

Инвазивни сојеви *Streptococcus pneumoniae* у Србији: осетљивост на антибиотике и серотипови

Ина Гајић¹, Вера Мијач¹, Лазар Ранин¹, Драгана Анђелковић², Мирослава Радичевић², Наташа Опавски¹

¹Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод *Streptococcus pneumoniae* је један од водећих узрочника бактеријског менингитиса и сепсе. Инвазивна пнеумококна болест је значајан медицински проблем због великог повећања резистенције пнеумокока на антибиотике.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испита осетљивост инвазивних изолата пнеумокока на антибиотике и одреде серотипови резистентних сојева.

Методе рада Испитана је осетљивост 58 инвазивних изолата *S. pneumoniae* на 19 антибиотика. Серотипизација је урађена реакцијом аглутинације. Сојеви су прикупљени у периоду 2009–2011. године у Националној референтној лабораторији за стрептокок и пнеумокок.

Резултати Смањена осетљивост на пеницилин је утврђена код 34% изолата пнеумокока, а на еритромицин код 36%. Педијатријски изолати су показивали знатно већу учесталост резистенције у односу на сојеве изоловане од одраслих болесника. На пеницилин је било резистентно 65% изолата од деце и 22% од одраслих, док је 47% педијатријских изолата и 32% одраслих изолата било резистентно на еритромицин. Истовремена резистенција на оба антибиотика уочена је код 21% сојева, а мултирезистенција код трећине изолата. Сви сојеви су били осетљиви на ванкомицин, линезолид, флуорохинолоне, телитромицин и рифампицин. Најчесталији резистентни серотипови били су 19F и 14.

Закључак Резултати су показали да је резистенција инвазивних сојева пнеумокока на пеницилин и макролиде у Србији висока. Стога би било неопходно увести активан надзор над инвазивним пнеумококним болестима, типизирати такве изолате и непрестано пратити њихову резистенцију на антибиотике.

Кључне речи: *Streptococcus pneumoniae*; пнеумокок; инвазивна болест; резистенција; серотип

УВОД

Streptococcus pneumoniae је део микрофлоре назофаринкса, али и узрочник бројних инфекција. Најчешћи је изазивач акутног запаљења средњег ува и ванболничких пнеумонија. Један је од водећих узрочника бактеријског менингитиса и сепсе. Према дефиницији Центара за превенцију и контролу болести у Атланти, у САД (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*), под инвазивном пнеумококном болешћу (ИПБ) подразумева се клинички дијагностикована болест потврђена изолацијом *S. pneumoniae* из примарно стерилних регија. Светска здравствена организација је 2009. године објавила да око 800.000 деце сваке године широм света умре од ИПБ [1].

У терапији ИПБ користе се пеницилини, цефалоспорини, макролиди, а у последње време и нове генерације флуорохинолона, карбапенема, ванкомицин и рифампицин. Ипак, пеницилини и цефалоспорини треће генерације се и даље сматрају првом линијом избора за лечење пнеумококних инфекција. Током последњих 30 година дошло је до значајног повећања учесталости резистенције пнеумокока на антибиотике, те надзор над

резистенцијом пнеумокока представља један од приоритета многих земаља. Посебно је значајна резистенција на бета-лактамске антибиотике и макролиде. У Европи су највеће стопе резистенције пнеумокока на антибиотике забележене у земљама Медитеранског басена, а најмање на северу континента [2].

Досад су регистрована 93 серотипа пнеумокока [3, 4], али се међу најчешћим изазивачима ИПБ, као и изолатима с високом инциденцијом резистенције на антибиотике издваја неколико серотипова – 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F и 23F, који се често називају и „педијатријски“, због знатно чешће изолације у дечјем узрасту [5]. Увођење пнеумококне конјуговане вакцине у обавезан календар вакцинације деце млађе од две године у развијеним земљама довело је до смањења инциденције ИПБ, преовладавања других серотипова и смањења учесталости резистенције пнеумокока на антибиотике [6, 7].

У нашој земљи нема епидемиолошких података о ИПБ, учесталости резистенције инвазивних изолата *S. pneumoniae* на антибиотике, као ни о циркулишућим серотиповима. Неколико пнеумококних вакцина је регистровано, али ниједна није у календару вакцинације.

Correspondence to:

Ina GAJIĆ
Institut za mikrobiologiju
i imunologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1, 11000 Beograd
Srbija
ina.gajic@yahoo.com

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се одреди учесталост резистенције инвазивних сојева *S. pneumoniae* на антибиотике и одреди дистрибуција серотипова међу резистентним изолатима.

МЕТОДЕ РАДА

Од јула 2009. до фебруара 2011. године у Националној референтној лабораторији за стрептокок и пнеумокок Института за микробиологију и имунологију Медицинског факултета Универзитета у Београду прикупљено је 58 инвазивних сојева *S. pneumoniae* из седам регионалних здравствених центара у Србији. Сојеви су изоловани из крви (25), ликвора (18) и плеуралних пунктата (15).

Болесници су били животне доби од осам месеци до 85 година. Истраживање је обухватило 17 деце (≤ 16 година), од којих је седморо било млађе од две године.

Идентификација пнеумокока је извршена на основу анализе културелних особина, бојења по Граму, осетљивости на оптохин (*BioRad*, САД), хидролизе жучи и реакције аглутинације (*Pneumo-kit slidex test*, *bioMérieux*, Француска). Преконоћна култура пнеумокока је суспендована у мождано-срчаном бујону (*Biolife*, Италија) и инкубирана на 37°C у атмосфери са $5\% \text{CO}_2$ 24 сата. Сојеви су конзервирани на -80°C . Испитивање осетљивости на антибиотике је вршено у аутоматизованом систему за брзу израду теста осетљивости на антимикробне лекове (*VITEK 2*, *bioMérieux*, Француска). Коришћене су картице број *AST-P576*, а испитивана је осетљивост на 19 антибиотика: бензилпеницилин, амоксицилин, цефотаксим, цефтриаксон, имипенем, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, еритромицин, телитромицин, пристинамицин, квинупристин/далфопристин, линезолид, ванкомицин, тетрациклин, хлорамфеникол, рифампицин, триметоприм/сулфаметоксазол (*TMP/SXT*). У тестирање је укључен контролни сој *S. pneumoniae* ATCC 49619. Резултати осетљивости су тумачени у складу с редигованим препорукама *CLSI* из 2010. године, према којима су дефинисане различите граничне вредности минималних инхибиторних концентрација (МИК) за менингеалне, односно неменингеалне изолате за пеницилин (менингеални: $S \leq 0,06 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 2 \mu\text{g/ml}$; неменингеални: $S \leq 2 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 8 \mu\text{g/ml}$) и за цефалоспорине треће генерације (менингеални: $S \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 2 \mu\text{g/ml}$; неменингеални: $S \leq 1 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 4 \mu\text{g/ml}$) [8]. Према старим критеријумима, граничне вредности категорија осетљивости пнеумокока на пеницилин и цефалоспорине треће генерације биле су исте за менингеалне и неменингеалне изолате (пеницилин: $S \leq 0,06 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 2 \mu\text{g/ml}$; цефалоспорини треће генерације: $S \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 2 \mu\text{g/ml}$) [9].

Типизација је урађена реакцијом аглутинације са серогрупним и серотипским антисерумима на капсуларне полисахариде [10] (*Statens Serum Institut*, Ко-

пенхаген, Данска) у Националној референтној лабораторији за стрептокок, у Институту за хигијену, микробиологију и медицинску екологију Медицинског факултета у Грацу, у Аустрији.

Подаци су обрађени методама дескриптивне статистике, а за процену значајности коришћен је χ^2 -тест. Статистички значајном разликом сматрало се p веће од 0,01 и мање од 0,05, а високом статистички значајном p мање од 0,01.

РЕЗУЛТАТИ

Од 58 испитаних инвазивних изолата, међу којима је било 17 сојева од педијатријских болесника и 41 сој од одраслих болесника, 20 (34%) је било резистентно на бензилпеницилин: 11 (65%) дечјих и девет (22%) сојева одраслих. Анализа података је показала да је учесталост резистенције на пеницилин била статистички значајно већа код дечјих у односу на изолате од одраслих болесника ($\chi^2=7,92$; $p<0,01$) (Табела 1).

Смањену осетљивост на еритромицин имао је 21 сој (36%), и то осам дечјих изолата и 13 изолата одраслих. Иако је неосетљивост на макролиде била чешћа међу сојевима изолованим од деце у односу на оне изоловане од одраслих, није утврђена статистички значајна разлика између ове две групе изолата (Табела 1).

Дванаест (21%) сојева је истовремено било резистентно и на пеницилин и на еритромицин. Уочено је да постоји статистички високо значајна разлика у дистрибуцији корезистенције на ове антибиотике између сојева изолованих од деце (8; 47%) и од одраслих особа (4; 10%) ($\chi^2=8,04$; $p<0,01$).

Применом редигованих критеријума *CLSI* за цефалоспорине треће генерације установљено је да је 65% изолата од деце било осетљиво на цефотаксим и цефтриаксон, у односу на чак 95% изолата од одраслих особа (Табела 1).

Смањена осетљивост на тетрациклин и триметоприм сулфаметоксазол је уочена код 16 (28%), односно 25 (43%) сојева. У оба случаја су међу резистентним изолатима доминирали педијатријски сојеви (Табела 1).

Свега по два соја (3%) имала су смањену осетљивост на хлорамфеникол, пристинамицин и квинупристин/далфопристин.

Сви сојеви су били осетљиви на офлоксацин и новије флуорохинолоне (левофлоксацин, моксифлоксацин и спарфлоксацин), као и на линезолид, ванкомицин, рифампицин и телитромицин.

Скоро једна трећина сојева (29%) имала је мултирезистентан профил. Истовремена резистенција на бар три групе антибиотика била је статистички значајно чешћа ($\chi^2=4,97$; $0,01<p<0,05$) код болесника млађих од 16 година (девет сојева) у односу на одрасле болеснике (осам сојева). Најчешћи профил резистенције била је удружена резистенција на пеницилин, еритромицин, тетрациклин и *TMP/SXT*.

Од 58 изолата, 23 соја (40%) била су осетљива на све антибиотике.

Табела 1. Осетљивост инвазивних сојева *S. pneumoniae* изолованих од деце и одраслих болесника на антибиотике
Table 1. Susceptibility to antibiotics of invasive *S. pneumoniae* strains isolated from children and adults

Антибиотик Antibiotic	Деца Children			Одрасли Adults			Укупно Total		
	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)
Пеницилин Penicillin	6 (35)	0 (0)	11 (65)	32 (78)	0 (0)	9 (22)	38 (66)	0 (0)	20 (34)
Еритромицин Erythromycin	9 (53)	0 (0)	8 (47)	28 (68)	3 (8)	10 (24)	37 (64)	3 (5)	18 (31)
Цефотаксим Cefotaxime	11 (65)	4 (23)	2 (12)	39 (95)	1 (3)	1 (2)	50 (86)	5 (9)	3 (5)
Цефтриаксон Ceftriaxone	11 (65)	2 (12)	4 (23)	39 (95)	1 (3)	1 (2)	50 (86)	3 (5)	5 (9)
Импипенем Imipenem	10 (59)	7 (41)	0 (0)	39 (95)	2 (5)	0 (0)	49 (84)	9 (16)	0 (0)
Тетрациклин Tetracycline	10 (59)	0 (0)	7 (41)	32 (78)	0 (0)	9 (22)	42 (72)	0 (0)	16 (28)
TMP/SXT	5 (29)	2 (12)	10 (59)	28 (68)	1 (3)	12 (29)	33 (57)	3 (5)	22 (38)
Хлорамфеникол Chloramphenicol	17 (100)	0 (0)	0 (0)	39 (95)	0 (0)	2 (5)	56 (97)	0 (0)	2 (3)
Пристинамицин Pristinamycin	16 (94)	0 (0)	1 (6)	40 (98)	0 (0)	1 (2)	56 (97)	0 (0)	2 (3)
Квин./далф. Quin./dalph.	17 (100)	0 (0)	0 (0)	39 (95)	2 (5)	0 (0)	56 (97)	2 (3)	0 (0)
Офлоксацин Ofloxacin	17 (100)	0 (0)	0 (0)	41 (100)	0 (0)	0 (0)	58 (100)	0 (0)	0 (0)
Левифлоксацин Levofloxacin	17 (100)	0 (0)	0 (0)	41 (100)	0 (0)	0 (0)	58 (100)	0 (0)	0 (0)
Моксифлоксацин Moxifloxacin	17 (100)	0 (0)	0 (0)	41 (100)	0 (0)	0 (0)	58 (100)	0 (0)	0 (0)
Спарфлоксацин Sparfloxacin	17 (100)	0 (0)	0 (0)	41 (100)	0 (0)	0 (0)	58 (100)	0 (0)	0 (0)
Линезолид Linezolid	17 (100)	0 (0)	0 (0)	41 (100)	0 (0)	0 (0)	58 (100)	0 (0)	0 (0)
Ванкомицин Vancomycin	17 (100)	0 (0)	0 (0)	41 (100)	0 (0)	0 (0)	58 (100)	0 (0)	0 (0)
Рифампицин Rifampicin	17 (100)	0 (0)	0 (0)	41 (100)	0 (0)	0 (0)	58 (100)	0 (0)	0 (0)
Телитромицин Telithromycin	17 (100)	0 (0)	0 (0)	41 (100)	0 (0)	0 (0)	58 (100)	0 (0)	0 (0)

TMP-SXT – триметоприм/сулфаметоксазол; Квин./далф. – квинупрестин/далфопрестин
 TMP-SXT – trimetoprim sulphametoxazol; Quin./dalph. – quinupristin/dalalphopristine

Серотипизација је урађена за 31 сој, од којих је 19 било резистентно на најмање један антибиотик, а 12 осетљиво на све антимицробне агенсе. Резултати серотипизације девет сојева са смањеном осетљивошћу на пеницилин (*PNSP* – *S. pneumoniae* неосетљив на пеницилин) и осам изолата са смањеном осетљивошћу на еритромицин (*MNSP* – *S. pneumoniae* неосетљив на макролид) показали су да су међу њима преовладавали серотипови 19F и 14 (Табеле 2 и 3). Ово су уједно и једини серотипови код којих је уочена истовремена резистенција на пеницилин и еритромицин. Иста два серотипа су најчешће испољавала резистенцију и на остале бета-лактамске антибиотике, као и на тетрациклин и TMP/SXT.

Два резистентна изолата су припадала серотипу 23F, а по један је припадао серотиповима 1, 3, 6A, 6B, 11A, 16F, 18C, 23A и 31. Мултирезистентни профил је имао 11 сојева, и то серотипови: 6B, 14, 19F, 23A и 23F. Изолати који су били осетљиви на све антибиотике су припадали типовима 1, 3, 4, 7F, 9N, 11A и 17F (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Резултати нашег истраживања показују да је учесталост резистенције инвазивних сојева *S. pneumoniae* на пеницилин и макролидне антибиотике у Србији висока. Утврђено је да је 34% сојева инвазивних пнеумокока било резистентно на пеницилин, што се сматра високом инциденцијом, а слична учесталост је забележена и у Пољској (30%), Румунији (30%) и Бугарској (37%) [2]. У медитеранским земљама је пре увођења обавезне пнеумококне вакцине учесталост *PNSP* била висока: 33% у Шпанији, 30% у Италији и 46% у Француској [11]. Према годишњем извештају Европског центра за превенцију и контролу болести (*European Centre for Diseases Prevention and Control – ECDC*), у Словенији је 2009. године смањена осетљивост инвазивних пнеумокока на пеницилин била око 17% [2]. Аутори студије која је у првој декади овога века урађена у Нишу открили су изузетно висок проценат *PNSP* (79%), од којих је 27% било резистентно на пеницилин [12].

Табела 2. Учесталост појединих серотипова међу инвазивним изолатима *S. pneumoniae* са смањеном осетљивошћу на антибиотике
Table 2. Serotypes frequencies among nonsusceptible invasive *S. pneumoniae* isolates

Серотип Serotype	Број резистентних изолата Number of resistant isolates	Бензилпеницилин Benzylpenicillin	Амоксицилин Amoxicillin	Цефтриаксон Ceftriaxone	Цефотаксим Cefotaxime	Имипенем Imipenem	Бензилпеницилин + еритромицин Benzylpenicillin + Erythromycin	Еритромицин Erythromycin	Тетрациклин Tetracycline	TMP-SXT	Пристинамицин Prostinamycin
19F	4	3	1	2	2	2	3	3	3	4	0
14	4	3	1	1	1	1	1	2	1	3	0
6B	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
23F	2	2	0	1	1	1	0	0	1	2	0
23A	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
11A	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
6A	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
31	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
16F	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
18C	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Укупно Total	19	9	2	4	4	4	4	8	8	15	2

Табела 3. Осетљивост на антибиотике серотипизираних инвазивних изолата *S. pneumoniae*

Table 3. Susceptibility to antibiotics of serotyped invasive *S. pneumoniae* isolates

Серотип Serotype	Осетљиви на све антибиотике Susceptibility to all antibiotics	Резистентни на бар један антибиотик Resistant to at least one antibiotic	Укупно Total
1	1	1	2
3	5	1	6
4	2	0	2
6A	0	1	1
6B	0	1	1
7F	1	0	1
9N	1	0	1
11A	1	1	2
14	0	4	4
16F	0	1	1
17F	1	0	1
18C	0	1	1
19F	0	4	4
23A	0	1	1
23F	0	2	2
31	0	1	1
Укупно Total	12	19	31

У нашем истраживању резистенција на бета-лактамске антибиотике (пеницилин и цефалоспорине треће генерације) била је значајно чешћа код деце него код одраслих особа. Поред чињенице да су сојеви изоловани од деце обично резистентнији на антибиотике од оних изолованих од одраслих [13], значајан је и податак да је менингитис био најчешћа дијагноза код оболеле деце, док су одрасли чешће боловали од инвазивних плућних болести. Процена осетљивости на бета-лактамске антибиотике обављена је у складу с редигованим критеријумима *CLSI*, према којима се разликују граничне вредности за менингеалне и неменингеалне изолате. Обе ове чињенице могу да објасне велике разлике у броју изолата пнеумокока са смањеном осетљивошћу на бета-лактаме између две старосне групе, што је уочено у овој студији.

Стопа резистенције испитаних сојева на макролидне антибиотике такође је била висока. Смањену осетљивост на еритромицин имало је 36% изолата, од чега је резистентних сојева било чак 31%. Према подацима *EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)* из 2009. године [2], врло слична инциденција је утврђена код инвазивних изолата у Бугарској (27%). Почетком овога века највише стопе макролидне резистенције у Европи забележене су у медитеранској регији (Грчка 55%, Француска 54%, Италија 42%, Шпанија 31%), а најниже у северним земљама (Холандија 4%, Шведска 7%). Међу северноевропским земљама једино је Финска у то време имала умерено високу резистенцију

на еритромицин (22%). Словенија је 2007. године забележила учесталост макролидне резистенције код инвазивних сојева пнеумокока од 17%, која је достигала 25% код педијатријских изолата [2, 14].

Наши резултати такође показују да је учесталост макролидне резистенције већа код сојева изолованих од болесника млађих од 16 година – чак половина педијатријских изолата је била резистентна на макролиде, у односу на трећину сојева изолованих од одраслих болесника. С обзиром на то да је доказано да је инциденција резистенције стрептокока на макролиде у директној корелацији с потрошњом ових антибиотика [15], може се претпоставити да високој учесталости резистенције код нас доприноси некритичка употреба макролида, као и њихова доскорашња слободна продаја.

Корезистенција пнеумокока на пеницилин и макролиде се последњих година повећава широм света [16]. Са стопом од 21% сојева који су истовремено резистентни и на пеницилин и еритромицин, Србија припада групи земаља с највишим нивоом комбиноване резистенције пнеумокока у Европи, заједно с Кипром (27%) и Румунијом (25%) [2]. Скоро половина испитаних педијатријских сојева је показивала корезистенцију на ове антибиотике. Сојеви изоловани од одраслих болесника су знатно ређе имали овакав профил резистенције. Треба напоменути да је међу испитиваним MNSP чак 67% било истовремено резистентно и на пеницилин. Ови резултати одговарају подацима добијеним у студији PROTEKT (*Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin*) [17], која се бавила осетљивошћу неинвазивних сојева *S. pneumoniae*.

Поред резистенције на бета-лактаме и макролиде, изолати испитани у нашој студији су показивали и висок степен резистенције на тетрациклине (28%) и TMP-SXT (38%). Подаци из студије SENTRY за надзор резистенције бактерија на антимицробне препарате (SENTRY *Antimicrobial Surveillance Program*) [18], која је започета крајем деведесетих година двадесетог века, показали су да је резистенција пнеумокока на тетрациклине у Европи тада била 24%, што одговара и нашим подацима, док је на TMP/SXT била знатно нижа (15%).

Скоро трећина сојева из наше студије (29%) истовремено је била резистентна на бар три класе антибиотика, и то најчешће на пеницилин, макролиде, тетрациклине и TMP/SXT. Сличне податке су објавили и шпански аутори, али је проценат мултирезистентних сојева код њих био знатно већи (82%) [19].

Инвазивни изолати из Србије нису показивали значајан степен резистенције на хлорамфеникол, пристицинамицин и квинупрестин/далфопрестин, док су потпуно били осетљиви на ванкомицин, телитромицин и новије флуорохинолоне. Већина ових антибиотика се или уопште не користи за лечење пнеумококних болести у Србији, или је њихова употреба знатно ређа у односу на макролиде и бета-лактаме.

Од 58 инвазивних изолата пнеумокока који су укључени у тестирање, типизирано је нешто више од половине, те су резултати прелиминарни и морају се опрезно тумачити. Ипак, уочава се да је скоро половина

резистентних сојева припадала серотиповима 14 и 19F. Поред ова два серотипа, међу резистентним изолатима било је и серотипова: 1, 6B, 11A, 23A и 23F. Оваква епидемиолошка слика је била типична за земље у периоду пре увођења конјуговане пнеумококне вакцине. Амерички CDC је објавио да се у категорији сојева пнеумокока резистентних на антибиотике у више од 90% случајева изолују серотипови: 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F [5]. Слична је ситуација и у Европи, а Имел (*Imöhl*) и сарадници [20] су на основу података о резистенцији инвазивних изолата пнеумокока на макролиде у Немачкој сакупљених од 1992. до 2008. године закључили да су највиши нивои резистенције забележени управо код серотипова 14, 6B, 19F и 23F. Ови серотипови се налазе у саставу свих генерација конјугованих пнеумококних вакцина, те је то разлог што је у земљама где је обухват деце вакцином велики дошло до смањења инциденције *S. pneumoniae* резистентног на антибиотике.

С обзиром на мали број типизираних изолата у нашем истраживању, није могуће извести коначне закључке, нити приказати одговарајућу статистичку обраду података. Ипак, може се закључити да су и међу нашим изолатима са смањеном осетљивошћу на антибиотике доминирали познати резистентни серотипови.

Да би се објавили закључци о томе колика је стварна учесталост појединих серотипова *S. pneumoniae* у нашој средини, као и вакциналних серотипова, потребно је ново истраживање које би обухватило знатно већи број изолата.

ЗАКЉУЧАК

Streptococcus pneumoniae је и даље један од најчешћих изазивача инвазивних болести, које највише погађају малу децу и особе старије животне доби. Ова студија је показала да у Србији постоји висок степен резистенције инвазивних сојева *S. pneumoniae*, посебно педијатријских изолата, на пеницилин и макролидне антибиотике. Најчешћи резистентни серотипови у свету су доминантни и у нашој земљи. Због свега наведеног, у Србији би требало започети активни надзор над ИПБ и на већем узорку испитати расподелу серотипова. Стално праћење осетљивости пнеумокока на антибиотике помогло би у примени мера за смањење учесталости резистенције. Такође би било препоручљиво направити измене у водичима за емпиријску терапију пнеумококних болести. Очекује се да би увођење вакцине која покрива циркулишуће серотипове пнеумокока у Србији смањило учесталост ИПБ и резистенцију на антибиотике.

НАПОМЕНА

Истраживање је урађено у оквиру пројекта „Бактерије резистентне на антибиотике у Србији: фенотипска и генотипска карактеризација“ (број 175039), који је финансирало Министарство просвете и науке Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al; Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. The global burden of disease due to *Streptococcus pneumoniae* in children less than 5 years of age. *Lancet*. 2009; 374(9693): 893-902.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS, Annual report 2009. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf.
- Jin P, Kong F, Xiao M, Oftadeh S, Zhou F, Liu C, Russell F, et al. First report of putative *Streptococcus pneumoniae* serotype 6D among nasopharyngeal isolates from Fijian children. *J Infect Dis*. 2009; 200(9):1375-80.
- Calix JJ, Nahm MH. A new pneumococcal serotype, 11E, has a variably inactivated *wcjE* gene. *J Infect Dis*. 2010; 202(1): 29-38.
- Centers for Disease Control and Prevention. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Disease. Available from: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/drugresisstreppneum_t.htm
- Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009; 47:1012-20.
- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006; 354:1455-63.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement. CLSI document M100-S20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeen informational supplement. CLSI document M100-S17. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
- Sorensen UB. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol*. 1993; 31:2097-100.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS. Annual report 2001. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ears-net/documents/2001_earss_annual_report.pdf.
- Mladenovic-Antic S, Kocic B, Stojanovic P, Ivic S, Mladenovic V. P743 Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains to penicillin and ceftriaxone, isolated in the Niš district, Romania during 1999-2006. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29(Suppl 2):S183.
- Kempf M, Baraduc R, Bonnabau H, Brun M, Chabanon G, Chardon H, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France in 2007: data from the pneumococcus surveillance network. *Microb Drug Resist*. 2011; 17(1):31-6.
- Kastrin T, Gubina M, Paragi M, Kolman J, Cizman M, Kraigher A, et al. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* in Slovenia. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62:628-9.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005; 365(9459):579-87.
- Albrich W, Monnet D, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10:514-7.
- Schito GC, Felmingham D. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, azithromycin and telithromycin (PROTEKT 1999-2003). *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 26:479-85.
- Johnson DM, Stilwell MG, Fritsche TR, Jones RN. Emergence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006; 56(1):69-74.
- Calatayud L, Ardanuy C, Cercenado E, Fenoll A, Bouza E, Pallares R, et al. Serotypes, clones, and mechanisms of resistance of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates collected in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(9):3240-6.
- Imöhl M, Reinert R, Ocklenburg C, van der Linden M. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with age in invasive pneumococcal disease. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(4):1291-6.

Invasive Isolates of *Streptococcus Pneumoniae* in Serbia: Antimicrobial Susceptibility and Serotypes

Ina Gajić¹, Vera Mijač¹, Lazar Ranin¹, Dragana Andjelković², Miroslava Radičević², Nataša Opavski¹

¹Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Clinical Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction *Streptococcus pneumoniae* is one of the leading causes of bacterial meningitis and sepsis. Invasive pneumococcal disease is a significant medical problem worldwide, particularly in children, due to a huge increase of pneumococcal resistance to antibiotics.

Objective The aim of the study was to investigate the antimicrobial susceptibility pattern of invasive pneumococcal isolates, as well as to determine whether decreased *S. pneumoniae* susceptibility to antibiotics was related to a particular serotype.

Methods Antimicrobial susceptibility to 19 antibiotics was determined in 58 invasive pneumococcal strains that were collected from seven regional centers during the period July 2009 to February 2011 in the National Reference Laboratory for streptococci and pneumococci.

Results The overall nonsusceptibility rate to penicillin was detected in 34% of pneumococcal isolates and to erythromycin

in 36%. Higher resistance rates were observed among children than among adults. Penicillin resistance rate was 65% in children versus 22% in adults, while erythromycin nonsusceptibility rate was 47% in children versus 32% in adults. Co-resistance to penicillin and erythromycin was detected in 21% strains, mostly isolated from children. Multiresistance was found in one third of isolates. All strains were susceptible to vancomycin, linezolid, fluoroquinolones, telithromycin and rifampicin, while 23 (40%) isolates were susceptible to all tested antibiotics. The most common resistant serotypes were 19F and 14.

Conclusion The study has revealed that penicillin and macrolide resistance among invasive pneumococcal isolates is very high in Serbia. This emphasizes the need for continuous monitoring for invasive pneumococcal disease to document the serotype distribution and antimicrobial susceptibility pattern.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; pneumococci; invasive diseases; resistance; serotype