabel 2). Samas osutusid need uuringud 52,1%-l analüüsidest negatiivseteks, s.t uuritavas materjalis bakterioloogilist kasvu ei registreeritud. Lisaks kirjeldati 20,9% mikrobioloogilist leidu kui „normaalset, vaginaalset, suu või segamikrofloorat“ ja tundlikkust sellisel juhul ei määratud (Tabel 3). Kuna haigla juures asub Pelgulinna sünnitusmaja koos ambulatoorse vastuvõtuga, siis on ligi 60% uuritud materjalidest pärit suguteedest. Tänapäeval teostavad vastavate erialade arstid rohkesti mikrobioloogilisi uuringuid ja sõelteste, kus väike positiivsete isolaatide arv on loomulik. See asjaolu võib ka nimetatud laboris olla suure osa negatiivsete tulemuste põhjuseks. Lisaks uuringute suuremale arvule oli LTKH-s, vaatamata positiivsete uuringute väikesele osakaalule, lai isoleeritud mikroorganismide liigiline spekter (Tabel 4). Samas tuleb märkida, et LTKH-s oli umbes pooltel juhtudel tegemist vaid 1–2 korda isoleeritud liikidega.

**SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla** laboris oli vaadeldud perioodil täheldatav tendents iga-aastasele analüüside arvu suurenemisele. Seal oli suurim negatiivsete leidude protsent ja "normaalse vaginaalse, suu või segamikrofloora" osakaal oli väikseim (Tabel 3). Kõrget negatiivsete leidude protsenti PERH-is saab teataval määral seletada sellega, et tegemist on haiglaga, kus suur osa proovidest võetakse elunditest ja kudedest, kus tavaliselt puudub organismi normaalne mikrofloora (veri, trahhea aspiraat). Perekonna või liigi tasemel eristati 83 mikroobi tüve.

**Tabel 3.** Positiivsete ja negatiivsete külvide arv.

| *Külvi tulemused* | *PERH* | *%* | *ITKH* | *%* | *LTKH* | *%* | *RH*[1] | *%* | *TKI PL* | *%* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Positiivseid külve | 4365 | 30,1 | 10336 | 50,3 | 6701 | 26,9 | 2903 | | 2137 | 41 |
| Negatiivne leid | 8835 | 60,8 | 7200 | 35 | 12972 | 52,1 | | | 1029 | 20 |
| Normaalne floora | 1323 | 9,1 | 3016 | 14,7 | 5216 | 20,9 | | | 2023 | 39 |
| Liikide arv | 83 | | 113 | | 108 | | 96 | | 60 | |

[1] ainult positiivsed külvid

**Ida-Tallinna Keskhaigla** laboris oli 2003. aastal teostatud uuringute arv nimetatud haiglatest kõige suurem. Lisaks sellele kasvas vaadeldud perioodil uuringute arv rohkem kui neli korda. Selle haigla laboris oli positiivsete tulemuste osakaal teistega haiglatega võrreldes suurem (50,3%), liigiline spekter aga kõige laiem - 113 liiki ja ainult 1/5-l juhtudest oli tegemist vaid 1–2 korral isoleeritud liikidega.

**Tabel 4.** Laborites sagedamini isoleeritud mikroorganismid ja nende osakaal %-des.

| *PERH* | *ITKH* | *LTKH* | *RH* | *TKI PL* |
|---|---|---|---|---|
| *E. coli* 15,4 | *E. coli* 18,0 | *E. coli* 24 | *E. coli* 16 | *E. coli* 23,4 |
| *S. aureus* 12,7 | *Candida* 11,5 | *Candida* 15 | *Candida* 15 | *S. aureus* 10,8 |
| *Klebsiella* 7,3 | *Haemophilus* 12,1 | GBS[3] 11 | *S. aureus* 11 | B-streptokokid 8,9 |
| β-streptokokid 6,9 | GBS[3] 9,8 | *U. urealyticum* 7,9 | *Klebsiella* 6,0 | *P. aeruginosa* 8,3 |
| *Mycoplasma* 6,8 | *S. aureus* 9,4 | *S. aureus* 7,3 | *Haemophilus* 5,9 | *Candida* 7,3 |
| *Candida* 6,6 | *Staphylococcus* 5,3 | *Enterococcus* 6,8 | *Enterococcus* 5,5 | GAS[4] 7,3 |
| *P. aeruginosa* 5,9 | *Enterococcus* 5,0 | *Klebsiella* 5,0 | *S. saprophyticus* 4,2 | *S. pneumoniae* 5,5 |
| SKN[1] 5,4 | β-streptokokid 4,2 | *Chlamydia* 3,6 | GBS[3] 3,7 | *Enterococcus* 4,5 |
| *Enterobacter* 4,1 | *Klebsiella* 3,6 | *Enterobacter* 3,3 | *S. pneumoniae* 3,4 | *M. catarrhalis* 3,2 |
| *Acinetobacter* 3,6 | *Acinetobacter* 2,7 | Staphylococ. 3,3 | *Moraxella spp.* 3,1 | *Klebsiella* 3,2 |
| *Enterococcus* 3,1 | *Proteus* 2,2 | *Mycoplasma* 2,5 | *U. urealyticum* 2,9 | *Enterobacter* 2,8 |
| GAS[4] 3,1 | GMB[2] 1,9 | *P. vulgaris* 1,9 | *Proteus* 2,5 | *H. influenzae* 2,7 |
| *U.urealyticum* 2,6 | *P. aeruginosa* 1,6 | *P. aeruginosa* 1,9 | GAS[4] 2,2 | *Acinetobacter* 2,5 |

1 – Koagulaasnegatiivsed stafülokokid;
2 – Gramnegatiivsed mittefermenteerivad bakterid
3 – B-grupi β-hemolüütilised streptokokid
4 – A-grupi β-hemolüütilised streptokokid

**TKI Pärnu labori** andmebaasis oli teostatud uuringute arv kõige väiksem ja „normaalse" või „segamikrofloora" vastuse osakaal kõige suurem – 39%. Üheks põhjuseks võib olla see, et Pär-

nus domineerivad uuritavatest materjalidest andmed hingamisteede kohta (48,3%), eriti ülemiste hingamisteede kohta, kust leitakse sageli vaid normaalset mikrofloorat.

Liikide arv oli selles laboris väikseim – 60 ja vaid ¼-l juhtudest oli tegemist 1–2 korral isoleeritud mikroobide liikidega. Pärnus isoleeritud liikide väikese arvu põhjuseks on Tervisekaitseinspektsiooni Pärnu labori poolt teostatavad lihtsamad mikrobioloogilised uuringud, kuna Pärnu Haigla tellib keerulisemad testid teistest laboritest.

**Rakvere Haigla laboris** ei saa hinnata positiivsete/negatiivsete väljakülvide suhet, sest andmebaasis registreeriti vaid positiivsed külvid. Seevastu oli Rakvere labori andmebaasis positiivsete mikrobioloogiliste tulemuste arv suurem kui Pärnus, vaatamata sellele, et voodite arv Rakvere Haiglas on ~2 korda väiksem. Rakveres isoleeriti 23,8%-l analüüsidest ühest proovist kaks isolaati, mida saab põhjendada labori kõrge töökvaliteedi taotluse ja mõnel juhul andmete registreerimise iseärasustega. Isoleeritud mikroorganismide spekter oli mitmekesine: isoleeriti 96 erinevat mikroobi.

Laborites sagedamini isoleeritud mikroorganismid on toodud tabelis 4. Nii ITKH-s, LTKH-s kui ka RH-s järgnes *E. coli*'le isoleerimise sageduselt *Candida spp*. Haiglaväliste infektsioonide tüüpiliste tekitajate (*Haemophilus influenzae*, β-hemolüütiliste streptokokkide, *Moraxella spp*. ja *S. pneumoniae)* esinemissagedus ITKH-s, Rakveres ja Pärnus oli kõrgem kui teistes laborites, moodustades iga liigi puhul 3–12% positiivsetest leidudest. Nende sage isoleerimine Rakveres ja Pärnus on seotud ambulatoorsetest ja terapeutilise profiiliga osakondadest pärit materjali domineerimisega (~35% ja rohkem), s.h. lasteosakondadest võetud materjalid, millega on ka seletatav nimetatud liikide rohke isoleerimine. Uuringud on näidanud, et olmeliste ja haiglasiseste tekitajate spekter erineb olulisel määral (Appelbaum *et al.* 2004).

ITKH-s, LTKH-s ja Rakveres olid sagedasemad isolaadid B-grupi β-hemolüütilised streptokokid. Samas esinesid LTKH-s sageli *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia spp*., *Mycoplasma hominis*. Selliste mikrobioloogiliste leidude sagedasem esinemine LTKH-s ja teistes haiglates on põhjendatud eeskätt sünnitusabi ja günekoloogia suure tähtsusega. LTKH-s ja ITKH-s domineerisid suguteedest saadud materjalid, Rakveres ja Pärnus oli nende osakaal väiksem.

Ühe võimaliku tegurina, mis võib mõjutada isoleeritud mikroorganismide spektrit, on haiglate erinev profiil ning sellest tulenev patsientide ja uuritavate materjalide struktuuri disproportsioonid. Tõepoolest, kõigi laborite poolt teenindatavate meditsiiniliste struktuuriüksuste (osakondade jt.) grupeerimisel suurematekss, ühise nimetajaga osakonnatüüpideks, võis täheldada olulisi erinevusi (Tabel 5). PERH-is moodustasid ligikaudu veerandi isolaatidest ambulatoorsetelt patsien-

tidelt pärit materjalid ja lisaks oli oluliselt suurem intensiivravi osakondade ja kirurgilise profiiliga osakondade materjalide osakaal võrreldes teiste haiglatega.

ITKH laboris olid ligi 60% isolaatidest pärit ambulatoorsetelt patsientidelt, kusjuures naistenõuandlast saadetud materjal moodustas sellest kolmandiku. Samas oli LTKH-s ambulatoorsete materjalide osakaal oluliselt suurem kui teistes haigla laborites ehk ~75%, kuna domineerisid Pelgulinna naistenõuandla günekoloogilised materjalid (41%). Seevastu oli intensiivravi ja kirurgia osakondadest pärit materjalide osatähtsus väga madal (<5%).

**Tabel 5.** Uuringute arv tulenevalt osakondade profiilist.

| *Osakonna* | *PERH* | | *ITKH* | | *LTKH* | | *RH*[1] | | *TKI PL* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *profiil* | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** |
| Intensiivravi | 1912 | 13 | 1477 | 7,2 | 390 | 1,6 | 142 | 4,9 | 403 | 7,8 |
| Sisehaigused | 5119 | 35 | 1943 | 9,5 | 2242 | 9,0 | 1115 | 38,4 | 2261 | 43,6 |
| Kirurgia | 3994 | 28 | 2023 | 9,8 | 991 | 4,0 | 483 | 16,6 | 360 | 6,9 |
| Naistehaigused | 6 | 0 | 2346 | 11,4 | 2549 | 10,2 | 153 | 5,3 | 381 | 7,3 |
| Ambulatoorne | 3268 | 23 | 12421 | 60,4 | 18590 | 74,7 | 1010 | 34,8 | 1776 | 34,2 |
| Uuringute arv voodite kohta | 18 | | 14,4 | | 12,1 | | 11,9[2] | | 10,3[2] | |

1 - ainult positiivsed külvid
2 - ainult WHONET-is registreeritud andmete alusel

Kõigis laborites teostatud uuringute arv erines sõltuvalt haigla profiilist ja oli seotud uuritava materjali eripäraga, kuid mikrobioloogiliste uuringute intensiivsuse näitajad (uuringute arv voodite kohta) ei erinenud oluliselt ja olid kõigis laborites vahemikus 10,3–14,4; ainult PERH-is oli see 18 (Tabel 5).

**Tabel 6.** Laborisse mikrobioloogiliseks uuringuks saadetud sagedasemad materjalid.

| *Uuritav* | *PERH* | | *ITKH* | | *LTKH* | | *RH*[1] | | *TKI PL* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *materjal* | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** |
| Hingamisteed | 3966 | 27,3 | 4108 | 20,0 | 1773 | 7,1 | 657 | 22,6 | 2507 | 48,3 |
| Mäda | 1958 | 13,5 | 1975 | 9,6 | 506 | 2,0 | 282 | 9,7 | 408 | 7,9 |
| Uriin | 4167 | 28,7 | 4903 | 23,9 | 5821 | 23,4 | 740 | 25,5 | 1617 | 31,2 |
| Veri, ajuvedelik | 3085 | 21,2 | 1176 | 5,7 | 311 | 1,2 | 50 | 1,7 | 208 | 4,0 |
| Koed, kateeter | 959 | 6,6 | 423 | 2,1 | 133 | 0,5 | 34 | 1,2 | 46 | 0,9 |
| Suguteed | 182 | 1,3 | 7085 | 34,5 | 14844 | 59,6 | 401 | 13,8 | 275 | 5,3 |
| Muud | 206 | 1,4 | 356 | 1,7 | 921 | 3,7 | 47 | 1,6 | 73 | 1,4 |

[1] ainult positiivsed külvid

Kõrgema etapi raviasutuse puhul on ilmselt tegemist ka „kindlustamisega“, s.t. olukorraga, kus on suurem vajadus määrata täpset diagnoosi, mistõttu ka mikrobioloogilist diagnostikat kasutatakse rohkem. Kuna kõiki uuritavaid proove Rakveres ja Pärnus ei registreeritud, siis tõelised näitajad on natukene kõrgemad, kui meie poolt arvutatud (Tabel 6).Vaadates haiglates uuritava materjali päritolu struktuuri ja kõrvutades seda osakondade struktuuriga, on selgelt näha, et ligi

60% ITKH laboris ja ~75% LTKH-s uuritavatest materjalidest olid pärit ambulatoorsetelt haigetelt, millega on seletatav suurem uuritud proovide arv võrreldes PERH-iga.

Aastatel 2001–2003 oli üks kõige sagedamini uuritud materjal uriin (Tabel 6). Infektsioonhaigustest on kuseteede põletikud ühed sagedasemad. On leitud, et täiskasvanud pre-menopausis naistel (20–50 a.) esineb vähemalt üks urotraktiinfektsiooni episood 20%-l ning vanematel naistel esinemissagedus ja risk haigestuda tõuseb. Ambulatoorses praktikas on nad sageduselt viiendal kohal kõigist infektsioonidest (Eesti Uroloogide Selts 2003).

Suure osa kõigist uuringutest moodustasid hingamisteede materjalid (Tabel 6). Väiksemates haiglates domineerisid ülemistest hingamisteedest pärit materjalid, mis on seotud ambulatoorse ja terapeutilise profiiliga osakondadest pärit materjali suurema osakaaluga. Nii moodustavad Rakveres ja Pärnus ülemiste hingamisteede materjalid 35% kõigist proovidest, s.h. lasteosakondadest olid pärit Rakveres 17% ja Pärnus 21% kõigist materjalidest.

Kõrgema tasandi haiglas oli inimorganismi steriilsetest piirkondadest (pleuraõõnest, trahheast, bronhist) pärit materjalide osakaal suurem (13 %) kui teistes haiglates (ITKH-s ~3%, LTKH-s ~1%, RH-s 2% ja Pärnus ~4% juhtudel). Seepärast on mikroorganismidel, mis on isoleeritud verest, ajuvedelikust, liigesevedelikust, pleuraõõnest jt. muidu steriilsetest kehapiirkondadest, suur diagnostiline tähendus raviarstidele.

Vere ja ajuvedeliku uuringud moodustasid ainult PERH-is märkimisväärse osa kogu uuritavast materjalist – vastavalt 13% 2001. a., 15% 2002. a. ja 21,2% 2003. a. Teistes haiglates oli see protsent tunduvalt väiksem ja aastatel 2001–2003 oluliselt ei muutunud. Ameerika Ühendriikides läbi viidud uuringud näitasid, et sepsise isoleerimise sagedus kasvas alates 73,6 juhtumist 100000 patsienti kohta 1979. aastal kuni 175,9 juhtumini 100 000 patsienti kohta 1987. a. Tänapäeval diagnoositakse sepsis 2–11%-l kõigist USA või Euroopa haiglasse või IRO-sse vastuvõetavatest patsientidest (Bochud *and* Calandra 2003; Karlowsky *et al.* 2004). Bakterieemia ja fungeemia etioloogia kindlakstegemine on tänapäeval mikrobioloogia laboratooriumi olulisemaid ülesandeid, eriti kõrgema tasandi haiglas nagu PERH.

## 5.2. *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* on üks olulisemaid infektsioonide tekitajaid, põhjustades mitmesuguse lokalisatsiooniga mädaseid infektsioone ning on kõige sagedasem bakterieemia ja haavainfektsiooni põhjustaja. Seetõttu pole tema sage isoleerimine uuritavast materjalist üllatav. Haiglate lõikes ei esinenud ajavahemikul 2001–2003 *S. aureus*'e isoleerimise sageduses märkimisväärseid kõikumisi, v.a. ITKH-s, kus see oli seotud üldise uuringute arvu umbes 4-kordse kasvuga (Tabel 7). Enamikel juhtudel isoleeriti stafülokokke mädast ja haavaeritisest, moodustades Rak-

veres ja ITKH-s ligikaudu kolmandiku ning Pärnus ja PERH-is ligikaudu poole kõigist isolaatidest (Tabel 8).

**Tabel 7.** *Staphylococcus aureus*'e isoleerimine (esmased isolaadid).

| Aasta | *PERH* | *ITKH* | *LTKH* | *RH*[1] | *TKI PL* |
|---|---|---|---|---|---|
| 2001 | 454 | 440 | 215 | 813 | 179 |
| 2002 | 502 | 478 | 120 | 410 | 181 |
| 2003 | 434 | 721 | 211 | 274 | 200 |

1-ainult Rakvere haiglast saadetud uuritavad materjalid

Järgnes *S. aureus*, mis isoleeriti rögast, ninalimast, keskkõrvast ja põskkoobastest, moodustades enamikes haiglates ligi kolmandiku kõigist isolaatidest. Seevastu LTKH-s, kus mäda moodustas ainult 2,0% kõikidest uuritavatest materjalidest, oli suhe teistsugune – esikohal oli hingamisteedest, teisel kohal mädast ja kurgulimast isoleeritud *S. aureus* – kokku 30%. Invasiivset stafülokokknakkust, kus mikroob eraldati kas verest või liikvorist, leiti kõige enam PERH-i laboris – 3,7% juhtudest, mujal vähem. Seevastu ITKH-s isoleeriti 21,6% juhtudest *S. aureus* suguteedest.

**Tabel 8.** *Staphylococcus aureus*'e uuritavas materjalis.

| Materjal | *PERH* | | *ITKH* | | *LTKH* | | *RH* | | *TKI PL* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Arv | % | Arv | % | Arv | % | Arv | % | Arv | % |
| Hingamisteed | 139 | 32,0 | 206 | 28,6 | 95 | 45,0 | 73 | 26,6 | 78 | 39,8 |
| Mäda ja haav | 238 | 54,8 | 245 | 34,0 | 42 | 19,9 | 104 | 38,0 | 91 | 46,4 |
| Uriin | 18 | 4,1 | 20 | 2,8 | 10 | 4,7 | 12 | 4,4 | 6 | 3,1 |
| Veri ja liikvor | 16 | 3,7 | 17 | 2,4 | 4 | 1,9 | 1 | 0,4 | 5 | 2,6 |
| Punktaat | 22 | 5,1 | 11 | 1,5 | 4 | 1,9 | 2 | 0,7 | 3 | 1,5 |
| Suguteed | | | 156 | 21,6 | 20 | 9,5 | 19 | 6,9 | 1 | 0,5 |
| Muud | 1 | 0,2 | 66 | 9,2 | 36 | 17,1 | 63 | 23,0 | 12 | 6,1 |

Andmed stafülokokkide antibiootikumtundlikkuse kohta on esitatud lisas 2. Rutiinselt määrati tundlikkus gentamütsiini, tsiprofloksatsiini, nitrofurantoiini, erütromütsiini, ja β-laktaam-antibiootikumidest penitsilliini ja oksatsilliini suhtes. Teatud juhtudel oli vaja testida enam antibiootikume, mistõttu testitud tüvede arv oli preparaatide lõikes ebaühtlane. Märkimisväärne on, et viimase kolme aasta jooksul on täheldatav penitsilliin-tundlike stafülokokkide osakaalu tõus PERH, LTKH ja Pärnus (Tabel 9). Seevastu Rakveres oli märgata resistentsete tüvede osakaalu tõusu. See võib olla tingitud asjaolust, et alates 2003. a. registreeriti Rakveres ainult haiglast saadetud uuritavad materjalid, kus resistentsete tüvede osakaal on kõrgem.

Disk-difusiooni testiga pole alati võimalik testida, kas mikroob toodab β-laktamaasi. Ensüümi toime ilmneb sageli alles pärast selle induktsiooni organismis. Parim võimalus on määrata mikroobi ensüümi olemasolu biokeemiliste testidega, mis teevad kindlaks β-laktaami lagundamisel tekkinud pH languse indikaatori värvuse muutumise abil. β-laktamaasi produktsiooni protsendid

(19,3*%)* langesid üldjoontes kokku penitsilliinresistentsusega (16,7%) Rakvere laboris, kus β-laktamaasi määratakse rutiinselt, olles peaaegu identsed (Lisa 2).

**Tabel 9.** Uuritud haiglates isoleeritud *Staphylococcus aureus*'est oksatsilliini ja penitsilliini tundlikkus.

| *Labor* | *Antibiootikum* | *2001* | | *2002* | | *2003* | | *2003* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Arv** | **T%** | **Arv** | **T%** | **Arv** | **T%** | **95% CI** |
| **PERH** | Oksatsilliin | 436 | 95,6 | 487 | 96,3 | 417 | 98,3 | 99,5-97,1 |
| | Penitsilliin G | 426 | 17,4 | 477 | 20,1 | 400 | 21,2 | 25,2-17,2 |
| **ITKH** | Oksatsilliin | 427 | 99,1 | 465 | 99,4 | 699 | 99 | 99,7-98,2 |
| | Penitsilliin G | 32 | 40,6 | 24 | 25 | 3 | 33,3 | 86,6-0 |
| **LTKH** | Oksatsilliin | 193 | 0 | 93 | 0 | 202 | 99,5 | 100-98,5 |
| | Penitsilliin G | 196 | 15,3 | 117 | 12,8 | 193 | 18,1 | 23,5-12,7 |
| **RH** | Oksatsilliin | 792 | 98 | 376 | 98,9 | 258 | 99,2 | |
| | Penitsilliin G | 797 | 20,2 | 382 | 18,6 | 269 | 16,7 | 21,2-12,2 |
| **TKI PL** | Oksatsilliin | 179 | 98,9 | 177 | 99,4 | 193 | 99,5 | |
| | Penitsilliin G | 177 | 16,4 | 176 | 17 | 194 | 18 | 23,4-12,6 |

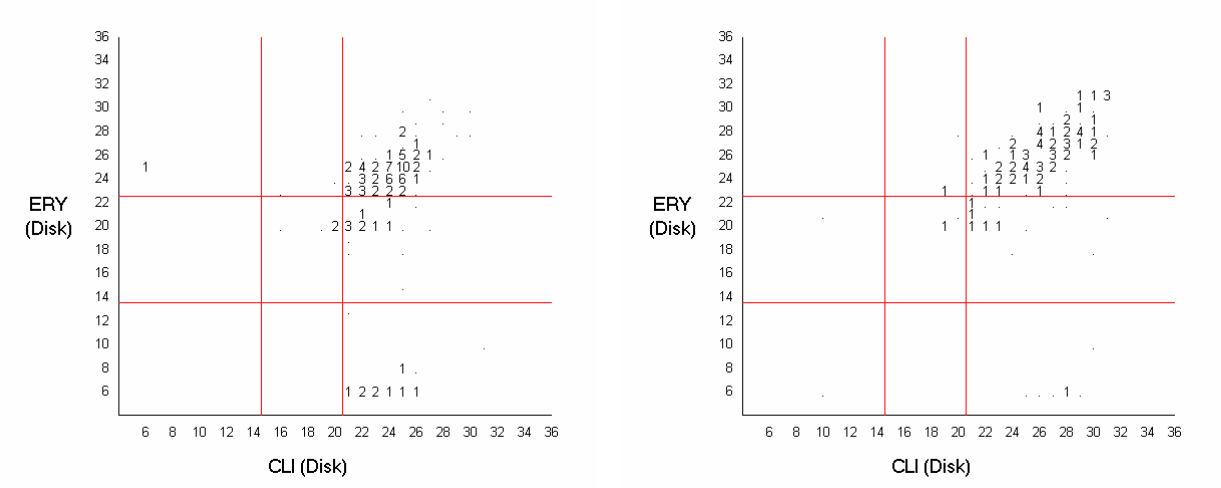
Tänapäeval produtseerib valdav enamus haiglates isoleeritud stafülokokke penitsillinaasi ja resistentsus penitsiliinide suhtes on kirjanduse andmetel kasvanud koguni 90–95%, mistõttu bensüülpenitsilliin stafülokokkidele enamasti ei toimi. Ainult mõni protsent haiglapatsientidelt ja mitte rohkem kui 20% ambulatoorsetelt patsientidelt isoleeritud stafülokokkidest on tundlikud penitsilliini suhtes (Maimets 2000). Mainitud haiglates oli penitsilliin-tundlike stafülokokkide osa üllatavalt suur ulatudes isegi 21,2%-ni PERH-is, haiglates aga keskmiselt 18,9%. Samas on see Lääne-Euroopas maksimaalselt 10% (Karki 2004).

Viimase kolme aasta jooksul täheldatud penitsilliin-tundlike stafülokokkide osakaalu tõus haiglates võib olla seotud seal rakendatud nakkustõrjesüsteemiga, kus määratakse ka antibiootikumide kasutamise poliitika.

Kõige tähtsamaks resistentsuse fenotüüpiliseks avaldumiseks tuleb lugeda resistentsust oksatsilliini (OXA) suhtes. Oksatsilliin on antibiootikum, mille alusel hinnatakse MRSA võimalikku teket, kusjuures tegemist on muutustega penitsilliini siduvates retseptorites (PBP). Oksatsilliinresistentsete stafülokokkide osakaal oli kõrgeim PERH-is – 1,7%. Kõigis teistes uuritud raviasutustes ei ületanud see näitaja 1% ja oli keskmiselt 1,0%. Sarnaselt Põhja-Euroopa riikidele on MRSA esinemissagedus uuritud haiglates alla ühe protsendi. Mitmes Euroopa riigis on MRSA esinemissagedus tunduvalt kõrgem: Prantsusmaal, Saksamaal, Hispaanias, Kreekas vahemikus 25-50% kõigist isoleeritud stafülokokkidest, Venemaal 2000.–2001. a. 33,6% (Narezkina *et al.* 2004; EARSS 2003 ).

PERH-is isoleeritud 7-st $OXA^R$ ja $OXA^{MT}$ stafülokokist oli 3 kirurgia osakondadest, 3 sisehaiguste osakondadest ning 1 intensiivravi osakonnast. ITKH-s olid 4 tüvest 2 pärit kirurgia osakonnast ja ülejäänud 2 ambulatoorsetelt patsientidelt, Rakveres pärines 1 isolaat kirurgiast ja teine siseosakonnast saadetud materjalidest, LTKH-s 1 intensiivravi osakonnast ja Pärnus 1 isolaat kirurgilise profiiliga osakonnast. Mitu autorit on viidanud, et kõrgema etapi haiglates, kus tehakse keerulisemaid kirurgilisi protseduure ning patsientide üldseisund on raskem, esineb rohkem MRSA tüvesid (Fridkin *et al.* 2001). See on kooskõlas meie tulemusega, sest PERH kuulub kolmanda astme raviasutuste hulka. $OXA^R$ stafülokokkide osakaal oli 1,7%, kõik teised haiglad on teise tasandi raviasutused ja neis ei ületanud $OXA^R$ tüvede osakaal 1% piiri. $OXA^R$ tüved isoleeriti peamiselt intensiivravi osakonnast, kirurgia ja sisehaiguste osakondadest, kus antibiootikumide kasutamine on intensiivne. Sarnaselt teistele riikidele on osa eeldatavaid MRSA tüvesid pärit ambulatoorsetelt haigetelt (ITKH-s 2 leidu). Seni seostati MRSA-d eelkõige hospitaalse nakkusega, nüüd on see hakanud levima ka haiglaväliselt. Meie uuringus leiti ambulatoorsetelt patsientidel ainult 2 MRSA leidu 2003. a. MRSA tsirkuleerimine haiglavälises populatsioonis võib aga tähendada, et mõne olmeinfektsiooni ravi on tulevikus keerukam ja kallim (Chambers 2001; Okuma *et al.* 2002).

Teatud tüvede puhul on määratud tundlikkust ka vankomütsiini suhtes. LTKH-s ja ITKH-s leiti üksikud vankomütsiin-resistentsed tüved. Fenotüüpiliste tunnuste alusel leiti vankomütsiin-resistentsed *S. aureus*'ed (VRSA) LTKH-s ja ITKH-s. Kirjanduse andmetel pole sellist tüve Euroopas leitud. Seetõttu on antud juhul tõenäoselt tegemist vale-positiivse leiuga. Resistentsus




**Joonis 2.** Skatteranalüüs Rakveres ja Pärnus isoleeritud *S. aureus* tüvedega. ERY – erütromütsiin, CLI – klindamütsiin. Erinevalt Pärnust isoleeriti Rakveres kokid, mis on tundlikud klindamütsiini, kuid resistentsed erütromütsiini suhtes. Vasakul on toodud RH ja paremal PH.

kinoloonide suhtes oli rohkem väljendunud ITKH-s – 14,5% ega ületanud keskmiselt 9%. Resistentsete stafülokokkide osa võib suureneda väga kiiresti, kui kinoloone hakata kasutama haiglas

antistafülokokilise preparaadina. Hoiduda tuleks kinoloonide kergekäelisest kasutamisest stafülokokk-infektsiooni ravimiseks.

Tundlikkust erütromütsiini ja klindamütsiini suhtes esineb Rakveres rohkem kui 20% ja Pärnus rohkem kui 10%, seepärast sai teostatud skatteranalüüs erütromütsiiniga (ERY) ja klindamütsiiniga (CLI) (

Joonis **2**). Rakveres olid 10 isolaati klindamütsiinresistentsed ja erütromütsiintundlikud, Pärnus vastavalt 1.

Stafülokokilise infektsiooni puhul teise valikuna kasutatavate antibiootikumide-makroliidide suhtes oli resistentsus küllaltki kõrge, olles keskmiselt 23% (ulatudes 15–40%-ni). Piisavalt efektiivne oli klindamütsiin – vaid 7% tüvedest ei allunud sellele antibiootikumile. Rakvere Haigla laboris tuvastati 10% tüvesid, mis olid resistentsed erütromütsiini, kuid tundlikud klindamütsiini suhtes (

Joonis **2**). Taolist tundlikkuse suhet võib interpreteerida kui MLSB tüüpi resistentsusmehhanismi. Nimetatud juhtudel tuleks klindamütsiini ordineerides olla ettevaatlik (Livermore *et al.* 2001).

Väga efektiivne oli gentamütsiin, mille suhtes resistentsete ja mõõdukalt tundlike tüvede osakaal ei ületanud 3%. Üllatavalt madal oli aga resistentsus trimetopriim-sulfametoksasooli ja tetratsükliinide suhtes (Lisa 2). Varem läbi viidud uuringus oli Eestis 1977. aastal tetratsükliinresistentsete tüvede osa haigla patsientide hulgas vastavalt 22,4% ja ambulatoorsetel patsientidel 33,5%. Trimetopriim-sulfametoksasooli suhtes resistentsete stafülokokkide osakaal oli vastavalt 7,9% ja 13,9% (Karki 2001). Meie uuringus oli resistentsete ja mõõdukalt tundlike tüvede osakaal trimetopriim-sulfametoksasoolil ainult 2% ja tetratsükliinidel 7,4%.

## 5.3. *Streptococcus pneumoniae*

**Tabel 10.** Uuritud haiglates isoleeritud *Streptococcus pneumoniae* arv ja oksatsilliini tundlikkus.

| Antibiootikum | *PERH* | | *ITKH* | | *LTKH* | | *RH* | | *TKI PL* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Arv** | **T%** | **Arv** | **T%** | **Arv** | **T%** | **Arv** | **T%** | **Arv** | **T%** |
| 2001 | 72 | 98,6 | 52 | 95,7 | 30 | 64 | 180 | 96,5 | 54 | 90,7 |
| 2002 | 88 | 100 | 62 | 100 | 18 | 66,7 | 99 | 95,4 | 83 | 92,3 |
| 2003 | 83 | 100 | 84 | 97,4 | 48 | 69 | 96 | 100 | 114 | 99,1 |

*S. pneumoniae* on üks tähtsamaid alumiste hingamisteede infektsioonide tekitajaid, lastel lisaks ka meningiidi ja keskkõrvapõletiku tekitaja, kuid selles töös uuritud laborites ei isoleeritud nime-

tatud tekitajat just sageli. Ajavahemikul 2001.–2003. a. isoleeritud *S. pneumoniae* isolaatide arv näitas kõigis uuritud haiglates pidevat kasvutendentsi, v.a. Rakvere Haigla labor (Tabel 10). Enamus isoleeritud streptokokke oli pärit hingamisteedest, ulatudes Rakveres 97,2%-ni ja Pärnus 96,4%-ni (Tabel 11).

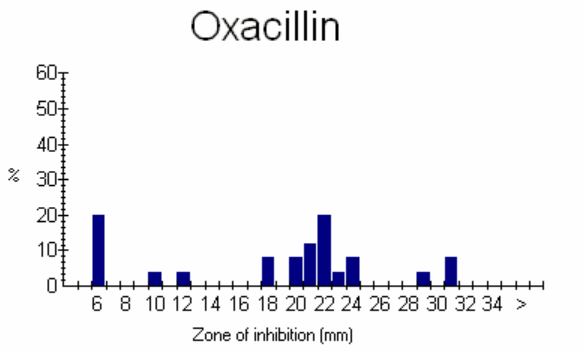
**Tabel 11.** *Streptococcus pneumoniae* uuritavas materjalis.

| Materjal | *PERH* | | *ITKH* | | *LTKH* | | *RH* | | *TKI PL* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** |
| Hingamisteed | 66 | 79,5 | 51 | 62,2 | 37 | 80,4 | 50 | 97,2 | 106 | 96,4 |
| Mäda ja haav | 5 | 6,0 | 1 | 1,2 | 1 | 2,2 | 1 | 1,4 | | |
| Uriin | | | 4 | 4,9 | | | | | | |
| Veri ja liikvor | 11 | 13,3 | 4 | 4,9 | | | 1 | 1,4 | 2 | 1,8 |
| Punktaat | 1 | 1,2 | 2 | 2,4 | 1 | 2,2 | | | | |
| Suguteed | | | 5 | 6,1 | | | | | | |
| Muud | | | 15 | 18,3 | 7 | 15,2 | | | 2 | 1,8 |

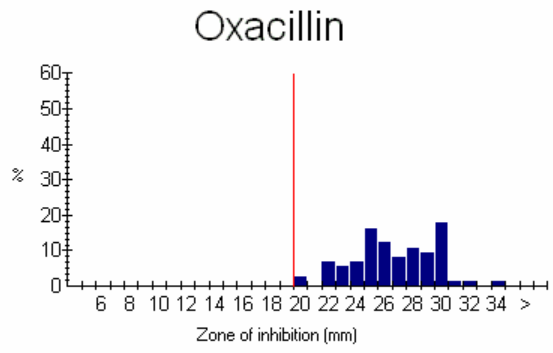
Veres või liikvoris moodustas pneumokokk märkimisväärse osa ainult PERH-is (13,3%). *S. pneumoniae* infektsiooni laboratoorne diagnostika on keeruline ja verekülvi tundlikkus tavaliselt vaid 10–30% (WHO 2001). Seetõttu võib *Streptococcus pneumoniae* tegelik esinemissagedus olla märgatavalt suurem.

Disk-diffusiooni meetodil rutiinselt testitud antibiootikumidest *S. pneumoniae* puhul kasutati oksatsilliini, erütromütsiini, sulfametoksasool-trimetopriimi ja tetratsükliini või doksitsükliini (Lisa 3).

2003. aastal ilmnes resistentsus oksatsilliini suhtes (võimalik PRSP) 2,6% ITKH-s, 0,9% Pärnus ja LTKH-s 20,8% isoleeritud pneumokokkidel. Inhibitsioonitsoonide histogrammid vastasid normaaljaotusele, vaid Pärnus ilmnes nihe üle "T" ja "R" piiri 20 mm inhibitsioonitsoonis ja LTKH-s paikneb hulk tüvesid populatsioonist väljas, vastavalt 6 mm, 10 mm, 12 mm tsoonis (Joonis 3).




**LTKH**




**PERH**

**Joonis 3.** Pneumokokkide inhibitsioonitsoonide histogrammid. Vasakul on toodud LTKH ja paremal PERH inhibitsioonitsoonide jaotus. Näha on, et PERH-i tüved moodustavad ühtse konglomeraadi, samas kui LTKH testi tulemused on suure hajuvusega.

Kui vaadelda aastatel 2001–2003 isoleeritud oktsatsilliinresistentseid pneumokokke, siis 2001. aastal määrati neid kõigis laborites (Tabel 10). LTKH-s oli $OXA^R$ tüvesid 2001. aastal kõige rohkem (36%). Teistes haiglates (v.a. LTKH) edaspidi oksatsillinresistentsete leidude osakaal oluliselt langes, mis võib kaudselt viidata testimise kvaliteedi paranemisele. 2002. a. testiti LTKH-s ainult 9 tüve, neist 3 olid oli resistentsed, s.o. liiga vähe usaldatavate järelduste tegemiseks. Vastavate tüvede inhibitsioonitsoonide suurus on 6 mm, 12 mm, 15 mm ja 17 mm, mis viitab puudustele määramise kvaliteedis. Kuna PRSP tekkimisel on tegemist aeglaste, järkjärguliste muutustega penitsilliini siduvas proteiinis (PBP), siis toimuvad aeglaselt ka muutused inhibitsiooni tsooni läbimõõdus. Klassikaliselt peaks skatteranalüüsi puhul *S. pneumoniae*`t iseloomustav populatsioon olema kompaktne, vastama kujult normaaljaotusele. Varasemad RH, TKI PL, LTKH histogrammid on retseptoritest tingitud resistentsusele atüüpilised; hulk tüvesid paiknes populatsioonist väljaspool, viidates tõenäolisele veale resistentsuse määramisel (Joonis 3). 2003. aastal vastasid inhibitsioonitsoonide histogrammid normaaljaotusele, seega oli ilmselt paranenud PRSP laboratoorne määramine. Lõplik PRSP määramine toimub E-testiga MIK-i testimise kaudu (NCCLS 2003).

Penitsilliini suhtes on USA-s 2002. aasta andmetel resistentsed >30% isoleeritud invasiivsetest *S. pneumoniae* tüvedest, Koreas 2000.–2001. aasta andmetel 52,4% ja Indias 4%. Euroopas oli 2002. aastal penitsilliinresistentseid isolaate rohkem kui 50% Prantsusmaal, umbes 25–50% Iisraelis, Poolas ja Hispaanias. Samas ulatus Põhja-Euroopas ja Madalmaades PRSP osakaal vaid 1–5%-ni. Eestis on senistel andmetel PRSP osakaal väiksem kui 1% (EARSS 2003; WHO 2001; Karlowsky *et al.* 2004; Song *et al*. 2004). Uuritud laborite tulemused on sarnased Skandinaavia riikidega ja võimalik resistentsus ei ületa 1–2 %. Üksnes LTKH senised tulemused sarnanevad pigem Lõuna-Euroopa ja USA olukorrale.

Makroliidresistentsust (erütromütsiin) leiti ITKH-s 16,7%, aga PERH, RH ja TKI PL isolaatidel alla 10%. Resistentsus erütromütsiini suhtes oli madal (Lisa 3). Seejuures on oluline, et MIK kasvuga penitsilliini suhtes kaasneb pneumokokkidel sageli ka MIK kasv makroliidide suhtes (EARSS 2003). LTKH-s läbi viidud skatteranalüüsiga see väide kinnitust ei leidnud ja kaasresistentsust ei esinenud. Teistes haiglates oli olemasolevate PRSP tüvede arv vastavaks analüüsiks liiga väike. USA-s on makroliidresistentsus suurenenud 0,2%-lt 1988. aastal 26%-ni 1999. aastal; 2002. aastal Prantsusmaal oli see näitaja suurem kui 50%, Belgias 34% ja Itaalias 32%, Soomes ja Saksamaal 10–25% **(**Doern *et al.* 2001; EARSS 2003). Varem Eestis tehtud uuringute andmetel oli erütromütsiini suhtes mittetundlikke pneumokokke 4–12% (Naaber *et al.* 2000;

Tamm *et al.* 2003). Meie uuringus oli makroliidresistentsus keskmiselt 8%, mis on resistentsuse levimuse alusel sarnane pigem Kesk-Euroopa maadega.

Resistentsus trimetoprim-sulfametoksasooli suhtes on suhteliselt levinud, olles erinevate andmete alusel Põhja-Ameerikas umbes 14–35%, Aasias umbes 60–90% ja ulatudes Ungaris ja Slovakkias juba 100%ni. Ka Eesti ei ole selles suhtes erand, kuna 71% lasteaialastelt isoleeritud pneumokokkidest ei olnud tundlikud TMP-SMX suhtes (Hsueh *and* Luh 2002; Jacobs 2004; Sahm *et al.* 2001; Tamm *et al.* 2003). Ka meie uuringus oli TMP-SMX vähem efektiivne (~54%).

## 5.4. *Escherichia coli*

*Escherichia coli* on kõige sagedamini isoleeritud mikroob kõikides vaadeldud laborites. Aastatel 2001−2003 oli PERH-is , TKI PL-s ja eriti ITKH-s täheldatav *E. coli* esinemissageduse tõus, mis on seotud üldise töömahu kasvuga mainitud laborites (Tabel 12).

**Tabel 12.** *Escherichia coli* esinemissagedus ning ampitsilliintundlike tüvede osakaal.

| Aasta | *PERH* | | *ITKH* | | *LTKH* | | *RH* | | *TKI PL* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Arv** | **%T** | **Arv** | **%T** | **Arv** | **%T** | **Arv** | **%T** | **Arv** | **%T** |
| 2001 | 473 | 29,7 | 654 | 68,6 | 394 | 60,4 | 1152 | 65 | 272 | 68 |
| 2002 | 599 | 41,7 | 910 | 73,4 | 175 | 68,4 | 547 | 57,6 | 264 | 63,4 |
| 2003 | 550 | | 1448 | 72,7 | 270 | 71,3 | 409 | 63,1 | 445 | 66,7 |

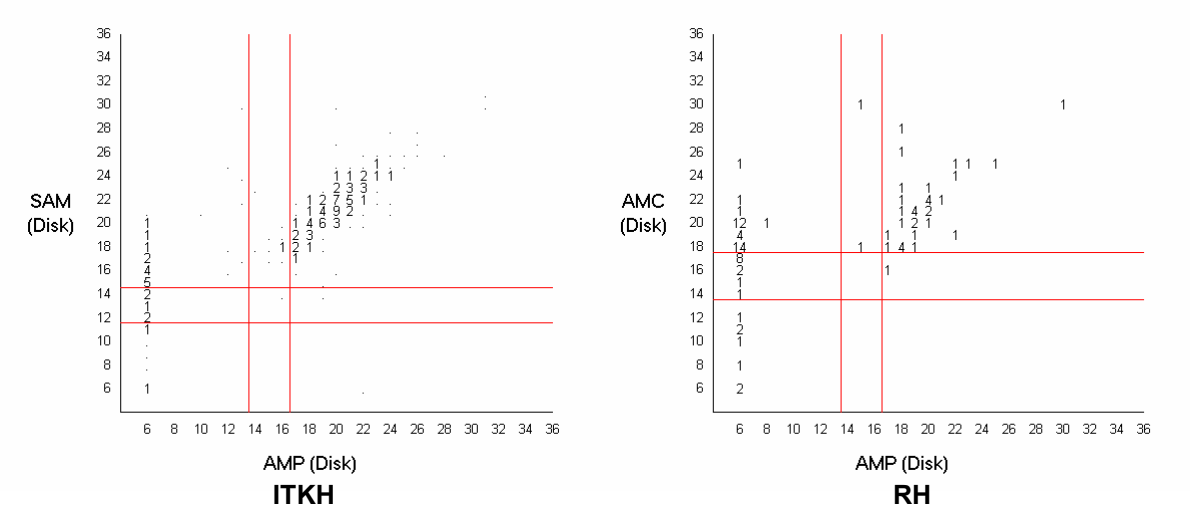
Suurem osa *E. coli* tüvedest isoleeriti uriinist (Tabel 13), mis on vastavuses faktiga, et see mikroob esineb 80−90% ambulatoorsete ja 40−60% hospitaalsete kuseteede infektsioonide korral (Maimets 2000). ITKH-s, LTKH-s ja RH-s järgnesid genitaaltraktist ja PERH-is ning Pärnus mädast isoleeritud kolibakterid. Nimetatud uuritavatest materjalidest pärit isolaadid moodustasid rohkem kui 80% kolibakterite üldhulgast. Kuna *E. coli* on tihti genitaaltrakti infektsioonide tekitaja, eriti rasedatel ja sünnitusega seotud infektsioonide korral, oli palju *E. coli* isolaate suguteedest (ITKH-s 36,0%, LTKH-s 33,7% ja RH-s 10,3%).

**Tabel 13.** *Escherichia coli* isoleerimine uuritavatest materjalidest.

| Materjal | *PERH* | | *ITKH* | | *LTKH* | | *RH* | | *TKI PL* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** |
| Hingamisteed | 57 | 10,4 | 84 | 5,8 | 7 | 2,6 | 15 | 3,7 | 17 | 3,8 |
| Mäda ja haav | 77 | 14,0 | 87 | 6,0 | 22 | 8,1 | 13 | 3,2 | 38 | 8,5 |
| Uriin | 359 | 65,3 | 656 | 45,3 | 141 | 52,2 | 289 | 70,7 | 369 | 82,9 |
| Veri ja liikvor | 19 | 3,5 | 16 | 1,1 | 1 | 0,4 | 2 | 0,5 | 6 | 1,3 |
| Punktaat | 38 | 6,9 | 31 | 2,1 | | | 14 | 3,4 | 3 | 0,7 |
| Suguteed | | | 522 | 36,0 | 91 | 33,7 | 42 | 10,3 | 5 | 1,1 |
| Muud | | | 52 | 3,6 | 8 | 3,0 | 34 | 8,3 | 7 | 1,6 |

Kõige suurem *E. coli* hingamisteedest pärit isolaatide osakaal – 10 % oli PERH-is, 6% ITKH-s ja veelgi madalam maakondlikes haiglates ning LTKH-s. Võrreldes seede- ja urotrakti infektsiooniga, mida iseloomustavad *E. coli* spetsiifilised tüved, on respiratoorse trakti infektsioonid oportunistlikud. Hingamisteede haigustega seotud spetsiifilisi virulentsuse faktoreid *E. coli*'l ei ole veel leitud. Isolaate verest ja liikvorist oli PERH-is 3,5%, teistes haiglates 1% ringis.

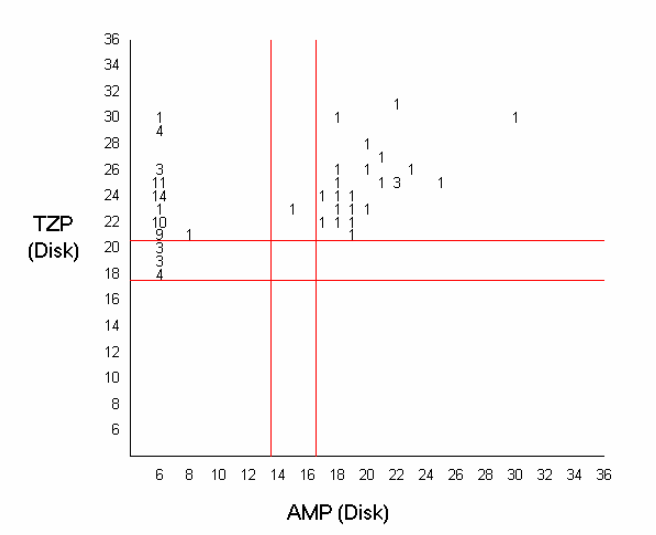
Ajavahemikul 2001–2003 oli ampitsilliintundlike *E. coli*'de osakaal ITKH-s suurenenud umbes 4%, ja LTKH-s 11%. PERH-is puudusid 2003. aastal usaldusväärsed andmed, kuid 2001.–2002. a. isoleeritud $AMP^T$ *E. coli* osakaal oli suurenenud 12%-lt kuni 41,7%-ni. Rakveres ja Pärnus ei muutunud aastatel 2001.–2003. olukord (Tabel 12). Kõikide laborite andmed näitasid, et 30% isoleeritud *E. coli* tüvedest olid resistentsed ampitsilliini suhtes. EARSS andmetel oli 2002. aastal ampitsilliini resistentsus ainult Soomes ja Rootsis alla 30%, Eestis oli see 38%, kõige kõrgem aga Iisraelis, Iirimaal ja Rumeenias – üle 60% (EARSS 2003).




**Joonis 4.** Aminopenitsilliini ja aminopenitsilliini+ß-laktmaasi inhibiitori skatteranalüüs. Vasakul – ITKH labor, paremal – RH labor. SAM – ampitsilliin-sulbaktaam, AMP – ampitsilliin, AMC - amoksitsilliin-klavulaanhape. Inhibiitori lisamine taastab aminopenitsilliinide efektiivsuse, kuigi mitte kõigi tüvede oma.

Resistentsuse aminopenitsilliini, aga ka teiste penitsilliinide suhtes tagavad 2b gruppi kuuluvad β-laktamaasid, mille tüüpiliseks esindajaks *E. coli*'l on TEM-1 ja TEM-2 (Livermore 1995). Tegemist on väga efektiivsete ensüümidega, mida ei suuda pärssida ka β-laktamaasi inhibiitorid. Skatteranalüüsil on näha, et β-laktamaasi inhibiitori kasutamine (PERH-is ja ITKH-s ampitsilliin-sulbaktaam; RH-s ja TKI PL-s amioksitsilliin-klavulaanhape) ei suutnud täielikult taastada tundlikkust aminopenitsilliinide suhtes. Kolme labori isolaatide seas esineb suur subpopulatsioon, mis moodustab skatterplotil vertikaalse vektori sektorites SR>IR>RR. Inhibitsioonitsoonid on amoksitsilliini ja ampitsilliini suhtes vertikaalselt välja venitatud – alumises osas on tüved, mille β-laktamaasi ei ole suudetud inhibeerida. Seejuures oli kombinatsioon ampitsilliin-sulbaktaam *E. coli* puhul efektiivsem, kuna selles kombinatsioonis oli RR tüvede

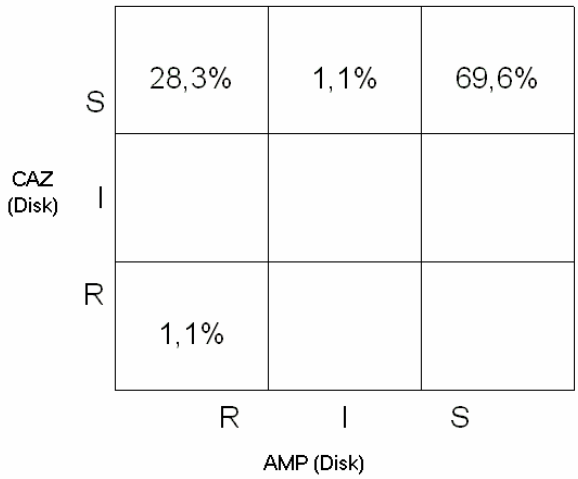
osakaal kõige väiksem (Joonis 4). Piperatsilliini-tasobaktaami resistentsete tüvede osakaal oli veelgi madalam (Joonis 5). Ainult 35% RH-s ja 20,3% PH-s isoleeritud AMP resistentsetest *E. coli* tüvedest olid tundlikud amoksitsilliinile ja klavulaanhappele. ITKH-s oli selle suhte näitaja 15,7% (ampitsilliini-sulbaktaami). Tunduvalt efektiivsem oli inhibiitori tasobaktaami toime. Seda kasutati RH-s, kus 55,7% AMP resistentsetest isolaatidest olid tundlikud piperatsilliin-tasobaktaami suhtes. Eeltoodule tuginedes võib väita, et paremad tulemused saavutatakse tasobaktaamiga. β-laktamaasi inhibiitor ei pruugi *E coli'*de tüvede puhul efektiivne olla.




**Joonis 5.** Skatteranalüüs piperatsilliini-tasobaktaami (TZP) ja ampitsilliini (AMP) samaaegsest efektiivsusest, RH labor.

Tundlikkus I põlvkonna tsefalosporiinidele (tsefasoliin) määrati kahes laboris ja mõlema labori (ITKH ja LTKH) andmetel on see 89–91%; tundlikkus II põlvkonna tsefalosporiinide suhtes (tsefuroksiim, tsefoksitiin) on PERH-is 85% ja teistes laborites kõrgem (95,2–99,4%) (Lisa 4).

Potentsiaalsed ESBL produtseerijad on kõik need tüved, mis on resistentsed või mõõdukalt tundlikud III põlvkonna tsefalosporiini suhtes (NCCLS 2003). Kolmanda põlvkonna tsefalosporiinide hulgas esines ITKH-s kõrge tundlikkus – 99,6%. Skatteranalüüsi näitab, et 0,2% isolaatidest on resistentsed nii ampitsilliinile kui ka tseftasidiimile. Pärnus ja Rakveres, kus kasutatakse diagnostilise diskina tsefpodoksiimi, on resistentseid ja mõõdukalt tundlikke tüvesid ca 1,9% (TKI PL) ja 14,6% (RL). LTKH-s testiti tseftasidiimi, mille suhtes resistentsust esines 1,1% (Joonis 6). Keskmiselt olid ainult 1% LTKH-s, Rakveres ja Pärnus üheaegselt resistentsed tsefpodoksiimi või tseftasidiimi ja ampitsilliini suhtes. PERH-is oli tseftasidiimile 2,6% resistentseid ja mõõdukalt resistentseid *E. coli* tüvesid, neist enamik on siiski mõõdukalt resistentsed




**Joonis 6.** Tundlikkus LTKH-s kahe ß-laktaam-antibiootikumi suhtes: AMP – ampitsilliin, CAZ – tseftazidiim.

tüved. Kahjuks ei võimaldanud meie uuring leida ESBL produtseerivate *E. coli* isolaatide hulka, kuna kõik potentsiaalsed ESBL produtseerijad tuleks testida spetsiaalmeetodiga. Kirjanduse andmetel võib taoliste tüvede osakaal ulatuda 20%-ni. Kui võtta diagnostiliseks kriteeriumiks vähenenud inhibitsioonitsoon, siis ulatus võimalike ESBL produtseerijate osakaal meie uuringus 0,2–5%-ni, keskmiselt 1,2%. Aastal 2002 oli Euroopas resistentsus III põlvkonna tsefalosporiinide suhtes Bulgaarias 13%, Iisraelis 8% ja kõige suurem Rumeenias – 18%. Kesk- ja Lõuna-Euroopa riikides ei ületanud see 5% ja Skandinaavia riikides <1% (EARSS 2003).

Tundlikkus tsiprofloksatsiini suhtes oli piisavalt efektiivne 93,8%. PERH-is oli see kõige madalam – 90,5%, ITKH-s kõige kõrgem – 96,1%. Aastal 2002 oli Euroopas kõige suurem resistentsus tsiprofloksatsiini suhtes Portugalis – 23%, Iisraelis ja Hispaanias – 18%, Skandinaavia riikides 5–10%; Eestis oli see <5% (EARSS 2003).

Tundlikkuse osas aminoglükosiidide (nt. gentamütsiini) suhtes oli tendents sarnane: PERH-s oli tundlikkus kõige madalam – 89,4%, teistes haiglates mõnevõrra kõrgem – 90,4–96,7%. Uroinfektsiooni raviks kasutatav nitrofurantoiin oli küllaltki efektiivne.

**Tabel 14.** Ampitsilliin-mittetundlikke *Escherichia coli* tüvede resistentsus teiste antibiootikumide suhtes: tsiprofloksatsiin, gentamütsiin, doksütsükliin ja trimetopriim-sulfametoksasool

| ***Labor ja AMP tüüp*** | | ***TMP-SMX*** | | | ***Gentamütsiin*** | | | ***Tsiprofloksatsiin*** | | | ***Doksütsükliin*** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **R** | **MR** | **T** | **R** | **MR** | **T** | **R** | **MR** | **T** | **R** | **MR** | **T** |
| ITKH | $AMP^{MR}$ | 0,3 | | 2,6 | 0,1 | 0,2 | 2,6 | 0,1 | 0,2 | 2,5 | | | |
| | $AMP^{R}$ | 9 | 0,6 | 14,9 | 1,3 | 0,7 | 22,5 | 2,2 | 0,4 | 21,9 | | | |
| LTKH | $AMP^{MR}$ | | | 1,5 | | | 1,5 | | | 1,5 | | | |
| | $AMP^{R}$ | 11,6 | 1,5 | 14,2 | 2,6 | | 24,2 | 2,6 | 1,1 | 23,6 | | | |
| RH | $AMP^{MR}$ | | | 3,2 | | | 3,7 | | | 4 | 1 | 0,8 | 2,3 |
| | $AMP^{R}$ | 18,8 | 1 | 16 | 8,3 | 0,9 | 28,6 | 5 | 0,2 | 27,6 | 18,8 | 1,5 | 12,3 |
| PL | $AMP^{MR}$ | | | 0,6 | | | 0,7 | | | | | | |
| | $AMP^{R}$ | 15,7 | 0,3 | 17,4 | 4,3 | 0,5 | 27,6 | | | 25 | | | |

Suurem on resistentsus TMP-SMX ja eriti doksütsükliinide suhtes (Lisa 4). Ampitsilliini, doksütsükliini ja TMP-SMX kõrgendatud resistentsust on võimalik seletada nende sagedase kasutamisega raviks (Howard 2001). Samuti on kinnitust leidnud, et *E. coli'*l esineb plasmiidiga ülekantud ristresistentsus ampitsilliini ja trimetopriimi suhtes, kus resistentsusega ühe antibiootikumi suhtes kaasneb samaaegselt resistentsuse teke teise antibiootikumi suhtes.

Paljud ampitsilliinile resistentsed *E. coli* isolaadid olid samaaegselt resistentsed ka mõnele teisele antibiootikumgrupile. Esines ristresistentsus ampitsilliini, gentamütsiini ja tsiprofloksatsiini suhtes ning eriti TMP-SMX ja doksütsükliini suhtes testitud *E. coli'*de hulgas (Tabel 14). Trimetopriimi kasutamisega on seotud multiresistentsus kuni 4 antibiootikumi, kõige sagedamini esines ristresistentsus AMP/ TMP-SMX vahel (Howard 2001; Kahlmeter 2003).

Meie uuritud haiglates ei ületanud resistentsus TMP-SMX suhtes 25%. Efektiivseks on siinjuures osutunud tsefuroksiim (II põlvkonna tsefalosporiinid), nitrofurantoiin, gentamütsiin ja tsiprofloksatsiin (fluorokinoloon), mille suhtes resistentsete või mõõdukalt tundlike tüvede osakaal ulatus 10%-ni.

## 5.5. *Klebsiella spp.*

Kõigis laborites isoleeritud *Klebsiella*'de liigid viidi ühise nimetaja *Klebsiella spp*. alla, hõlmates sellega laborite andmebaasides järgmised kirjed: *Klebsiella sp.*, *Klebsiella pneumoniae* ja *Klebsiella oxytoca. Klebsiella* puhul on tegemist hospitaalseid nakkusi põhjustava mikroorganismidega. Meie uuringus moodustavad *Klebsiella'*d olulise osa kõikidest isolaatidest. Viimase kolme aasta vältel on isoleeritud *Klebsiella*'de hulk suurenenud PERH-is, ITKH-s ja TKI PL-s (Tabel 15).

**Tabel 15.** Isoleeritud *Klebsiella spp*. arv laborites ja positiivsete leidude % esmastest isolaatidest.

| Materjal | *PERH* | | *ITKH* | | *LTKH* | | *RH* | | *TKI PL* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** |
| 2001 | 145 | 5,7 | 165 | 4,1 | 246 | 7,3 | 243 | 3,5 | 41 | 3,5 |
| 2002 | 218 | 6,2 | 175 | 2,9 | 127 | 8,0 | 152 | 4,0 | 56 | 4,1 |
| 2003 | 238 | 6,8 | 307 | 3,3 | 191 | 6,5 | 165 | 6,4 | 65 | 3,4 |

Suurem osa 2003. aastal isoleeritud *Klebsiella* tüvedest olid pärit hingamisteedest, kusjuures PERH-is 51,3% kõikidest *Klebsiella* esmaisolaatidest (Tabel 16).

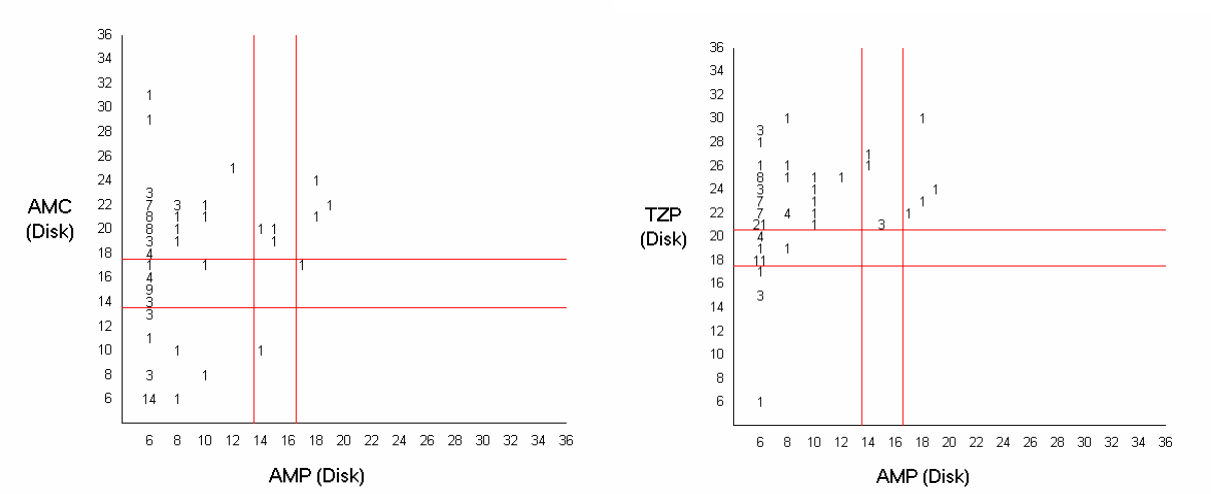
**Tabel 16.** *Klebsiella spp.* isoleerimine uuritavatest materjalidest.

| Materjal | *PERH* | | *ITKH* | | *LTKH* | | *RH* | | *TKI PL* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** |
| Hingamisteed | 122 | 51,3 | 66 | 21,5 | 40 | 20,9 | 46 | 27,9 | 26 | 40,0 |
| Mäda ja haav | 31 | 13,0 | 42 | 13,7 | 11 | 5,8 | 9 | 5,5 | 2 | 3,1 |
| Uriin | 62 | 26,1 | 99 | 32,2 | 81 | 42,4 | 62 | 37,6 | 34 | 52,3 |
| Veri ja liikvor | 14 | 5,9 | 4 | 1,3 | | | 2 | 1,2 | 2 | 3,1 |
| Punktaat | 7 | 2,9 | 10 | 3,3 | 4 | 2,1 | 2 | 1,2 | | |
| Suguteed | | | 56 | 18,2 | 36 | 18,8 | 2 | 1,2 | | |
| Muud | 2 | 0,8 | 30 | 9,8 | 19 | 9,9 | 42 | 25,4 | 1 | 1,5 |

PERH-is oli 26% kõigist isoleeritud *Klebsiella'*dest pärit intensiivravi osakonnast. Ometi on kõrgema etapi haiglates suurem patsientide arv, kellele tehakse keerulisemaid lõikusi, juhitav hingamine ja intensiivravi, nad on enam disponeeritud riskile, seepärast domineerisid PERH-is hingamisteedest isoleeritud *Klebsiella*'d ja *E. coli*, samuti oli suhteliselt suur verest isoleeritud *Klebsiella*'de ja *E. coli* arv. Teistes laborites domineerisid urotraktist pärit väljakülvid, mis on seotud asjaoluga, et üldiselt põhjustavad *Klebsiella*'d umbes 10% hospitaalsetest kuseteedein-

fektsioonidest (Maimets 2000). ITKH-s ja LTKH-s oli suhteliselt suur osakaal (~18%) ka suguteedest pärit tüvedel. LTKH-s oli kõigest isoleeritud *Klebsiella'*dest 13% isoleeritud naistenõuandla materjalidest. Suur genitaaltraktiga seotud uuritavate materjalide arv on põhjuseks sagedasele *Klebsiella*'de isoleerimisele LTKH-s ja ITKH-s.

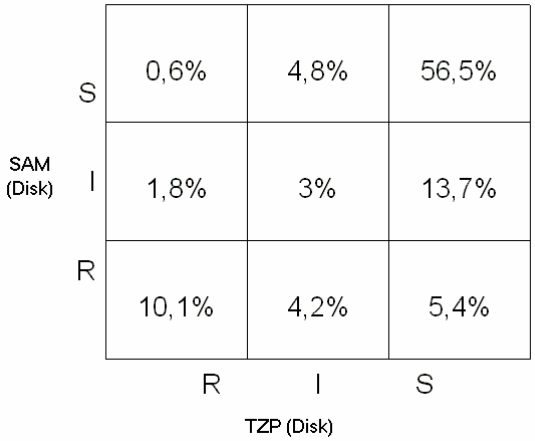
Testitud antibiootikumide spekter (Lisa 5) sõltus haigla antibiootikumide kasutamise poliitikast ja vajadustest. *Klebsiella pneumoniae* genoomis paikneb peaaegu eranditult kõigil tüvedel SHV-1 tüüpi ensüüme kodeeriv geenikomplekt. Seetõttu peaks valdav enamus tüvedest olema resis-




**Joonis 7.** Aminopenitsiliini ja aminopenitsiliini-ß-laktmaasi inhibiitori skatteranalüüs *Klebsiella'*dega RH laboris. AMP – ampitsilliin, AMC - amoksitsiliin-klavulaanhape, TZP – piperatsilliin-tasobaktaam TZP on oluliselt efektiivsem kui AMC.

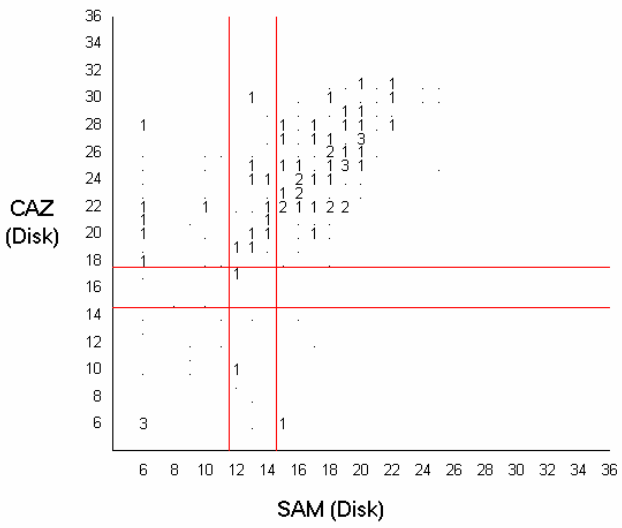
tentsed aminopenitsilliinide ja teiste penitsilliinide suhtes (Livermore 1995). Meie uuringus oligi ampitsilliini tundlikkus kõigis haiglates alla 10% ja kõigis laborites domineerivad *K. pneumoniae ja K. oxytoca* tüved. Ainult *K. ozaenae* on tundlik ampitsilliinile. Ampitsilliin-tundlikke tüvesid peetakse mutantideks ning näiteks konkreetse patsiendi puhul ei saa jääda lootma, et haige on nakatunud $AMP^T$ mutandiga.

Rakvere laboris testiti osa tüvesid piperatsilliin-tasobaktaamiga. Selle tundlikkus oli 77,3% , amoksitsilliin-klavulaanhapel vaid 54,1%. Tasobaktaam ei taastanud siiski mitte kõigi isolaatide tundlikkust. Teatud tüvede inhibitsioonitsoonid




**Joonis 8.** *Klebsiella spp*. skatteranalüüs piperatsilliini-tasobaktaami (TZP) ja ampitsilliini-sulbaktaami (SAM) resistentsusest PERH-is.

ampitsilliiniga jäid väikeseks, mistõttu vastav kogum on skatterplotil välja venitatud suunaga SR>IR>RR (Joonis 7). 25% *Klebsiella* isolaatidest olid üheaegselt resistentsed ampitsilliini ja amoksitsilliini-klavulaanhappe suhtes, seevastu ampitsilliini ja piperatsilliini-tasobaktaami suhtes olid üheaegselt resistentsed vaid 6,2%. PERH-s ei testitud isoleeritud *Klebsiella*'t ampitsilliiniga. Seal esines ka suurem tundlikkus nii piperatsilliini-tasobaktaami (75,6%) kui ka ampitsilliini-sulbaktaami suhtes (63,9%), 10,1% isolaatidest oli üheaegselt resistentsed mõlema antibiootikumi suhtes (Joonis 8). B-laktaam inhibiitorite kasutamine ei taga 100% efektiivsust. Piperatsilliin-tasobaktaam on seejuures oluliselt efektiivsem kui näiteks amoksitsilliin-klavulaanhape (Rakveres). Samal ajal tuleb siiski märkida, et taoliselt kahe erineva inhibiitoriga testitud *Klebsiella* isolaatide arv ei olnud piisavalt suur, tegemaks kaugeleulatuvaid järeldusi.




**Joonis 9.** *Klebsiella* antibiootikumtundlikkuse jaotus tseftasidiimi ja aminopenitsilliini + β-laktamaasi inhibiitori suhtes PERH-is.

Tundlikkus II põlvkonna tsefalosporiinide suhtes (tsefuroksiim ja tsefoksitiin) erines haiglati, nagu on näha lisas 5. Hinnates samaaegset tundlikkust tseftasifiimi ja aminopenitsilliini + β-laktamaasi inhibiitori suhtes erinevates Eesti haiglates, on näha, et teatud tüved on tundlikud tseftasidiimile, kuid resistentsed aminopenitsilliin + β-laktamaasi inhibiitorile (Joonis 9). Taolist isolaati oli PERH-is ligi 11,9%, ITKH-s 2,5% ja 1,7% RH-s. Arvatavasti on sel juhul tegemist derepresseeritud kromosomaalse K1 mutandiga (β-laktamaasi hüperprodutseerijad). Kromosomaalset K1 ensüümi toodab ainult *K. oxytoca* ja Euroopas arvatakse olevat 10–20% kõigist isolaatidest hüperprodutseerivad mutandid, mida selekteeritakse ravi käigus tsefalosporiinidega (Livermore 1995).

Sarnaselt *E. coli*'le on ESBL-i tõenäolisteks produtseerijateks III põlvkonna tsefalosporiinresistentsed või mõõdukalt tundlikud tüved. Tseftasidiimi ja tsefpodoksiimi on võimalik kasutada ESBL-i kaudseks testimiseks (Livermore *et al*. 2001). Kuna osa laboreid kasutab skriinimiseks ainult tseftasidiimi, ei saanud võtta arvesse tsefpodoksiimiga testitud tüvesid. Meie uuringus oli diagnostiliseks kriteeriumiks vähenenud tseftasidiimi inhibitsiooni tsoon, s.t. et tegemist oli ka R või MT isolaatidega. Taolise interpreteeringu järgi oli PERH-is 13,7%, ITKH-s 2%, LTKH-s 7,8%, RH-s 16,1% ja TKI PL-s ~4% tüvedest võimalikud ESBL-

produtseerijad ja keskmiselt 8% kõigist isolaatidest. *Klebsiella* puhul ei saa sellist protsenti lugeda kõrgeks, kuna Euroopas ja USA-s on leitud ESBL-positiivseid tüvesid kuni 25% juhtudel (Samaha-Kfoury 2003).

ESBL-positiivsed bakterid levivad puhangutena, tsirkuleerides eeskätt intensiivravi osakondades ning seal võib nende osa isoleeritud liigikaaslaste hulgas kasvada 40–50% ni. Meie uuringus on ka enamus isolaatidest pärit mitmesuguse profiiliga intensiivravi osakondadest, eriti PERH-is (55%). Ligi 5% PERH-i intensiivravi osakonnast isoleeritud tüvedest on üheaegselt resistentsed tseftasidiimi, gentamütsiini ja tsiprofloksatsiini suhtes, teistes haiglates selliseid tüvesid ei leitud. ESBL-produtseerijatel on põhiliseks probleemiks asjaolu, et nimetatud tüved on sageli multiresistentsed (Samaha-Kfoury 2003), s.t. et samaaegse resistentsusega kõigi β-laktaamide suhtes kaasneb resistentsus ka teiste antibiootikumide gruppide suhtes. Sarnast murettekitavat tendentsi võis täheldada meie uurimistöös. Mõned tseftasidiimresistentsed *Klebsiella* isolaadid (kuni 10% PERH-is ja RH-s) olid samal ajal resistentsed ka teistele antibiootikumi gruppidele (Tabel 17).

**Tabel 17.** Tseftasidiim-mittetundlike *Klebsiella'de* tüvede resistentsus teiste antibiootikumide suhtes: tsiprofloksatsiin, gentamütsiin ja piperatsilliin-tasobaktaam või ampitsilliin-sulbaktaam.

| Labor ja CAZ tüüp | | Tsiprofloksatsiin | | | Gentamütsiin | | | B-laktaam + inhibiitor | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | R | MT | T | R | MT | T | R | MT | T |
| PERH | $CAZ^{MT}$ | 0,9 | 0,4 | 1,3 | 2,6 | | | 1,2 | 1,8 | |
| | $CAZ^{R}$ | 4 | 0,4 | 6,6 | 10,1 | | 0,9 | 6 | 0,6 | 4,8 |
| ITKH | $CAZ^{MT}$ | | | | 0,3 | 0,3 | 1,7 | | | |
| | $CAZ^{R}$ | 0,3 | 1,3 | 0,3 | | 1,7 | 3 | 0,5 | 1 | 0,5 |
| LTKH | $CAZ^{MT}$ | 1,1 | | 2,3 | 1,2 | | 2,4 | | | |
| | $CAZ^{R}$ | 2,3 | | 3,4 | 3,7 | | 1,2 | | | |
| RH | $CAZ^{MT}$ | | 4,7 | 1,6 | 7,6 | | | | 5 | 1,7 |
| | $CAZ^{R}$ | 4,7 | 3,1 | 4,7 | 10,6 | | 3 | 5 | 5 | |

*Klebsiella*'de raviks on tänapäeval kõige efektiivsemad karbapeneemid. Teiste antibakteriaalsete ainete aktiivsus meie uuringus on varieeruv (alates 33,3–95%). Piisavalt efektiivne oli tundlikkus tsiprofloksatsiini (88,4%) ja tseftasidiimi (92,2 %) suhtes, kuna ESBL levikut eskaleerivaks põhjuseks peetakse laialdast, ilma näidustuseta III ja IV põlvkonna tsefalosporiinide kasutamist (Livermore 1995). Gentamütsiin (83%) ja piperatsilliin-tasobaktaam (75,5%) olid vähem efektiivsed. Uroinfektsioonide raviks kasutatav nitrofurantoiin oli vähem efektiivse toimega - tundlikkus 63%, efektiivsem oli TMP-SMX (82%). Euroopas olid IRO-des MYSTIC programmi raames 1997.–2000. aastal keskmiselt 83,2% *Klebsiella pneumoniae* isolaatidest tundlikud tsiprofloksatsiinile, 72,9% gentamütsiinile, 66% tseftasidiimile, 68% piperatsilliin-

tasobaktaamile (Garsia-Rodriguez 2002). Meie uuringus ilmnenud tundlikkuse näitajad ei ületanud neid protsente.

## 5.6. *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* on üks olulisemaid hospitaalinfektsioonide tekitajad. Aastatel 2001–2003 isoleeritud *P. aeruginosa* esinemissagedus oluliselt ei muutunud (Tabel 18).

**Tabel 18.** *Pseudomonas aeruginosa* esinemissagedus ja positiivsete leidude % esmastest isolaatidest.

| | ***PERH*** | | ***ITKH*** | | ***LTKH*** | | ***RH*** | | ***TKI PL*** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Materjal** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** |
| 2001 | 134 | 5,3 | 97 | 2,4 | 165 | 4,9 | 107 | 1,5 | 49 | 4,2 |
| 2002 | 191 | 5,4 | 100 | 1,7 | 41 | 2,6 | 50 | 1,3 | 46 | 3,3 |
| 2003 | 171 | 4,9 | 111 | 1,2 | 93 | 3,2 | 37 | 1,4 | 107 | 5,7 |

Kõikides uuritud haiglates, sõltumata profiilist, domineerivad peamiselt hingamisteedest ja uriinist isoleeritud *P. aeruginosa* tüved (Tabel 19). *Pseudomonas´*e poolt põhjustatud urotrakti infektsioonid on sageli nosokomiaalsed. Tihti tekivad taolised infektsioonid intensiivravi osakonna patsientidel, keda hoitakse pikka aega kunstlikul hingamisel. Uuringute tulemused näitavad, et sagedased bronhoskoopilised protseduurid põhjustavad nosokomiaalsed puhangud *P. aerugunosa* patsientide vahel (Kirschke *et al.* 2003; Saiman *and* Siegel 2004;Srinivasan *et al.* 2003). Mädast leitud *P. aeruginosa* oli sageduselt kolmandal kohal.

**Tabel 19.** *Pseudomonas aeruginosa* materjalide päritolu.

| **Materjal** | ***PERH*** | | ***ITKH*** | | ***LTKH*** | | ***RH*** | | ***TKI PL*** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** | **Arv** | **%** |
| Hingamisteed | 92 | 53,8 | 36 | 32,4 | 17 | 18,3 | 7 | 18,9 | 62 | 57,9 |
| Mäda ja haav | 24 | 14,0 | 30 | 27,0 | 9 | 9,7 | 5 | 13,5 | 19 | 17,8 |
| Uriin | 46 | 26,9 | 30 | 27,0 | 40 | 43,0 | 15 | 40,5 | 23 | 21,5 |
| Veri ja liikvor | 7 | 4,1 | 3 | 2,7 | | | | | 1 | 0,9 |
| Punktaat | 2 | 1,2 | 4 | 3,6 | 2 | 2,2 | 2 | 5,4 | | |
| Suguteed | | | 1 | 0,9 | 11 | 11,8 | | | | |
| Muud | | | 7 | 6,3 | 14 | 15,1 | 8 | 21,6 | 2 | 1,9 |

Enamus isolaatidest oli pärit intensiivravi osakondadest ja kirurgilise profiiliga osakondadest. Kõige enam isoleeriti *Pseudomonas*'t PERH-i intensiivravi osakonnast (33%), vähem kõrva-nina-kurguhaiguste ambulatoorsest osakonnast (8%) ja peaaegu sama palju uroloogia osakonnast (7%). ITKH-s oli kõige suurem kirurgia osakonnast pärit isolaatide osakaal (20%), järgnesid uroloogia osakond (12%) ja intensiivravi osakond (10%). LTKH-s oli 15% kõigist isolaatidest pärit uroloogia osakonnast, 12% Meremeeste Haiglast ja 11% Pelgulinna kõrva-nina-kurguhaiguste ambulatoorsest osakonnast. Rakveres isoleeriti kõige enam *P. aeruginosa* tüvesid

kirurgia osakonnast - 34%, intensiivravi osakonnast 19% ja kirurgia ambulatoorsest osakonnast 16%. Pärnus domineeris intensiivravi osakonnast (34%) isoleeritud *Pseudomonas*, vähem leiti neid kirurgia osakonna materjalidest (15%) ja lasteosakonnast (8%).

Peamiselt kasutakse haiglates *Pseudomonas'*e tundlikkuse testimiseks tseftasidiimi, karbapeneeme (imipeneem ja meropeneem), aminoglükosiidide (gentamütsiin ja amikatsiin), kinoloone ja piperatsilliin-tasobaktaami (Lisa 6).

Väga paljud antibiootikumid ei ole suutelised läbima *Pseudomonas*'e rakuseina ega seetõttu avaldama mikroobile kahjustavat toimet. Kuna resistentsuse mehhanisme on *P. aeruginosa*'l palju, siis nõuab iga infektsiooniga patsient individuaalset käsitlust ja ravi sõltuvalt antibiogrammist. Üldiselt on gram-negatiivsete mikroobide ravis meroneem efektiivsem kui imipeneem, seda eriti polüresistentse *P. aeruginosa* puhul (Shan 2003; Goossens 2003). Meie uuringus ilmnes samasugune tendents: meroneemi tundlikkus oli kõrgem kui imipeneemil. Imipeneem-resistentsus erines haiglati 7–27%. RH-s ja ITKH-s oli analüüsimiseks isolaatide arv liialt väike. Kõige rohkem leiti imipeneem-resistentseid isolaate PERH-i ja ITKH intensiivravi osakonnast, LTKH-s Meremeeste Haiglast. PERH-is oli 7,1% *P. aeruginosa* isolaatidest samaaegselt imipeneem- ja meroneemresistentsed, Pärnus 5,7%. Tegu on ilmselt kahe erineva mutatsiooniga: OprD poriini muteerimisega ja MexA-MexB-OprM *efflux*-süsteemi aktivatsiooniga.

**Tabel 20.** Tseftasidiimi mittetundlikke *Pseudomonas aeruginosa* tüvede resistentsus teiste antibiootikumide suhtes: tsiprofloksatsiin, gentamütsiin ja piperatsilliin-tasobaktaam.

| | | Tsiprofloksatsiin | | | Gentamütsiin | | | Piperatsilliin-Tasobaktaam | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | R | MT | T | R | MT | T | R | MT | T |
| PERH | $CAZ^{MT}$ | 2,4 | 1,2 | 2,4 | 3,6 | 1,2 | 1,2 | 2,4 | | 3,6 |
| | $CAZ^{R}$ | 3,6 | 2,4 | 4,8 | 6 | 0,6 | 4,2 | 9,7 | | 1,2 |
| ITKH | $CAZ^{MT}$ | 0,9 | 1,8 | | | 2,8 | | 3,4 | 3,4 | 3,4 |
| | $CAZ^{R}$ | | 2,7 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 1,9 | 10,3 | | |
| LTKH | $CAZ^{MT}$ | 1,4 | 1,4 | | 4,8 | | | | | |
| | $CAZ^{R}$ | 1,4 | 1,4 | 2,8 | 4,8 | | | 3,4 | | |
| RH | $CAZ^{MT}$ | | | 2,8 | | | 2,9 | 2,9 | | |
| | $CAZ^{R}$ | 2,8 | 2,8 | 2,8 | 2,9 | | 5,7 | 8,6 | | |
| TKI PL | $CAZ^{MT}$ | | | | | | | | | |
| | $CAZ^{R}$ | 5,3 | | 10,5 | 2,9 | | 5,9 | 5,3 | | 10,5 |

Tundlikkus tseftasidiimi suhtes oli samuti kõrge – 88,4%. PERH-is oli tseftasidiimtundlike pseudomonaste osakaal veidi madalam – 83,2% (Lisa 6). Võrreldes tundlikkust tseftasidiimi ja imipeneemi suhtes, leiti mõlema antibiootikumi suhtes samaaegselt tundlikke tüvesid kõige rohkem, seega on tegu tüüpiliste *Pseudomonas*'e isolaatidega. 13% PERH-i isolaatidest olid tundlikud tseftasidiimi, kuid mitte imipeneemi suhtes. PH-s oli neid vastavalt 15,8%, RH-s 10% ja

ITKH-s 7,7%, LTKH-s sellised tüvesid ei leitud. Tegu on arvatavasti OprD poriini mutatsiooniga, kuid võib olla ka põhjustatud MexE-MexF-OprN *efflux*-süsteemi aktivatsioonist.

Ligi 9% PERH-i *P. aeruginosa* isolaatidel leiti samaaegselt nii tseftasidiim- kui ka imipeneemresistentsust. ITKH-s oli taolisi tüvesid 19% ja LTKH-s ~6%, PH-s sellised tüvesid ei isoleeritud. Arvatavasti on tegemist OprD poriini mutatsiooniga ja AmpC ensüümi hüperproduktsiooni koosmõjuga või ka antibiootikumi väljapumpamisega mikroobist. 2,1% PERH-i *P. aeruginosa*'de isolaatidest on ühelt poolt tsftasidiimresistentsed ning teisalt imipeneemtundlikud. PH-s leiti neid tüvesid 15,8%, RH-s 10%, LTKH 1,6%. ITKH-s selliseid tüvesid ei leitud. Sellised tüved produtseerivad täielikult derepresseeritud AmpC β-laktamaasi või on tegu antibiootikumide väljapumpamisega mikroobist.

Laialdane tseftasidiimi tarbimine haiglas on seotud *P. aeruginosa* isolaatide juurdekasvuga ja resistentsete mutantide tekkega (Dancer 2001). Meie uuringus esinesid igas haiglas tüved, mis olid samaaegselt resistentsed tseftasidiimi ja tsiprofloksatsiini, gentamitsiini või piperatsilliinitasobaktaami suhtes (Tabel 20). Samal ajal näitas resistentsusprofiilide analüüs, et multiresitentsed tüved (üheaegselt resistentsed kolmele ja enamale antibiootikule) esinesid PERH-is ~22%, ITKH-s 6%, LTKH-s 7%, RH-s 16% ja PH-s 17% kõikidest *P. aeruginosa* isolaatidest. *P. aeruginosa* mutatsioonide spekter oli kõige mitmekesisem PERH-is, mida peegeldab multiresistentsete tüvede kõige suurem osakaal. See võib olla põhjendatud antibiootikumide selektsiooni ja raskes seisundis patsientide hospitaliseerimise sageduse ja kestusega. Teistes haiglates oli multiresistentsete tüvede osakaal väiksem.

Meropeneem oli kasutatavatest antibiootikumidest kõige efektiivsem *P. aeruginosa* infektsioonide raviks ning resistentsete ja mõõdukalt tundlike tüvede osakaal ei ületanud 10%. Leiti, et efektiivsed ravimid olid ka piperatsilliin-tasobaktaam ja amikatsiin, mille puhul resistentsete ja mõõdukalt tundlike tüvede osakaal keskmiselt ei ületanud meie uuringus 14%. Imipeneemi korral ulatus resistentsete ja mõõdukalt tundlike tüvede osakaal ~20% ja tsiprofloksatiini korral 33% laboritesse jõudnud bakteritest. Gentamütsiintundlikkus erines haiglates 30–80%, keskmiselt 56% (Lisas 6). Euroopas läbi viidud uuringutes oli gentamütsiini tundlikkus 75–61% (Decousser, 2003; Garsia-Rodrigues 2002), seega oli ta meil madalam.

2003. a. läbi viidud uuringus Eesti haiglate intensiivravi osakondades oli keskmiselt 81% *P. aeruginosa* tüvedest tundlikud meroneemile, 72% imipeneemile, 79% piperatsilliin-tasobaktaamile, 69% tsiprofloksatsiinile ja 58% tseftasidiimile (Lõivukene *et al.* 2004). Euroopas IRO osakondades 1997.–2000. aastal MYSTIC programmi raames olid keskmiselt 63,3% *Pseudomonas aeruginosa* isolaatidest tundlikud tsiprofloksatsiinile, 76,1% meroneemile, 68,2%

imipeneemile, 70,6% tseftasidiimile ja piperatsilliin-tasobaktaamile 83,1% (Garsia-Rodriguez 2002). Meie uuringu tundlikkuse näitajad neid ei ületanud (Lisa 6).

# 6. JÄRELDUSED JA SOOVITUSED

## 6.1. Järeldused

- Olulisemate Eesti haiglasiseste ja haiglaväliste infektsioonide tekitajate hulgas on antibiootikumresistentsus levinud, samas ei ole antibiootikumresistentsuse olukord Eestis halvem kui enamuses Euroopa arenenud riikides.
- Disk-difusiooni meetodil tehtud laboritulemustele tuginedes võib väita, et Eestis tsirkuleerivad olulisemad maailmas teadaolevad "problemaatilised" antibiootikumresistentsed liigid: MRSA, PRSP, ESBL produtseerivad *E. coli* ja *Klebsiella spp*. Samas ei ole nimetatud resistentsete tüvede osakaal niivõrd kõrge, et sellest tuleneks oht rahva tervisele.
- Väga laialdaselt on levinud ristresistentsus antibiootikumide suhtes, s.t. et resistentne mikroob ühe antibiootikumide grupi suhtes osutub sageli resistentseks ka teiste antibakteriaalsete preparaatide suhtes (*S. aureus, E. coli, Klebsiella spp*.).
- Kõikide mikroobide lõikes on ebaefektiivsemad pikka aega kasutusel olnud antibakteriaalsed preparaadid: aminopenitsilliinid, TMP-SMX, tetratsükliinid.
- Resistentsete tüvede osakaal ei ole Eesti haiglatest isoleeritud mikroorganismide hulgas ühesugune, vaid erineb haiglate lõikes. Täheldatav on tendents, et kõrgema etapi raviasutustes on resistentsus rohkem levinud.
- Meie analüüs näitas, et teatud mikroorganismide puhul ei olnud antibiootikumresistentsuse tulemused usaldusväärsed, see on ilmselt seotud määramise tehnilise ja kvaliteedi tagamise probleemiga.
- Eesti haiglates toimib WHONET 5 programmil põhinev seiresüsteem, mis võimaldab igas haiglas jälgida ja analüüsida resistentsuse olukorda ja avastada õigeaegselt nakkuspuhangud. Taoline seire aitab haiglates säästa raha ja vähendada patsientide haigla- ja haiguspäevi.
- WHONET programm on paindlik, seda on võimalik kohandada haigla profiilile vastavaks ja teostada seiret kogu Eestis.

## 6.2. Soovitused

Lähtuvalt käesoleva töö tulemustest ja arvestades ravimresistentsuse probleemi aktuaalsust, oleks vaja:

- töötada välja meetmed, millega vältida antibiootikumide väär- ja liigkasutust tervishoius;
- rakendada meetmeid ravimresistentsuse seire riikliku järelevalve süsteemi rajamiseks;
- kasutada loodava seiresüsteemi jooksvaid andmeid ratsionaalsete ja põhjendatud ravijuhiste väljatöötamiseks ja olemaosolevate korrigeerimiseks;
- rakendada WHONET tarkvara kõikides Eesti laborites efektiivsemaks ja operatiivsemaks ravimresistentsuse muutuste jälgimiseks.

# 7. KASUTATUD KIRJANDUS


ABRAMSON, MA., AND SEXTON DJ., 1999. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteriemia: at what cost? *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 20, 408–411.

APPELBAUM, PC., GILLESPIE, SH., BURLEY, CJ., TILLOTSON, GS., 2004. Antimicrobial selection for community-acquired lower respiratory tract infections in the 21st century: a review of gemifloxacin. *The International Journal of Antimicrobial Agents,* 23(6), 533–546.

AUSTIN, DJ., KRISTINSSON, KG., ANDERSON, RM., 1999. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance*, The Proceedings of the National Academy of Sciences*, (96)3, 1152–1156.

BHUTTA, ZA., GUPTA, I., DE`SILVA, H., MANANDHAR, D., AWASTHI, S., HOSSAIN, SMM., 2004. Maternal and child health: is South Asia ready for change? *British Medical Journal,* 328, 816–819.

BRADFORD, PA., 2001. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 14: 933–951.

BARGER, A., FUHST, S., WIEDEMANN, B., 2003. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52, 893–898.

BOCHUD, PY., AND CALANDRA, T., 2003. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *British Medical Journal*, 326, 262–266.

BRONZWAER, STEF., CARS, O., BUCHHOLZ, U., MÖLSTAD, S., GOETTSCH, W., VELDHUIJZEN, IK., KOOL, JL., SPRENGER, MJW., DEGENER, JE., 2002. A European Study on the Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance. *Emerging infectious deseases,* 8(3), 1–5.

CHAMBERS, HF., 2001. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus, *Emerging Infecioust Disease*, 7(2), 178–182.

CROWCROFT, NS., AND CATCHPOLE, M., 2002. Mortality from methicillin resistant Staphylococcus aureus in England and Wales: analysis of death certificates. *British Medical Journal,* 325, 1390–1391.

DABIS, F., ORNE-GLIEMANN, J., PEREZ, F., LEROY, V., NEWELL, ML., COUTSOUDIS, A., COOVADIA, H., 2002. Improving child health: the role of research. *British Medical Journal*, 324, 1444–1447.

DANCER, S.J., 2001. The problem with cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48, 463–478.

DECOUSSER, JW., PINA, P., PICOT, F., DELALANDE, C., PANGON, B., COURVALIN, P., ALLOUCH, P., 2003. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections: a French prospective national survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* 51, 1213–1222.

DOERN, GV., HEILMANN, KP., HUYNTH, HK., RHOMBERG, PR., COFFMANN, SL., BRUEGGMANN, AB., 2001. Antimicrobial resistance among clinical isolates of S. pneumoniae in the United States during 1999–2000, including a comparison of resistance rates since 1994–1995. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* 45, 1721–9.

DOMINGUES, E., ZARAZAGA, M., TORRES, C., 2002. Antibiotic Resistance in *Staphylococcus* Isolates Obtained from Fecal Samples of Healthy Children. Journal of Clinical Microbiology, 440(7), 2638–2641.

EESTI UROLOOGIDE SELTS, 2003. *Juhend: Urotrakti ja meeste suguteede infektsioonide ravijuhis.* Eesti Haigekassa.

*EESTI HAIGLAVÕRGU ARENGUKAVA,* 2002. EV Sotsiaalministeerium, Tallinn.

EARSS ,2003. *EARSS Annual Report 2002. On-going surveillance of S. pneumoniae, S. aureus, E. coli, E. faecalis/E. faecium*. Bilthoven, The Netherlands; p. 33–45.

FLUIT, AC., VERHOEF, I., SCHMITZ, FJ., 2001. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care unit of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRE antimicrobial surveillance Program 1997–1998. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases,* 20, 617–25.

FRIDKIN, SK., EDWARDS, JR., TENOVER, FC., GAYNES, RP., 2001. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections. *Clinical Infectious Diseases*, 1; 33(3), 324-30.

GARSIA-RODRIGUES, JA., AND JONES, RN., 2002**.** Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European Intensive Care Units: Data from meropenem yearly susceptibility test information collection (MYSTIC) programme. *Journal of chemotherapy*, 14, 1, 25–32.

GEDDES, A., 2000. Infection in the twenty-first century: predictions and postulates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46, 873–877.

GAYLE, HD., HILL, GL, 2001. Global Impact of Human Immunodeficiency Virus and AIDS. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(2), 327–335.

GOOSSENS, H., *2003,* Susceptibility of multi-drug-resistant Pseudomonas aeruginosa in intensive care units: results from the European MYSTIC study group.*Clinical Microbiology Infection,* 9, 980–983.

GRUNDMANN, H., TAMI, A., HORI, S., HALWANI, M., SLACK, R., 2002. Nottingham *Staphylococcus aureus* population study: prevalence of MRSA among elderly people in the community. *British Medical Journal*, 324, 1365–1366.

"*HAIGLANAKKUSTÕRJE STANDARDID*" EV Sotsiaalministeerium, 2000, Tallinn.

**"***HAIGLAVÕRKU ARENGUKAVA***"** Vabariigi Valitsuse 2. aprilli 2003. a määrus nr 105, RTI, 11.04.2003, 35, 223.

HENWOOD, CJ., LIVERMORE, DM., JOHNSON, AP., JAMES, D., WARNER, M., GARDINER, A.,2000. Susceptibility of Gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 46, 931–940.

HORI, S., SUNLEY, R., TAMI, A., GRUNDMANN, H., 2002. The Nottingham Staphylococcus aureus population study: prevalence of MRSA among the elderly in a university hospital, *Journal of Hospital Infection,* 50, 1, 25–29.

HOWARD, AJ., MAGEE, JT., FITZGERALD, KA., DUNSTAN, FDJ., 2001. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infection in Wales. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 47, 305–313

HSUEH, PR., AND LUH, KT., 2002. Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pneumoniae*, Taiwan. *Emerging Infectious Diseases*,8, 12, 1487–1491.

JONSON, AP., 2003. Antimicrobial management- mechanisms of acquired resistance. *Hospital pharmacist,* 10, 380–389.

JACOBS, MR., 2004. Streptococcus pneumoniae: epidemiology and patterns of resistance. *The American Journal of Medicine*, 2, 117, 3, 3–15.

KAHLMETER, G., MENDAY, P., 2003. Cross-resistance and associated resistance in 2478 Escherichia coli isolates from the Pan-European ECO·SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* 52, 128–131.

KARKI, T., 2004. Ravimresistentsus Eestis. *Eesti Arst*, 83(4), 220–224.

KARKI, T., TRUUSALU, K., VAINUMÄE, I., MIKELSAAR, M., 2001. Antibiotic Susceptibility Patterns of Community- and Hospital-acquired *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Estonia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases,* 33(5), 333–338.

KARLOWSKY, JA., JONES, ME., DRAGHI, DC., THORNSBERRY, C., SAHM., DF., VOLTURO, GA., 2004. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 3, 1–7.

KIRSCHKE, DL., JONES, TF., CRAIG, AS., CHU, PS., MAYERNICK, GG., PATEL, JA., SCHAFFNER, W., 2003. Pseudomonas aeruginosa and Serratia marcescens contamination associated with amanufacturing defect in bronchoscopes. *The New England Journal of Medicine,* 348, 3, 214–220.

KRÜÜNER, A., 2001. *Mycobacterium tuberculosis*é levik, mikrobioloogilise diagnostika võimalused ja ravimresistentsus Eestis. *Eesti Arst*, 80(3), 131–139.

KÜMMERER, K., 2003. Significance of antibiotics in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy***,** 52, 5–7.

LIVERMORE, DM., 1995. β-laktamases in Laboratory and Clinical Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 8(4), 557–584.

LIVERMORE, DM.,2000. Antibiotic resistance in staphylococci. *Antimicrobial Agents IJ*, 16, 3–10.

LIVERMORE, DM., WINSTANLEY, TG., SHANNON, KP., 2001. Interpretative reading**:** recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 48, 87–102.

LÕIVUKENE, K., SEPP, E., ADAMSON, V., KALLANDI, Ü., OTTER, K., MÄGI, H., PARTS, A., RÕÕM, A., NAABER, P., 2004. Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa ja Klebsiella pneumoniae tähtsus ja antibiootikumitundlikkus Eesti haiglate intensiivravi osakondades. *Eesti arst*, 8, p. 526–534.

MAIMETS, M., 2000, *Infektsioon haigused*, AS Medicina, 24–70, 587–616.

MIKELSAAR, M., AND KARKI, T.,1998. *Meditsiiniline mikrobioloogia, I osa*. Tartu Ülikooli Kirjastuse trükikoda, Tartu, 102.

MIKELSAAR, M., KARKI, T., 2000. *Meditsiiniline mikrobioloogia, II osa*. Tartu Ülikooli Kirjastuse trükikoda, Tartu, 135–138, 110–116.

MORITA, JY., ZELL, ER., DANILA, R.,FARLEY, MM., HADLER, J., HARRISON, LH., 2002. Association between anti- microbial resistance among pneumococcal isolates and burden of invasive pneumococcal disease in the community. *Clinical Infectious Diseases*, 35(4), 420–427.

"*Nakkushaiguste ennetamise ja tõrje seadus*" RT I 2003, 26,160; 12.02.2004.

NAABER, P., TAMM, E., PUTSEPP, A., KOLJALG, S., MAIMETS, M, 2000. Nasopharyngeal carriage and antibacterial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in Estonian children. *Clinical Microbiology & Infection*, 6, 12, 675–7.

NAREZKINA, A., EDELSTEIM, I., DEKHNICH, A., STRATCHOUNSKI, L., PUMKIN, M., PALAGIN, I., 2002. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in different regions of Russia: results of multicenter study. *12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,* 24–27 April 2002, Italy, Milan, Poster p. 481.

NCCLS, 2003. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twelfth Informational Supplement.* NCCLS document M100-S12 [ISBN 1-56238-454-6]. NCCLS 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087–1898 USA.

OKUMA, K., IWAKAWA, K., TURNIDGE, JD., GRUBB, WB., BELL, JM., O´BRIEN, FG., COOMBS, GW., PEARMAN, JW., TENOVER, FC., KAPI, M., TIENSASITORN, C., ITO, T., HIRAMATSU, K., 2002. Dissemination of New Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones in the Community. Journal of Clinical Microbiology, 40(11), 4289–4294.

PALLASCH, TJ., 2000. Global Antibiotic Resistance and Its Impact on the Dental Community. *Journal of the California Dental Association,* 71(2), 14–23.

PINCOCK, S., 2003. New plan launched to tackle Britain's high rate of hospital infection. *British Medical Journal*, 327, 1366.

PODSCHUN, R., ULLMANN, U., 1998. *Klebsiella spp.* as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clinical Microbiology Reviews,* 11, 589–603.

*"Programme of Community Action in the Field of Public Health* 2003–2008" European Parliament, decision No 1786/2002/EC, Commission Statements Official Journal L 271, 09.10.2002, p. 0001–0012.

RUBIN, RJ., HARRINGTON, CA., POON, A., DIETRRICH, K., GREENE, JA., MOIDUDDIN, A., 1999. The Economic Impact of *Staphylococcus aureus* Infection. *Emerging Infectious Diseases*, 5, 9–17.

SAHM, DF., KARLOWSKY, JA., KELLY, KJ., CRITCHLEY, IA., JONES, ME., THORNSBERRY, C., MAURIZ, Y., KAHN,J.,2001. Need for Annual Surveillance of Antimicrobial Resistance in Streptococcus pneumoniae in the United States: 2-Year Longitudinal Analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45, 4, 1037–1042.

SAIMAN, L., AND SIEGEL, J., 2004. Infection Control in Cystic Fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 17, 1, 57–71.

SAMAHA-KFOURY, JN., AND ARAJ, GF., 2003. Recent developments in βlactamases and extended spectrum βlactamases. *British Medical Journal*, 327, 1209–1213.

SHAN, PM., AND ISAACS, RD., 2003. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* 52, 538–542.

SONG, JH., JUNG, SI., KO, KS., KIM, NY., SON, JS., CHANG, HH., KI, HK., OH, WS., SUH, JY, PECK, KR., LEE, NY., YANG, Y., LU Q. 2004. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(6), 2101–7.

SRINIVASAN, A., WOLFENDEN, LL., SONG, X., MACKIE, K., HARTSELL, TL., JONES, HD., DIETTE, GB, ORENS, JB., YUNG, RC., ROSS, TL., MERZ, W., SCHEEL, PJ., HAPONIK, EF., PERL, TM., 2003. An outbreak of Pseudomonas aeruginosa infection associated with flexible bronchoscopes. *The New England Journal of Medicine,* 348, 3, 221–227.

STELLING, JM., O`BRIEN, T., 1997. Surveillance of Antimicrobial Resistance:The WHONET Programm. *Clinical Infecious Diseases,* 24, 157–168.

SWARTZ, MN., 1997.Use of antimicrobial agents and drug resistance. *New England Journal of Medicine,* 337, 491–492.

TAMM, E., KÕLJALG, S., LUTSAR, I., MAIMETS, M., NAABER, P., 2003. Pneumokokkinfektsioon lapseeas. *Eesti Arst*, 82 (2), 464–471.

THOMAS M., HOOTON, MD, STUART B., LEVY, MD., Antimicrobial Resistance: A Plan of Action for Community Practice. *American Family Physician*, 2001, 63, 1087–1096.

TSIODRAS, S., GOLD, HS., SAKOULAS, G., ELIOPOULOS, GM., WENNERSTEN, C., VENKATARAMAN, L., MOELLERING, RC., FERRARO, MJ., 2001. Linezolid resistance in a clinical isolate of Staphylococcus aureus. *Lancet*; 358, 207–208.

VARALDO, PE., 2002. Antimicrobial resistance and susceptibility testing: an evergreen topic. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 50, 1–4.

VINK, K., 2001. Ülevaade tuberkuloositõrjeprogrammi rakendamisest Eestis. *Eesti Arst*, 80(3), 121–125.

WEBBER, MA., PIDDOCK, LJV., 2003. The importance of *efflux* pumps in bacterial antibiotic resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* 2003, 51, 9–11.

WEINSTEIN, RA., Controlling Antimicrobial Resistance in Hospitals: Infection Control and Use of Antibiotics. *Emerging Infectious Diseases*, 7(2), 188.

WHO, 1999. *WHONET 5 Microbiology Laboratory Database Software*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO/CDS/CSR/DRS/99.1).

WHO, 2001. *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*. Switzerland: World Health Organization (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2).

WHO,2001. *Resistant pneumococcal infections: the burden of disease and challenges in monitoring and controlling antimicrobial resistance.* Respiratory Diseases Branch Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, GA, Switzerland, (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.6).

*WHONET Software WHO information*
http://www.who.int/csr/drugresist/whonetsoftware/en/index1.html 14.06.2004

WITTE, W.,1999. Antibiotic resistance in Gram-positive bacteria: epidemiological aspects. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 4, 1–9.

WOOTTON, M., HOWE, RA., HILLMAN, R., WALSH, TR., BENNETT, PM., MACGOWAN, AP., 2001. A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in Staphylococcus aureus in a UK hospital. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 47, 399–403.

WHITNEY, CG., FARLEY, MM., HADLER, J., HARRISON, LH., LEXAU, C., REINGOLD, A., LEFKOWITS, L., CIESLAK, PR., CETRON, M., ZELL, ER., JORGENSEN,JH., SCHUCHAT, A., 2000. Increasing prevalence of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States**.** *New England Journal of Medicine,* 343, 1917–1924.

# LISAD

**Tabel Lisa-1.** Fenotüübid *Enterobacteriaceae* sugukonna bakterite β-laktaamresistentsuse tõlgendamiseks.

| *AMP* | *AMC* | *PIP/ TAZ* | *CEF* | *FOX* | *CXM* | *CAZ* | *CTX CRO* | *IPM MEM* | *Tõlgendus* | *Sagedus* | *Toime/ mõju* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella spp.* | | | | | | | | | | | |
| S | S | S | S | S | S | S | S | S | klassikaline | tavaline | |
| R | S | S | R | S | S | S | S | S | penitsillinaas madal | tavaline | I pk. tsef. R eriti UTI |
| R | r/R | r/R | R | S | S | S | S | S | penitsillinaas kõrge | tavaline | I pk. tsef. R eriti UTI |
| R | R | R | R | R | R | R | r/R | S | *AmpC* kõrge | harva esinev | Hinnata TEMO nagu alternatiiv |
| R | iga[b] | iga[b] | R | S | R | R | R | S | ESBL- lai | harva esinev | ESBL, kui+ II/III/IV pk. tsef.R |
| R | iga[b] | iga[b] | R | S | r | R | r | S | ESBL- tseftasidimaas | harva esinev | ESBL, kui+ II/III/IV pk. tsef.R |
| R | R | r/R | S | S | S | S | S | S | IRT[d] | ??? | |
| *Klebsiella spp., Citrobacter diversus* | | | | | | | | | | | |
| R | S | S | S | S | S | S | S | S | klassikaline-madal SHV-1 või K1 | tavaline | Kõik penitsilliinid R |
| R | r/R | r/R | R | S | S | S | S | S | penitsillinaas kõrge | tavaline | |
| R | iga[b] | iga[b] | R | S | R | R | R | S | ESBL- lai | hajutatud | ESBL, kui+ II/III/IV pk. tsef.R |
| R | iga[b] | iga[b] | R | S | r | R | r | S | ESBL- tseftasidimaas | harva esinev | ESBL, kui+ II/III/IV pk. tsef.R |
| R | R | r/R | S | S | S | S | S | S | IRT[d] | ??? | |
| R | R | R | R | S | R | S | S | S | K1 kõrge, ainult K.oxytoca | | CTX R; ??? CAZ |
| R | R | R | R | R | R | R | R | S | AmpC omanda-tud | harva esinev | |

TEMO - temotsilliin; r - mõõdukalt tundlik; b - muutub toodava β-laktamaasi hulk; d - inhibiitor-resistentne TEM mutant;

**Klassikaline**- liigi ajalooline fenotüüp ilma omandatud resistentsuseta, **tavaline** >10% isolaatidest, **variaabelne** 5–10% isolaatidest, harva esinev <1%.

**Tabel Lisa-2.** *Staphylococcus aureus*'e antibiootikumtundlikkus.

| | *PERH* | | | *ITKH* | | | *LTKH* | | | *RH* | | | *TKI PL* | | | *KOKKU* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Arv** | **T%** | **95%CI** | **Arv** | **T%** | **95%CI** | **Arv** | **T%** | **95%CI** | **Arv** | **T%** | **95%CI** | **Arv** | **T%** | **95%CI** | **Arv** | **T%** | **95%CI** |
| ***PEN*** | 400 | 21,2 | 17,2-25,2 | | | | 193 | 18,1 | 12,7-23,5- | 269 | 16,7 | 12,2-21,2 | 194 | 18 | 12,6-23,4 | 1056 | 18,9 | 16,5-21,3 |
| ***OXA*** | 417 | 98,3 | 97,1-99,5 | 699 | 99 | 98,2-99,7 | 202 | 99,5 | 98,5-100 | 258 | 99,2 | 98,1-100 | 193 | 99,5 | 98,5-100 | 1769 | 99,0 | 98,5-99,5 |
| ***B-L*** | | | | | | | | | | 270 | 19,3 | 14,6-24,0 | | | | 270 | 19,3 | 14,6-24,0 |
| ***ERY*** | 407 | 81,1 | 77,3-84,9 | | | | 201 | 58,7 | 51,9-65,5 | 253 | 76,3 | 71,1-81,5 | 185 | 85,9 | 80,9-90,9 | 1046 | 76,5 | 73,9-79 |
| ***CLI*** | | | | 596 | 94,8 | 93,0-96,6 | 90 | 64,4 | 54,5-74,3 | 239 | 95,4 | 92,7-98,1 | 186 | 96,8 | 94,2-99,3 | 1111 | 92,9 | 91,4-94,4 |
| ***GEN*** | 419 | 97,1 | 95,4-98,7 | 160 | 96,9 | 94,2-99,6 | | | | 254 | 99,2 | 98,1-100 | | | | 833 | 97,7 | 96,7-98,7 |
| ***TET*** | 402 | 89,1 | 86,1-92,1 | 578 | 93,4 | 91,3-95,4 | 86 | 87,2 | 80,1-94,2 | 255 | 92,9 | 89,7-96,1 | | | | 1321 | 92,6 | 91,2-94,0 |
| ***CIP*** | 420 | 91,4 | 88,7-94,1 | 138 | 85,5 | 79,6-91,4 | 192 | 91,1 | 87,1-95,1 | 242 | 91,7 | 88,2-95,1 | 134 | 93,3 | 89,1-97,5 | 1126 | 91,1 | 89,4-92,7 |
| ***TMP/SMX*** | 18 | 100 | | 122 | 97,5 | 94,7-100 | 48 | 95,8 | 90,1-100 | 38 | 92,1 | 83,5-100 | 188 | 98,4 | 96,6-100 | 414 | 98,0 | 96,6-99,3 |
| ***VAN*** | 8 | 100 | | 10 | 90 | 71,4-100 | 26 | 76,9 | 60,7-93,1 | 10 | 100 | | 191 | 100 | | 245 | 97,1 | 95-99,2 |

**Tabel Lisa-3.** *Streptococcus pneumoniae* antibiootikumtundlikkus.

| | *PERH* | | | *ITKH* | | | *LTKH* | | | *RH* | | | *TKI PL* | | | *KOKKU* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Arv** | **T%** | **95%CI** | **Arv** | **T%** | **95%CI** | **Arv** | **T%** | **95%CI** | **Arv** | **T%** | **95%CI** | **Arv** | **T%** | **95%CI** | **Arv** | **T%** | **95%CI** |
| ***OXA*** | 74 | 100 | | 76 | 97,4 | 93,8-100 | 28 | 69 | 51,9-86,1 | 96 | 100 | | 113 | 99,1 | 97,3-100 | 387 | 96,9 | 95,2-98,6 |
| ***ERY*** | 73 | 93,2 | 87,4-98,9 | | | | 48 | 83,3 | 72,7-93,8 | 96 | 96,9 | 93,4-100 | 113 | 92,9 | 88,1-97,6 | 330 | 92,4 | 89,5-95,2 |
| ***TET*** | 72 | 81,9 | 73,0-90.8 | | | | | | | 96 | 99 | 97,0-100 | 113 | 70,8 | 62,4-79,2 | 281 | 83,3 | 78,9-87,7 |
| ***TMP/ SMX*** | 72 | 55,6 | 44,0-66,9 | 12 | 75 | 50,5-99,5 | 46 | 65,2 | 51,4-79,0 | 96 | 42,7 | 32,8-52,6 | | | | 226 | 53,5 | 47,0-60 |

**Tabel Lisa-4.** *Escherichia coli*'de antibiootikumtundlikkus.

| | PERH | | | ITKH | | | LTKH | | | RH | | | TKI PL | | | KOKKU | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *Arv* | *T%* | *95%CI* | *Arv* | *T%* | *95%CI* | *Arv* | *T%* | *95%CI* | *Arv* | *T%* | *95%CI* | *Arv* | *T%* | *95%CI* | *Arv* | *T%* | *95%CI* |
| ***AMP*** | | | | 1438 | 72,7 | 70,4-75,0 | 268 | 71,3 | 65,9-76,7 | 404 | 63,1 | 58,4-67,8 | 442 | 66,7 | 62,3-71,1 | 2552 | 70 | 68,2-71,8 |
| ***SAM*** | 538 | 78,3 | 74,8-81,8 | 787 | 92,5 | 90,7-94,3 | | | | | | | | | | 1325 | 86,7 | 84,9-88,5 |
| ***PIP/ TAZ*** | 181 | 86,2 | 91,2-81,1 | | | | | | | 70 | 90 | 83,0-97,0 | | | | 251 | 87,3 | 83,2-91,4 |
| ***CXM*** | 353 | 85 | 81,2-88,7 | | | | 269 | 95,2 | 92,6-97,7 | 404 | 97 | 95,3-98,7 | 431 | 97,7 | 96,3-99,1 | 1457 | 94 | 92,8-95,2 |
| ***CTX*** | 537 | 97,4 | 96,1-98,7 | 1443 | 99,6 | 99,3-99,9 | 93 | 98,9 | 96,7-100 | 51 | 96,1 | 90,8-100 | 76 | 94,7 | 89,7-99,7 | 2200 | 98,8 | |
| ***GEN*** | 538 | 89,4 | 86,8-92,0 | 1439 | 96,7 | 95,8-97,6 | 267 | 95,1 | 92,5-97,7 | 219 | 90,4 | 86,5-94,3 | 438 | 94,7 | 92,6-96,8 | 2901 | 94,4 | 93,6-95,2 |
| ***CIP*** | 537 | 90,5 | 88,0-93,0 | 1443 | 96,1 | 95,1-97,1 | 269 | 94,1 | 91,3-96,9 | 407 | 94,1 | 91,8-96,4 | | | | 2656 | 93,8 | 92,9-94,7 |
| ***NIT*** | 357 | 92,7 | 90,0-95,4 | 658 | 94,4 | 92,6-96,2 | 144 | 93,1 | 89,0-97,2 | 299 | 93,3 | 90,5-96,1 | 367 | 98,1 | 96,7-99,5 | 1825 | 94,7 | 93,7-95,7 |
| ***TMP/ SMX*** | 357 | 81,8 | 77,8-85,8 | 1435 | 87,8 | 86,1-89,5 | 268 | 85,1 | 80,8-89,4 | 316 | 77,5 | 73,0-82,1 | 362 | 82 | 78,0-86,0 | 2738 | 84,8 | 83,5-86,1 |
| ***TET*** | | | | 95 | 78,9 | 70,7-87,1 | | | | 403 | 69,5 | 65-74 | | | | 498 | 70 | 66-74 |

**Tabel Lisa-5.** *Klebsiella spp.* antibiootikumtundlikkus.

| | PERH | | | ITKH | | | LTKH | | | RH | | | TKI PL | | | KOKKU | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *Arv* | *T%* | *95%CI* | *Arv* | *T%* | *95%CI* | *Arv* | *T%* | *95%CI* | *Arv* | *T%* | *95%CI* | *Arv* | *T%* | *95%CI* | *Arv* | *T%* | *95%CI* |
| ***AMP*** | | | | 294 | 1,4 | 0-2,7 | 188 | 10,6 | 6,2-15,0 | 165 | 4,2 | 1,1-7,2 | 61 | 8,2 | 1,3-15,1 | 708 | 5 | 3,4-6,6 |
| ***PIP/TAZ*** | 168 | 75,6 | 69,1-82,1 | 17 | 82,4 | 64,3-100 | | | | 75 | 77,3 | 67,8-86,8 | | | | 260 | 75,5 | 70,3-80,7 |
| ***CAZ*** | 227 | 86,3 | 81,8-90,8 | 304 | 98 | 96,4-99,6 | 90 | 92,2 | 86,7-97,7 | 62 | 83,9 | 74,8-93,0 | 28 | 96,4 | 89,5-100 | 711 | 92,2 | 90,2-94,2 |
| ***IPM*** | 167 | 99,4 | 98,2-100 | 14 | 100 | | 11 | 100 | | 36 | 100 | | | | | 228 | 99,6 | 98,8-100 |
| ***GEN*** | 227 | 66,5 | 60,4-72,6 | 299 | 93 | 90,1-95,6 | 180 | 85,6 | 80,5-90,7 | 150 | 80,7 | 74,4-87,0 | 62 | 96,8 | 92,4-100 | 918 | 83,1 | 80,7-85,5 |
| ***CIP*** | 226 | 84,5 | 79,8-89,2 | 303 | 96,4 | 94,3-98,5 | 188 | 89,4 | 85,0-93,8 | 162 | 87 | 81,8-92,2 | | | | 879 | 88,4 | 86,3-90,5 |
| ***NIT*** | 59 | 78 | 67,4-88,6 | 102 | 69,6 | 60,7-78,5 | 81 | 55,6 | 44,8-66,4 | 69 | 37,7 | 26,3-49,1 | 33 | 87,9 | 76,8-99,0 | 344 | 62,9 | 57,8-68,0 |
| ***TMP/SMX*** | 59 | 64,4 | 52,2-72,6 | 286 | 89,2 | 85,6-92,8 | 188 | 80,3 | 74,6-86,0 | 104 | 67,3 | 58,3-76,3 | 35 | 82,9 | 70,4-95,4 | 672 | 80,8 | 77,8-83,8 |

**Tabel Lisa-6.** *Pseudomonas aeruginosa* antibiootikumtundlikkus.

| | PERH | | | ITKH | | | LTKH | | | RH | | | TKI PL | | | KOKKU | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Arv | T% | 95%CI | Arv | T% | 95%CI | Arv | T% | 95%CI | Arv | T% | 95%CI | Arv | T% | 95%CI | Arv | T% | 95%CI |
| PIP/ TAZ | 165 | 83 | 77,2-88,7 | 29 | 82,8 | 69,1-96,5 | 33 | 87,9 | 76,8-99,0 | 36 | 88,9 | 78,6-99,2 | 89 | 92,1 | 86,5-97,7 | 352 | 86,4 | 82,8-90,0 |
| CAZ | 167 | 83,2 | 77,5-88,9 | 110 | 93,6 | 89,0-98,2 | 74 | 91,9 | 85,7-98,1 | 36 | 88,9 | 78,6-99,2 | 35 | 91,4 | 82,1-100 | 422 | 88,4 | 85,3-91,5 |
| IPM | 151 | 75,5 | 68,6-82,4 | 26 | 73,1 | 56,1-90,1 | 72 | 93,1 | 87,2-99,0 | 20 | 80 | 62,5-97,5 | 88 | 78,4 | 69,8-87,0 | 357 | 79,4 | 75,2-83,6 |
| MEM | 121 | 89,3 | 83,8-94,8 | | | | | | | 21 | 90,5 | 77,9-100 | 87 | 93,1 | 87,8-98,4 | 229 | 90,8 | 87-94,5 |
| GEN | 167 | 49,1 | 41,5-56,7 | 109 | 80,7 | 73,3-88,1 | 56 | 67,9 | 55,7-80,1 | 36 | 72,2 | 57,6-86,8 | 104 | 27,9 | 19,3-36,5 | 472 | 55,8 | 51,3-60,3 |
| AMK | 159 | 78,6 | 72,2-85,0 | 26 | 96,2 | 88,8-100 | | | | 37 | 91,9 | 83,1-100 | 85 | 94,1 | 89,1-99,1 | 307 | 86 | 89,9-82,1 |
| CIP | 167 | 70,7 | 63,8-77,6 | 111 | 76,6 | 68,7-84,5 | 89 | 70,8 | 61,3-80,2 | 37 | 59,5 | 43,7-75,3 | 88 | 48,9 | 38,5-59,3 | 492 | 67,5 | 63,4-71,6 |

# SUMMARY

The aim of this study was to assess the resistance to antibacterial drugs of the most important pathogenic bacteria. The study was based on the data collected by 5 microbiological laboratories (Estonian North Regional Hospital, Tallinn Western Central Hospital, Tallinn Eastern Central Hospital, Pärnu Hospital and Rakvere Hospital) from January 2001 to December 2003. It was a retrospective epidemiological study based on the laboratory data. Studies of the resistance to antibacterial drugs in the mentioned hospitals was carried out by the disk diffusion method according to the NCCLS guides. The electronic data were converted to the special software WHONET, which was used for data analysing. Resistance assessment was carried out for 5 of the most important bacteria: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Klebsiella spp* ja *Pseudomonas aeruginosa.*

Results of the study show clearly that the frequency of isolation of the bacteria resistant to antibacterial drugs is different in different regions of Estonia and is lower than in the most of the European countries. In the laboratories of higher level healthcare institutions there were registered resistant and multiresistant microbes. Frequency of MRSA was 1% and PRSP – 3,1%. The strains of MRSA were isolated even from outpatients. The sensitivity to TMP-SMX (98%), to gentamicin (97%), to tetracycline (92%) was very high among the isolated staphylococci. *S. pneumoniae* in Estonia has remained the sensitivity to penicillin (96,9%) and macrolides (92,4%) and relatively resistant to TMP-SMX (53,5%).

In the hospitals the resistance of *E.coli* to aminopenicillin was 30%, which is lower than generally in Estonia. The reason is probably TEM-1 or TEM-2 β-lactamase production. The using of β-lactamase inhibitors for *E.coli* and *Klebsiella spp*. testing could not fully recover the sensitivity to aminopenicillin, the better results were achieved using tazobactam. The percent of possible ESBL producers among the *E.coli* was 0,2–5, the average was 1,2%. For *E.coli* the problem was cross-resistance: there was cross-resistance to ampicillin, gentamicin, ciprofloxacin and especially trimethoprim-sulfamethoxazol and tetracycline. The most effective against *E.coli* were ciprofloxacin (93,8%), gentamicin (94,4%) and nitrofurantoin (94,7%). Ampicillin (70%) and tetracycline (70%) are the most uneffective.

The percent of possible ESBL producers among the *Klebsiella spp.* was 2–16,1, the average was 8% and most of the isolates were from multi-functional intensive care departments. For *Klebsiella spp.* the problem was cross-resistance for ESBL producers: more than ½ of strains,which are resistant to cefasidime, are also resistant to the β-lactamase inhibitors, gentamicin, ciprofloxacin. The most effective against *Klebsiella spp.* were carbapenems (99,6%). Gentamicin (83,1%), trimethoprim-sulfamethoxazole (80,8%), piperacillin-tazobactam (75,5%) and especially nitrofurantoine (62,9%) were less effective. Ampicillin has no effect on *Klebsiella spp.*

The most of *Pseudomonas aeruginosa* isolates were from the intensive care and surgery departments. In different hospitals different mechanisms of resistance were predominant.

The sensitivity to meropenem (90,8%) was higher than the sensitivity to imipenem (79,4%). Sensitivity to ceftazidime was higher (88,4%), but it`s wide usage in hospitals leads to the increase in the number of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and the resistant strains. For *P. aeruginosa* there was cross-resistance to ciprofloxacin, gentamicin and piperacillin-tazobactam. The most effective was amikacin (86%) and piperacillin-tazobactam (86,4%), less effective was ciprofloxacin (67,5%) and uneffective was gentamicin (55,8%).

# TÄNUAVALDUS

Minu siiras tänu:

- juhendajatele dotsent Tõnis Karkile ja vanemassistent Argo Soonele suure abi eest magistriprojekti kirjutamisel, samuti kommentaaride ja soovituste eest;
- TÜ Tervishoiu instituudi kollektiivile toetava suhtumise eest magistriõpingute ja projekti kirjutamise ajal;
- kõikidele uuringus osalenud haiglate juhtkondadele ja arstidele: Marina Ivanovale AS Rakvere Haiglast, Marika Jürnale ja Helle Mägile SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla Mustamäe korpusest, Valentina Kolesnikovale AS Ida-Tallinna Keskhaiglast, Ruta Voikole AS Lääne-Tallinna Keskhaiglast meeldiva koostöö eest andmete kasutamisel;
- TKI Pärnu labori mikrobioloogidele Margareeta Mudistile ja Ülle Laaringule asjaliku koostöö ja abivalmiduse eest;
- kolleegidele TKI Pärnu laborist igati sõbraliku ja hooliva suhtumise eest;
- minu perele ja kõikidele sõpradele moraalse toe eest.

# CURRICULUM VITAE

**SVETLANA RUDENKO**

| | |
|---|---|
| Sünniaeg ja koht: | 5. november 1963, Ukraina |
| Kodakonsus: | Eesti |
| Aadress: | Rohu 128–15, Pärnu |
| Perekonnaseis: | abielus, kaks tütart |
| E-post: | svetlana.rudenko@mail.ee |


| | |
|---|---|
| Haridus | 2002–2004 TÜ arstiteaduskonna rahvatervise magistriõpe<br>1989–1990 Internatuur, epidemioloogia (bakterioloogia)eriala<br>1983–1989 Donetski Riiklik Meditsiiniline Instituut, hügieeni ja epidemioloogia eriala<br>1970–1980 Ukraina, Donetski 115. Keskkool |
| Töökogemus | 1990 – k.a. Tervisekaitseinspektsiooni Pärnu labor, mikrobioloog; |
| Kategooriad | 1999 – II arsti kategooria mikrobioloogia alal |