

LATVIJAS UNIVERSITĀTES
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS PROGRAMMA

**URĪNCEĻU INFEKCIJU IZRAISOŠO
GRAM-NEGATĪVO BAKTĒRIJU JUTĪBA PRET
ANTIBAKTERIĀLAJIEM LĪDZEKĻIEM**

BAKALaura DARBS

Autors: **Daniela Puzko**
Studenta apliecības Nr.: dp14022
Darba vadītājs: Dr.med Iveta Līduma

RĪGA 2017

ANOTĀCIJA

Aktualitāte: Urīnceļu infekcijas ir vienas no izplatītākajām infekcijām. Visbiežākie ierosinātāji ir gramnegatīvās baktērijas. Ar katru gadu palielinās šo baktēriju rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem. Tas rada nopietnas problēmas pacientu ārstēšanā.

Tāpēc, mana **Bakalaura darba mērķis** bija: noteikt antibakteriālo jutību gramnegatīvo baktēriju sugām, izmantojot BBLTM disku difūzijas metodi un E – testu, pielietojot CLSI kritērijus, kā arī veikt statistisko analīzi. Laikā no 01.01.2016 – 01.01.2017 tika izdalīti 80 gramnegatīvo baktēriju celmi. No tiem visbiežāk bija identificēti *E.coli* n-45, *Klebsiella pneumoniae* n-14. Visefektīvākais antibakteriālais līdzeklis bija amikacīns, jutība bija 76 izolātiem no 80 (95%). Visbiežāk rezistence bija pret ciprofloksacīnu n – 25 (31,25%) baktēriju izolātiem un n-15 (18,75%) izolātiem pret ceftazidīmu.

Atslēgas vārdi: gramnegatīvās baktērijas, antibakteriālie preparāti, antibakteriālā rezistence, E – test.

ANNOTATION

Actuality: Infection of urinal tract is one of the widest spread infections. The most often agent is gramnegative bacteria and resistance of the bacteria to antimicrobials means increases every year. It means serious problems in treatment of patients.

That is why a purpose of my bachelor's work is: to find out antimicrobial sensitivity of gramnegative bacteria, using BBL™ discs diffusion method, E – tests, and using criteria CLSI and also statistical analysis. In period 01.01.2016 – 01.01.2017 80 gramnegative bacteria breeds were singled out. Bacterias *E.coli* n-45, *Klebsiella pneumoniae* n-14 were the most common. Amikacin was found to be the most effective antibacterial, n-76 (95%) from 80 bacteria were sensitive to it. Gramnegative bacteria appeared more resistant to Ciprofloxacinum n – 25 (31,25%) and to Ceftazidime n – 15 (18,75%).

Key words: Antimicrobial resistance, gramnegative bacteria, antimicrobials, E-test.

SATURS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS	6
IEVADS	7
1. LITERATŪRAS APSKATS	8
1.1. Gramnegatīvās baktērijas	8
1.1.1. <i>E. coli</i>	8
1.1.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	10
1.1.3. <i>Proteus sp.</i>	11
1.1.4. <i>Pseudomonas sp.</i>	13
1.1.4.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
1.1.5. <i>Citrobacter sp.</i>	14
1.1.6. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16
1.1.7. <i>Acinetobacter baumannii</i>	17
1.2. Infekciju ārstēšana ar antibakteriāliem līdzekļiem	18
1.2.1. Ampicilīns	18
1.2.2. Imipenēms	19
1.2.3. Meropenēms	20
1.2.4. Tazobaktāms	21
1.2.5. Sulbactāms/Ampicilīns	22
1.2.6. Ceftazidīms	23
1.2.7. Amikacīns	24
1.2.8. Gentamicīns	25
1.3. Rezistence pret antibaktēriālajiem līdzekļiem	27
2. METODES UN MATERIĀLI	29
2.1. Materiāli	29

2.2.	Laboratorijas iekārtas un instrumenti	30
2.3.	Disku difūzijas testa izpilde	31
2.4.	Mikrobioloģiskās metodes	33
2.5.	E - test TM	34
2.6.	Dubultdisku tests.....	35
2.7.	Urīna bakterioloģiskā izmeklēšana	36
3.	REZULTĀTI UN DISKUSIJA.....	38
	SECINĀJUMI	48
	IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI.....	50
	DOKUMENTĀRĀ LAPA	54

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

I – vidēji jūtīgs

S – jūtīgs

GN – gramnegatīvas

CIP – ciprofloksacīns

CLSI – *Clinical and Laboratory Standards Institute* (tulk.klīnisko un laboratorijas Standartu Institūts)

AN – amikacīns

MEM – meropenēms

IMP – imipenēms

ESBL – plaša spektra β -laktamāzes

KVV – kolonijveidojošas vienības

BLI – beta laktamāžu inhibitori

SPB – spektra beta laktamāze

TEM – ir viens no visbiežāk sastopamajiem betalaktamāzes

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

mRNA – m Ribonukleīnskābe

TPSC – Tuberkulozes un plaušu slimību centrs

BALYSES – baktēriju reāllaika laboratorijas balstīta uzraudzības sistēma

PBD – dezaktivē penicilīna saistošas olbaltumvielas

PBP3 – penicilīna saistoši proteīni 3

MIK – minimālo inhibējošo koncentrācija

UCI- urīnceļu infekcijas

TURP – prostatas transuretrāla rezekcija

u.c – un citi

g. – gads

IEVADS

Bakalaura darbā pamatā ir urīnceļu infekcijas izraisīto gramnegatīvo baktēriju analīze un to jutība pret antibakteriālajiem līdzekļiem. Šī problēma ir aktuāla visā pasaulē, saskaņā ar Eiropas datiem, *E.coli* bija konstatēta 32. 500 reizes, no tām 5. 100 izraisa nāvi.

Latvijā no 2014. gada jūlija līdz novembrim pētījumā piedalījās 113 pacienti. 94 (83, 19%) gadījumos uzņēmumi bija pozitīvi, un 19 (16, 81%) gadījumos uzņēmumi bija negatīvi. No visiem pacientiem 66 (58, 41%) gadījumos bija konstatēta *E.coli*, 13 gadījumos (11, 50%) konstatētas *Klebsiella un Enterobacter*, 11 gadījumos (9,73%) bija *Enterococcus sp.*, 4 gadījumos (3, 54%) - *Proteus sp.* un 3 gadījumos (2, 65%) - *Streptococcus sp.*

Termins „urīnceļu infekcija” (UCI) apzīmē iekaisuma procesu, kas atrodas dažādās urīnizvadsistēmas daļās. Ar gadiem urīnizvadceļu infekciju biežums tikai palielinās. Visvairāk urīnceļu iekaisumiem ir pakļautas sievietes un bērni, jo viņi visbiežāk apsaldējas.

Latvijā ar urīnizvadsistēmas infekcijām sievietes slimo piecas reizes biežāk nekā vīrieši. Tas ir saistīts ar sievietes organisma fizioloģisko īpatnību – īss un plašs urīnizvadkanāls, līdz ar to infekcijai ir vieglāk iekļūt urīnizvadceļos. Tāpat ar šo kaiti slimo bērni ar pazeminātu imunitāti. **Urīnizvadceļu infekcijas izraisa** saaukstēšanās sezonā pacienta apsaldēšanu, uroloģisko infekciju aktivācija un imunitātes pazemināšanās.

Ierosinātāji, kuri izraisa urīnizvadceļu infekcijas:

Escherichia coli – šis ierosinātājs ir resnās zarnas normālas mikrofloras pārstāvis, bet tā iekļūšana uretrā pamatā ir saistīta ar personīgās higiēnas noteikumu neievērošanu. Tāpat arī zarnu nūjiņa praktiski vienmēr atrodas uz ārējiem dzimumorgāniem. 90% visu urīnizvadceļu infekcijas ir saistītas tieši ar zarnu nūjiņu. Praktiski visu nekomplicēto UCI ierosinātājs ir *E. Coli*. Dažreiz cistītu ierosinātāji ir *Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp.*, enterokoki, *Citrobacter sp*, *Enterobacter sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Stenotrophomona*, *acinetobacter baumannii*. 80% gadījumos to nosaka zarnu nūjiņa. Urīnceļu infekcijas visbiežāk ārstē ar ampicilīnu, amikacīnu, meropenēmu, imipenēmu, tazobaktāmu, ceftazidīnu un gentamicīnu. Antibakteriālie līdzekļi kavē baktēriju augšanu.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Gramnegatīvās baktērijas

Gramnegatīvās baktērijas ir plāna peptidoglikāna šūnu sienīgas un raksturīga šūnas apvalka īpatnība. Atšķirība gramnegatīvām baktērijām, ka tie krāsojas pēc Gram bezkrāsainā krāsā, bet grampozitīvās baktērijas krāsojas pēc Gram sarkanā krāsā. Nepieciešams lietot spēcīgus antibiotikas, lai cīnīties pret gramnegatīvām baktērijām Amikacīns (AN) ir jutīgs pret *E.coli*, pret *Klebsiella pneumoniae* vissjutīgais antibakteriālais līdzeklis ir amikacīns, imipēnems (IMP) un meropenēms (MEM). Gramnegatīvi baktēriji var izraisīt urīnceļu infekciju, elpošanas problēmas un sirds slimību [1].

1.1.1. *E. coli*

Escherichia coli ir viena no visbiežāk sastopamākajām baktērijām gremošanas zarnu traktā. Tā pieder *Enterobacteriaceae* baktēriju dzimtai (līdzās *Klebsiella* un *Enterobacter*). Parasti *E. coli* ir nekaitīga, tomēr dažreiz tā var izraisīt infekcijas, visbiežāk urīnceļu infekcijas. Pēdējo gadu laikā ir saņemti ziņojumi par infekciju skaita palielināšanos *E. coli* rezistences dēļ vienlaicīgi pret vairākām antibiotikām, tostarp pret fluorhinoloniem un trešās paaudzes cefalosporīniem [2].

Tā ir gramnegatīvā nūjiņveida baktērija, fakultatīvo anaerobu veids, kas ietilpst cilvēka kuņģa un zarnu trakta normālas mikrofloras sastāvā. Pastāv liels zarnu nūjiņu (*Escherichia coli*) sugu skaits, tai skaitā, vairāk nekā 100 patogēnu tipi, kuri ir apvienoti četrās klasēs: enteropatogēnas, enterotoksigēnas, enteroinvazīvas un enterohemorāģijas. Zarnu nūjiņas ir noturīgas ārējā vidē, ilgu laiku saglabājās augsnē, ūdenī, fekālijās. Zarnu nūjiņām ir spēja vairoties pārtikas produktos, it sevišķi pienā. Tās ātri iet bojā vārīšanas un dezinficējošo līdzekļu iedarbības laikā. Zarnu nūjiņas ir daudz noturīgākas ārējā vidē, salīdzinot ar citām enterobaktērijām. Tieša saules gaismas iznīcina tās dažu minūšu laikā, 60° C temperatūrā un 1 % karbolskābes šķīdumā – 15 minūšu laikā [3].

Tā ir galvenais pārtikā sastopamais patogēns, kas izraisa smagas slimības cilvēkiem visā pasaulē. *E. coli* ir gramnegatīva, skrūvveida formas, fakultatīva anaeroba baktērija. *E. coli* ir pārsvarā nepatogēniska cilvēka zarnu fakultatīvā flora. Dažas *E. coli* sugas tomēr ir attīstījušas spējas izraisīt kuņģa un zarnu trakta, urīnceļu slimības vai centrālās nervu sistēmas slimības pat visspēcīgākajos cilvēku ķermeņos. *E. coli* ir viens no visplašāk izmantotajiem saimniekorganismiem heterologu olbaltumvielu ražošanā, un to ģenētika ir daudz labāk

raksturota nekā jebkura cita mikroorganisma ģenētika. Nesenie panākumi *E. coli* transkripcijas, atšifrējuma un olbaltumvielu locījuma būtiskajā izpratnē kopā ar negaidītiem atklājumiem un uzlabotu ģenētisko instrumentu pieejamību padara šo baktēriju daudz vērtīgāku sarežģītu eikariotisku olbaltumvielu izpaušanā. Pastāv risks, ka, veicot invazīvas procedūras slimnīcā, piemēram, operāciju vai injekciju, *E. coli* no zarnu trakta var nokļūt asinīs vai citos audos. To ir iespējams pārnest arī no cilvēka uz cilvēku tiešā kontaktā. Tad tā var izraisīt dažādas infekcijas, piemēram, urīnceļu infekcijas, pneimoniju, asinīs esošas infekcijas, kā arī ķirurģiskā lauka infekcijas. Lai samazinātu šo risku, slimnīcās veic profilaktiskus pasākumus: pienācīga antibiotiku lietošana; antiseptika pirms operācijas; procedūru aseptika, lai izvairītos no urīnceļu infekcijām; roku higiēna, kā arī to pacientu pārbaude, attiecībā uz kuriem ir augsts rezistentu baktēriju pārnēsāšanas risks [4].

Salīdzinājumā ar *E. coli* paplašināta spektra β - laktamāzēm (SPB) pacientiem ar Enterobaktēriju paplašināta spektra β - laktamāzēm (SPB) daudz biežāk ir hepatocelulāra karcinoma un augšējā gremošanas trakta asiņošana, tomēr klīniskie rezultāti ir salīdzināmi. Enterobaktēriju sugas ir svarīgi hospitāli patogēni, un ir pieaugošas bažas par to spējām attīstīt rezistenci antimikrobiskās terapijas laikā. Tomēr neliels skaits datu ir pieejams par Enterobaktērijas spontānā bakteriālā peritonīta klīnisko raksturojumu un rezultātiem. *Enterobacteriaceae* rezistences rašanās un izplatība padara sarežģītu nopietnu hospitalizētu infekciju ārstēšanu un draud sugām veidoties rezistentām pret pašlaik visiem pieejamajiem pārstāvjiem. Aptuveni 20% *Klebsiella pneumoniae* un 31% Enterobaktērijas infekciju ASV intensīvās terapijas nodaļās tagad ietver sugas, kas ir neuzņēmīgas pret trešās paaudzes cefalosparīniem. Šādu *Klebsiella pneumoniae* rezistenci pret trešās paaudzes cefalosparīniem parasti izraisa plasmīdu saturošu gēnu ieguve, kas kodē paplašināta spektra β - laktamāzes, un šie plasmīdi bieži pārnēsā citu gēnu rezistenci. Paplašināta spektra β - laktamāzes (ESBL) ražojošās *Klebsiella pneumoniae* un *E. coli* tagad ir samērā izplatītas veselības aprūpes vidē, un bieži izrāda multizāļu rezistenci. Paplašināta spektra β - laktamāzes (ESBL) ražojošā *Enterobacteriaceae* tagad ir parādījusies arī sabiedrībā. *Salmonella* un citas *Enterobacteriaceae*, kuras izraisa gastroenterītu, var arī būt paplašināta spektra β - laktamāzes (ESBL) ražotājas situācijās, kad bērniem ir nepieciešama ārstēšana pret agresīvām infekcijām. Endobaktērijas rezistenci pret trešās paaudzes cefalosparīniem parasti visvairāk izraisa AmpC β - laktamāžu pārprodukcija, un ārstēšanā ar trešās paaudzes cefalosparīniem var izvēlēties AmpC pārprodukcijas mutācijas [5].



1.1.att. E.coli

Attēls no Science Photo library [<https://www.sciencephoto.com/media/832852/view>]

[Atsauce: 2017. gada 10.maijs] pieejams: sciencephoto.com

1.1.2. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae – īsas, biezas, gramnegatīvas nūjiņas 0.5 - 0.8 uz 1 - 2 mkm, iekapsulēts, nekustīgs, zarnu nūjas prokariots. Šīs sugas izraisa Friendlandera pneimoniju un urīnceļu infekcijas. Šai baktērijai piemīt antibiotiku rezistences īpašības. *Klebsiella* sugas var saturēt rezistences plazmīdus (R - plazmīdus), kuri piešķir rezistenci pret tādām antibiotikām kā ampicilīns un karbenicilīns. Bacilārā pneimonija ir reti sastopama veseliem indivīdiem un parasti tā tiek konstatēta zīdaiņiem, veciem cilvēkiem [6].

Klebsiella pneumoniae bieži var konstatēt cilvēkam ar pazeminātu imūnsistēmu urīntraktā. Pēdējos desmit gados ir palielinājies pētījumu skaits, kuros tiek skaidrota *Klebsiella pneumoniae* patogēnēze urīntraktā, tādēļ ir nepieciešams izstrādāt jaunas stratēģijas, lai kavētu baktēriju augšanu. Ārstēšanai lieto antibiotikas, no kurām visefektīvākās ir trešās paaudzes cefalosporīni [7].



1.2.att *Klebsiella pneumoniae*

Attēls no Science Photo library [<https://www.sciencephoto.com/media/846209/view>]
[Atsauce : 2017.gada 10. maijs] pieejams: sciencephoto.com

1.1.3. *Proteus sp*

Proteus – gramnegatīvo, sporu neveidojošo, fakultatīvi anaerobu baktēriju ģints. Cilvēka zarnu trakta normālas, nosacīti patogēnas mikrofloras pārstāvis [8].

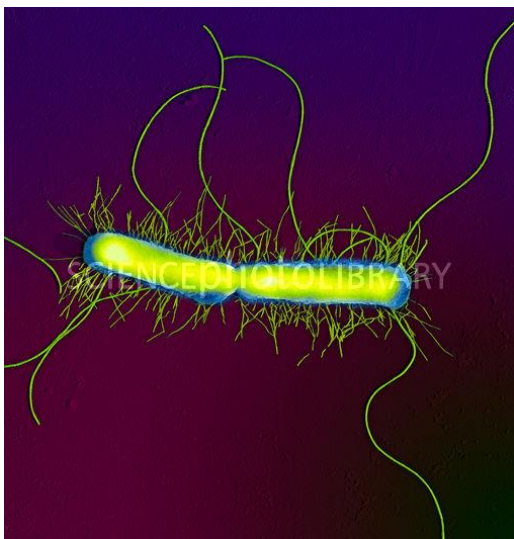
Proteju ģints ietver sekojošos veidus: *Proteus cibarius*, *Proteus hauseri*, *Proteus inconstans*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*. Protejiem ir sīku, 0,3x3 mkm, diegveidīgu nūjiņu skats. Tie atšķiras ar ļoti aktīvu kustīgumu. Protejiem piemīt toksiskās un hemolītiskās īpatnības. Proteji tiek uzskatīti par sanitārā parauga baktērijām. Atklāto *Proteus vulgaris* skaits parāda objekta piesārņošanas ar organiskām vielām līmeni. Atkarībā no indola producēšanas spējas proteji iedalās indol - negatīvos (*Proteus mirabilis*, *Proteus hauseri*, *Proteus penneri*) un indol - pozitīvos (*Proteus vulgaris*, *Proteus inconstans* un citi) [9].

Visbiežāk akūtas zarnu infekcijas, kuras izraisa protejs, ir sastopamas agrīna vecuma bērniem, kuri ir novājināti, vai tiem, kam ir pazeminātā imunitāte. Par proteja infekcijas cēloni arī var būt bezkontroles antibiotiku lietošana. Proteja ģints baktērijas līdz ar citiem mikroorganismiem var izraisīt cilvēka urīnizvadceļu un nieru infekcijas, it sevišķi akūto un hronisko prostatītu, cistītu, pielonefrītu, tai skaitā ksantogranulematozo pielonefrītu vairākumu. Bakteriūrija – baktēriju esība urīnā var liecināt par urīnizvadceļu, urīnpūšļa, nieru iekaisumu. Ja nav kādu simptomu, *patiesa bakteriūrija* (urīnceļu infekcija) tiek diagnosticēta, esot ne mazāk par 10^5 proteju (vai citu enterobaktēriju) mikrobu ķermeņu 1 ml tikko izlaistā urīnā, citādi tiek paredzēts, ka urīna piesārņošana notiek to ņemšanas laikā. Ja bakteriūrija

netiek pavadīta ar kādiem simptomiem, tad tā tiek dēvēta par *bezsimptomu bakteriūriju*. Bezsimptomu bakteriūrija ne vienmēr prasa steidzamu ārstēšanu [10].

Šis pārskats rāda pašreizējo *Proteus*, *Providencia*, un *Morganella* ģinšu taksonomiju, kopā ar pašreizējām metodēm par katras sugas identificēšanu iekš trīs ģintīm, aptverot gan vispārpieņemtās bioķīmiskās, gan komercialās metodes. Kamēr visi šie organismi ir visuresoši vidē, individuālo gadījumu ziņojumi un nozokomiālu uzliesmojumu ziņojumi, kuri demonstrē to spējas izraisīt nopietnas infekciozas slimību problēmas, tiek uzrādīti. Visbeidzot - paredzami pretmikrobiskie uzņēmības modeļi tiek pārskatīti. Daudzus no šiem organismiem ir viegli kontrolēt, bet jaunāku un vēl specīgāku pretmikrobisko baktēriju parādīšanās ir novedusi pie dažām problēmām, par kurām laborantiem vajag būt informētiem.

Proteus mirabilis ir gramnegatīva baktērija, kura ir dabiski uzņēmīga pret ampicilīnu un cefalosparīnu AmpC β - laktamāzes hromosomas gēna trūkuma dēļ. Taču šis organisms var kļūt rezistents pret ampicilīnu, iegūstot TEM veida penicilināzi. Inhibitora rezistenti TEM enzīmi un rezistence pret plaša spektra cefalosparīniem, TEM veida paplašināta spektra β - laktamāzes ieguves rezultātā ir tikusi aprakstīta *P. mirabilis*. *Proteus mirabilis* ir bieži sastopams patogēns, kas ir atbildīgs par komplicētām urīnceļu infekcijām, kuras dažreiz izraisa bakterēmiju. *Proteus mirabilis* ir *Enterobacteriaceae* dzimtas pārstāve, un tā ir augsti kustīga baktērija. Pretēji citām *Enterobacteriaceae* pārstāvēm *P. mirabilis* nav izplatīts patogēns, kas izraisa urīnceļu infekcijas parastos saimniekorganismos. Savukārt *P. mirabilis* ir izolēts relatīvi bieži sarežģītās urīnceļu infekcijās, piemēram, tajās, kas tiek konstatētas pacientiem ar funkcionālām vai anatomiskām patoloģijām, īpaši pacientiem ar urolitiāzi vai hroniskā mājjošā urīna katetrā. *P. mirabilis* ir uzņēmīgs pret β - laktāmiem, aminoglikozīdiem, fluorhinoloniem, un trimetoprīmu/ sulfametoksazolu, bet ir rezistents pret nitrofurantoīnu un tetracilīnu. Pēdējos gados ir novērota tendence, kad *Enterobacteriaceae* sugas, ieskaitot *P. mirabilis*, parāda paaugstinātu rezistenci pret vairākiem pretmikrobiskiem līdzekļiem [11].



1.3.att. *Proteus sp*

Attēls no Science Photo library [<https://www.sciencephoto.com/media/12282/view>]
[Atsauce : 2017.gada 10. maijs] pieejams: sciencephoto.com

1.1.4. *Pseudomonas sp*

Pseudomonas sugas ir gramnegatīvi, aerobi bacīli izmērā no 0,5 - 0,8 mikrometriem līdz 1,5 - 3,0 mikrometriem. Kustīgums ir ar vienu polāru asti. Sugas ir atšķirtas ar bioķīmiskiem un DNS hibridizācijas testiem. Imūnserumi lipopolisaharīdu un ārējās membrānas olbaltumvielās rāda savstarpēju reakciju starp serotipiem. Neitropēnija vēža slimnieki un citi, kuri saņem imūnsupresīvus medikamentus, veicina infekcijas izplatīšanos. Saistībā ar *P. aeruginosa* ir vairāki bīstami faktori, bet to loma patoģenēzē ir neskaidra. Algināts ir antifagocītisks, un lielākā daļa sugu, izolētas, izstrādā A toksīnu, difterijas toksīnu kā eksotoksīnu. Visām sugām ir endotoksīns, kas ir galvenais bīstamais faktors bakterēmijā un septiskajā šokā. *Pseudomonas* izplatību vislabāk var ierobežot ar medicīniskās aparatūras tīrīšanu un dezinfekciju. Pacientiem, kas guvuši apdegumus, aktuāla apdegumu terapija ir ar pretmikrobiskiem līdzekļiem kā sudraba sulfadiazīnu, apvienojumā ar ķirurģisku izgriešanu, tā ir ievērojami samazinājusi sepsi. Antibiotiku uzņēmības klīnisko izolātu testēšana ir obligāta vairāku antibiotiku rezistences dēļ, taču gentamicīna un karbenicilīna kombinācija var būt ļoti efektīva pacientiem ar akūtām *P. aeruginosa* infekcijām [12].

1.1.4.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas sugas ir gramnegatīvi, aeroabi baciļi izmērā 0,5 - 0,8 mikrometriem līdz 1,5 - 3,0 mikrometriem. Kustīgums ir ar vienu polāru asti. Sugas ir atšķirtas ar bioķīmiskiem un DNS hibridizācijas testiem. *Pseudomonas* sugas parasti apdzīvo augsni, ūdeni, un augu valsti, un var būt izolētas no veselu personu ādas, rīkles un izkārnījumiem [13].



1.4.att. *Pseudomonas aeruginosa*

Attēls no Science Photo library [<https://www.sciencephoto.com/media/816538/view>]
[Atsauce : 2017.gada 10. maijs] pieejams: sciencephoto.com

1.1.5. *Citrobacter sp*

Gramnegatīvo, sporu neveidojošo, fakultatīvi anaerobu baktēriju ģints. Cilvēka zarnu trakta normālas, nosacīti patogēnās mikrofloras pārstāvis. Citrobaktērijas ir viens no visbiežākajiem iekšslimnīcu angiogēnu infekciju un urīnizvadceļu infekciju cēloņiem. Citrobaktera nodošanas mehānisms ir fekāli - orālais. Galvenais nodošanas ceļš ir ar pārtiku – ar pienu, piena produktiem, sviestu, konditorijas izstrādājumiem, putnu un dzīvnieku gaļu. Novājinātiem bērniem agrīnā vecumā kontakts ir iespējams sadzīves ceļā – ar rotaļlietām, kopšanas līdzekļiem, personāla rokām. Citrobakteram ir spēja (patstāvīgi vai asociācijā ar citiem mikrobiem) izraisīt saslimšanas mājdzīvniekiem un savvaļas dzīvniekiem, zivīm un bitēm [14].

Veicot fekāliju mikrobioloģisko analīzi, citrobaktērs tiek aplūkots kompleksā ar citām nosacīti patogēnām baktērijām, kas attiecas uz enterobaktēriju dzimtu un kas ietilpst cilvēka normālas mikrofloras sastāvā (izņemot citobakteru, tā ir klebsiella, protejs, enterobaktērs). Antibakteriālie līdzekļi, kas ir aktīvi attiecībā pret citobaktēri, ir ciprofloksacīns.

Urīnceļu infekcija turpina būt visizplatītākā nozokomiālā infekcija, proti, tā veido aptuveni 40% no visām slimnīcā iegūtajām infekcijām. Tas ir viens no visnopietnākajiem saslimstības un mirstības izraisītājiem. *Citrobacter* ģints ir aeroba, gramnegatīvu bacīļu atsevišķa grupa, kas ir no *Enterobacteriaceae* dzimtas, plaši izplatīta ūdenī, augsnē, pārtikā un cilvēku, dzīvnieku zarnu traktā. Urīnceļu infekcija, kuru izraisa *Citrobacter* sugas, ir bijusi aprakstīta no 5% līdz 12% pieaugušajiem baktēriju izdalītajā urīnā. *Citrobacter* parādīšanās ir arvien vairāk izplatīta hospitalizētiem pacientiem urīna patogēnā. *Amalonicus* baktērija ir reti bijusi aprakstīta kā cilvēka patogēns. *Citrobacter amalonicus*, agrāk dēvēta par *Levinea amalonica*, pirmo reizi tika pētīta un aprakstīta 1971. gadā, pēc būšanas izolētai no vairākiem cilvēku paraugiem un hospitalizētiem pacientiem, īpaši izkārnījumu paraugiem.

Kopš tā laika, šīs baktēriju sugas ir bijušas izolētas no vides, kā arī izkaisīti izolētas no cilvēkiem, galvenokārt izkārnījumos, urīnā un brūcēs. Nesen mūsu sindromiski klīniskā uz laboratorijas balstītā uzraudzības sistēma, dēvēta par BALYSES (Baktēriju reāllaika laboratorijas balstītā uzraudzības sistēma), atklāja divas secīgas *C.amalonicus* nieru infekcijas divās nieru transplantācijās, hospitalizētas tajā pašā nefroloģijas vienībā slimnīcā Marseļā, Francijā. Vēl divi inficēšanās gadījumi ar *C.amalonicus* tika konstatēti nākamajās pāris nedēļās citās universitāšu slimnīcās Marseļā [15].



1.5.att. *Citrobacter sp*

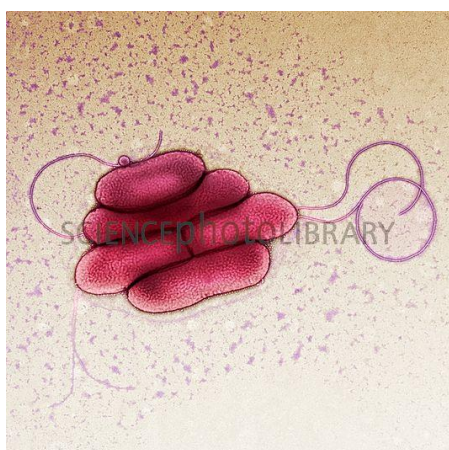
Attēls no Science Phtoto library [<https://www.sciencephoto.com/media/798941/view>]

[Atsauce : 2017.gada 10. maijs] pieejams: sciencephoto.com

1.1.6. *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia ir veidojies multizāļu rezistents, lodveidīgs, oportūnistisks patogēns. Nozokomiālu un sabiedrībā iegūtu *S. maltophilia* infekciju pieauguši sastopamība raisa bažas par cilvēkiem ar novājinātu imūnsistēmu, tā kā šī baktērija ir saistīta ar nozīmīgu mirstības/gadījumu rādītāju. *S. maltophilia* ir apkārtējās vides baktērija, atrodama ūdens biotopos, ieskaitot augu rizosfēras, dzīvniekus, pārtiku un ūdens resursus. *S. maltophilia* infekcijas var parādīties orgānu un audu diapozonā; organisms parasti atrodams elpceļu infekcijās. Šis pārskats apkopo pašreizējo literatūru un apraksta *S. maltophilia* kā organismu ar dažādiem molekulāriem mehānismiem, izmantotiem kolonizācijai un inficēšanai. *S. maltophilia* var būt reģenerēta no polimikrobiskām infekcijām, visvairāk no cistiskās fibrozes pacientu elpceļiem, kā kolonizātors ar *Pseudomonas aeruginosa* [16].

Stenotrophomonas maltophilia ir zināma ar nezokomiālām izplatības vietām. Infekcioza endokardīta dēļ šis organisms ir neparasts un sarežģīts, jo tam piemīt rezistence pret vairākiem plaša spektra antibiotiku režīmiem [17]. *Stenotrophomonas maltophilia* ir nefermentatīvs, gramnegatīvs, aerobisks bacilis, kas ir plaši izplatīts dabā. Slimnīcas uzstādījumos tas ir atrasts ar ūdeni saistītos avotos un inficētos medicīniskos piederumos. *S. maltophilia* nav augsti bīstama, tās ārstēšana ir sarežģīta rezistences pret vairākām antibiotikām dēļ. Tāpēc nerimstošais pacientu pamata saslimšanas progress palielina augstākus zaudējumus [18].



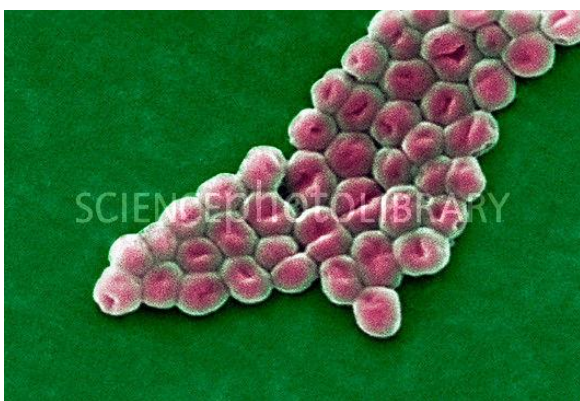
1.6.att. *Stenotrophomonas maltophilia*

Attēls no Science Photo library [<https://www.sciencephoto.com/media/12407/view>]

[Atsauce : 2017.gada 10. maijs] pieejams: sciencephoto.com

1.1.7. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii ir oportūnisks bakteriāls patogēns, galvenokārt saistīts ar slimnīcā iegūtām infekcijām. Nesenais pieaugums sastopamībā, lielākoties saistīts ar inficētu apkarotu „karaspēku”, atgriežoties no konflikta zonām kopā ar dramatisku multizāļu rezistentu sugu sastopamības pieaugumu, ir nozīmīgi kāpinājis šī oportūnistiskā patogēna profilu. *Acinetobacter baumannii* ir gramnegatīvs bacilis, kas ir aerobisks, pleomorfisks un nekustīgs. *Acinetoacter* ir bakteriāla ģints, kuras pārstāvji tipiski ir gramnegatīvi kokobaciļi, lai gan mainīgs gramkrāsojums var būt acīmredzams skaidrā kultūrā kristālvioletas nokrāsas grūtību dēļ. Morfoloģiski, eksponenciāli augošas *Acinobacter* ir tipiski diametrā 1 - 1,5 mikrometriem un garumā no 1,5 līdz 2,5 mikrometriem. Tomēr stacionārās augšanas fāzes laikā šūnas pārņem vairāk kokveidīgu izskatu, esot izmērā no 0,6 līdz 0,8 reiz no 1,0 līdz 1,5 mikrometriem [19,20,21].



1.7.att. *Acinetobacter baumannii*

Attēls no Science Phtoto library [<https://www.sciencephoto.com/media/12070/view>]
[Atsauce : 2017.gada 10. maijs] pieejams: sciencephoto.com

1.2. Infekciju ārstēšana ar antibakteriāliem līdzekļiem

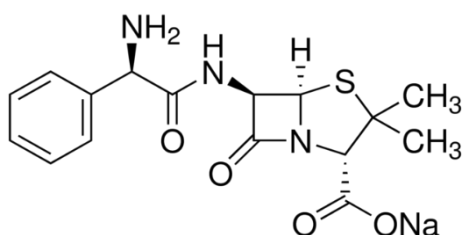
1.2.1. Ampicilīns

Pussintētiskā penicilīna atvasinājums funkcionē kā iekšķīgi aktīvas plaša spektra antibiotikas. Ampicilīns ir penicilīna kategorijas antibaktērija. Plaša spektra, pussintētisks, β - laktāma penicilīna antibiotika ar bakterecīdu iedarbību pret jutīgiem grampozitīviem un gramnegatīviem mikroorganismiem. Piesaista un deaktivē penicilīnam saistošas olbaltumvielas (PBD), kuras atrodas uz bakteriālo šūnu sienas iekšējās membrānas. Penicilīna saistošo olbaltumvielu neaktivitāte kavē peptidoklikānu ķēžu šķērssavienojumu, kas nepieciešams bakteriālo šūnu sienas stingrībai un izturībai. Tas pārtrauc baktēriju šūnu sienu sintēzi un rezultātā noved pie bakteriālo šūnu sienas novājināšanās un izraisa šūnu sabrukšanu. Ampicilīns ir noturīgs pret hidrolīzi ar dažāda veida β - laktamāzēm, tāpēc to var izmantot plašā diapazonā pret grampozitīvām un negatīvām infekcijām. Ampicilīns ir penicilīna β - laktāma antibiotika, ko izmanto bakteriālo infekciju ārstēšanai, kuras izraisa jutīgi, parasti grampozitīvi organismi. Jēdzienu "penicilīns" var attiecināt vai uz pieejama penicilīna atsevišķiem variantiem, vai uz antibiotiku grupām, atvasinātām no penicilīniem. Ampicilīnam ir "in vitro" darbība pret grampozitīvām un gramnegatīvām aerobām un anaerobām baktērijām. Ampicilīna baktericidālā aktivitāte seko no šūnu sienas sintēzes kavēšanas, un tā ir pastarpināta caur ampicilīna sasaisti ar penicilīna saistošajiem proteīniem. Ampicilīns ir noturīgs pret hidrolīzi ar dažāda veida β - laktamāzēm, iekļaujot penicilināzes, cefalosporināzes [22].

Ampicilīnu lieto, lai ārstētu infekcijas, kuru izsaucēji ir jutīgie mikroorganismi. Darbības mehānisma pamatā ir mikrobu šūnu sienas olbaltumvielu biosintēzes bloķēšana un šūnu membrānas struktūras izjaukšana, kas izraisa mikroba bojāeju. Minimālā inhibējošā koncentrācija jutīgiem grampozitīviem mikroorganismiem ir no 0,02 līdz 0,06 $\mu\text{g/ml}$ un gramnegatīviem mikroorganismiem no 0,02 līdz 8 $\mu\text{g/ml}$.

Izteikta antibakteriāla aktivitāte ampicilīnam piemīt tikai pret *Neisseriaceae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides ginti*, *Branhamella catarrhalis* un *Pseudomonas cepacia*. Ampicilīns ir efektīvs pret plašu gramnegatīvo un grampozitīvo baktēriju spektru, tai skaitā pret *Staphylococcus aureus* un *epidermidis* (ieskaitot penicilīna rezistentas un dažus meticilīna rezistentas sugas), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* un citām streptokoku ģintīm. Ampicilīns ir baktericīds zemās koncentrācijās. Lietojot iekšķīgi, uzsūkšanās ir diezgan laba, maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1,5 - 2

stundām pēc zāļu lietošanas. Vienas stundas laikā pēc intramuskulāras 500 mg ampicilīna devas ievadīšanas tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā, kas ilgst apmēram sešas stundas. Ampicilīns labi izplatās visos organisma audos un šķidrums, penetrācija cerebrospinālajā šķidrumā un smadzenēs ir ierobežota un sasniedz darbīgo terapeitisko koncentrāciju tikai iekaisuma gadījumā. Eliminācijas pusperiods ir 1 - 2 stundas, kas ilgst no 15 līdz 20 stundām pacientiem ar oligūriju. Lielākā ampicilīna daļa izdalās glomerulārās filtrācijas veidā caur nieru kanāliņiem, neizmainītā veidā ar urīnu; izdalīšanos var aizkavēt vienlaicīga probenecīda lietošana, kas nomāc ampicilīna sekrēciju nieru kanāliņos. Caurmērā 20 % ampicilīns saistās ar plazmas olbaltumvielām, salīdzinoši ar citiem penicilīniem, kuru saistība ar plazmas olbaltumvielām ir 60 - 90 % [23].



1.8.att. Ampicilīna struktūrformula

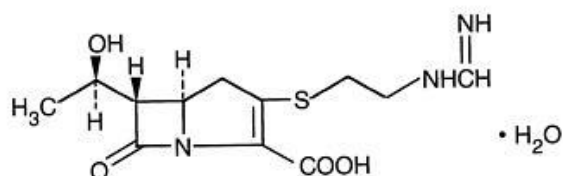
Attēls no onliine encyclopedia [<https://en.wikipedia.org/wiki/Ampicillin>]

[Atsauce: 2017. gada 10..maijs] pieejams: en.wikipedia.org

1.2.2. Imipenēms

Pussintētisks imipenēms, kam ir plašs antibakteriālās darbības spektrs pret grampozitīvām un gramnegatīvām aerobām un anaerobām baktērijām, iekļaujot daudzas multirezistantas dzimtas. Imipenēms ir noturīgs pret β - laktamāzēm. Klīniskie pētījumi ir demonstrējuši augstu efektivitāti dažādu ķermeņa sistēmu infekciju ārstēšanā. Tā efektivitāte uzlabojas tad, kad tas ir lietots kombinācijā ar cilastatīnu- renālā nieru dipeptīda inhibitoru [24].

Bezūdens imipenēms ir antibakteriāls penēms. Imipenēms ir β - laktāmu antibiotika, kas pieder karbapenēmu apakšgrupai. Tas ir sevišķi svarīgi tā darbības pret *Pseudomonas aeruginosa* un *Enterococcus* sugām dēļ. Imipenēmu ātri noārda nieru enzīms dehidropeptidāze, kad tas tiek lietots viens pats, un tādēļ tas vienmēr ir kombinācijā ar cilastatīnu, lai novērstu šo inaktivāciju [25].



1.9.att. Imipinēma struktūrformula

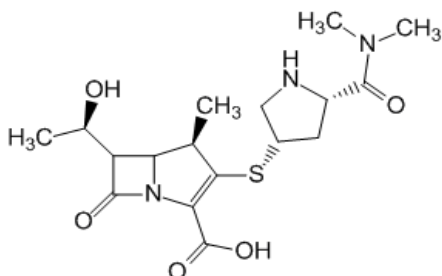
Attēls no onliine encyclopedia [<https://en.wikipedia.org/wiki/Imipenem>]

[Atsauce: 2017. gada 10.maijs] pieejams: en.wikipedia.org

1.2.3. Meropenēms

Tas ir bezūdens antibakteriāls penēms. Meropenēms bezūdens ir meropenēma bezūdens veids, plaša spektra karbapenēms ar antibakteriālām īpašībām, sintētiskais meropenēms kavē šūnu sienas sintēzi gramnegatīvā un grampozitīvā baktērijā. Tas iekļūst šūnu sienās un piesaistās penicilīnu saistošiem olbaltumvielu proteīnu objektiem. Meropenēms darbojas pret aerobām un anaerobām baktērijām, iekļaujot *Klebsiella*, zarnu nūjiņu (*E. coli*), *Enterococcus*, *Clostridium sp.* Meropenēma darbība izpaužas, iekļūstot viegli baktēriju šūnās un iejaucoties dzīvībai svarīgās šūnu sienu sintēzes sastāvdaļās, novedot pie šūnu bojāejas [27].

Meropenēma baktericīda iedarbība izpaužas, nomācot baktēriju šūnas sieniņas sintēzi grampozitīvām un gramnegatīvām baktērijām pēc piesaistīšanās pie penicilīnu saistošajām olbaltumvielām (PBP). Līdzīgi citiem β - laktāma grupas antibakteriālajiem līdzekļiem arī meropenēma gadījumā pierādīts, ka ar efektivitāti vislabāk korelē laiks, kādu meropenēma koncentrācija pārsniedz MIK (minimālo inhibējošo koncentrāciju) (T > MIK) [28].



1.10. att. Meropenēma struktūrformula

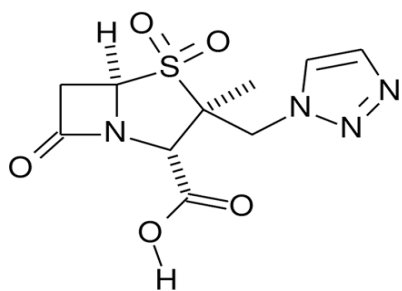
Attēls no onliine encyclopedia [<https://en.wikipedia.org/wiki/Meropenem>]

[Atsauce: 2017. gada 10.maijs] pieejams: en.wikipedia.org

1.2.4. Tazobaktāms

Tazobaktāms ir β - laktamāzes inhibitors. Tazobaktāma darbības mehānisms ir kā β - laktamāzes nomācējs. Tazobaktāma bāze ir penicilānskābes sulfonāta atvasinājums ar antibakteriālu darbību. Tazobaktāms satur β - laktāma gredzenu un neatgriezeniski sasaista β - laktamāzi pie vai tuvu tās aktīvās vietas. Tas pasargā citas β - laktāma antibiotikas no β - laktamāzes katalīzes. Šis medikaments tiek lietots savienojumā ar β - laktamāzes jutīgajiem penicilīniem, lai ārstētu infekcijas, kuras izraisa β - laktamāzes veidojoši organismi. Tazobaktāms ir savienojums, kas nomāc β - laktamāžu bakteriālu aktivitāti. Tas ir pievienots paplašināta spektra β - laktāma antibiotiskajam piperacilīnam. Tazobaktāms paplašina piperacilīna spektru, padarot to efektīvu pret organismiem, kas izstrādā β - laktamāzi un parastā gadījumā noārdītu piperacilīnu [29].

Tazobaktāms ir daudzu β - laktamāžu inhibitors, un tieši šie enzīmi nereti izraisa rezistenci pret penicilīnu grupas un cefalosporīnu grupas antibiotikām, tomēr tas nenomāc AmpC enzīmus vai metalo β - laktamāzes. Tazobaktāms paplašina piperacilīna antibiotisko spektru, iekļaujot daudzas β - laktamāzes izdalošas baktērijas, kurām ir iegūta rezistence pret piperacilīnu vienu pašu. Īpaši gramnegatīvo baktēriju rezistenci pret tazobaktāmu var izraisīt vai arī veicināt izmaiņas baktēriju membrānu caurlaidībā, kā arī dažādu zāļu sūkņu ekspresija [30].



1.11. att. Tazobaktāma struktūrformula

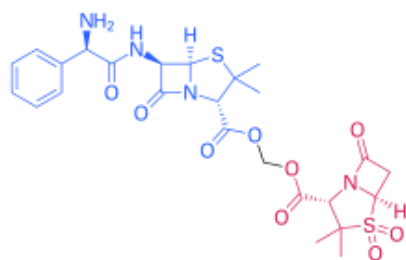
Attēls no onliine encyclopedia [<https://en.wikipedia.org/wiki/Tazobactam>]

[Atsauce: 2017. gada 10.maijs] pieejams: en.wikipedia.org

1.2.5. Sulbactāms/Ampicilīns

Ampicilīna un sulbaktāma nātrija kombinācija apvieno trešās paaudzes aminopenicilīnu un β -laktamāzes inhibitoru un to izmanto, lai ārstētu smagas bakteriālās infekcijas saistībā ar uzņēmīgiem organismiem. Ampicilīns un sulbaktāms var izraisīt pārejošu aminotransferāžu līmeņu paaugstināšanos, un tie ir saistīti ar ļoti retiem akūtu aknu bojājumu gadījumiem. Parenterāla terapija ar ampicilīna sulbaktāmu ir parādījusi, ka var izraisīt pārejošu zema līmeņa paaugstināšanos aminotransferāzes seruma līmeņos 5% - 10% pacientiem, bet tas ātri tiek atrisināts, kad terapija tiek pārtraukta. Aknas traumas parasti ir pēkšņas ar īsu latento periodu un holestātiskām pazīmēm. Par aknu bojājumu sākumu var tikt uzskatīti ādas izsitumi. Ampicilīna un sulbaktāma izmantošana injekcijās ir kontrindicēta indivīdiem ar nopietnu paaugstinātības jutības reakciju vēsturi pret ampicilīnu, sulbaktāmu vai citiem β -laktāma antibakteriāliem medikamentiem. Ampicilīna un sulbaktāma injicēšana ir kontrindicēta pacientiem ar iepriekšēju holestātisku dzelti / aknu darbības traucējumu vēsturi, kas saistītas ar ampicilīna un sulbaktāma injekcijām [31]. Ampicilīna un sulbaktāma injekcijas kombinācija tiek izmantota, lai ārstētu noteiktas baktēriju izraisītas infekcijas, iekļaujot injekcijas ādā, sievietu reproduktīvajos orgānos, un vēderā (teritorijā starp krūtīm un jostas vietu).

Ampicilīns ietilpst medikamentu grupā, kas tiek saukta par penicilīnam līdzīgām antibiotikām. Tas darbojas, apstādinot baktērijas augšanu. Sulbaktāms ir medikamentu grupa, ko sauc par β -laktamāzes inhibitoriem. Tas darbojas, novēršot baktēriju no ampicilīna iznīcināšanas. Ampicilīns un sulbaktāms injekcijās var tikt ievadīts gan pa IV, gan pa IM ceļiem. IV ievadīšanai devu var ievadīt lēnas intravenozas injekcijas veidā vismaz 10 - 15 minūtes vai arī tā var tikt piegādāta lielākos atšķaidījumos ar saderīgu atšķaidinātāju 50 - 100 ml intravenozas infūzijas veidā 15 - 30 minūšu laikā. Ampicilīna un sulbaktāma injicēšana var tikt ievadīta dziļās intramuskulāras injekcijas veidā. Ieteicamā pieaugušo deva ampicilīna un sulbaktāma injekcijām ir no 1, 5 g līdz 3 g ik pēc sešām stundām. Kopējā sulbaktāma deva nedrīkst pārsniegt 4 g dienā [32].



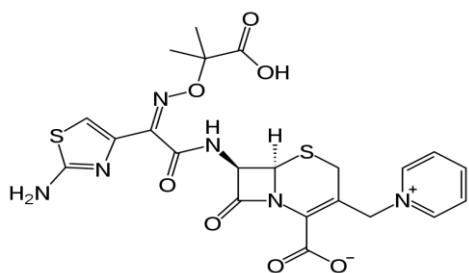
1.12.att. Sulbaktāma/Ampicilīna struktūrformula

Attēls no online encyclopedia [<https://en.wikipedia.org/wiki/Ampicillin/sulbactam>]
[Atsauce: 2017. gada 10.maijs] pieejams: en.wikipedia.org

1.2.6. Ceftazidīms

Ceftazidīms ir pussintētiska, plaša darbības spektra, β - laktāma antibiotika parenterālai lietošanai. Ceftazidīms ir baktericīds darbībā, izpaužot savu efektu enzīmu kavēšanā, kas ir atbildīgi par šūnu sienas sintēzi, galvenokārt penicilīna saistoši proteīni 3 (PBP3). Plaša diapazona gramnegatīvi organismi ir uzņēmīgi pret ceftazidīmu „in vitro”, iekļaujot sugas rezistentas pret gentamicīnu un citiem aminoglikozīdiem. Turklāt ir pierādīts, ka ceftazidīms ir iedarbīgs pret grampozitīviem organismiem. Tas ir augsti stabils pret vairākumu klīniski nozīmīgām β - laktamāzēm, plazmīdiem vai hromosomām, kurus izstrādā gan gramnegatīvi, gan grampozitīvi organismi, un, rezultātā tas ir iedarbīgs pret daudziem dzimtas rezistentiem, ampicilīniem un citiem cefalosporīniem. Ceftazidīms ir iedarbīgs pret gramnegatīviem organismiem *Pseudomonas* un *Enterobacteriaceae*. Tā aktivitāte pret *Pseudomonas* ir ceftazidīma atšķirīgā pazīme starp cefalosparīniem [33].

Ceftazidīmu var lietot urīnceļu infekciju profilaksei perioperatīvajā fāzē pacientiem, kuriem tiek veikta prostatas transuretrāla rezekcija (TURP). Ceftazidīma antibakteriālās darbības spektrs ir ierobežots. Tas nav piemērots kā vienīgais līdzeklis, lai ārstētu dažus infekciju veidus, ja vien patogēns nav jau dokumentēts un ir zināma jutība vai, ja vien nav ļoti lielas aizdomas, ka patogēniem, visticamāk, varētu būt piemērota ārstēšana ar ceftazidīmu. It īpaši tas jāņem vērā, apsverot ārstēšanu pacientiem ar bakterēmiju, kā arī ārstējot bakteriālu meningītu, ādas un mīksto audu infekcijas, kaulu un locītavu infekcijas. Turklāt ceftazidīms ir jutīgs pret vairāku paplašināta spektra β - laktamāžu ierosinātu hidrolīzi. Tādēļ, izvēloties ārstēšanu ar ceftazidīmu, jāņem vērā ESBL producējošo mikroorganismu izplatība. Ceftazidīms pēc saistīšanās pie penicilīnus saistošajām olbaltumvielām (PSO) inhibē baktēriju šūnu sienīgu sintēzi. Tā rezultātā tiek pārtraukta šūnu sienīgu (peptidoglikānu) biosintēze, kas noved pie baktēriju šūnu līzes un bojāejas [34].



1.13.att. *Ceftazidīma struktūrformula*

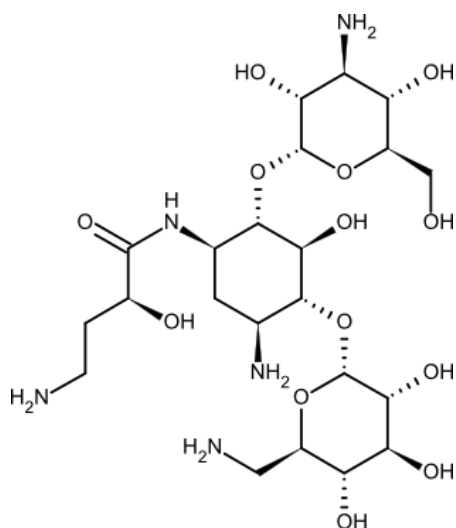
Attēls no onliene encyclopedia [<https://en.wikipedia.org/wiki/Ceftazidime>]
 [Atsauce: 2017. gada 10.maijs] pieejams: en.wikipedia.org

1.2.7. Amikacīns

Amikacīns ir plaša spektra antibiotika, kas iegūta no kanamicīna. Tas ir reno un oto - toksisks kā citas aminoglikozīdu antibiotikas. Amikacīns ir antibakteriāls aminoglikozīds [35]. Tā pamats ir plaša darbības spektra pussintētiska aminoglikozīda antibiotika, iegūta no kanamicīna ar pretmikrobiskām īpašībām. Amikacīns neatgriezeniski sasaistās ar baktēriju 30S ribosomu subvienībām, īpaši bloķējot 16S rRNA un S12 olbaltumvielu iekš 30S subvienībām. Tas noved pie iejaukšanās mRNA pārejas uzsākšanās kompleksā un kļūdainā mRNA nolasīšanā, tādējādi traucējot olbaltumvielu sintēzi un rezultātā novedot pie baktericīdu efekta. Šis līdzeklis parasti tiek lietots īsa termiņa nopietnu infekciju ārstēšanā, pateicoties uzņēmīgajām gramnegatīvo baktēriju sugām. Amikacīns ir aminoglikozīdu antibiotika [36].

Aminoglikozīdi strādā, sasaistoties ar baktēriju 30S ribosomu subvienībām, izraisot kļūdainu tRNA nolasīšanu, atstājot baktērijas nespējīgas sintezēt olbaltumvielas, kas ir ļoti svarīgi to augšanai. Aminoglikozīdi ir galvenokārt noderīgi infekciju apkarošanā, iekļaujot aerobo, gramnegatīvo baktēriju, piemēram, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, and *Enterobacter*. Turklāt dažas mikrobaktērijas, iekļaujot baktēriju, kas izraisa tuberkulozi, ir uzņēmīgas pret aminoglikozīdiem [37].

Infekcijas, kuras izraisa grampozitīvā baktērija, arī var ārstēt ar aminoglikozīdiem, taču citu veidu antibiotikas ir vairāk iedarbīgas un mazāk bojā ķermeni, kurā ir infekcija. Pagātnē aminoglikozīdus izmantoja kopā ar penicilīna saistītām antibiotikām streptokoku infekciju ārstēšanā to sinerģiskā efekta dēļ, īpaši endokardīta ārstēšanā. Aminoglikozīdiem vismazākā efektivitāte ir pret anaerobisko baktēriju, sēnītēm un vīrusiem [38].



1.14.att.Amikacīna stuktūrformula

Attēls no onliine encyclopedia [https://en.wikipedia.org/wiki/Amikacin]
 [Atsauce: 2017. gada 10.maijs] pieejams: en.wikipedia.org

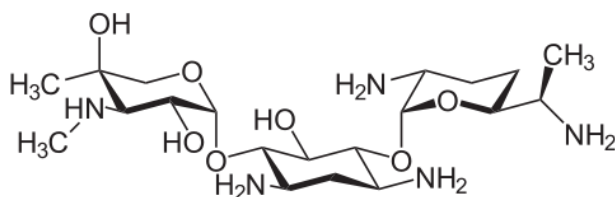
1.2.8. Gentamicīns

1963. gadā Veinsteins (*Weinstein*) un viņa kolēģi nošķīra no Aktinomicēžu grupas augsnes sēnes *Micromonospora purpurea*. Gentamicīns ļoti labi šķīst ūdenī. Gentamicīna sulfāta krāsa var variēt no baltas līdz dzeltenbrūnai, higroskopisks pulveris bez smaržas. Kontrindikācijas: auglība un miastēnija. Mazāk nekā 1% no gentamicīna devas tiek uzsūkts pēc orālas vai rektālas ievadīšanas; tas tiek labi uzsūkts pēc subkutānas un intramuskulāras injekcijas. Gentamicīns parasti ir augstākās rindas aminoglikozīds pret infekcijām ar gramnegatīviem organismiem, kā piemēram *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, Zarnu nūjiņa, *Klebsiella sp*, Enterobaktērija un Citrobaktērija. Bakteriālie organismi izraisa šādas sekojošas uzņēmīgas infekcijas: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* sugas. Gentamicīns ir cieši saistītu aminoglikozīdu salikums. Tās ir plaša spektra antibiotikas, bet var izraisīt ausu un nieru bojājumus. Tās darbojas, kavējot olbaltumvielu biosintēzi. Gentamicīns ir parenterāli ievadīts, plaša spektra aminoglikozīdu antibiotika, parasti izmantota mērenām vai smagām gramnegatīvām infekcijām [39].

Smagu infekciju ārstēšanai, kuras izraisa sekojoši uzņēmīgu sugu mikroorganismi kā *P. aeruginosa*, *Proteus* sugas (indola -pozitīvas un indola - negatīvas), Zarnu nūjiņa, *Klebsiella*, Enterobaktērija, *Serratia* sugas, Citrobaktērijas sugas un Stafilokoka sugas (koagulāzes - pozitīvas and koagulāzes - negatīvas). Gentamicīns ir plaša spektra

aminoglikozīda antibiotika. Aminoglikozīdi darbojas, sasaistoties ar baktēriju 30S ribosomu apakšvienību, kas izraisa kļūdainu tRNA, atstājot baktērijas nespējīgas sintezēt olbaltumvielas, kas ir būtiskas to augšanai. Aminoglikozīdi tāpat kā gentamicīns "neatgriezeniski" piesaistās konkrētām 30S apakšvienības olbaltumvielām un 16S RNS. Specifiski, ka gentamicīns piesaistās 16S RNS četriem nukleotīdiem un atsevišķai S12 olbaltumvielas aminoskābei. Tas traucē dekodēšanas vietām nukleotīda 1400 tuvumā 30S apakšvienības 16S RNS. Bakteriāla rezistence pret gentamicīnu parasti veidojas lēni. Aminoglikozīdi, galvenokārt, ir efektīvi pret infekcijām, kas iekļauj aerobas, gramnegatīvas baktērijas, proti, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* un Enterobaktērija. Aminoglikozīdi lielākoties ir neefektīvi pret anaerobām baktērijām, sēnītēm un vīrusiem [40].

Injekcijas rezultātā maksimālā koncentrācija serumā ir 30 - 60 minūtes. Gentamicīns viegli uzsūcas. Gentamicīna uzsūkšanās ir ātrāka un lielāka, lietojot krēmu kopā ar ziedi. Gentamicīns ļoti slikti uzsūcas orālā veidā [39]. Gentamicīns uzkrājas tuvākajās nieru kanālu šūnās un izraisa šūnu bojājumus. Toksicitāte parasti notiek vairākas dienas pēc terapijas sākšanas. Var izraisīt neatgriezenisku ototoksicitāti. Vestibulārā toksicitāte var izraisīt reiboni, sliktu dūšu, vemšanu, reibuma stāvokli un līdzsvara zudumu [41].



1.15.att. Gentamicīna struktūrformula

Attēls no onliine encyclopedia [<https://en.wikipedia.org/wiki/Gentamicin>]

[Atsauce: 2017. gada 10.maijs] pieejams: en.wikipedia.org

1.3. Rezistence pret antibaktēriālajiem līdzekļiem

Baktērijas ir antibiotiku rezistentas gadījumos, kad specifiskās antibiotikas ir zaudējušas spēju aizkāvēt baktērijas vai apturēt to augšanu. Daudzām baktērijām ir dabīga rezistence pret atsevišķām antibiotikām.

Paplašināta spektra β - laktamāzes ražotas Enterobacteriaceae (ESBL) (īpaši Zarnu nūjiņa un *Klebsiella pneumoniae*) infekcijas pēdējo desmit gadu laikā ir dramatiski izplatījušās daudzās valstīs. Antibiotiku pretestība ir zinātnisko rūpju problēma gan slimnīcās, gan sabiedriskās vietās. Paplašināta spektra β - laktamāžu (ESBL) ražošana ir nozīmīgs pretestības mehānisms, kas kavē pretmikrobisko infekciju ārstēšanu, *Enterobacteriaceae* izraisītu, un ir nopietns drauds šobrīd pieejamo antibiotiku arsenālā.

Patogēnisku organismu pretestība, veicinot antibiotikas, ir kļuvusi par pasaules problēmu ar nopietnām sekām infekcijas slimību ārstēšanā. Īpaša interese ir par multirezistentiem patogēniem, piemēram, Zarnu nūjiņu, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. β - laktāma pretmikrobiskie līdzekļi uzrāda vislabākos rezultātus visbiežāk izplatīto bakteriālo infekciju ārstēšanā un turpina būt β - laktāma antibiotiku pretestības ievērojams izraisītājs starp gramnegatīvām baktērijām visā pasaulē. Bakteriālo sugu noturīgā iedarbība pret lielu daudzumu β - laktamāzēm, ir izraisījusi dinamisku un nepārtrauktu β - laktamāžu ražošanu un mutāciju šajās baktērijās, paplašinot savu darbību pat pret jaunizveidotajām β - laktāma antibiotikām. Šie fermenti ir pazīstami kā paplašināta spektra β - laktamāzes. Šo vairākkārtējo zāļu rezistentu organismu ārstēšana ir aktuāls jautājums zinātnē. Plašāka ģeogrāfiskā mēroga līmenī ESBL ražotāju organismu sastopamību ir grūti atrisināt dažādu iemeslu dēļ, tostarp pastāv ESBL ražošanas konstatēšanas grūtības un neatbilstības pētījumos [42].

Iejaukšanās ar šūnu sienu sintēzi – β - laktāma antibiotikas kā penicilīns un cefalosporīns kavē fermentus, kas ir atbildīgi par peptidoglikānu slāņa veidošanos. Aminoglikozīdi kavē olbaltumvielas sintēzes ierosināšanu un saistās ar 30S ribosomu apakšvienību. Nav vienprātības par ESBL precīzu definīciju. ESBL ir fermentu grupa, kas sabojā penicilīna un cefalosprīna grupām piederošās antibiotikas un padara tās neefektīvas. ESBL parasti ir definēta kā pārnēsajamas β – laktamāzes, kas var kavēt klavulānskābes, tazobaktāmu vai sulbaktāmu un, kuras ir iekodētas ar gēniem, kas var tikt apmainīti starp baktērijām. β - laktamāžu SHV dzimta parādās izrietoša no *Klebsiella* spp. SHV priekšteča fermentu grupa, SHV - 1, vispārēji ir atrodama *Klebsiella pneumoniae*. Daudzās no tās sugām gēna kodētais SHV - 1 vai tā izrietošais priekštecis, LEN - 1 uzturās arī baktēriju hromosomā;

tas varētu nozīmēt, ka SH - 1 β - laktamāzes gēns ir attīstījies kā hromosomas gēns *Klebsiella sp* un vēlāk tika iekļauts plazmīdā, kas ir izplatījies citās Enterobaktērijas sugās. SHV - 1 piešķir pretestību pret plaša spektra penicilīniem kā amipicilīns, tigaciklīns un piperacilīns, bet ne pret oxyimino aizvietotiem cefalosporīniem. SHV - 1 β - laktamāze ir atbildīga par plazmīda starpniecības ampicilīna pretestību 20 % *Klebsiella pneumoniae* sugās. ESBL izolāti parāda augstu pretestību pret tetraciklīnu, gentamicīnu, ciprofloksacīnu un augmentīnu. Karbepenēmi vēl aizvien ir pirmā izvēles ārstēšana ESBL ražotas Zarnu nūjiņas un *Klebsiella pneumoniae* smagas infekcijas gadījumā. Bet ar karbepenēmu rezistentas Enterobacteriaceae parādīšanos, “maģisko lodi” faktiski ir grūti atrast. Citādi nekā ESBL ražojoši organismi faktiski kolistīns tiek lietots multizāļu rezistentu *Pseudomonas aeruginosa*, karbepenēmu rezistentu *Acinetobacter baumannii* ārstēšanā [43].

2. METODES UN MATERIĀLI

Darba praktiskai daļai materiāli tikai iegūti RAKUS Tuberkulozes un plaušu slimību centra (TPSC) Mikobakterioloģijas laboratorijā. Tika apkopoti dati par izolētiem gramnegatīviem mikroorganismiem un to jutību pret antibakteriālajiem līdzekļiem no 2016. gada 1. janvāra līdz 2017. gada 1. janvārim. Pēc datu ievākšanas, tie tika analizēti, izmantojot *Microsoft Office Excel* 2007, kurā dati strukturēti diagrammu veidošanai.

Vispirms mikroorganismu ir jāizolē no atbilstošas barotnes, saskaņā ar mikrobioloģisko tehnoloģiju standartu. Identifikācijas sistēmās tiek izmantoti standartizēti un speciāli nokomplektēti fermentatīvi testi. *BBL™ Crystal™* identifikācijas sistēma (*Beckton, Dickinson and Company, ASV*) ir kompakta identifikācijas metode, kurai veikšanai vajadzīgas 18 stundas. Testa veikšanai ir izmantoti fluorogēnie un hromogēnie substrāti. Reakciju interpretācijai un rezultātu nolasīšanai izmanto krāsu karti un izveido profila skaitli. Iegūto profila skaitli un šūnu morfoloģijas datus ievada datorā ar speciāli instalētu *BBL Crystal ID* sistēmas elektronisko datu bāzi, kura palīdz identificēt izdalīto mikroorganismu sugu.

2.1. Materiāli

2.1.1. Mikrobioloģiskās barotnes

Tryptone soya agar (Oxoid CM1031) ar 5% asinīs

Sastāvs g/l :

Agara sastāvdaļas	Vielas daudzums
Triptons	15,0
Sejas peptons	5,0
Nātrija hlorīds	5,0
Agars	15,0
Aitas asinis	50,0 ml

Barotnes pH 7,1 - 7,5

Gatavošanas veids: 38 g sagatavoto sauso vielu izšķīdina 1000 mL (1 L) destilētā ūdenī. Iegūto maisījumu autoklāvē 121° C 15 minūtes laikā. Barotni atdzesē līdz 47° - 49° temperatūrā. Pēc tam pievieno aitas asinis.

Mueller - Hinton agar (Scharlau, 01-136)

Sastāvs g/l :

Agara sastāvdaļas	Vielas daudzums
Peptons	17,5
Liellopa gaļas ekstrakts	2,0
Ciete	1,5
Agars	17,0

Barotnes pH 7,1 – 7,5

Gatavošanas veids: 58g sagatavoto sauso vielu izšķīdina 1000 mL (1 L) destilētā ūdenī. Iegūto maisījumu autoklāvē 121° C .

2.2. Laboratorijas iekārtas un instrumenti

Nosaukums	Ražotājs, valsts
Alpha Digidoc RT – laboratorijas dokumentēšanas sistēma ar UV transiluminatoru un digitālo kameru	Alpha Innotech, ASV
BBL™ Crystal™ identifikācijas sistēma	Beckton, Dickinson and Company, ASV
Termostats – Heraeus	Function Line, Vācija
Ledusskapis	Electrolux, Zviedrija
Laminārās plūsmas skapis - Kojair	130 BIOWIZARD, Somija

Densitometrs	Biomerieux, Francija
Mikropipete („Gilson” P 20) + uzgaļi (10µl, 200µl, 1000µl bez filtriem, sterili/nesterili)	Gilson, Lielbritānija

2.3. Disku difūzijas testa izpilde

2.3.1. Inokulāta pagatavošana

Suspensiju pagatavo tieši no kolonijas. Uz agara plates izvēlas vismaz 3 - 5 vienāda izskata atsevišķi izolētas kolonijas. Tiešas koloniju suspensijas pagatavošana buljonā vai fizioloģiskajā šķīdumā ir piemērota alternatīva kultivēšanas metodei. Tam nepieciešamas uz neselektīva agara plates (piem., 5% asins agara) 18 - 24 stundās augušas kolonijas. Suspensijas blīvums tiek mērīts vai salīdzināts ar 0,5 *McFarland* standartu.

2.3.2. Uzsēšana uz testa platēm

15 minūšu laikā no uzsēšanai paredzētās suspensijas koriģēšanas tajā tiek ievietots sterils vates tampons, ko dažas reizes parotē suspensijā un stingri nospiež pret stobriņa iekšējo sienu virs šķidrums līmeņa. Tādējādi tiek likvidēts liekais inokulāta daudzums tamponā. Blīvi velkot svītras ar tamponu pa visu sterilās agara plates virsmu, suspensija tiek uzsēta uz *Mueller - Hinton* agara barotnes, uz kuras nav lieks kondensāts. Šāda darbība tiek atkārtota vēl divas reizes, katru reizi plati pagriežot par 60⁰, tādējādi nodrošinot inokulāta vienmērīgu uzsēšanu. Vāku var atstāt pusvirus uz 3 līdz 5, bet ne vairāk par 15 minūtēm, tādējādi likvidējot lieko virsmas mitrumu pirms ar antimikrobo vielu piesātināto disku uzlikšanas.

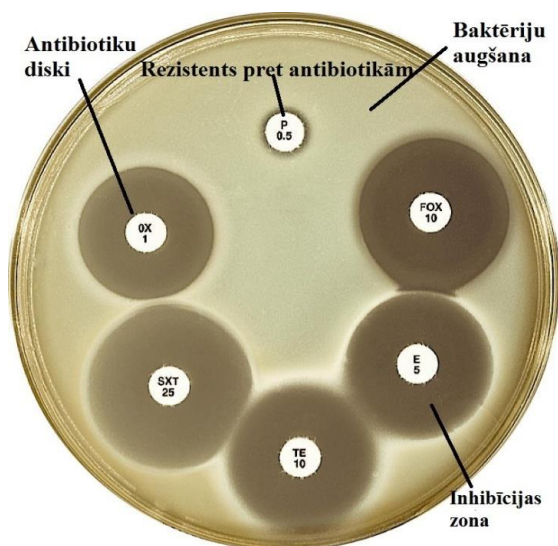
2.3.3. Disku uzlikšana

Uz uzsētas agara plates tiek uzlikti jau iepriekš izvēlēti antimikrobo preparātu diski. Lai nodrošinātu pilnīgu kontaktu, katru disku viegli jāpiespiež agara virsmai. Gan diskus uzliekot atsevišķi pa vienam, gan izmantojot disku dispenseru, tie jāizkārto tā, lai viens no otra tie atrastos vismaz 24 mm attālumā. Parasti uz 150 mm plates var uzlikt ne vairāk kā 12 diskus, uz 100 mm plates - ne vairāk kā 6. Tā kā daži preparāti difundē gandrīz uzreiz,

nepārvieta disku, ja tas jau saskāries ar agara virsmu. Nejauši izkritušā diska vietā ņem jaunu un liek uz agara plates citā vietā.

2.3.4. Rezultātu nolasīšana un skaidrojums

Katru plati apskata pēc 18 līdz 24 stundu kultivēšanas. Ja plate ir apmierinoši uzsēta un inokulāts ir atbilstošs blīvumam, iegūtās augšanas aiztures zonas būs vienmērīgi apaļas un būs saplūstoša kultūras augšana.



2.1.att. Baktēriju jutības noteikšana pret antibiotikām ar disku difūzijas metodi

Attēls no The CDS antibiotic susceptibility test [tiešsaiste] – [Atsauce 2017. gada. 10.maijs].
Pieejams internetā: <http://cdstest.net/>

Ja novērojama augšana atsevišķu koloniju veidā, inokulāts bijis ar nepietiekamu optisko blīvumu, un tests ir jāatkārto. Pilnas inhibīcijas zonas diametru mēra, ietverot arī paša diska diametru. Par zonas robežu pieņem skaidri redzamu izaugušas kultūras vietu, ko var noteikt ar neapbruņotu aci.

Ņemot par pamatu inhibīcijas zonu izmēru skaidrojošās tabulas, organismus pret pārbaudāmiem preparātiem novērtē kā jutīgus, vidēji jutīgus un rezistentus:

„Jutīgs” nozīmē, ka mikroorganisma sugas ierosināto infekciju var ārstēt ar šai infekcijai un infekciju ierosinātājām sugām ieteikto antimikrobo preparātu parastās devās, ja nav kontraindikāciju.

Vidēji jutīgs. Pie vidēji jutīgām kultūrām pret antimikrobo preparātu pieskaita tās, kurām preparāta MIK parasti var sasniegt asinīs vai audos, un šīs kultūras jutība pret šo preparātu ir mazāka kā jutīgām kultūrām. Klīnikā preparātu, pret kuru kultūra ir vidēji jutīga, lieto, ja preparāts fizioloģiski koncentrējas noteiktās organisma vietās (piem., hinoloni un β -

laktāmi urīnā) vai, ja drīkst lietot augstas preparāta koncentrācijās (piem., β - laktāmi). Pie „vidējas jutības” pieder arī robežzona, kurai jānovērš nelielas tehniskas neatbilstības, lai novērstu lielākas interpretēšanas kļūdas, īpaši preparātiem ar šauru farmakotoksicitātes diapazonu.

Rezistents. Rezistentās sugas nevar nomākt un klīnisko efektu nevar sasniegt ar ieteikto antimikrobo preparātu parastām devām vai arī, ja mikroorganismam piemīt specifisks rezistences mehānisms (piem., β - laktamāzes).

2.4. Mikrobioloģiskās metodes

Baktēriju sugu noteikšana, izmantojot BBL™ Crystal™ ID noteikšanas testa sistēmu. (Pēc standarta protokola).

Miniaturizēta 18 stundu identifikācijas metode, kurā tiek izmantoti pilnveidoti fluorogēnie un hromogēnie substrāti. Tā ir paredzēta gramnegatīvo baktēriju identificēšanai no klīniskajiem paraugiem.

1. Ar cilpu paņem vienu lielu (2 - 3 mm) vai 4 - 5 mazākas baktēriju kolonijas ar vienādu morfoloģiju un suspendē entēriskā uzsēšanas šķīdumā. Drīkst izmantot kolonijas, kas nav vecākas par 24 h. Testējamai kultūrai jābūt augušanai sojas agara barotnē ar 5% asins piedevu. Nedrīkst izmantot barotni ar eskulīnu.

2. Noslēdz mēģeni un vorteksē 10 - 15 sekundes.

3. Mēģenes saturu izlej sistēmas panelī speciāli norādītā vietā. Panelī ir 29 iedobes ar sausiem bioķīmiskiem substrātiem. Substrātu rehidratēšanai izmanto baktēriju suspensiju ar turbiditātes ekvivalentu 0,5 McFarland.

4. Uzmanīgi izplata suspensiju pa paneļa eļām, līdz visas iedobes ir piepildītas. Lieko šķīdumu aizvirza atpakaļ uz sākumu.

5. Paneļus inkubē termostatā 37⁰ C temperatūrā 18 - 24 stundas, ieteicamā mitruma pakāpe termostatā ir 40 - 60%.

6. Pēc inkubācijas rezultāti jānolasa 30 minūšu laikā pēc to izņemšanas no termostata.

7. Reakciju interpretācijai izmanto krāsu karti un izveido profila skaitli. Iegūto profila skaitli un šūnu morfoloģiju ievada datorā, kurā instalēta BBL™ Crystal™ ID sistēmas elektroniskā datu bāze, lai varētu identificēt izdalīto mikroorganismu sugu.



2.2.att. BBL™ Crystal™ ID noteikšanas testsistēma.

Attēls no Fisher Scientific [tiešsaiste]- [Atsauce 2017.gada.10.maijs].

Pieejams internetā: <https://www.fishersci.com/shop/products/bd-bbl-crystal-id-systems-12/p-44588>

2.5. E - test™

E - testu izmanto noteiktu mikroorganismu rezistencei un minimālajai inhibējošajai koncentrācijai (MIC) pret ESBL. Tests sastāv no plastikāta teststrēmelmēm, kas ir piesūcinātas ar konkrēto antibakteriālo līdzekli, kam pakāpeniski samazinās koncentrācija. Uz stripa ir norādīta arī ciparu skala, kas atbilst tajā iekļautā antimikrobu līdzekļa koncentrācijai, kā arī kalibrēta MIC skala ar kodu, lai identificētu antimikrobu līdzekli (Antimicrobial resistance learning site, 2015).

Antibiotiku koncentrācijas gradients ir ekvivalents $15 \log_2$ tradicionālās MIC metodes atšķaidījumiem (*Sader and Pignarati*, 1994).

1. Inokulāta pagatavošana. Ar sterilu vates kociņu paņem 3 - 4 baktēriju kolonijas un pārnes uz mēģeni, suspendē nātrija hlorīda šķīdumā. Iegūtās suspensijas blīvums tiek mērīts vai salīdzināts ar *McFarland* standartu. Pēc *McFarland* standarta duļķainība ir 0, 5.

2. Inokulācija uz agara plates. Inokulācijai tiek izmantotas iegūto mikroorganismu tīrkultūras. Uzsēšanu veic plati, ik pa laikam pagriežot par 60° līdz visi četri sektori ir uzsēti.

3. E - testa stripu uzklāšana uz plates. Stripus uz plates pārnes ar pincetes palīdzību. Tā, lai stripa „E” gals būtu novietots tuvāk plates malai. Vienlaikus uz plates var novietot 4 - 6 stripus.

4. Plates inkubācija. Inkubācija ir no 18 - 24 h pie 35⁰ C.

5. MIC nolasīšana. MIC nolasa tajā skalas vietā, kur inhibīcijas elipse šķērso stripu (*Global Salm- Surv*, 2003).



2.3.att. E - testa strips.

Attēls no Antimicrobial Susceptibility Testing: A Primer for Clinicians. [tiešsaiste]- [Atsauce: 2017.gada.10.maijs].

Pieejams internetā: http://www.medscape.com/viewarticle/711907_4

Tā kā augšanas inhibīcijas malu krustošanās atrodas starp divām MIC - 0,38 un 0,5 μg/mL, tests tiek interpretēts ar visaugstāko vērtību - 0,5 μg/mL. E. coli ir jutīga pret ampicilīnu, jo MIC vērtība ir 8 μg/ml vai zemāka.

2.6. Dubultdisku tests

Ar šo metodi nosaka ESBL producējošās baktēriju sugas. ESBL ir Amblera A klases penicilināzes, kas hidrolizē tādus plaša spektra cefalosporīnus kā ceftazidīnu, cefotoksīmu, monobaktāmu - aztreonamu u.c. Jūtības testi un to specifiskums, lai noteiktu ESBL, atšķiras no cefalosporīnu testiem. Lai noteiktu potenciālo ESBL, izmanto klavulānskābi.

Klavulānskābes inhibitoro darbību var noteikt, testējot aizdomīgus mikroorganismus tikai ar trešās paaudzes cefalosporīnu un kombinācijā ar klavulānskābi (*Giriyapur et al.*, 2011).

Uz *Mueller - Hinton* agara plates tiek uzsēta mikroorganisma tīrkultūra. Pēc tam uz plates uzliek papīra disku ar amoksicilīnu. 20 - 30 mm attālumā tiek novietots vēl viens disks ar klavulānskābi. Pēc inkubācijas salīdzina abu antibakteriālo līdzekļu inhibīcijas zonas. Ja klavulānskābes klātbūtnē inhibīcijas zona palielinās vairāk kā par 5 mm, mikroorganisma kultūra tiek uzskatīta par ESBL.



2.4.att. Dubultdisku tests. Pa kreisi ir redzams disks ar amoksicilīnu, pa labi ar klavulānskābi.

Attēls no Indian Journal of Medical Microbiology [tiešsaiste]- [Atsauce 2017.gads 10.maijs].

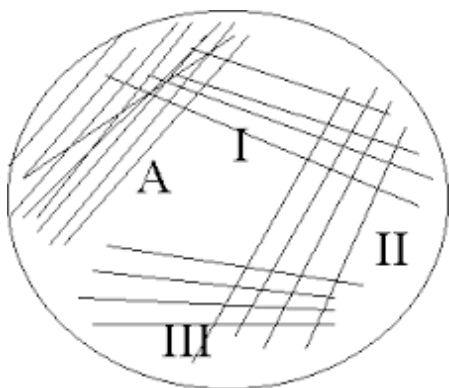
2.7.Urīna bakterioloģiskā izmeklēšana

2.7.1. Golda metode

Barotnes: 5% asins agārs, Endo agārs, Baird - Parker agārs, D - Cocosel agārs.

Materiālu uzsēj ar cilpu uz plates A sektora, tālāk uz sekojošiem sektoriem → I → II → III. Uzsējumus inkubē pie 37° C 18 - 24 h. Baird - Parker un 5% asins agāra plates inkubē 48 h, jo var būt palēnināta stafilokoku vai streptokoku augšana.

Bakteriūrijas pakāpi nosaka pēc tabulas. Bakteriūrijas pakāpe 10^3 kvv 1ml urīnā parasti ir kontaminācijas rezultāts, tas neliecina par iekaisuma procesu. Mikroorganismu identifikāciju un jutību pret antimikrobajām vielām nosaka, ja izaugušas 10 000 kvv 1 ml urīnā.



2.5.att.Golda metode. A ir baktēriju uzsējums un ar katro I, II, III, ir tikai atšķaidītu baktēriju skaits. Attēls no Indian Journal of Medical Microbiology [tiešsaiste]- [Atsauce 2017.gads 10.maijs].

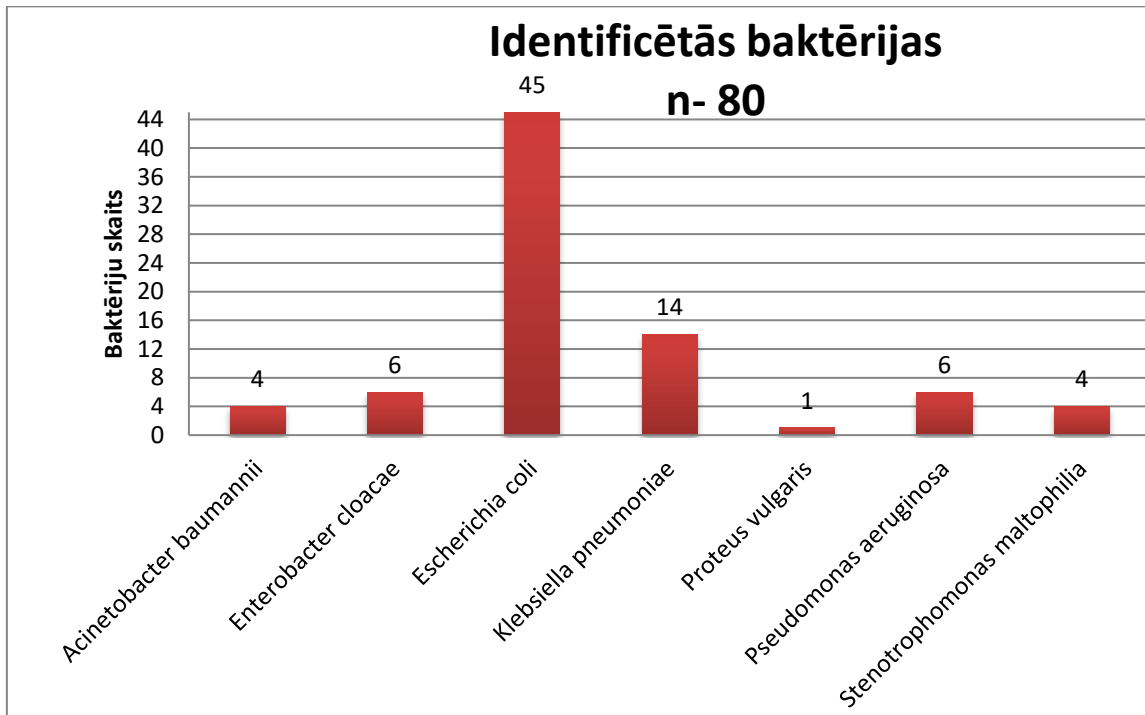
Pieejams : <http://agboitsov.narod.ru/publ/ClinMik/Ch2.htm>

BAKTĒRIJU SKAITS 1ml URĪNA	KOLONIJU SKAITS SEKTOROS			
	A	I	II	III
Mazāk par 1000	1 – 6	nav audzis	nav audzis	nav audzis
1 000	7 – 20	nav audzis	nav audzis	nav audzis
5 000	20 – 30	nav audzis	nav audzis	nav audzis
10 000	30 – 60	nav audzis	nav audzis	nav audzis
50 000	70 – 80	nav audzis	nav audzis	nav audzis
100 000	100 – 150	5 – 10	nav audzis	nav audzis
500 000	ļoti daudz	20 – 30	nav audzis	nav audzis
1000000	ļoti daudz	40 – 60	nav audzis	nav audzis
5 miljoni	ļoti daudz	100 – 140	10 - 20	nav audzis
10 miljoni	ļoti daudz	ļoti daudz	30 – 40	nav audzis
50 miljoni	ļoti daudz	ļoti daudz	60 – 80	atsevišķa
100 miljoni	ļoti daudz	ļoti daudz	80 – 140	līdz 25
500 miljoni	ļoti daudz	ļoti daudz	ļoti daudz	25 un vairāk

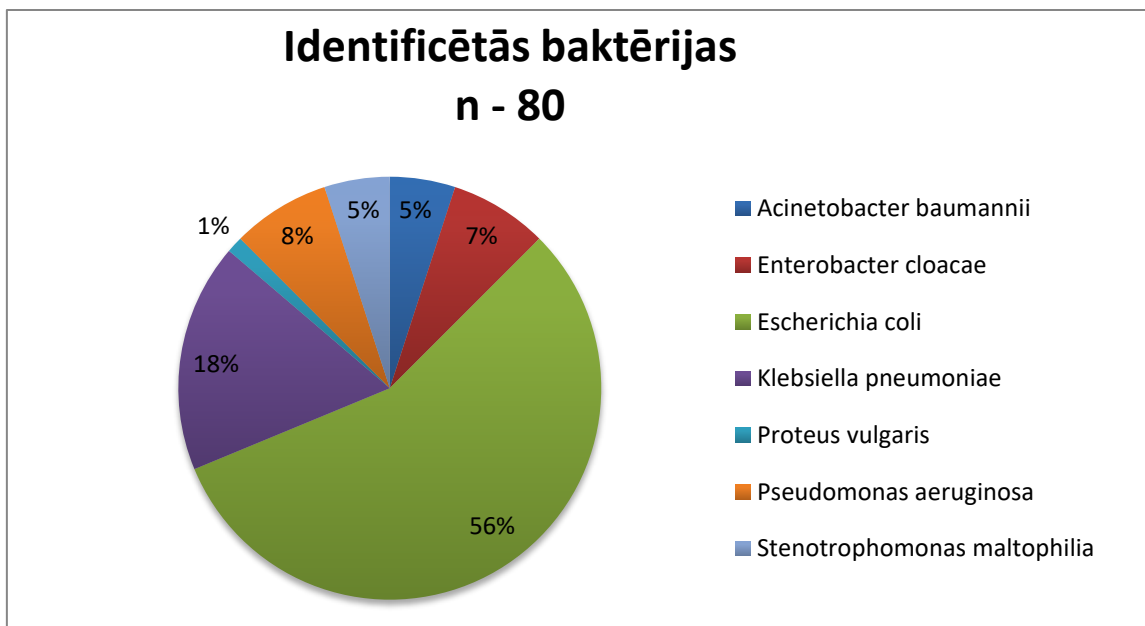
2.6.att. Urīna bakterioloģiskā izmeklēšana

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Analizējot datus par urīnceļu infekciju izraisīto gramnegatīvo baktēriju, secināts, ka visbiežāk tās bija *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* un *Pseudomonas aeruginosa* (3.1. un 3.2. att.).

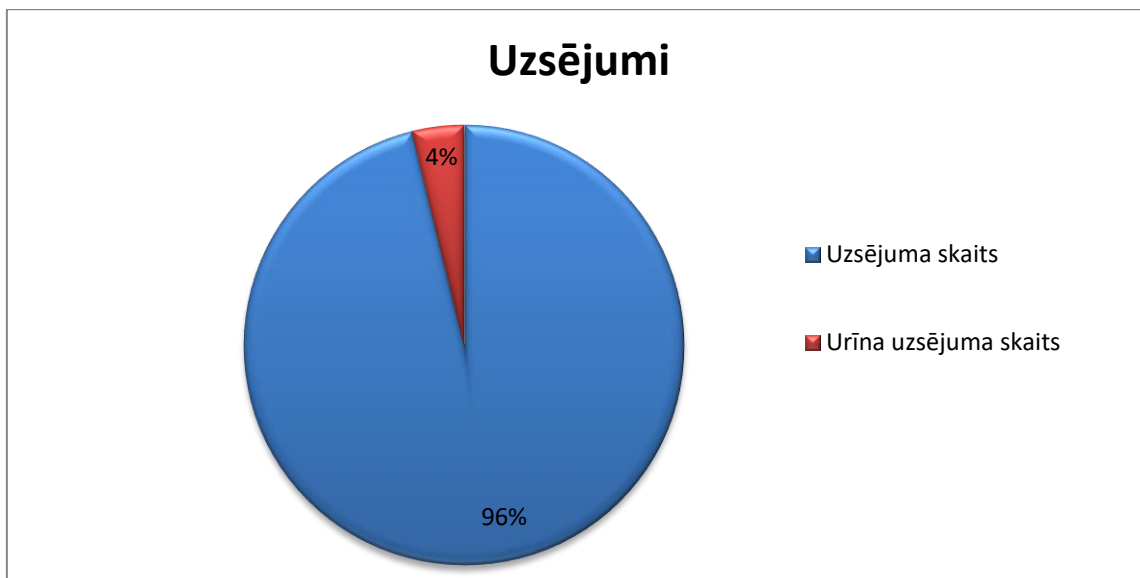


3.1.att. Urīnceļu infekciju gramnegatīvie ierosinātāji



3.2.att. Procentuālās atšķirības

Kopējie uzsējumi laika periodā no 01.01.2016. līdz 01.01.2017.



3.3.att Urīna uzsējumu procentuālā attiecība

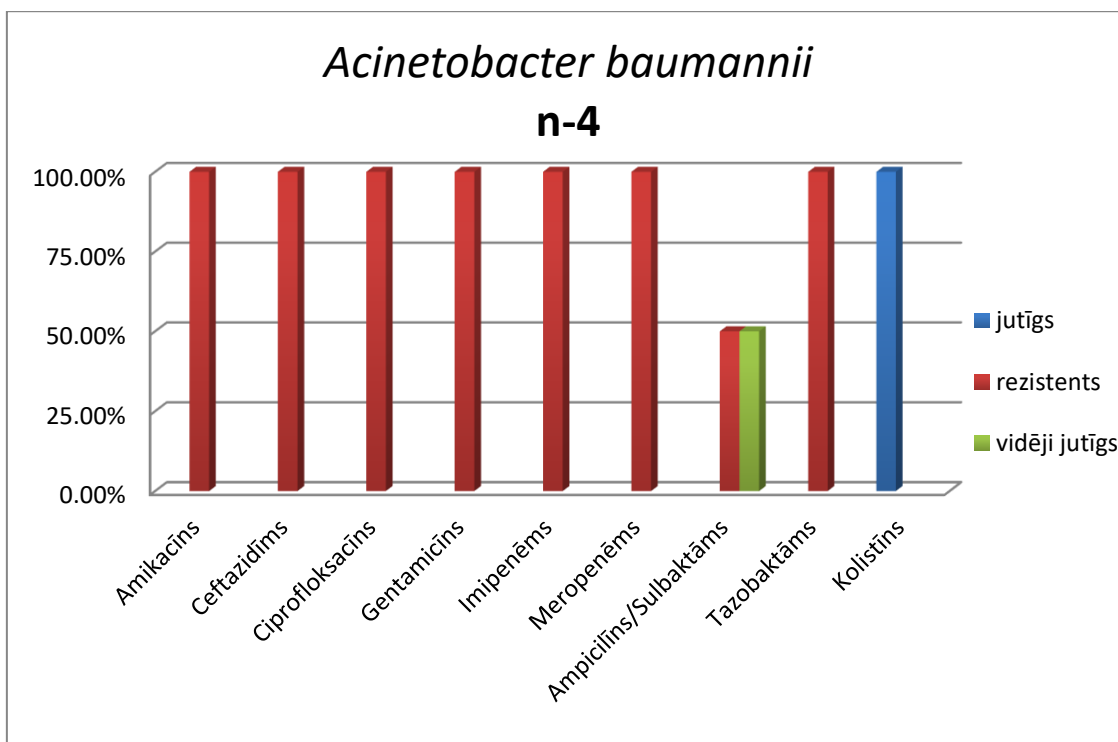
Diagrammā (3.3. att.) attēlots kopējo uzsējumu skaits $n = 4573$. No tiem tikai 4% bija ($n = 174$) urīna uzsējumi. 96% bija ($n = 4399$) uzsējumi no krēpām, fēcām, asinīm, utt.



3.4. att. Pozitīvi un negatīvi uzsējumi

No urīna uzsējumiem $n = 174$, negatīvas baktērijas bija 46 % jeb $n = 80$ un pozitīvas baktērijas bija 54% jeb $n = 94$.

Gramnegatīvo baktēriju jutība pret antibakteriālajiem līdzekļiem

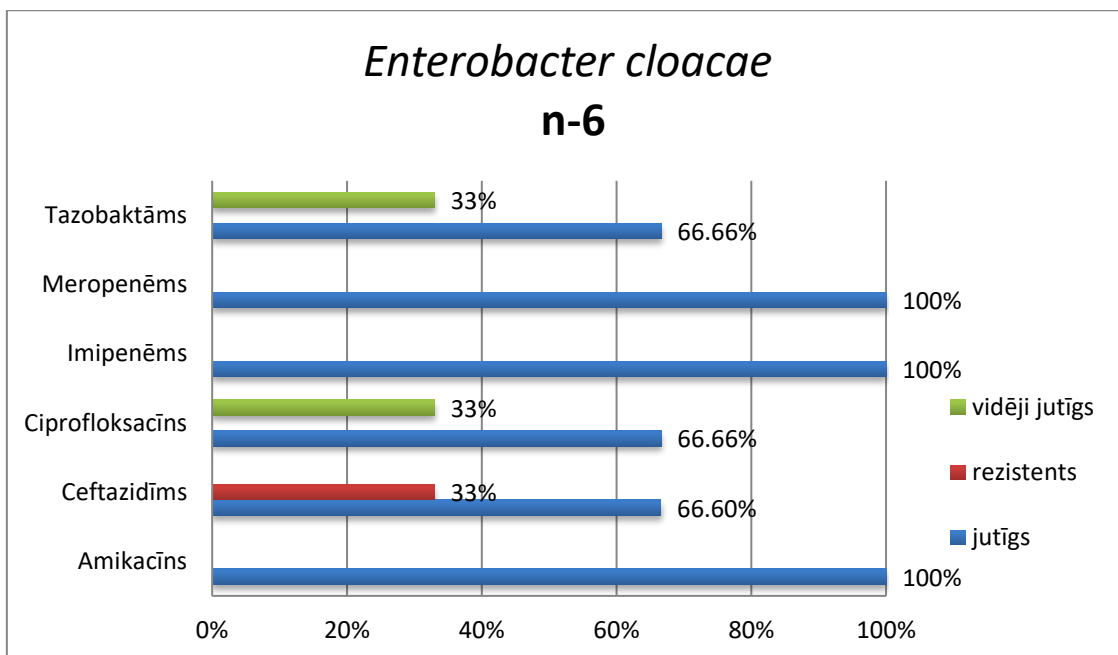


3.5. att. *Acinetobacter baumannii* baktēriju jutība un rezistence

Grafikā (3.5. att.) attēlota *Acinetobacter baumannii* baktēriju jutība un rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem. No 4 *Acinetobacter baumannii* 100% jeb 4 izolāti bija jutīgi pret kolisticīnu. Rezistenti pret amikacīnu bija 100% jeb 4 baktēriju. Arī pret ceftazidīmu, ciprofloksacīnu, gentamicīnu, imipenēmu, meropenēmu un pret tazobaktāmu rezistenti bija 100% jeb n = 4, taču pret ampicilīnu/sulbaktāmu bija 50% jeb n = 2.

Vidēji jutība pret ampicilīnu/sulbaktāmu bija 2 baktēriju izolātiem jeb 50%.

Cita autora darbā ir aprakstīts *Acinetobacter baumannii* rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem (63%), un to var novērot arī autores pētījumā.

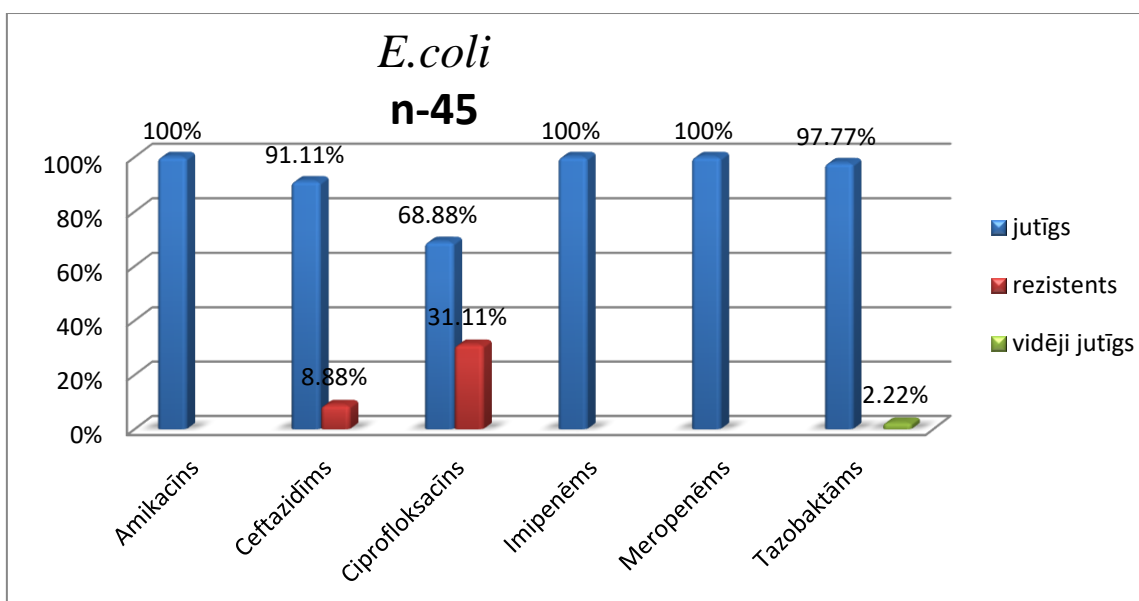


3.6. att. *Enterobacter cloacae* baktēriju jutība un rezistence

Grafikā (3.6. att.) attēlota *Eterobacter cloacae* baktēriju jutība un rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem. No 6 *Eterobacter cloacae* 2 izolēti (33%) bija rezistenti pret ceftazidīmu. Jutība pret amikacīnu, imipenēmu un meropenēmu bija 6 izolētiem (100%), pret ceftazidīmu, ciprofloksacīnu un tazobaktāmu – 4 (66,60%).

Vidēji jutība bija pret ciprofloksacīnu un pret tazobaktāmu – 2 baktēriju (33%).

Cita autora darbā *Enterobacter cloacae* bija jutīgs pret antibakteriāliem līdzekļiem 73% un to var novērot arī autores pētījumā.

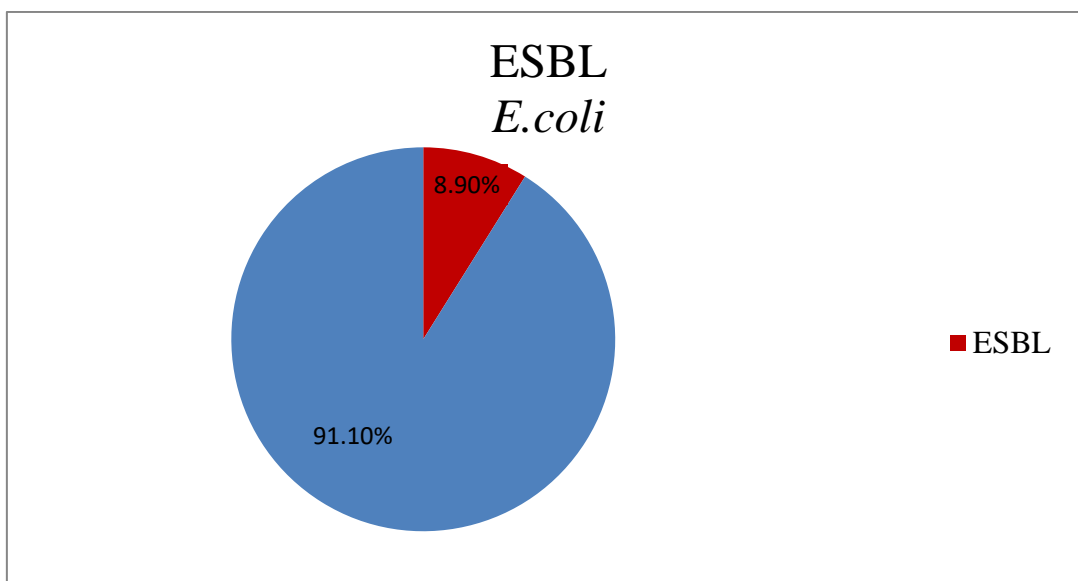


3.7. att. *E.coli* baktēriju jutība un rezistence

Grafikā (3.7. att.) attēlota *E. coli* baktēriju jutība un rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem. No 45 *E.coli* 4 izolēti (8,88%) bija rezistenti pret ceftazidīmu un pret ciprofloksacīnu – 14 (31,11%).

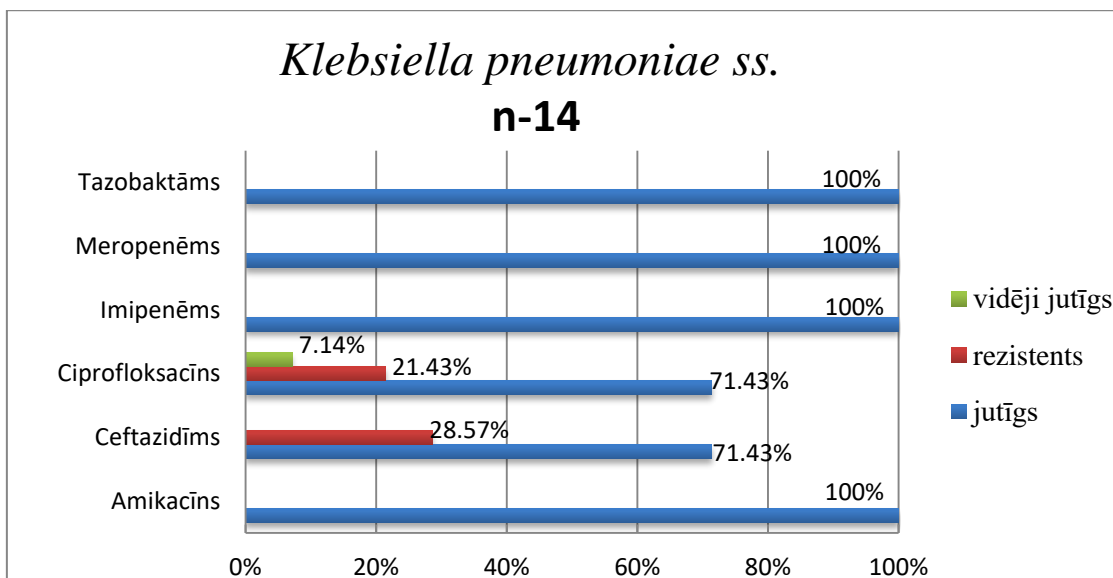
Jutība pret amikacīnu, imipenēmu, meropenēmu bija 45 izolēti (100%), pret tazobaktāmu – 44 (97,77%), pret ceftazidīmu – 41 (91,11%), pret ciprofloksacīnu – 31 (68,88%).

Vidēji jutība bija pret tazobaktāmu – 1 baktēriju sugai (2,22%).



3.8. att. *E.coli* baktēriju ESBL

Diagrammā (3.8. att.) attēlota *E.coli* paplašināta spektra β - laktamāzes (ESBL) – 8,90% jeb n = 4 no 45 celmiem bija rezistentas pret ceftazidīmu (CAZ). 91,10% jeb n = 41 no n=45 bija jutīgi pret CAZ.



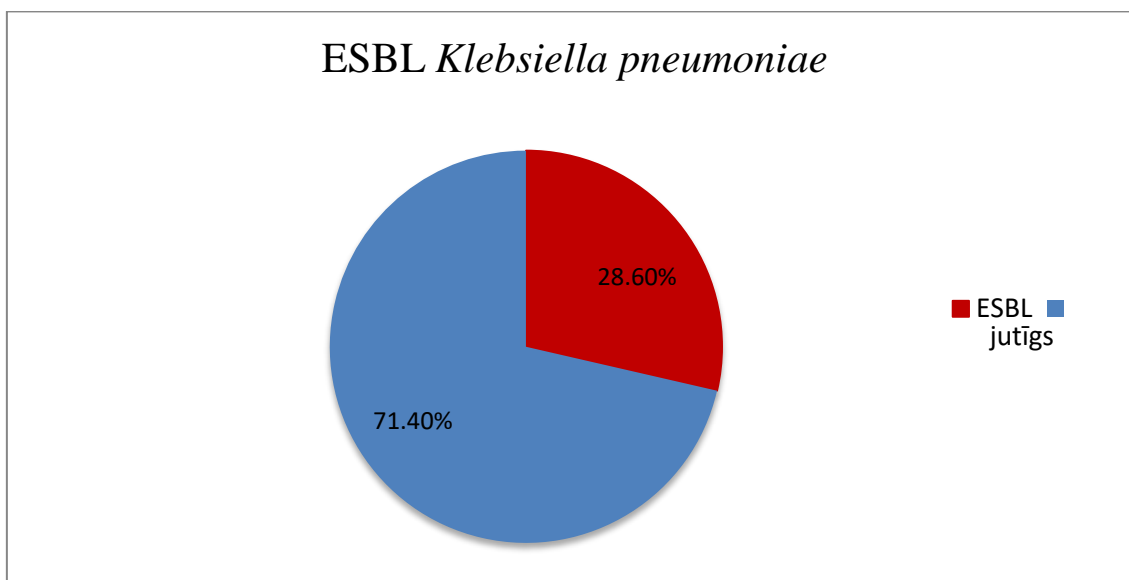
3.9.

att. *Klebsiella pneumoniae* ss. baktēriju jutība un rezistence

Grafikā (3.9. att.) attēlota *Klebsiella pneumoniae* ss. baktēriju jutība un rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem. No 14 *Klebsiella pneumoniae* ss. 4 izolēti (28,57%) bija rezistenti pret ceftazidīmu, pret ciprofloksacīnu – 3 (21,43%).

Jutība pret amikacīnu, imipenēmu, meropenēmu un pret tazobaktāmu bija 14 (100%) baktēriju sugām, pret ceftazidīmu un ciprofloksacīnu – 10 (71,43%).

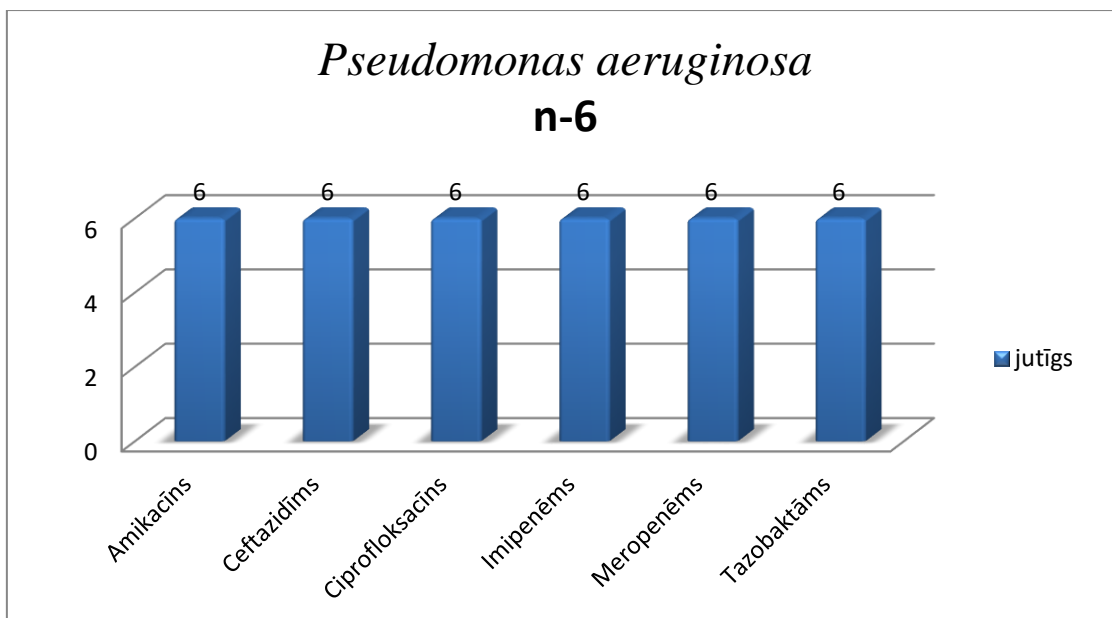
Vidēji jutība pret ciprofloksacīnu bija 1 (7,14%) baktēriju sugai.



3.10. att. *Klebsiella pneumoniae* baktēriju ESBL

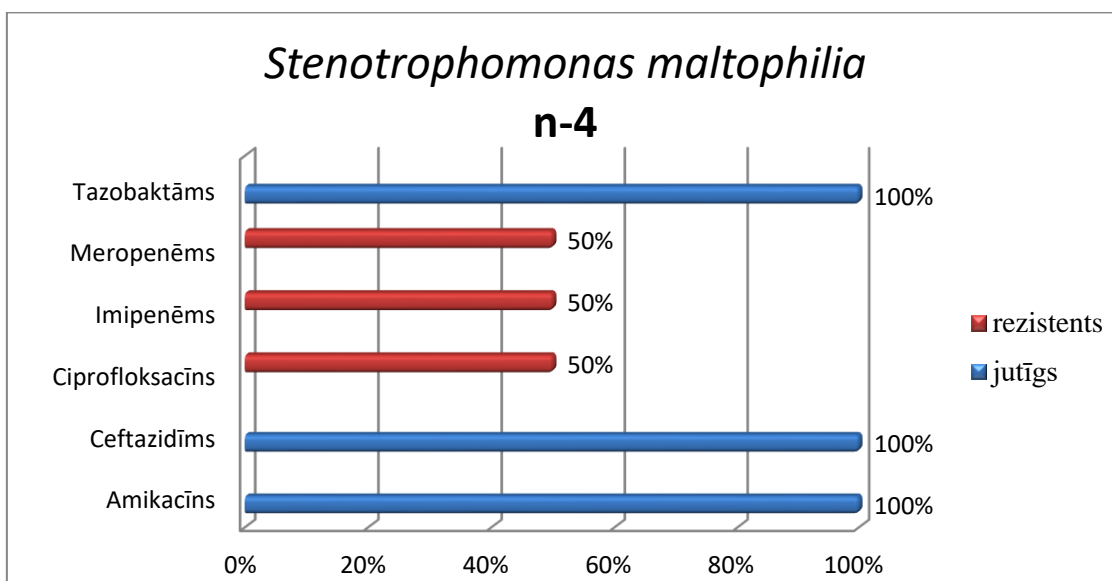
Diagrammā (3.10. att.) attēlotas *Klebsiella pneumoniae* paplašināta spektra β - laktamāzes (ESBL). 28, 60% jeb n = 4 no 14 bija rezistentas pret ceftazidīmu (CAZ). 71,40% jeb n=10 no n=14 bija jutīgi pret CAZ.

Autores pētījumā bija tikai viena *Proteus vulgaris* suga un vislielākā jutība bija pret tazobaktāmu, amikacīnu, ceftazidīmu. Rezistenti pret ciprofloksacīnu, imipenēmu, meropenēmu bija viens pārstāvis, tadēļ rezultāti nevar būt īpaši objektīvi.



3.11. att. *Pseudomonas aeruginosa* jutība

Grafikā (3.11.att.) attēlota *Pseudomonas aeruginosa* pilnīga jutība pret visiem antibakteriālajiem līdzekļiem – 6 (100%).

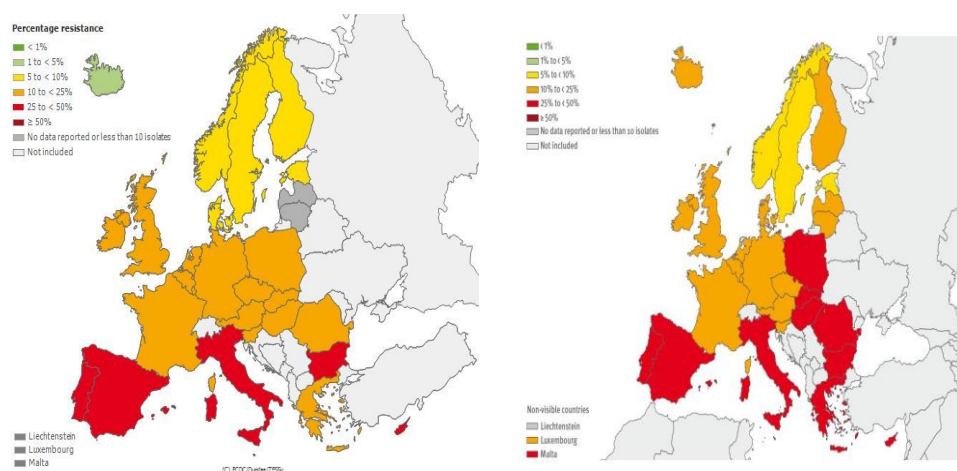


3.12. att. *Stenotrophomonas maltophilia* jutība un rezistence

Grafikā (3.12.att.) attēlota *Stenotrophomonas maltophilia*. No 4 paraugiem pret amikacīnu, ceftazidīmu, tazobaktāmu jutīgi bija – 4 (100%). Rezistenti pret ciprofloksacīnu un imipenēmu bija 2 izolāti (50%).

Pētījumā iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka visbiežāk urīnceļu infekcijas izraisošās gramnegatīvās baktērijas bija *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*.

Pēc WHO datiem, Eiropā no 2005.gada līdz 2011.gadam bija redzama nozīmīga tendence, proti, pieaug rezistence pret gramnegatīvām baktērijām.

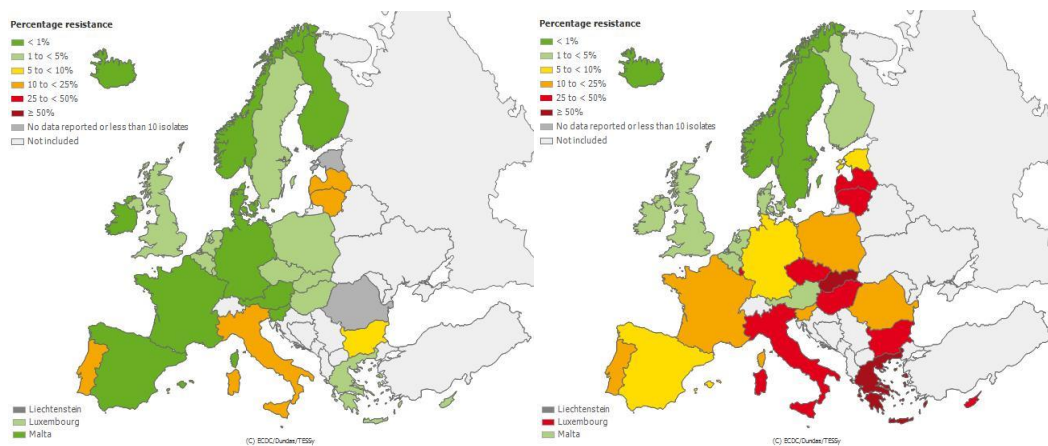


3.13.att. *E.coli* rezistence no 2005.gada līdz 2011.gadam

Attēls no Priority Medicines for Europe and the World „A Public Health Approach to Innovation” [http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_1AMR.pdf?ua=1] [Atsauce: 2017.gada 10.maijs] pieejams : http://www.who.int/en/

E.coli rezistence pieaugums no 2005.gada līdz 2011.gadam pret antibakteriālajiem līdzekļiem var aplūkot 3.13.att. Zaļa krāsa rada, ka rezistence bija < 1% , dzeltena no 5% līdz 10%, sarkana – 25% līdz 50% un tumši sarkana > 50% rezistence.

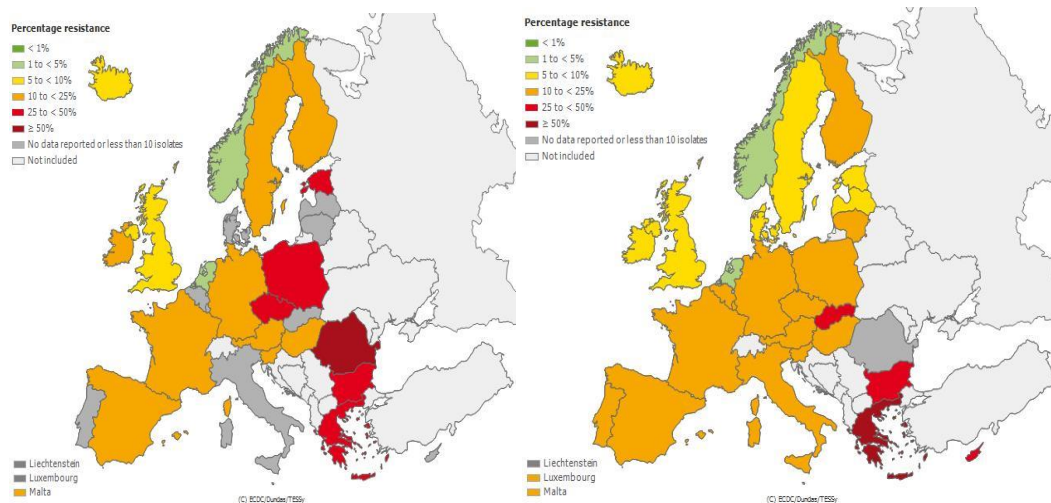
2005.gadā *E.coli* bija jutīgs pret cefalosporīnu un karbapenēmu, bet ar gadiem rezistence ir palielinājusies. Var redzēt, ka 2005.gadā Latvijā bija mazāk par 10 izolētiem mikroorganismiem, bet 2011.gadā pieaug rezistences skaits no 10% - 25%. Arī autores pētījumā var redzēt, ka no 45 *E.coli*, 14 (31,11%) izolēti bija rezistenti pret ciprofloksacīnu un 4 (8,88%) pret ceftazidīmu.



3.14.att. *Klebsiella pneumoniae* rezistence no 2005.gada līdz 2011.gadam

Attēls no Priority Medicines for Europe and the World „A Public Health Approach to Innovation” [http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_1AMR.pdf?ua=1] [Atsauce: 2017.gada 10.maijs] pieejams : <http://www.who.int/en/>

Prognose par gramnegatīvas baktērijas *Klebsiella pneumoniae* rezistences pieaugumu apstiprinās Eiropā. 3.14.att. var redzēt, ka no 2005.gada līdz 2011.gadam rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem tikai palielinās. 2005.gadā Latvijā *Klebsiella pneumoniae* rezistence bija no 10% - 25%, bet jau 2011.gadā rezistence pret antibakteriāliem līdzekļiem bija no 25% - 50%. Autores pētījumā *Klebsiella pneumoniae* n=4 28,60% bija rezistenti pret ceftazidīmu (CAZ). No *Klebsiella pneumoniae* ss. n=4 (28,57%) pārstāvji no 14 izolētiem mikroorganismiem bija rezistenti pret ceftazidīmu un pret ciprofloksacīnu tikai 3 (21,43%).



3.15.att. *Pseudomonas aeruginosa* rezistence no 2005.gada līdz 2011.gadam

Attēls no Priority Medicines for Europe and the World „A Public Health Approach to Innovation” [http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_1AMR.pdf?ua=1] [Atsauce: 2017.gada 10.maijs] pieejams : <http://www.who.int/en/>

Kas saistīts ar *Pseudomonas aeruginosa*, ar gadiem Eiropā rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem samazinās (3.15.att.), bet Itālijā, Latvijā, Slovākijā, Grieķijā un Portugālijā rezistence pieaug. Pētījumā *Pseudomonas aeruginosa* bija jutīga pret visiem antibakteriālajiem līdzekļiem.

Latvijā 2014. gadā urīna mikroflorā pieaugušiem pacientiem ar UCI visbiežāk (56% gadījumu) bija konstatētas *E.coli* un *Klebsiella pneumoniae*, bet *Enterobacter cloacae* bija konstatēta 11% gadījumu.

Salīdzinot autores pētījumu ar bakalura darbu, kas veikts 2013. gadā autora Maruta Striķe, var secināt, ka autores pētījumā no 2016. līdz 2017. gadam izolēto baktēriju skaits pieaug. Ar gadiem visbiežāk var atrast *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* un *Enterobacter*. 2013. gadā vislielākā jutība bija pret amikacīnu, kas ir 16 (80%) no 20 sugām, autores darbā arī vislielākā jutība bija pret amikacīnu 76 (95%) no 80 sugām. Vislielākā rezistence 2013. gadā bija pret ciproflaksīnu, imipenēmu un meropenēmu. Autores pētījumā augsta rezistence saglabājās pret ciproflaksīnu 25 (31,25%) izolēti no 80, bet pieauga rezistence pret ceftazidīmu 15 (18,75%) no 80 baktērijām [45].

SECINĀJUMI

1. No 4399 uzsējumiem, gramnegatīvas baktērijas no urīna identificētas n-80. No tiem visbiežāk bija *E.coli* n-45 (56%), *Klebsiella pneumoniae* n-14 (18%), *Enterobacter cloacae* un *Pseudomonas aeruginosa* n-6 (7%).
2. Visefektīvākais antibakteriālais līdzeklis bija amikacīns, jutība bija 76 (95%) izolātiem no 80 .
3. Visbiežāk rezistence tika noteikta pret ciprofloksacīnu n-25 (31,25%) izolāti, pret ceftazidīmu n-15 (18,75%) izolāti, bet pret imipenēmu un meropenēmu rezistenti bija 6 (7,5%) izolāti.
4. Visbiežāk vidēja jutība bija pret ciprofloksacīnu n- (3,75%) un tazobaktāmu n- 3 (3,75%) izolātiem.
5. *Pseudomonas aeruginosa* celmi bija pilnīgi jutīgi pret visiem antibakteriālajiem līdzekļiem.
6. *E.coli* (n-45), rezistenti bija 18 baktēriju celmi (40%).
7. *Klebsiella pneumoniae* noteikti kā ESBL bija n-4 (28,60%) gadījumos.

PATEICĪBAS

Pateicība tiek izteiktas darba vadītājai Ivetai Līdumai par ieteikumiem materiāla vākšanā un palīdzību bakalaura darba veikšanā.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

1. **Vasso, Shawn; Barreto, Jason N.; Tosh, Pritish K.** Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2015. p. 395-403.
2. **Lim, Ji Youn; Yoon, Jang W.; Hovde, Carolyn J.** A brief overview of Escherichia coli O157: H7 and its plasmid O157. *Journal of microbiology and biotechnology*, 2010, 20.1: 5.
3. **Nataro, James P.; Kaper James B.** Diarrheogenic escherichia coli. *Clinical microbiology reviews*, 1998, 11.1: 142-201.
4. **Kibret, Mulugeta; Abera, Bayeh.** Antimicrobial susceptibility patterns of E. coli from clinical sources in northeast Ethiopia. *African health sciences*, 2011, 11.3: 40-45.
5. **Perlin, Michael H., et al.** Protection of Salmonella by ampicillin-resistant Escherichia coli in the presence of otherwise lethal drug concentrations. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 2009, 276.1674: 3759-3768
6. **Clegg, Steven; Murphy, Caitlin N.** Epidemiology and Virulence of Klebsiella pneumoniae. *Microbiology spectrum*, 2016, 4.1.
7. **El Bouamri, M. C., et al.** Antimicrobial susceptibility of urinary Klebsiella pneumoniae and the emergence of carbapenem-resistant strains: A retrospective study from a university hospital in Morocco, North Africa. *African Journal of Urology*, 2015, 21.1: 36-40.
8. **O'Hara, Caroline Mohr; Brenner, Frances W.; Miller, J. Michael.** Classification, identification, and clinical significance of Proteus, Providencia, and Morganella. *Clinical microbiology reviews*, 2000, 13.4: 534-546.
9. **Cao, H. J., et al.** Isolation, identification, phylogenetic analysis and related properties of a pathogen in *Silurus meridionalis* Chen. *Wei sheng wu xue bao = Acta microbiologica Sinica*, 2007, 47.1: 1-6.
10. **Bidet, P., et al.** First description of DHA-1 ampC β -lactamase in *Proteus mirabilis*. *Clinical microbiology and infection*, 2005, 11.7: 591-592.
11. **Chen, Chi-Yu, et al.** *Proteus mirabilis* urinary tract infection and bacteremia: risk factors, clinical presentation, and outcomes. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2012, 45.3: 228-236.
12. **Morales, Eva, et al.** Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC health services research*, 2012, 12.1: 122.

13. **Ahmadi, Koorosh, et al.** Antibiotic Resistance Properties of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated From Cases of Superficial Infections at the Emergency Unit. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 2016, 9.1.
14. **Garcia, Vincent, et al.** *Citrobacter amalonaticus* human urinary tract infections, Marseille, France. *New microbes and new infections*, 2016, 11: 1-5.
15. **Doran, Terence I.** The role of *Citrobacter* in clinical disease of children: review. *Clinical infectious diseases*, 1999, 28.2: 384-394.
16. **Brooke, Joanna S.** *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 2012, 25.1: 2-41.
17. **Subhani, Shaik, et al.** Infective endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: A report of two cases and review of literature. *Indian Heart Journal*, 2016, 68: S267-S270.
18. **Neela, Vasanthakumari, et al.** *Stenotrophomonas maltophilia* in Malaysia: molecular epidemiology and trimethoprim–sulfamethoxazole resistance. *International Journal of Infectious Diseases*, 2012, 16.8: e603-e607.
19. **Howard, Aoife, et al.** *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 2012, 3.3: 243-250.
20. **Peleg, Anton Y.; Seifet, Harald; Paterson, David L.** *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 2008, 21.3: 538-582.
21. **Abbo, Aharon, et al.** Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerging infectious diseases*, 2005, 11.1: 22.
22. Pubchem open chemistry data base [tiešsaite]. – [Atsauce 10.05.2017]. Pieejams: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ampicillin#section=Pharmacology-and-Biochemistry>
23. Zāļu Valsts Aģentūra. Latvijas zāļu registers. Ampicillinum [tiešsaite]. – [Atsauce 10.05.2017]. Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=pamecil&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK>
24. Pubchem open chemistry data base [tiešsaite]. - [Atsauce 10.05.2017]. Pieejams: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/imipenem#section=Pharmacology-and-Biochemistry>

25. **Clissold, S., Todd, P., et.al.** Imipenem/Cilastatin: a Review of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs*, 1987; 33: 183–241.
26. **Jaruratanasirikul, Sutep; Sriwiriyan, Somchai; Punyo, Jarurat.** Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2005, 49.4: 1337-1339.
27. **Baldwin, Claudine M.; Lyseng-Williamson, Katherine A.; Keam, Susan J.** Meropenem. *Drugs*, 2008, 68.6: 803-838.
28. Pubchem open chemistry data base [tiešsaite]. - [Atsauce 10.05.2017]. Pieejams: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/meropenem#section=Pharmacology-and-Biochemistry>
29. **Bush, K., et al.** Kinetic interactions of tazobactam with beta-lactamases from all major structural classes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 37.4: 851-858.
30. Zāļu Valsts Aģentūra. Latvijas zāļu registrs. Tazobactamum [tiešsaite]. – [atsauce 10.05.2017].
Pieejams:<https://www.zva.gov.lv/zaluregistrs/?iss=1&lang=lv&q=tazoba&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK>
31. **Hiraki, Yoichi, et al.** Successful treatment of skin and soft tissue infection due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by ampicillin–sulbactam and meropenem combination therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, 2013, 17.12: e1234-e1236.
32. **Mccoy, Dorothy; Sebti, Rani; Kuyumjan, Arpi G.** An Evaluation of Selected Indications and Appropriateness of Ampicillin/Sulbactam, an Unrestricted Antimicrobial, at a Single Center. *Pharmacy and Therapeutics*, 2017, 42.3: 189.
33. Zāļu Valsts Aģentūra. Latvijas zāļu registrs. Ceftazidimum [tiešsaite]. – [atsauce 10.05.2017].
Pieejams:<https://www.zva.gov.lv/zaluregistrs/?iss=1&lang=lv&q=ceftazid%C4%ABm&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK>

34. Pubchem open chemistry data base [tiešsaite]. - [Atsauce 10.05.2017]. Pieejams: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ceftazidime#section=Pharmacology-and-Biochemistry>
35. **Jerome F. Levine, Melanie J. Maslow, et.al.** Amikacin-Resistant Gram-Negative Bacilli: Correlation of Occurrence with Amikacin Use. *The Journal of Infectious Diseases*. Vol. 151, No. 2 Feb., 1985, pp. 295-300
36. **Kenyon, Cynthia F., et al.** Amikacin pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the preterm infant. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2000, 34.2: 265-268.
37. Pubchem open chemistry data base [tiešsaite]. - [Atsauce 10.05.2017]. Pieejams: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/amikacin#section=Top>
38. **Kato, Hideo, et al.** Evaluation of Amikacin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Optimal Initial Dosing Regimen. *Drugs in R&D*, 2017, 1-11.
39. **Gomes, Anna, et al.** Pharmacokinetic modeling of gentamicin in treatment of infective endocarditis: Model development and validation of existing models. *Plos one*, 2017, 12.5: e0177324.
40. **Stravinskis, M., et al.** Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute. *Bone and Joint Research*, 2016, 5.9: 427-435.
41. Pubchem open chemistry data base [tiešsaite]. - [Atsauce 10.05.2017]. Pieejams: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gentamicin#section=Top>
42. **Shaikh, Sibghatulla, et al.** Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi journal of biological sciences*, 2015, 22.1: 90-101.
43. **Mehmeti, Ibrahim, et al.** Antimicrobial resistance levels amongst staphylococci isolated from clinical cases of bovine mastitis in Kosovo. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2016, 10.10: 1081-1087.
44. **World Health Organization**
 [http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_1AMR.pdf?ua=1]
 [Atsauce : 10.05.2017] Pieejams : who.int
45. **Striķe, M.** Rezistence prēt antibakteriāliem līdzekļiem gramnegatīvajos invazīvajos celmos: bakalaura darbs. LU Medicīnas fakultātes. Rīga : Latvijas Universitāte, 2013. 35-37 lpp.

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Bakalaura darbs „Urīnceļu infekciju izraisīšo gram-negatīvo baktēriju jutība pret antibakteriālajiem līdzekļiem” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Daniela Puzko

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: Iveta Līduma

Recenzente:

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē

Vecākā lietvede Juta Bārtule

Bakalaura darbs aizstāvēts bakalaura studiju programmas „Farmācija” Bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē