

# Učestalost bakterija višestruko otpornih na antimikrobne tvari u infekcijama mokraćnog sustava pasa i mačaka

---

Dojčinović, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:118163>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

Ema Dojčinović

Učestalost bakterija višestruko otpornih na antimikrobne tvari u  
infekcijama mokraćnog sustava pasa i mačaka

Diplomski rad

Zagreb, 2023.

*Ovaj rad izrađen je na Zavodu za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom, Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.*

Predstojnik:

Prof.dr.sc. Vilim Starešina

Mentorica:

Prof.dr.sc. Zrinka Štritof

Članice Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. izv. prof. dr. sc. Suzana Hađina
2. izv. prof. dr. sc. Selma Pintarić
3. prof. dr. sc. Zrinka Štritof
4. izv. prof. dr. sc. Josipa Habuš, zamjena

## Zahvale:

Htjela bih se zahvaliti mentorici prof.dr.sc. Zrinki Štritof na uloženom trudu i vremenu tijekom mog akademskog putovanja, kao i na njezinom vodstvu kroz proces pisanja diplomskog rada. Njezina podrška i savjeti bili su od neprocjenjive važnosti, čime mi je olakšala put prema uspješnom završetku studija.

Također, želim se zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima na kontinuiranoj podršci tijekom školovanja. Njihova podrška bila je od velike važnosti u mom akademskom putovanju i olakšala mi je suočavanje s izazovima studiranja.

## POPIS PRILOGA

### Popis grafikona

Grafikon 1.- Multirezistentne bakterije po vrstama

Grafikon 2.- Antimikrobna osjetljivost multirezistentnih izolata *E. coli*

Grafikon 3.- Antimikrobna osjetljivost multirezistentnih izolata *Enterococcus* spp.

Grafikon 4.- Antimikrobna osjetljivost multirezistentnih izolata *Klebsiella* spp.

Grafikon 5.- Prikaz multirezistentnih izolata po vrstama, s obzirom na broj skupina na koje su rezistentni

Grafikon 6.- Raspodjela vrsta bakterija unutar izolata koji tvore beta laktamaze proširenog spektra (ESBL)

Grafikon 7.- Raspodjela vrsta meticilin rezistentnih, multirezistentnih stafilokoka

### Popis tablica

Tablica 1. Komorbiditeti na koje treba posumnjati pri pojavi bakterijskog cistitisa prema preporukama WEESE i sur. (2019.)

Tablica 2. Antimikrobne tvari preporučene za liječenje infekcija mokraćnog sustava prema smjernicama WEESE i sur. (2019.)

## **POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA**

**MDR** - višestruko otporno na antimikrobne tvari, multirezistentno (eng. Multidrug- resistant)

**CLSI** - Institut za standarde klinika i laboratorija (eng. Clinical and Laboratory Standards Institute)

**EUCAST** - Europski odbor za testiranje antimikrobne osjetljivosti (eng. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

**S** - osjetljivo (eng. susceptible)

**I** - osjetljivo uz povećanu izloženost (eng. susceptible- increased exposure)

**R** - rezistentno (eng. resistant)

**ESBL** - beta laktamaze proširenog spektra (eng. extended-spectrum  $\beta$ -lactamases)

**MRS** - bakterija roda *Staphylococcus* otporne na meticilin, meticilin-rezistentne (eng. methicillin resistant *Staphylococcus*)

**MRSA**- *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin, meticilin-rezistentan (eng. methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)

**MRSP**- *Staphylococcus pseudintermedius* otporan na meticilin, meticilin-rezistentan (eng. methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius*).

**KN** – koagulaza-negativan

**KP** – koagulaza-pozitivan

## SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
2.	PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA.....	2
2.1.	GRAĐA MOKRAĆNOG SUSTAVA.....	2
2.1.1.	Bubrezi.....	2
2.1.2.	Mokračovodi.....	2
2.1.3.	Mokraćni mjehur .....	2
2.1.4.	Mokraćnica .....	3
2.2.	UPALA MOKRAĆNOG SUSTAVA PASA I MAČAKA.....	3
2.2.1.	Sporadični bakterijski cistitis.....	4
2.2.2.	Rekurentni bakterijski cistitis .....	4
2.2.3.	Pijelonefritis.....	5
2.2.4.	Subklinička bakteriurija.....	5
2.2.5.	Prostatitis .....	5
2.3.	Načini uzorkovanja urina.....	5
2.3.1.	Cistocenteza.....	6
2.3.2.	Metoda srednjeg mlaza.....	6
2.3.3.	Kateterizacija .....	7
2.4.	Smjernice za liječenje upale mokraćnog sustava .....	7
2.5.	Multirezistentne bakterije .....	9
3.	MATERIJALI I METODE .....	9
3.1.	Pretraživanje urina i identifikacija bakterija.....	10
3.2.	Određivanje osjetljivosti na antimikrobne tvari .....	10
4.	REZULTATI .....	11
5.	RASPRAVA .....	16
6.	ZAKLJUČCI .....	18
7.	LITERATURA.....	19
8.	SAŽETAK .....	23
9.	SUMMARY .....	24
10.	ŽIVOTOPIS.....	25

## 1. UVOD

Bakterijske infekcije mokraćnog sustava pasa i mačaka često zahtijevaju primjenu antimikrobnih lijekova koji se ponekad i nepotrebno ili nepravilno koriste (WEESE i sur., 2011.). Klinički znakovi na temelju kojih veterinar može posumnjati na infekciju mokraćnog sustava su disurija (bolno mokrenje), hematurija (pojava krvi u urinu), polakiurija (povećana učestalost mokrenja), strangurija (otežano mokrenje), no to su nespecifični znakovi i ne ukazuju uvijek na infekciju mokraćnog sustava (FONSECA i sur., 2021.). Antimikrobna terapija najčešće se propisuje bez određivanja uzročnika iz uzorka urina što povećava mogućnost pogrešne ili neopravdane uporabe antimikrobnih tvari, produžuje vrijeme i povećava trošak liječenja (WEESE i sur., 2019.). Kod svake sumnje na infekciju mokraćnog sustava, potrebno je napraviti bakteriološku pretragu urina kao i određivanje osjetljivosti bakterija na antimikrobne tvari kako bi se potvrdila dijagnoza i odredila etiologija infekcije (WEESE i sur., 2011.). Uz postojeće smjernice za liječenje infekcija mokraćnog sustava, veterinari trebaju individualno pristupati svakom slučaju (WEESE i sur., 2019.). Pojavnost bakterija višestruko otpornih na antimikrobne tvari (multirezistentnih) uvelike otežava i ograničava liječenje (FONSECA i sur., 2021.). Multirezistentne bakterije su one koje su otporne na barem jednu tvar iz tri ili više skupina antibiotika (eng. multidrug-resistant, MDR) (MAGIORAKOS i sur., 2012.). Pojavnost takvih bakterija od velikog je značaja za javno zdravlje zbog njihovog zoonotskog potencijala i sve bliskijeg suživota vlasnika i kućnih ljubimaca (WEESE i sur., 2011.). Cilj je ovog rada istražiti učestalost izdvajanja bakterija višestruko otpornih na antimikrobne tvari u ukupnom broju bakterija izdvojenih iz infekcija mokraćnog sustava pasa i mačaka. Analizirat će se arhivski podaci bakteriološkog laboratorija Zavoda za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom Veterinarskog fakulteta koji se odnose na nalaze bakterioloških pretraga urina pasa i mačaka pretraženih u razdoblju od 2018.-2022. godine. Također će se analizirati antimikrobna osjetljivost bakterija višestruko otpornih na antimikrobne tvari. Podatci koji će se obraditi i prikazati u ovom istraživanju izrazito su važni ne samo za svakodnevni klinički rad, nego i za praćenje epidemiologije infekcija bakterijama višestruko otpornim na antimikrobne tvari te za utvrđivanje pojave i praćenje bolničkih infekcija.



## **2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA**

### **2.1. GRAĐA MOKRAĆNOG SUSTAVA**

#### **2.1.1. Bubrezi**

Bubrezi (lat. *renes*, grč. *nephros*) su parni organi smješteni retroperitonealno uz dorzalnu trbušnu stijenku s glavnom funkcijom odstranjivanja produkata metabolita kao i ekskretornih tvari kako bi se održao sastav tjelesnih tekućina u fiziološkim granicama. Bubrezi su graholikog oblika, glatke površine te se ne razlikuju u pasa i mačaka. Parenhim bubrega je obavijen vezivnotkivnom čahuricom (lat. *capsula fibrosa*), a građen je od velikog broja reznjeva koji čine jedinstvenu koru (lat. *cortex renis*) i srž (lat. *medulla renis*). Na temelju stupnja spajanja kore i srži, psi i mačke imaju glatke i jednobrađavičaste bubrege. Nefron (lat. *nephronum*) je funkcionalna jedinica bubrega. Svaki nefron započinje kao slijepo proširenje cjevčice u koju se utisnulo klupko kapilara koje čini glomerul (lat. *glomerulum*). Glomerul je građen od mreže kapilara nastale od dovodnih arteriola te je na taj način dobio dvoslojnu čahuru, takozvanu Bowmanovu čahuru. Glomerul zajedno s vanjskim (parijetalnim) i unutarnjim (visceralnim) listom čini bubrežno tjelešce zvano Malphigijevo tjelešce. Između oba lista Bowmanove čahure, na proksimalnom tubularnom sustavu nefrona, nalazi se prostor u koji dolazi primarna mokraća koja se dalje odvodi (KÖNIG i sur., 2009.).

#### **2.1.2. Mokraćovodi**

Mokraćovodi (lat. *ureter*) su parni organi i po građi sluznično-mišićne cijevi koje započinju u bubrežnoj zdjelici, dolaze na dorzalnu površinu mokraćnog mjehura te ulaze u njega kroz njegovu stijenku. Kosi ulazak u mokraćni mjehur sprječava vraćanje mokraće u mokraćovod sve dok je pritisak kontrakcije mokraćovoda veći od pritiska tekućine u mokraćnom mjehuru (KÖNIG i sur., 2009.).

#### **2.1.3. Mokraćni mjehur**

Mokraćni mjehur (lat. *vesica urinaria*) je također sluznično-mišićni organ, promjenjiva oblika, veličine i smještaja ovisno o količini mokraće koje primi. Po građi se dijeli na kranijalni dio ili tjeme (lat. *apex*), srednji dio ili tijelo (lat. *corpus vesicae*) i kaudalni dio ili vrat (lat. *cervix vesicae*) koji se nastavlja u mokraćnicu (lat. *urethra*). Mjehur u svom položaju drže duplikature potrbušnice (lat. *peritoneum*): dva postrana ligamenta (lat. *ligamentum vesicae laterale*), jedan medijani i jedan ventralni (lat. *ligamentum vesicae medianum*). Sluznica mokraćnog mjehura

prekrivena je prijelaznim epitelom: kada je mjehur pun tada je dvoredan, a kada je prazan tada je prisutno više redova te se tvore nepravilni nabori (KÖNIG i sur., 2009.).

#### **2.1.4. Mokraćnica**

Mokraćnica (lat. urethra) je u ženskih životinja kratka, pruža se ventralno i kaudalno prema zdjeličnom udu, prolazi koso kroz stijenu rodnice te se otvara na spoju rodnice i predvorja rodnice (lat. vestibulum vagine) vanjskim otvorom (lat. ostium urethrae externum). U ženskih životinja isključivo služi za provođenje mokraće. Mokraćnica u muških životinja se proteže od unutarnjeg otvora na vratu mokraćnog mjehura (lat. ostium urethrae internum) do vanjskog otvora na kraju penisa (lat. ostium urethrae externum). Ona se dijeli na zdjelični dio (lat. pars pelvina) i na penisni dio (lat. pars penina) te služi za provođenje mokraće i sjemena. Građa mokraćnice je ista građi mokraćnog mjehura (KÖNIG i sur., 2009.).

## **2.2. UPALA MOKRAĆNOG SUSTAVA PASA I MAČAKA**

Upala mokraćnog sustava se razvija kada obrambeni mehanizam domaćina nije dovoljno jak da eliminira virulenta pa se on prima, multiplicira i perzistira u određenom dijelu ili dijelovima mokraćnog sustava (OLIN i BARTGES, 2015.). Bakterije čine veliku većinu uzročnika upale mokraćnog sustava, dok virusi, gljivice i paraziti čine manje od 1% uzročnika (DORSCH i sur., 2015.). Većina upala nastaje ascendentnim migriranjem bakterija od mokraćnice do mokraćnog mjehura ili bubrega te zbog toga upala može zahvatiti više anatomskih lokacija (OLIN i BARTGES, 2015.). Prema WEESE i sur. (2011.) nazivi, "jednostavna, nekomplicirana" i "komplicirana" infekcija mokraćnog sustava, su se koristili za opis bakterijskog cistitisa odnosno bakterijske upale mokraćnog sustava. No, točno razumijevanje tih naziva je nedostajalo. U mačaka, bakterijski cistitis se definirao kao komplicirana infekcija mokraćnog sustava zbog česte prisutnosti komorbiditeta i povećane incidencije u starijih mačaka, iako prisutnost komorbiditeta nisu nužno značili i kompliciranija infekcija. Također treba uzeti u obzir da kada se pristupa mačkama sa sumnjom na infekciju mokraćnih puteva da one zapravo nemaju bakterijski cistitis nego mačji idiopatski cistitis (eng. feline idiopathic cystitis) za koji se ne koristi antimikrobna terapija. Prema tome, adekvatna dijagnoza je potrebna kako bi se izbjegla nepotrebna uporaba antibiotika (WEESE i sur., 2019.).

## 2.3. Sporadični bakterijski cistitis

Sporadični bakterijski cistitis ili sporadična bakterijska upala mokraćnog mjehura je česta bolest u pasa, a rijetka u mačaka. Upala rezultira pojavom kliničkih znakova poput polakiurije, strangurije, hematurije, disurije ili kombinacijom tih znakova. Termin sporadični cistitis se koristio za opis zdravih jedinki odnosno negravidnih ženki ili kastriranih mužjaka koji nemaju anatomske i funkcionalne abnormalnosti ili bitne komorbiditete te da nisu imale više od tri epizode bakterijskog cistitisa kroz 12 mjeseci. Ovakav cistitis je rijedak u nekastriranih mužjaka (WEESE i sur., 2019.).

### 2.3.1. Rekurentni bakterijski cistitis

Rekurentni bakterijski cistitis označava pojavu tri ili više epizoda bakterijskog cistitisa s kliničnim znakovima koji su se pojavili unutar 12 mjeseci. Rekurentni cistitis može biti povezan s poznatim uzročnikom pa je nužna identifikacija i smanjivanje rizičnih faktora kao i komorbiditeta (prikazanim u tablici 1.) za dugoročni uspjeh izlječenja. Ako nakon izlječenja dođe do ponovne infekcije istim uzročnikom tada je riječ o recidivu, a ako infekcija nastaje drugim uzročnikom tada je riječ o reinfekciji. Ako je uz odgovarajuću antimikrobnu terapiju nalaz pretrage urina i dalje pozitivan s istim uzročnikom tada je riječ o perzistentnoj infekciji (WEESE i sur., 2019.).

Tablica 1. Komorbiditeti na koje treba posumnjati pri pojavi bakterijskog cistitisa prema preporukama WEESE i sur. (2019.)

Endokrinopatije
Bubrežne bolesti
Pretilost
Kongenitalne abnormalnosti urogenitalnog trakta
Bolesti prostate
Tumor mokraćnog mjehura
Urolitijaza
Imunosupresivna terapija
Rektalna fistula
Urinarna inkontinencija

### **2.3.2. Pijelonefritis**

Pijelonefritis ili upala bubrežne zdjelice i parenhima spada pod upale gornjih dijelova mokraćnog sustava, a najčešće nastaje ascendentnim migriranjem uzročnika iz donjih dijelova mokraćnog sustava pasa i mačaka (OLIN i BARTGES, 2015.). Pojavljuje se u akutnom ili kroničnom obliku, a sumnja se može postaviti i kod pojave kliničkih znakova hospitaliziranih pacijenata (DORSCH i sur., 2015.). Postavljanje definitivne dijagnoze pijelonefritisa je složen proces, a zbog toga incidencija pijelonefritisa u pasa i mačaka nije dovoljno dokumentirana. Pijelonefritis može rezultirati akutnim i teškim oštećenjem bubrega zbog čega je potrebna brza dijagnoza. Na dijagnozu se može posumnjati kada su uz pozitivnu bakteriološku kulturu urina prisutni klinički znakovi poput vrućice, letargija, poliurije (mokrenje veće količine urina), polidipsije (unos veće količine vode) i bolnost u području bubrega prilikom palpacije (WEESE i sur., 2019.).

### **2.3.3. Subklinička bakteriurija**

Subklinička bakteriurija je termin koji označava potvrđenu prisutnost bakterija u urinu s pozitivnom bakteriološkom kulturom od ispravno prikupljenog uzorka urina bez prisutnosti kliničkih znakova (WEESE i sur., 2019.). Podatak da se subklinička bakteriurija pojavljuje u 2,1-12% zdravih pasa ukazuje na to da se često pojavljuje (MCGHIE i sur., 2014.). FOSTER i sur. (2018.) u svom istraživanju navode kako je najveći broj dijagnoza bilo za subkliničku bakteriuriju (45%), zatim za pijelonefritis (40%), a najmanje za bakterijski cistitis (15%).

### **2.3.4. Prostatitis**

Prostatitis ili upala prostate se rijetko susreće u određenim regijama zbog visokog postotka kastriranih pasa. Kod svakog nekastriranog mužjaka psa s dijagnozom bakteriurije ili bakterijskog cistitisa bi trebao istražiti ako problem zapravo leži u upali prostate. Uzročnici mogu varirati od gram-negativnih bakterija poput *E.coli* i *Klebsiella* spp. ili gram-pozitivnih stafilokoka i streptokoka. Iako postoje limitirane smjernice o liječenju, trenutna je preporuka da terapija antibioticima traje od četiri do šest tjedana (WEESE i sur., 2019.).

## **2.4. Načini uzorkovanja urina**

Svaki uzorak urina za mikrobiološko pretragu potrebno je nacijepiti što prije nakon uzorkovanja, a najkasnije u roku 24 sata. Do nacijepijivanja ga je potrebno držati na temperaturi 4-8°C. Svaki nalaz pretrage uzorka urina starijeg od 24 sata treba tumačiti s

oprezom, čak i ako je bio ispravno pohranjen, zbog mogućnosti lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata (WEESE i sur., 2011.). Uz uzorak, potrebno je i priložiti uputnicu na kojoj je naveden način uzimanja urina i podatci o dosadašnjem liječenju životinje.

#### **2.4.1. Cistocenteza**

Preporučena metoda za uzimanje uzorka urina je cistocenteza osim ako za to ne postoje kontraindikacije ili poteškoće za izvođenje postupka poput velikih, pretilih pasa. Cistocentezom se uzima uzorak urina punkcijom mokraćnog mjehura s ili bez vođenja sondom ultrazvuka. Prednost vođenja ultrazvukom je ta što se također mogu uočiti promjene na mokraćnom mjehuru poput tvorbi ili urolita (WEESE i sur., 2019.). Punkcija se vrši uz prag stidne kosti (lat. pecten ossis pubis) tako da se kanila usmjeri kaudodorzalno kako bi se izbjegle povrede kada je mjehur kontrahiran (KÖNIG i sur., 2009.). Metoda se vrši pridržavajući se asepsa i antiseptičke zbog čega je uzorak urina najmanje kontaminiran pa se zato cistocenteza smatra najboljom metodom uzimanja uzorka urina. Također, sam proces je manje traumatičan za razliku od procesa kateterizacije (SKELDON i RISTIĆ, 2016.). Tehnikom kvantitativne kulture određuje se količina bakterija u jedinici volumena urina te se procjenjuje njihov klinički značaj. Pri uzorkovanju urina cistocentezom, klinički značajnom količinom bakterija smatra se više ili jednako  $10^3$  jedinica koje tvore kolonije CFU/mL (eng. colony forming unit, CFU) (WEESE i sur., 2011.).

#### **2.4.2. Metoda srednjeg mlaza**

Metoda srednjeg mlaza za uzimanje uzorka urina se smatra jednostavnom i jeftinom za izvođenje koju i vlasnici pacijenata mogu izvesti. Uzorak urina se prikuplja spontanom mokrenjem životinje ili manualnim pražnjenjem mjehura u sterilnu čašicu za urin (SKELDON i RISTIĆ, 2016.). Nedostatak ove metode je pojavnost lažno negativnih ili lažno pozitivnih nalaza (WEESE i sur., 2019.). Iako se uzorak smatra pozitivnim ako sadrži više ili jednako  $10^5$  CFU/mL u pasa i  $10^4$  CFU/mL u mačaka, treba procijeniti dijagnostički značaj nalaza na temelju nalaza drugih pretraga primjerice pretrage sedimenta mokraće, biokemijskih testova, kao i podatka o tome je li urin bio adekvatno pohranjen do naciepljivanja. Potvrda pozitivnog nalaza može se učiniti ponovljenim uzorkovanjem cistocentezom (WEESE i sur., 2011.).

### **2.4.3. Kateterizacija**

Kateterizacija je čest zahvat za koji se veterinari odlučuju, a nekada predstavlja ključnu komponentu u liječenju pacijenata (WEESE i sur., 2019.). Zahvat se sastoji od umetanja katetera kroz uretru do mokraćnog mjehura (SKELDON i RISTIĆ, 2016.). Kateter predstavlja izravnu vezu između vanjske sredine i mokraćnog trakta, a vrijeme boravka katetera je rizični čimbenik za nastanak infekcije. Infekcija nastaje migriranjem bakterija ascendentnim putem i koloniziranjem mokraćnog mjehura. Uzorak urina uzet preko katetera se smatra pozitivnim ako sadrži više ili jednako  $10^4$  CFU/mL (WEESE i sur., 2011.). Upala mokraćnog sustava često je uzorkovana dugotrajnom kateterizacijom, a javlja se u 30% do 52% kateteriziranih pasa i mačaka (BARSANTI i sur., 1985.).

### **2.5. Smjernice za liječenje upale mokraćnog sustava**

Klinički znakovi su posljedica upale zbog čega veterinari često započinju antimikrobnu terapiju odmah po prvom pregledu životinje, prije dobivanja rezultata bakteriološke pretrage urina. Da bi se minimalizirala nepotrebna uporaba antibiotika, liječenje se umjesto antibioticima može započeti nestereoidnim protuupalnim lijekovima koji ublažavaju kliničke znakove. Procjenu o potrebi primjene antimikrobnih tvari mogu olakšati i pomoćne pretrage urina poput pretrage sedimenta i biokemijskih pretraga. Odabir optimalne empirijske terapije otežan je zbog raznolikosti uzročnika i njihovih obrazaca i stupnjeva rezistencije. Kliničari trebaju poznavati lokalne (idealno na razini ambulante ili klinike) obrasce osjetljivosti na antimikrobne tvari prilikom određivanja empirijske terapije. Preporučljivo je prikupljati podatke o osjetljivosti bakterija na antibiotike kao i klinički odgovor pacijenta na danu terapiju kako bi se za buduće pacijente mogla dati optimalna empirijska terapija (WEESE i sur., 2019.). Kao prvi izbor za empirijsko liječenje sporadičnih nekomplikiranih cistitisa preporučuju se amoksisicilin i sulfametoksazol/trimetoprim. U slučaju kompliciranih rekurentnih infekcija, uvijek je preporučljivo napraviti bakteriološku pretragu urina jer je predvidivost osjetljivosti bakterija na antimikrobne tvari u tim slučajevima još manja. Preporuka za trajanje liječenja sporadičnog cistitisa je tri do pet dana, a ako se kroz 48 sati klinični znakovi nisu ublažili tada je potrebno raditi dodatne pretrage da se utvrdi je li zaista cistitis prisutan. Dugoročna terapija za rekurentni cistitis nije preporučljiva, čak ni kada su prisutni komorbiditeti. Ako je rekurentni cistitis nastao reinfekcijom tada terapija treba trajati tri do pet dana s antimikrobnim tvarima koji se preporučaju za sporadični cistitis. Dugotrajnije terapije koje traju 7 do 14 dana se preporučaju kod perzistentnih infekcija i potencijalnih recidivirajućih infekcija. Terapiju za pijelonefritis

treba započeti odmah dok se čekaju rezultati bakteriološke pretrage urina i osjetljivosti na antibiotike, a lijek izbora treba biti učinkovit prema bakterijama koje spadaju u porodicu *Enterobacteriaceae*. Antimikrobna terapija za subkliničku bakteriuriju je rijetko indicirana. Ako nije jasno je li prisutnost kliničkih znakova zbog pojave cistitisa tada se može dati terapija antimikrobnom tvari kao za sporadični cistitis kroz tri do pet dana. Ako nema kliničkog odgovora na terapiju, tada se ona prekida i zaključuje da nema prisutnosti infekcije (WEESE i sur., 2019.). Popis preporučenih antimikrobnih tvari za obrađene bolesti je prikazan u tablici 2.

Tablica 2. Antimikrobne tvari preporučene za liječenje infekcija mokraćnog sustava prema smjernicama WEESE i sur. (2019.)

Bolest	Antimikrobna tvar	Preporuka
Sporadični cistitis	Amoksicilin	Lijek prvog izbora, izlučuje se putem urina. Oprez: <i>Klebsiella</i> spp. je rezistentna. Ne preporuča se za pijelonefritis.
	Amoksicilin/Klavulanska kiselina	Lijek izbora ako su prisutni podatci rezistencije bakterija na amoksicilin, a osjetljivosti na amoksicilin/klavulansku kiselinu.
	Trimetoprim/sulfametoksazol	Odgovarajuća početna ili empirijska terapija.
	Nitrofurantoin	Lijek izbora ako su uključene višestruko otporne bakterije na antimikrobne tvari.
	Enrofloksacin	Izlučuje se putem urina, lijek izbora ako su uključene višestruko otporne bakterije na antimikrobne tvari. Oprez kod mačaka zbog potencijalne retinopatije.
	Marbofloksacin	Izlučuje se putem urina, lijek izbora ako su uključene višestruko otporne bakterije na antimikrobne tvari.
Pijelonefritis	Enrofloksacin	Odgovarajuća početna ili empirijska terapija.
	Marbofloksacin	Odgovarajuća početna ili empirijska terapija.
	Orbifloksacin	Odgovarajuća početna ili empirijska terapija.
	Cefpodoksim	<i>Enterococcus</i> spp. je rezistentan.

## 2.5. Multirezistentne bakterije

Bakterije višestruko otporne na antimikrobne tvari (multirezistentne bakterije) definirane su otpornošću na barem jednu tvar iz tri ili više skupina antimikrobnih tvari kako je opisano u MAGIORAKOS i sur. (2012.). Brzo i kontinuirano širenje takvih bakterija predstavlja ozbiljnu prijetnju javnom zdravlju, a broj infekcija takvim bakterijama sve je više, kao i morbiditeta i mortaliteta. Globalno širenje bakterija otpornih na antimikrobne tvari kompromitira učinkovitost liječenja (WATKINS i BONOMO, 2016.). Najčešći uzročnici infekcija mokraćnog sustava su bakterije reda *Enterobacterales*, u kojih se sve češće uočava tvorba beta laktamaza proširenog spektra (eng. extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBL). Prema BRADFORD, P. A., (2001.) ESBL-ovi su enzimi kodirani na plazmidima koji se lako mogu prenositi između izolata, a hidroliziraju većinu penicilina i cefalosporina (uključujući cefalosporine treće i četvrte generacije). Zbog raznih varijacija karakteristika enzima, pokušalo ih se katagorizirati prema njihovim biokemijskim djelovanjima te su predmet brojnih istraživanja (BUSH i sur., 1995.). Iako je posljednjih 20 godina razvijeno mnogo novih beta laktamskih antibiotika, sa svakom novom klasom koja se koristila za liječenje, razvile su se nove beta laktamaze koje su uzorkovale rezistenciju (BRADFORD, P. A., 2001.). U bakterija roda *Staphylococcus* važno je detektirati izolate otporne na meticilin (eng. methicillin resistant *Staphylococcus*, MRS) jer su oni otporni na sve beta laktamske antimikrobne tvari, a vrlo često su i multirezistentni. Najvažnija vrsta u humanoj medicini je meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (eng. methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), a u veterinarskoj medicini meticilin rezistentni *Staphylococcus pseudointermedius* (eng. methicillin resistant *Staphylococcus pseudointermedius*, MRSP). BANNOEHR i GUARDABASSI (2012.) navode kako *S. pseudointermedius* spada pod oportunističke patogene bakterije često izolirane iz zdravih pasa. Uz urinarni trakt, *S. pseudointermedius* uzrokuje infekcije kože i uha (RUSHER i sur., 2008.), a HARTANTYO i sur. (2018.) prijavljuju da 63% izdvojenih izolata iz bolesnih životinja pripadaju MRSP.

## 3. MATERIJALI I METODE

U istraživanju su analizirani arhivski podatci bakteriološkog laboratorija Zavoda za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, prikupljeni u razdoblju od svibnja 2018. do svibnja 2022. godine. Podatci su prikupljeni iz nalaza bakterioloških pretraga kliničkih uzoraka urina pasa i mačaka zaprimljenih s klinika Veterinarskog fakulteta u svrhu rutinske bakteriološke dijagnostike.



### **3.1. Pretraživanje urina i identifikacija bakterija**

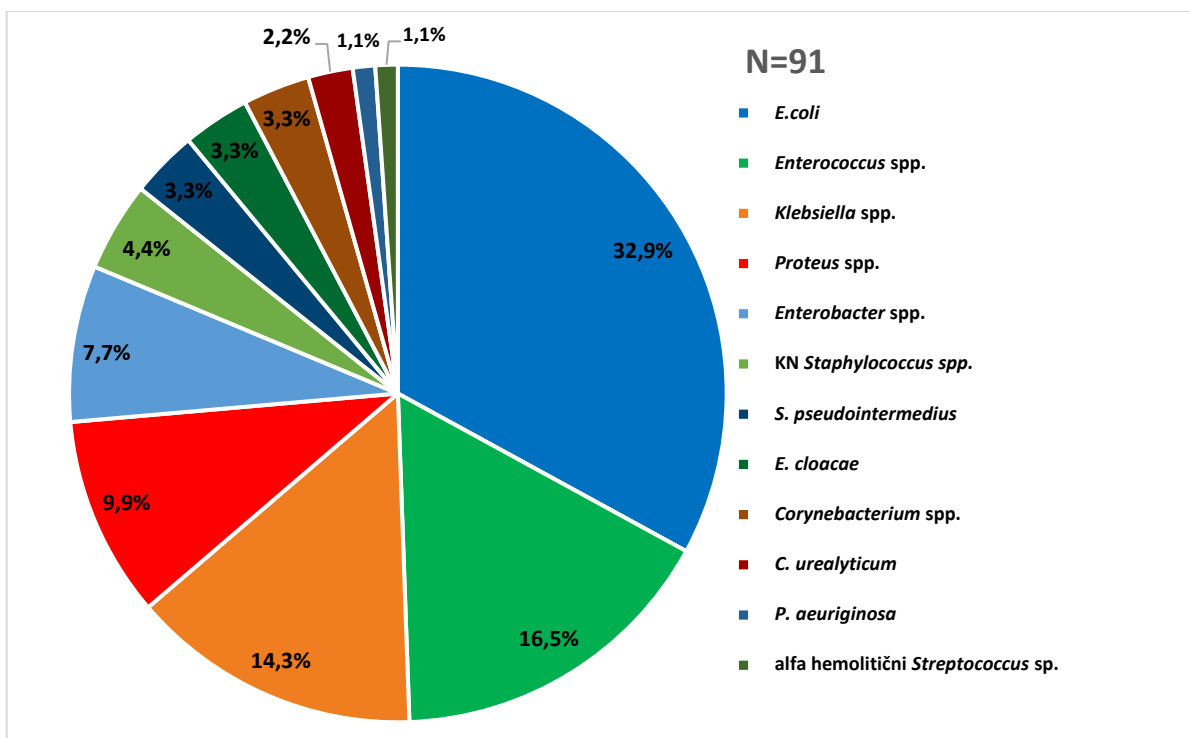
Uzorci urina pretraženi su standardnim laboratorijskim postupcima, naciepljivanjem na hranjive podloge s dodatkom ovčje krvi. Ploče su inkubirane u aerobnim uvjetima pri 37 °C tijekom 24 - 96 sati, ovisno o anamnestičkim podacima vezanim za antimikrobnu terapiju. Ako je tijekom pretrage uočen porast bakterija, učinjena je polukvantifikacija s ciljem procjene kliničkog značaja izdvojenih bakterija (WEESE i sur., 2019.). U ovo istraživanje uključeni su samo izolati izdvojeni u klinički značajnoj količini. Sve bakterije identificirane su na temelju kulturelnih, morfoloških i biokemijskih svojstava (QUINN i sur., 2011.), a neke dodatno pomoću komercijalnih biokemijskih sustava (API, bioMerieux) ili masene spektrometrije laserske desorpcije/ionizacije potpomognute matricom (eng. Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)).

### **3.2. Određivanje osjetljivosti na antimikrobne tvari**

Osjetljivost bakterija na antimikrobne tvari određena je disk-difuzijskim postupkom po Kirby-Baueru, izvedenim prema smjernicama Instituta za standarde klinika i laboratorija (CLSI, 2015.) i Europskog odbora za testiranje osjetljivosti (EUCAST, 2020.). Ukratko, na površinu hranjive podloge (Mueller-Hintonov agar (MHA) s ili bez dodatka ovčje krvi) naciepljena je suspenzija čiste bakterijske kulture u zadanoj gustoći, nakon čega su na podlogu stavljeni papirnati diskovi natopljeni određenom koncentracijom pojedine antimikrobne tvari. Osjetljivost izolata izdvojenih iz urina određena je za sedam skupina antimikrobnih tvari; peniciline (amoksisilin i amoksisilin s klavulanskom kiselinom), cefalosporine (cefaleksin, cefpodoksim), fluorokinolone (enrofloksacin, marbofloksacin, pradofloksacin, orbifloksacin, ciprofloksacin), sulfonamide (sulfametoksazol/trimetoprim), tetracikline (doksiciklin i tetraciklin), aminoglikozide (gentamicin i amikacin) i nitrofurantoin. Naciepljene podloge su nakon stavljanja diskova inkubirane pri 37 °C tijekom 24 sata, a potom su izmjereni promjeri zona inhibicije rasta bakterija. Rezultat je interpretiran također prema smjernicama CLSI, 2015. i EUCAST, (2020.). U ovo istraživanje uključene su samo multirezistentne (MDR) bakterije izdvojene iz urina pasa i mačaka te je analizirana njihova osjetljivost na antimikrobne tvari. Bakterije su definirane kao multirezistentne prema kriterijima opisanim u MAGIORAKOS i sur. (2012.).

#### 4. REZULTATI

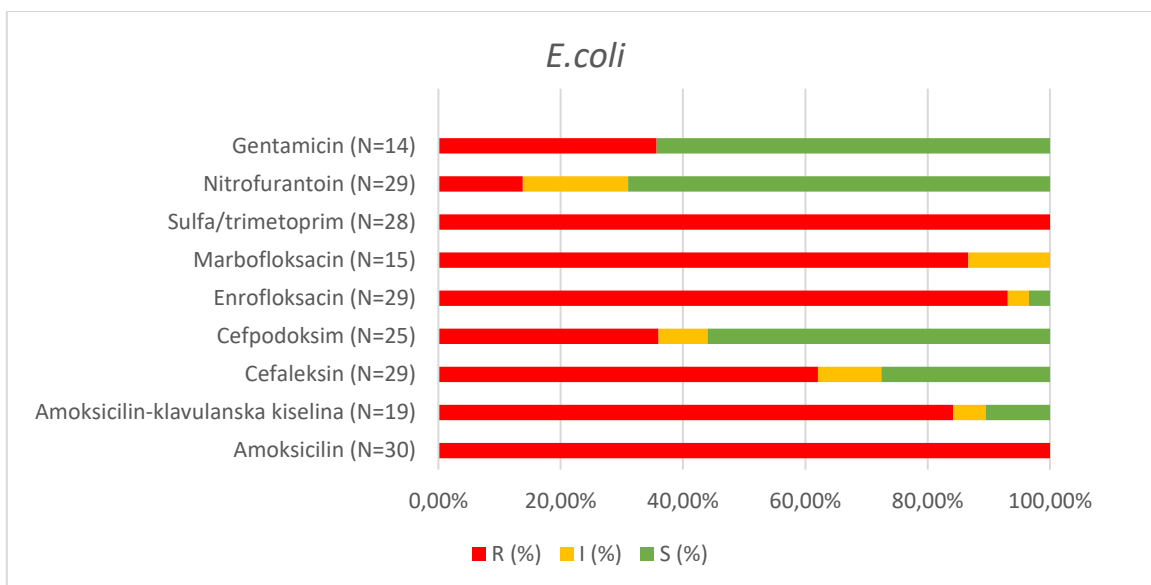
U četverogodišnjem razdoblju iz urina pasa i mačaka izdvojen je 91 izolat multirezistentnih bakterija. Od ukupnog broja pretraženih uzoraka urina pasa i mačaka (N=1267), multirezistentne bakterije izdvojene su iz 7,2% uzoraka. U ukupnom broju bakterija izdvojenih iz urina (N=442) multirezistentni izolati predstavljali su 20,6%. Od 91 multirezistentnog izolata, 70 (76,9%) izolata izdvojeno je iz pasa, a 21 (23,1%) iz mačaka. Od ukupnog broja izolata izdvojenih iz urina pasa u istraživanom razdoblju (N=361), 19,3% izolata bilo je multirezistentno, a od ukupnog broja izolata izdvojenih iz urina mačaka u istraživanom razdoblju (N=81), 25,9% izolata bilo je multirezistentno. Izdvojene vrste i rodovi multirezistentnih bakterija i njihov udio u ukupnom broju multirezistentnih bakterija bio je kako slijedi: *E.coli* 30/91 (32,9%), *Enterococcus* spp. 15/91 (16,5%), *Klebsiella* spp. 13/91 (14,3%), *Proteus* spp. 9/91 (9,9%), *Enterobacter* spp. 7/91 (7,7%), koagulaza negativni (KN) *Staphylococcus* spp. 4/91 (4,4%), *S. pseudointermedius* 3/91 (3,3%), *Enterobacter cloacae* 3/91 (3,3%), *Corynebacterium* spp. 3/91 (3,3%), *Corynebacterium urealyticum* 2/91 (2,2%), *Pseudomonas aeruginosa* 1/91 (1,1%), alfa hemolitički *Streptococcus* sp. 1/91 (1,1%). Raspodjela vrsta multirezistentnih izolata bakterija prikazana je u grafikonu 1. Udio multirezistentnih izolata u ukupnom broj bakterija iste vrste izdvojenih iz urina pasa i mačaka u istraživanom razdoblju bio je kako slijedi: *E.coli* 30/192 (15,6%), *Enterococcus* spp. 15/27 (55,5%), *Klebsiella* spp. 13/23 (56,5%), *Proteus* spp. 9/55 (16,4%), *Enterobacter* spp. 7/15 (46,7%), KN *Staphylococcus* spp. 4/22 (18,2%), *S. pseudointermedius* 3/27 (11,1%), *E. cloacae* 3/3 (100%), *Corynebacterium* spp. 3/6 (50%), *C. urealyticum* 2/2 (100%), *P. aeruginosa* 1/8 (12,5%), alfa hemolitički *Streptococcus* sp. 1/2 (50%).



Grafikon 1. – Multirezistentne bakterije po vrstama

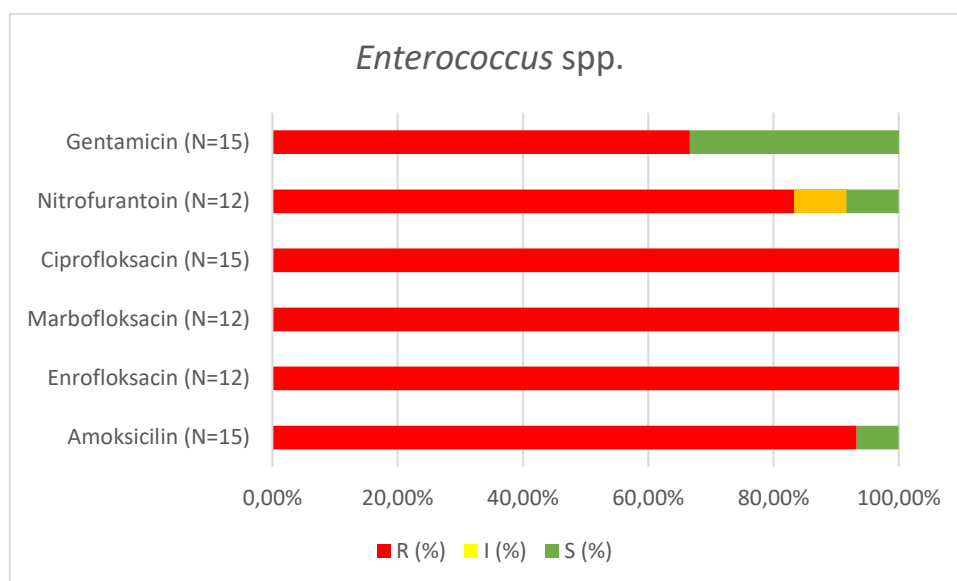
### Osjetljivosti multirezistentnih bakterija na antimikrobne tvari

Rezultati ispitivanja osjetljivosti multirezistentnih izolata na antimikrobne tvari prikazani su samo za bakterije izdvojene u broju većem od deset izolata, a to su *E. coli*, *Enterococcus* spp. i *Klebsiella* spp. Multirezistentni izolati *E. coli* u najvećem su postotku bili osjetljivi na enrofloksacin (27/29; 93,1%), marbofloksacin (13/15; 86,7%), amoksicilin s klavulanskom kiselinom (16/19; 84,2%), nitrofurantoin (20/29; 68,9%), zatim na gentamicin (9/14; 64,3%), cefpodoksim (14/25; 56%) i cefaleksin (8/29; 27,6%). Svi multirezistentni izolati *E. coli* bili su rezistentni na amoksicilin (30/30; 100%) i sulfametoksazol/trimetoprim (28/28; 100%). Rezultati su prikazani u grafikonu 2.



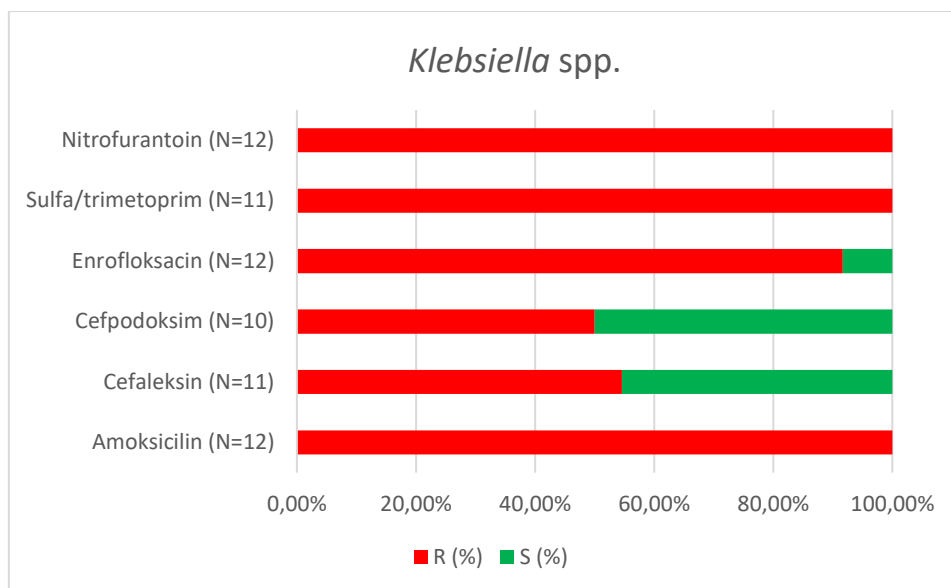
Grafikon 2. – Antimikrobna osjetljivost multirezistentnih izolata *E. coli*

Najveća osjetljivost multirezistentnih izolata *Enterococcus* spp. bila je na gentamicin (5/15; 33,3%), zatim na nitrofurantoin (1/12; 8,3%) i amoksicilin (1/15; 6,6%). Svi testirani izolati bili su rezistentni na ciprofloksacin 15/15 (100%), marbofloksacin 12/12 (100%) i enrofloksacin 12/12 (100%). Rezultati su prikazani u grafikonu 3.



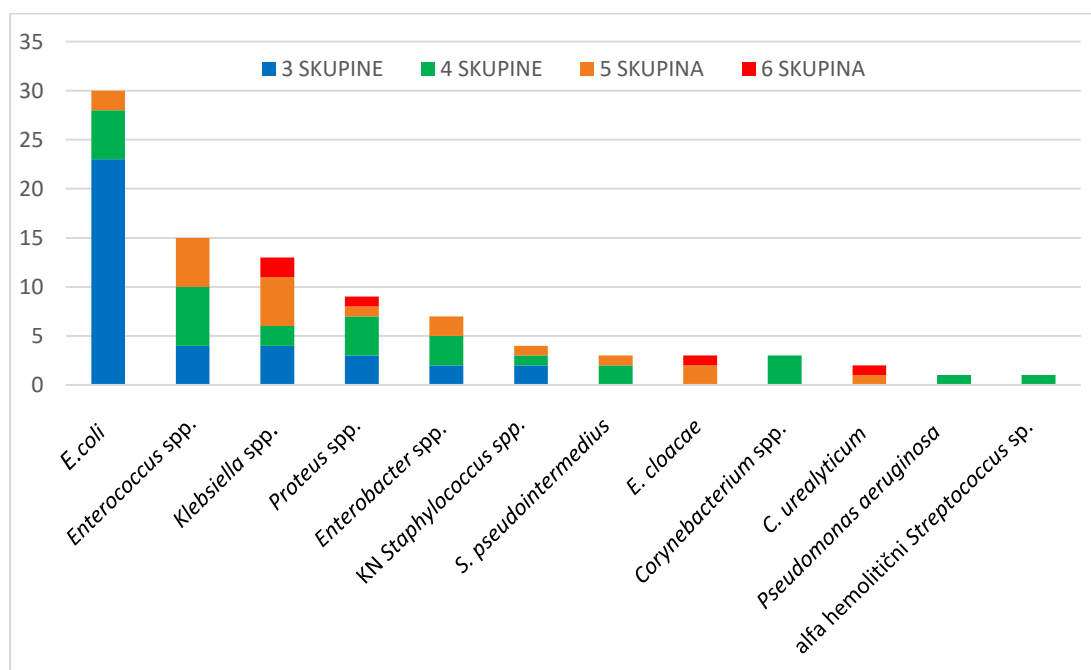
Grafikon 3. – Antimikrobna osjetljivost multirezistentnih izolata *Enterococcus* spp.

Najveća osjetljivost multirezistentnih izolata *Klebsiella* spp. bila je na cefaleksin (5/11; 45,4%), zatim na cefpodoksim (5/10; 50%), a najmanja na enrofloksacin (1/12; 8,3%). Svi testirani izolati bili su rezistentni na nitrofurantoin (12/12; 100%), amoksicilin (12/12; 100%) i sulfametoksazol/trimetoprim (11/11; 100%). Rezultati su prikazani u grafu 4.



Grafikon 4. – Antimikrobna osjetljivost multirezistentnih izolata *Klebsiella* spp.

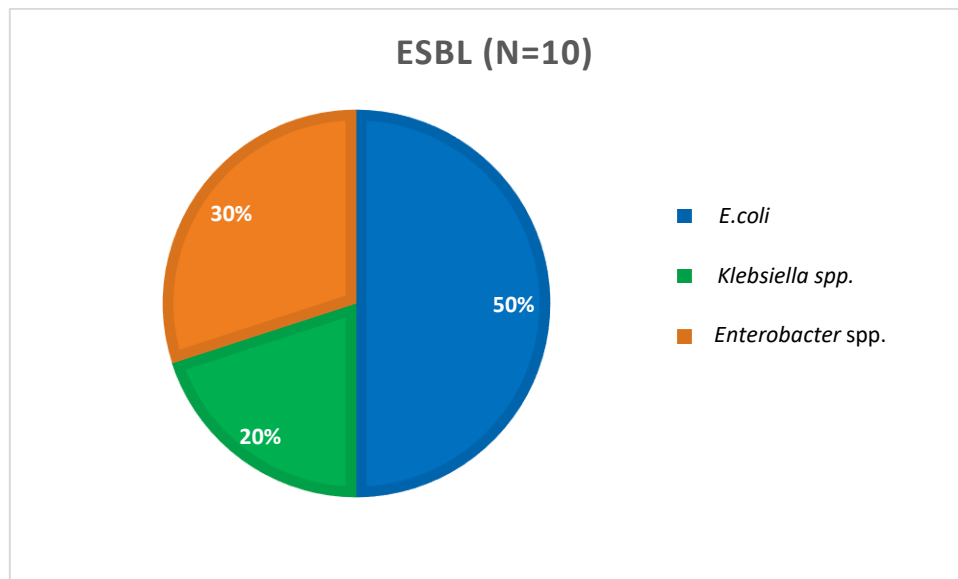
Od ukupno 91 multirezistentnog izolata, 38 (41,76%) izolata bilo je otporno na tri skupine, 28 (30,8%) na četiri skupine, 20 (21,9%) na pet skupina i 5 (5,5%) na šest skupina antimikrobnih tvari. Rezultati prikazani po vrstama bakterija prikazani su u grafikonu 5.



Grafikon 5. – Prikaz multirezistentnih izolata po vrstama s obzirom na broj skupina na koje su rezistentni

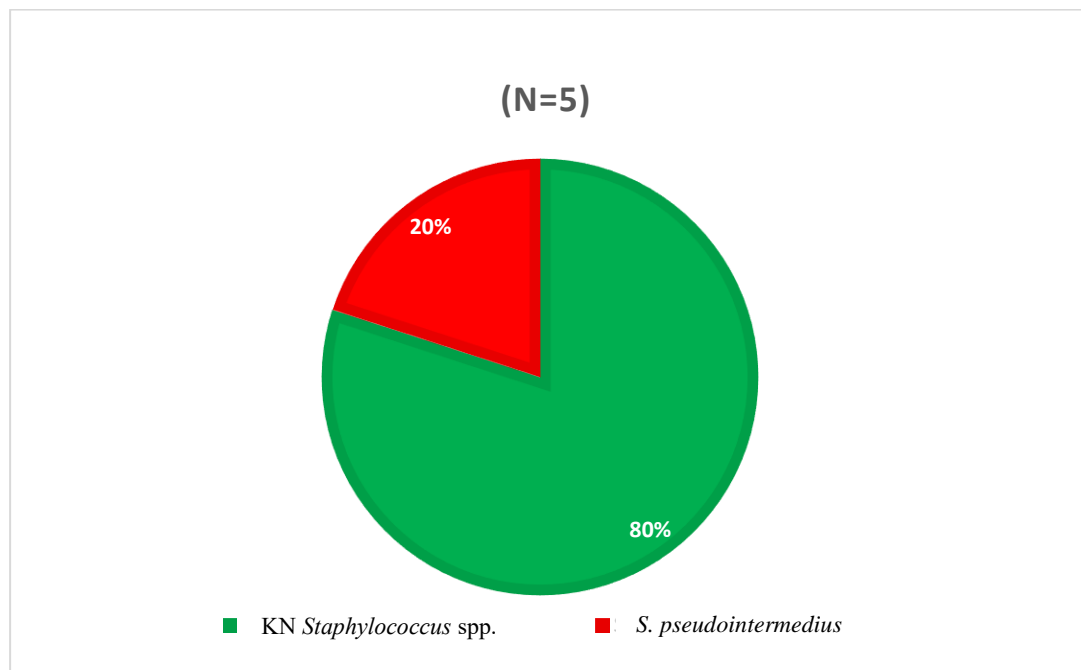
U 10/62 (16,1%) multirezistentnih izolata reda *Enterobacterales* utvrđena je tvorba beta laktamaza proširenog spektra (ESBL) i to u 5/62 (8,1%) *E. coli*, 3/62 (4,8%) *Enterobacter* spp.

i 2/62 (3,2%) *Klebsiella* spp. Od ukupnog broja izdvojenih *E.coli*, udio ESBL pozitivnih izolata iznosio je 2,6% (5/192). Rezultati su prikazani u grafikonu 6.



Grafikon 6. – Raspodjela vrsta bakterija unutar izolata reda *Enterobacterales* koji tvore beta laktamaze proširenog spektra (ESBL)

Od ukupno sedam MDR izolata *Staphylococcus* spp., pet izolata je pokazivalo otpornost na meticilin: četiri (80%) izolata su bili KN *Staphylococcus* spp. i jedan (20%) izolat *S. pseudointermedius* (grafikon 7.). Dva MDR izolata stafilokoka nisu pokazivali rezistenciju na meticilin.



Grafikon 7. – Raspodjela vrsta meticilin rezistentnih, multirezistentnih stafilokoka

## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju od ukupnog broja pretraženih uzoraka (N=1267), multirezistentne bakterije izdvojene su iz 7,2% uzoraka, dok veći postotak od 20% (N=476) prijavljuju HEWITT i sur. (2020.). Petina ukupnog broja izolata izdvojenih iz urina pasa i mačaka bila je multirezistentna (20,6%), slično istraživanju AURICH i sur. (2022.) s 21,9% (144/659) dok YAMANAKA i sur. (2019.) prijavljuju viši postotak od 65,9% (29/44). Pojedine vrste bakterija u preko polovice izolata pokazuju multirezistentnost, poput *Enterococcus* spp. (55,5%) i *Klebsiella* spp. (56,5%) dok AURICH i sur. (2022.) prijavljuju manji postotak kako slijedi: *Enterococcus* spp. 44,8% i *Klebsiella* spp. 21,1%. Najviše multirezistentnih izolata pripadalo je vrsti *E. coli* (32,7%) što je znatno više nego u istraživanju AURICH i sur. (2022.) s 13%, ali manje nego u istraživanju CHANG i sur. (2015.) s 52,6% izolata. Udio izolata *Proteus* spp. je u ovom istraživanju iznosio 9,9% dok AURICH i sur. (2022.) iznose dvostruko veći postotak od 19% (12/63). Prema istraživanju AURICH i sur. (2022.) od ukupnog broja izolata koagulaza- pozitivnog (KP) *Staphylococcus* spp. veliki broj izolata, točnije 39,4% (42/104) pripadalo je izolatima multirezistentnog KP *Staphylococcus* spp. U ovom istraživanju multirezistentnost KP stafilokoka dokazana je u tri izolata *S. pseudintermedius*, odnosno 11,1% ukupnog broja izolata ove vrste. U ovom istraživanju izdvojena su samo dva multirezistentna izolata *C. urealyticum*, no ova vrsta je vrlo često i u istraživanjima drugih autora bila rezistentna prema više antimikrobnih tvari, primjernice DRAGOMIRESCU i sur. (2020.) u svom istraživanju prijavljuju kako je 17/20 (0,9%) izolata bilo multirezistentno. Rezistencija multirezistentne *E. coli* na amoksisicilin/klavulansku kiselinu u ovom istraživanju iznosila je 84,2% dok je prema CHANG i sur. (2015.) iznosila 2,6%, zatim rezistencija na sulfametoksazol/trimetoprim u ovom istraživanju iznosila 100% što je mnogo više od rezistencije od 34,2% koju iznose CHANG i sur. (2015.). Nadalje, u ovom istraživanju rezistencija na enrofloksacin iznosila 93,1%, a CHANG i sur. (2015.) prijavljuju znatno manju od 5,3%. Prema OGUTTU i sur. (2021.) rezistencija multirezistentnog *Enterococcus* spp. na amoksisicilin iznosila je 41,2%, dok je u ovom istraživanju rezistencija iznosila znatno više i to 93,3%. OGUTTU i sur. (2021.) također iznose da je rezistencija na enrofloksacin iznosila 58% (58/100) dok su u ovom istraživanju svi izolati bili rezistentni. Također iznose kako je rezistencija na gentamicin bila 71,3% što je dva puta više nego rezistencija koju smo mi dokazali, a to je 33,3%. Rezistencija *Klebsiella* spp. na amoksisicilin u našem istraživanju iznosila je 100%, a HARADA i sur. (2016.) također prijavljuju 100%, što je i očekivano jer je *Klebsiella* spp. urođeno rezistentna na amoksisicilin. Također se rezistencija na enrofloksacin

nije previše razlikovala u postocima; u našem istraživanju iznosila je 91,7%, dok je u istraživanju HARADA i sur. (2016.) 93,5%. Rezistencija na sulfametoksazol/trimetoprim je u našem istraživanju iznosila 100%, a HARADA i sur. (2016.) prijavljuju nešto manji postotak od 87,1%. Prema ZOGG i sur. (2018.) od 46 multirezistentnih *E.coli*, 88,6% je proizvelo beta laktamazu proširenog spektra što je znatno više od postotka u ovom istraživanju koji je iznosio 16,7% (5/30). Kao što je već ranije zabilježeno (MARQUES i sur., 2018.), udio multirezistentnih meticilin-rezistentnih stafilocoka iznosio je 9,2%, a u ovom istraživanju je to 13,1%. U našem istraživanju najveći broj meticilin rezistentnih stafilocoka činile su koagulaza negativne vrste, dok MARQUES i sur. (2018.) prijavljuju da je to činio MRSP.



## 6. ZAKLJUČCI

1. U ovom istraživanju izdvojen je 91 multirezistentan izolat bakterija, što je 20,6% od ukupnog broja izolata izdvojenih iz urina pasa i mačaka.
2. Većina multirezistentnih izolata bakterija izdvojena je iz pasa (76,9%).
3. Od ukupnog broja izolata izdvojenih iz urina, u pasa je 19,3% izolata bilo multirezistentno, dok je u mačaka 25,9% izolata bilo multirezistentno.
4. Najčešće multirezistentne bakterije izdvojene iz urina pasa i mačaka bile su *E. coli* (32,9%), *Enterococcus* spp. (16,5%), *Klebsiella* spp. (14,3%) i *Proteus* spp. (9,9%),
5. Najveći udio multirezistentnih izolata u ukupnom broju izolata iste vrste, bio je u rodova *Enterococcus*, *Enterobacter* i *Klebsiella* (oko 50%), dok ih je u *E. coli* i *Proteus* spp. bilo oko 15%.
6. Od ukupno 91 multirezistentnog izolata, više od polovice izolata bilo je rezistentno na barem jednu tvar iz četiri ili više skupina antimikrobnih tvari.
7. Iz svega navedenog razvidna je potreba za kontinuiranim praćenjem obrazaca rezistencije te nepredvidiva učinkovitost empirijske terapije. Stoga se pri svakoj sumnji na bakterijsku infekciju mokraćnog sustava, a prije primjene antimikrobnih tvari preporučuje bakteriološko pretraživanje uzorka urina i prema potrebi liječenje na temelju antibiograma.

## 7. LITERATURA:

1. AURICH, S., E. PRENGER-BERNINGHOFF, C. EWERS (2022): Prevalence and antimicrobial resistance of bacterial uropathogens isolated from dogs and cats. *Antibiotics* (Basel) 11.
2. BANNOEHR, J., L. GUARDABASSI (2012): *Staphylococcus pseudintermedius* in the dog: Taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. *Vet. Dermatol.* 23., 253.-266.
3. BARSANTI, J. A., J. BLUE, J. EDMUNDS (1985): Urinary tract infection due to indwelling bladder catheters in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med.* 187., 384.-388.
4. BRADFORD P. A. (2001): Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 14., 933.-951.
5. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE- CLSI (2015): Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals. 3rd ed. CLSI supplement VET01S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
6. DORSCH, R., S. TEICHMANN-KNORRN, H. SJETNE LUND (2019): Urinary tract infection and subclinical bacteriuria in cats: A clinical update. *J. Feline Med. Surg.* 21., 1023.-1038.
7. DRAGOMIRESCU, C. C., B. E LIXANDRU, I. L. COLDEA, O. N. CORNELI, M. PANA, A. M. PALADE, V. C. CRISTEA, I. SUCIU, G. SUCIU, L. S. C. MANOLESCU, L. G. POPA, M. I. POPA (2020): Antimicrobial Susceptibility Testing for *Corynebacterium* Species Isolated from Clinical Samples in Romania. *Antibiotics* (Basel) 9.
8. EGGERTSDÓTTIR, A.V., H. S. LUND, R. KRONTVEIT, H. SØRUM (2007): Bacteriuria in cats with feline lower urinary tract disease: A clinical study of 134 cases in Norway. *J. Feline Med. Surg.* 9., 458.-465.
9. THE EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING- EUCAST (2017): EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0. <http://www.eucast.org>

10. FONSECA, J. D., D. E. MAVRIDES, P. A. GRAHAM, T. D. MCHUGH (2021): Results of urinary bacterial cultures and antibiotic susceptibility testing of dogs and cats in the UK, *J. Small Anim. Pract.* 62., 1035.-1134.
11. FOSTER, J. D., H. KRISHNAN, S. COLE (2018): Characterization of subclinical bacteriuria, bacterial cystitis, and pyelonephritis in dogs with chronic kidney disease, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 252., 1257.-1262.
12. HARADA, K., T. SHIMIZU, Y. MUKAI, K. KUWAJIMA, T. SATO, M. USUI, Y. TAMURA, Y. KIMURA, T. MIYAMOTO, Y. TSUYUKI, A. OHKI, Y. KATAOKA (2016): Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance in *Klebsiella* spp. isolates from companion animals in Japan: clonal dissemination of multidrug-resistant extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol.* 7.
13. HARTANTYO, S. H. P., M. L. CHAU, L. FILLON, A. Z. B. M. ARIFF, J. S. L. KANG, K. T. AUNG, R. A. GUTIÉRREZ (2018): Sick pets as potential reservoirs of antibiotic-resistant bacteria in Singapore. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 7.
14. HEWITT, J. S., R. A. ALLBAUGH, D. E. KENNE, L. SEBBAG (2020): Prevalence and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from dogs with ulcerative keratitis in Midwestern United States. *Front Vet Sci.* 7.
15. KÖNIG, H. E., J. MAIERL, H. G. LEIBICH (2005): Mokraćni sustav (lat. organa urinaria). U: Anatomija domaćih sisavaca (Zobundžija, M., K. Babić, V. Gjurčević Kantura, Ur. hrv. izdanja), 1. izdanje, Naklada Slap, Jastrebarsko, 401.-416.
16. MAGIORAKOS, A. P., A. SRINIVASAN, R. B. CAREY, Y. CARMELI, M. E. FALAGAS, C. G. GISKE, S. HARBARTH, J. F. HINDLER, G. KAHLMETER, B. OLSSON-LILJEQUIST, D. L. PATERSON, L. B. RICE, J. STELLING, M. J. STRUELENS, A. VATOPOULOS, J. T. WEBER, D. L. MONNET (2012): Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 18., 268.-281.
17. MARQUES, C., BELAS, A., FRANCO, A., ABOIM, C, GAMA, L. T., C. POMBA (2018): Increase in antimicrobial resistance and emergence of major international high-risk clonal lineages in dogs and cats with urinary tract infection: 16 year retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 73., 377.-384.
18. MARQUES, C., L. T. GAMA, A. BELAS, K. BERGSTRÖM, S. BEURLET, A. BRIEND-MARCHAL, E. M. BROENS, M. COSTA, D. CRIEL, P. DAMBORG, M.

- A. VAN DIJK, A. M. VAN DONGEN, R. DORSCH, C. M. ESPADA, B. GERBER, M. KRITSEPI-KONSTANTINOOU, I. LONCARIC, D. MION, D. MISIC, R. MOVILLA, G. OVERESCH, V. PERRETEN, X. ROURA, J. STEENBERGEN, D. TIMOFTE, G. WOLF, R. G. ZANONI, S. SCHMITT, L. GUARDABASSI, C. POMBA (2016): European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections. *BMC Vet Res.* 12.
19. MCGHIE, J. A., J. STAYT, G. L. HOSGOOD (2014): Prevalence of bacteriuria in dogs without clinical signs of urinary tract infection presenting for elective surgical procedures, *Aust. Vet. J.* 92., 225.-225.
20. OLIN, S. J., J. W. BARTGES (2015): Urinary tract infections: treatment/comparative therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 45., 721.-746.
21. SKELDON, N., J. RISTIĆ (2016): Urinalysis. u: *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (Viliers, E., J. Ristić, Ur.), 3. izdanje, Quedgeley, BSAVA, 183.-218.
22. QUINN, P. J., B. K. MARKEY, F. C. LEONARD, P. HARTIGAN, S. FANNING, E. S. FITZPATRICK (2011): *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*, 2nd Edition, 143.-162.
23. WATKINS, R. R., R. A. BONOMO (2016): Global and local impact of antibiotic resistance, *Infect. Dis. Clin. North Am.* 30., 313.-322.
24. WEESE, J. S., J. BLONDEAUB, D. BOOTHED, L. G. GUARDABASSIE, N. GUMLEYG, M. PAPICHH, L. R. JESSENI, M. LAPPINJ, S. RANKINK, J. L. WESTROPPL, J. SYKES (2011): Antimicrobial Use Guidelines for Treatment of Urinary Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society, *Vet. Med. Int.* 2011.
25. WEESE, J. S., J. BLONDEAUB, D. BOOTHED, L. G. GUARDABASSIE, N. GUMLEYG, M. PAPICHH, L. R. JESSENI, M. LAPPINJ, S. RANKINK, J. L. WESTROPPL, J. SYKES (2019): International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats, *Vet. J.* 247., 8.-25.
26. YAMANAKA, A. R., A. T. HAYAKAWA, Í. S. M. ROCHA, V. DUTRA, V. R. F. SOUZA, J. N. CRUZ, L. M. CAMARGO, L. NAKAZATO (2019): The occurrence of multidrug resistant bacteria in the urine of healthy dogs and dogs with cystitis. *Animals* 9.

27. YUDHANTO, S., C. C. HUNG, C. W. MADDOX, C. VARGA (2022): Antimicrobial resistance in bacteria isolated from canine urine samples submitted to a veterinary diagnostic laboratory, Illinois, United States. *Front Vet Sci.* 9.
28. ZOGG, A. L., K. ZURFLUH, S. SCHMITT, M. NÜESCH-INDERBINEN, R. STEPHAN (2018): Antimicrobial resistance, multilocus sequence types and virulence profiles of ESBL producing and non-ESBL producing uropathogenic *Escherichia coli* isolated from cats and dogs in Switzerland. *Vet Microbiol.* 216., 79.-84.

## 8. SAŽETAK

### Učestalost bakterija višestruko otpornih na antimikrobne tvari u infekcijama mokraćnog sustava pasa i mačaka

Ema Dojčinović

Bakterije višestruko otporne na antimikrobne tvari (multirezistentne) jedan su od najveći javnozdravstvenih problema današnjice. Njihovo praćenje u svim segmentima veterinarske medicine doprinosi poznavanju njihove učestalosti i obrazaca rezistencije. Cilj ovog rada bio je odrediti učestalost izdvajanja multirezistentnih bakterija iz uzoraka urina pasa i mačaka s infekcijom mokraćnog sustava, odrediti zastupljenost multirezistentnih izolata u ukupnom broju izolata iste vrste te analizirati antimikrobnu osjetljivost multirezistentnih bakterija. U ovom istraživanju obrađeni su arhivski podaci bakteriološkog laboratorija Zavoda za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom Veterinarskog fakulteta, prikupljeni u razdoblju 2018.-2022. Tijekom četiri godine, iz urina pasa i mačaka izdvojen je 91 izolat multirezistentnih bakterija, što je iznosilo 7,2% u odnosu na ukupni broj pretraženih urina (N=1267) i 20,6% ukupnog broja bakterija izdvojenih iz urina pasa i mačaka (N=442). Većina multirezistentnih izolata bakterija (76,9%) izdvojena je iz pasa, no i iz pasa i iz mačaka od ukupnog broja bakteriološki pozitivnih urina, otprilike petina izolata bila je multirezistentna. Najčešće multirezistentne bakterije bile su *E. coli* (32,9%), *Enterococcus* spp. (16,5%), *Klebsiella* spp. (14,3%) i *Proteus* spp. (9,9%), dok je najveći udio multirezistentnih izolata u odnosu na ukupni broj izolata iste vrste bio u rodova *Enterococcus* (55,5%) i *Klebsiella* (56,5%). Od ukupno 91 multirezistentnog izolata, 38 (41,76%) izolata bilo je otporno na tri skupine, 28 (30,8%) na četiri skupine, 20 (21,9%) na pet skupina i 5 (5,5%) na šest skupina antimikrobnih tvari. Podatci prikazani u ovom istraživanju pokazuju nezanemarivu učestalost multirezistentnih bakterija u infekcijama mokraćnog sustava pasa i mačaka, od kojih je više od polovice izolata bilo otporno na barem jednu tvar iz četiri ili više skupina antimikrobnih tvari. Navedeno govori u prilog nepredvidivoj učinkovitosti empirijske terapije, kao i gorućoj potrebi za racionalnijom uporabom antimikrobnih tvari u liječenju nekompliciranih sporadičnih infekcija mokraćnog sustava.

Ključne riječi: višestruko otporne bakterije, infekcije mokraćnog sustava, antimikrobna osjetljivost, pas, mačka

## 9. SUMMARY

### Prevalence of multidrug-resistant in urinary tract infections of dogs and cats

Ema Dojčinović

Multidrug-resistant bacteria are one of the most significant public health issues today. Monitoring them in all aspects of veterinary medicine contributes to understanding their prevalence and resistance patterns. The aim of this study was to determine the frequency of isolating bacteria resistant to antimicrobial agents from urine samples of dogs and cats with urinary tract infections, assess the prevalence of multidrug-resistant isolates among the total number of isolates of the same species, and analyze the antimicrobial sensitivity of multidrug-resistant bacteria. This research involved the analysis of archival data of the bacteriology laboratory of Department for microbiology and infectious diseases with clinic, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, collected between 2018 and 2022. Over the four years, 91 isolates of multidrug-resistant bacteria were obtained from urine samples of dogs and cats, constituting 7.2% of the total number of examined urines (N=1267) and 20.6% of the total number of bacteria isolated from the urine of dogs and cats (N=442). The majority of multidrug-resistant bacteria isolates (76.9%) were obtained from dogs, but approximately one-fifth of the isolates were multidrug-resistant, both from dogs and cats, among the total number of bacteriologically positive urines. The most common multidrug-resistant bacteria were *E. coli* (32.9%), *Enterococcus* spp. (16.5%), *Klebsiella* spp. (14.3%), and *Proteus* spp. (9.9%). The highest proportion of multidrug-resistant isolates relative to the total number of isolates of the same species was in the genera *Enterococcus* (55.5%) and *Klebsiella* (56.5%). Out of the total 91 multidrug-resistant isolates, 38 (41.76%) were resistant to at least one agent from three groups, 28 (30.8%) to four groups, 20 (21.9%) to five groups, and 5 (5.5%) to six groups of antimicrobial agents. The data presented in this study show a significant prevalence of multidrug-resistant bacteria in urinary tract infections in dogs and cats, with more than half of the isolates being resistant to four or more groups of antimicrobial agents. This underscores the unpredictable effectiveness of empirical therapy and emphasizes the need for a more rational use of antimicrobial agents in the treatment of uncomplicated sporadic urinary tract infections.

Keywords: multidrug-resistant bacteria, urinary tract infection, antimicrobial susceptibility, dog, cat

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 9. srpnja 1998. godine u Zagrebu. Nakon uspješnog završetka Srednje strukovne škole Zdravstveno učilište, smjer dentalni tehničar, 2017. godine upisujem Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija, aktivno sam sudjelovala u raznim događanjima koja su obogatila moje iskustvo i doprinijela razvoju mojih vještina. Sudjelovala sam u predavljanju fakulteta na Danima otvorenih vrata 2018. godine te sam također bila aktivna sudionica Noći muzeja 2020. godine. Zatim sam sudjelovala u organizaciji 8. Međunarodnog kongresa „Veterinarska znanost i struka 2019.“. 2020. godine odabrana sam za predstavnicu IV. godine studija tijekom koje sam predstavljala 150 studenata, surađivala s katedrama, posredovala između studenata i fakultetskog osoblja. Iste godine postala sam članica uredničkog odbora studentskog časopisa Veterinar u kojem sam aktivni član do kraja 2022. godine. 2021. godine sam sudjelovala na 2. Međunarodnom znanstveno-stručnom skupu o gmazovima i egzotičnim životinjama „REPTILIA“ kao koautorica plakata „Computed tomography in lizards“. Te godine sam se također pridružila studentskoj udruzi Vet Society. Volontirala sam na Klinici za zarazne bolesti te sam sudjelovala kao koautorica plakata „Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from urine of dogs with urinary tract infection“ na 10. međunarodnom kongresu „Veterinarska znanost i struka 2023.“. Obaveznu stručnu praksu sam odradila u Veterinarskoj ambulanti Fabela 2023. godine nakon koje odrađujem ERASMUS+ stručnu praksu u trajanju od dva mjeseca u Sloveniji, Brežicama, u Veterinarskoj ambulanti Vet BM. Po završetku 12. semestra upisujem apsolventsku godinu kako bih uz pisanje diplomskog rada skupljala dragocjeno iskustvo u kliničkom okruženju u ambulanti Vet BM.