

# **Bakterijska rezistencija i primena antibiotika u pedijatriji**

**Marina Milenković**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za mikrobiologiju i imunologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

**e-mail:** marinama@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Kratak sadržaj**

U poslednjih nekoliko decenija kod većine patogenih mikroorganizama registrovan je razvoj rezistencije na standardne antibiotike. U pedijatrijskoj praksi porast broja rezistentnih sojeva *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* je zabrinjavajući, jer su ove bakterije česti uzročnici ozbiljnih infekcija kao što su meningitis i septikemija. Rezistencija gram-negativnih bakterija na antibiotike dostigla je kritičan nivo. Sojevi enterobakterija koji su rezistentni na karbapeneme istovremeno nose gene rezistencije na više različitih grupa antibiotika, što praktično znači da se radi o bakterijama koje su otporne na skoro sve trenutno dostupne antimikrobne lekove. Neopravdana primena antibiotika, naročito u slučajevima virusnih infekcija gornjih respiratornih puteva, jedan je od faktora koji su doprineli razvoju i širenju rezistentnih sojeva mikroorganizama.

**Ključne reči:** antibiotici, bakterijska rezistencija, multirezistentni sojevi

---

## Uvod

Otkriće antibiotika jedno je od najznačajnijih dostignuća iz oblasti medicine. Uvođenje penicilina u široku kliničku primenu (1946. godine) dovelo je do revolucionarnih promena u lečenju bakterijskih infekcija kod dece. U početku, penicilin je bio efikasan kod gotovo svih infekcija uzrokovanih gram-pozitivnim bakterijama (respiratorne infekcije, infekcije kože i rana, sepsa itd.) međutim, već nakon par godina, preko 85% sojeva *Staphylococcus aureus*-a ispoljilo je rezistenciju na penicilin. Ovo se moglo i očekivati, jer principi evolucije određuju da se organizmi tokom vremena adaptiraju na promene u svom okruženju (1-3).

Poslednjih godina rezistencija predstavlja globalni problem i nameće ozbiljna ograničenja u pogledu raspoloživih opcija za terapiju mnogih bakterijskih infekcija. Porast broja rezistentnih sojeva *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* je zabrinjavajući jer su ovi mikroorganizmi uzročnici ozbiljnih, invazivnih infekcija kod dece kao što su meningitis i sepsa. Jedan od razloga za nastanak bakterijske rezistencije je neracionalna primena antibiotika koja dovodi do brojnih neželjenih posledica i ogromnih materijalnih troškova. Antibiotici se najčešće neopravdano primenjuju pri lečenju virusnih infekcija, posebno kod dece. Sluznica respiratornog trakta dece, primarno nazofarinksa, često je kolonizovana bakterijama (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*) koje su etiološki agensi različitih bolesti, počev od blagih respiratornih do ozbiljnih invazivnih infekcija koje mogu ugroziti život deteta. Navedeni mikroorganizmi kolonizuju nazofarinks i zdrave dece kod koje klinički znaci infekcije nisu prisutni. Faktori koji pogoduju kolonizaciji respiratorne sluznice su: nezrelost imunskog sistema, veliki broj kontakata i razmena mikroflore između same dece, kao i izrazita sklonost ove populacije ka virusnim infekcijama. Sluznica nazofarinksa kod dece glavni je rezervoar specifičnih vrsta bakterija koje podležu kompleksnim interakcijama i evoluciji, kako u pogledu virulencije, tako i u ispoljavanju rezistencije na antimikrobne lekove (4-6, 9,10).

## Poreklo i mehanizmi bakterijske rezistencije

Genetička osnova i biohemijski mehanizmi rezistencije su najvećim delom dobro poznati, ali kako je ovo dinamičan proces, stalno se otkrivaju nove činjenice i mehanizmi koji su značajni za razvoj, održavanje i širenje rezistencije (npr. integroni, hipermutageni sojevi, „multidrug efflux” itd.). Bakterijska rezistencija nastaje usled: izmene ciljnog molekula na koji antibiotik deluje (enzima, strukture ribozoma); enzimske inaktivacije leka (destrukcija, modifikacija); smanjene koncentracije antibiotika u bakteriji (promena propustljivosti bakterijskih ovojnica, efluks antibiotika) ili usled izmene metaboličkog puta u bakteriji. Većina bakterija istovremeno poseduje više različitih mehanizama koji su odgovorni za rezistenciju na određenu grupu

antibiotika, a često se kod jedne bakterije razvija rezistencija na više različitih grupa antibiotika (1, 2, 7).

Prema poreklu, rezistencija može biti urođena (konstitutivna) ili stečena. Urođena otpornost je posledica nedostatka ciljne strukture u bakterijskoj ćeliji na koju antibiotik deluje. Tipičan primer za ovaj vid rezistencije su mikoplazme koje nemaju ćelijski zid i stoga su otporne na dejstvo beta-laktamskih antibiotika. Stečena rezistencija može biti negenetička ili genetička. Negenetička rezistencija je uslovljena metaboličkom aktivnošću i fazom rasta u kojoj se bakterije nalaze. Većina antimikrobnih agenasa deluje na bakterije u fazi intenzivne deobe. Mikroorganizmi koji metabolički nisu aktivni i ne dele se, ispoljavaju rezistenciju na antibakterijske lekove. Primer za ovaj tip stečene rezistencije su bacili tuberkuloze tzv. perzistori koji godinama opstaju u tkivima domaćina i rezistentni su na dejstvo antituberkulotika.

Genetička rezistencija je determinisana genima na hromozomu ili ekstrahromozomskim strukturama (plazmidi, transpozoni, kasete gena i integroni). Hromozomska rezistencija je rezultat spontanih mutacija u lokusu hromozoma koji kontroliše osetljivost na određene antibakterijske lekove. Spontane mutacije nezavisne od prisustva leka su retke u populaciji mikroorganizama, ali kada se aplikuje antimikrobni lek on deluje kao selektivni pritisak i favorizuje rezistentne sojeve. Poslednjih godina otkriveni su tzv. hipermutageni sojevi bakterija kod kojih su mutacije 200 puta češće u odnosu na ostale sojeve. Ekstrahromozomska rezistencija ima najveći značaj u širenju rezistencije jer se geni na ovim strukturama relativno lako prenose sa otpornih na osetljive sojeve, istih ili različitih vrsta bakterija. Rezistencija koja se prenosi plazmidima često je multipla i naziva se infektivna rezistencija. Prenos gena rezistencije vrši se procesima konjugacije, transdukcije i transformacije. Bakterije iz rodova *Neisseria*, *Haemophilus* i alfa-hemolitične streptokoke imaju sposobnost preuzimanja i integrisanja ekstracelularnih DNK molekula, koje se oslobađaju iz liziranih bakterija, što dovodi do stvaranja tzv. mozaičnih gena. Stvaranje mozaičnih gena u kombinaciji sa mutacijama leži u osnovi rezistencije pneumokoka i *Haemophilus influenzae* na penicilin (1-3, 7).

## **Problem bakterijske rezistencije kod respiratornih infekcija**

Najčešći izazivači bakterijskih respiratornih infekcija su gram-pozitivne bakterije. Oko dve trećine svih vanbolničkih pneumonija izaziva *Streptococcus pneumoniae*, dok među ostalim uzročnicima značajno mesto zauzimaju: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, respiratorni virusi i *Staphylococcus aureus*. Poslednjih godina zabeležena je učestala rezistencija *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, dva značajna patogena koji kod dece izazivaju infekcije respiratornog trakta (pneumonije, sinuzitise, upale srednjeg uha) ali i invazivne infekcije kao što su meningitis i septikemija. Sojevi *Streptococcus pneumoniae* rezistentni na

penicilin prvi put su izolovani osamdesetih godina dvadesetog veka u Japanu. Rezistencija pneumokoka na penicilin i druge beta-laktamske antibiotike danas predstavlja globalni problem. Ova rezistencija je posledica promene gena *pbp1a*, *pbp2b* i *pbp2x*, koji kodiraju penicilin-vezujuće proteine (PBPs). Razvoju rezistencije pneumokoka pogoduje učestala primena antibiotika. Brojne studije su potvrdile da je neopravdana primena oralnih cefalosporina kod dece sa virusnim respiratornim infekcijama odgovorna za promenu gena koji kodiraju PBP ne samo kod pneumokoka već i *Haemophilus influenzae*. Rezistencija *Haemophilus influenzae* na ampicilin nastaje usled produkcije beta-laktamaze i/ili mutacije gena *ftsI* koji kodira PBP3. Sojevi *H. influenzae* koji produkuju beta-laktamazu označavaju se kao BLPAR (engl. beta-lactamase-producing ampicillin-resistant), dok se sojevi koji ne produkuju beta-laktamazu označavaju kao BLNAR (engl. beta-lactamase-non-producing ampicillin-resistant). Prevalenca sojeva *Streptococcus pyogenes* i *Streptococcus pneumoniae* koji su rezistentni na makrolide u nekim zemljama veća je od 30% (npr. Italija). Glavni razlozi zbog kojih pedijatri propisuju antibiotike u slučajevima blagih virusnih infekcija, kao što je obična prehlada, jesu očekivanje i/ili pritisak od strane roditelja i dijagnoza bakterijske infekcije samo na osnovu kliničke slike bez laboratorijske potvrde. Danas su komercijalno dostupni brzi dijagnostički testovi kojima se može direktno u kliničkom uzorku dokazati virusni antigen (virusa influence, adenovirusa i RSV) i time isključiti bakterijska infekcija. U petogodišnjoj studiji koja je sprovedena na pedijatrijskoj klinici u Japanu potvrđeno je da smanjena primena antibiotika kod virusnih respiratornih infekcija dovodi do značajnog smanjenja prevalence rezistentnih sojeva pneumokoka i *Haemophilus influenzae*. Zaključak autora je da se brižljivim kliničkim pregledom i praćenjem pacijenta, u većini slučajeva respiratornih infekcija gornjih disajnih puteva, može izbeći upotreba antibiotika primenom tzv. strategije „wait- and-see” (6).

## **Enterobakterije rezistentne na karbapeneme - novi izazov za pedijatre**

Godinama su u centru pažnje kliničara i drugih zdravstvenih radnika bili rezistentni sojevi Gram pozitivnih bakterija, kao što su meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* i *Enterococcus* spp, a nedavno su multirezistentni sojevi enterobakterija postali značajan terapijski problem, kako u bolničkoj tako i u vanbolničkoj sredini. Enterobakterije predstavljaju mikroorganizme koji se najčešće izoluju iz bolesničkog materijala (više od 70% kod infekcija urinarnog trakta, 60-70% kod bakterijskih enterokolitisa, oko 50% kod septikemija). Kod polovine pacijenata sa intrahospitalnim infekcijama uzročnici su koliformni bacili. Multirezistentne enterobakterije sintetišu beta-laktamaze proširenog spektra -ESBL (engl. extended-spectrum beta lactamase) usled čega su ovi sojevi otporni na dejstvo penicilina, cefalosporina i monobaktama. Asocijacija infektologa u Americi ukazala je na kliničko-terapijski problem koji se javlja kod infekcija izazvanih

multirezistentnim sojevima („Bad Bugs No Drugs”), koje predstavljaju bakterije sa akronimom „ESCAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter* spp.).

Karbapenemi su do nedavno predstavljali antibiotike izbora, a vrlo često i jedini izbor, u slučajevima ozbiljnih infekcija izazvanih ovim sojevima. Međutim, poslednjih godina izolovani su sojevi enterobakterija koji produkuju karbapenemaze koje su kodirane genima smeštenim na mobilnim genetskim strukturama, transpozonima i plazmidima, što olakšava brzo širenje rezistentnih sojeva unutar pedijatrijske populacije. Rezistencija gram-negativnih bakterija na karbapeneme nastaje usled produkcije karbapenemaza ili strukturnih promena porina udruženih sa produkcijom drugih beta-laktamaza. Karbapenemaze su enzimi koji pored karbapenema razgrađuju i druge beta-laktame, a mogu biti kodirane hromozomskim ili genima koji su smešteni na plazmidu. Na osnovu strukturnih razlika karbapenemaze su klasifikovane u klase A, B i D (Ambler /Jacoby Bush klasifikacija). Klasa A i D ima serin na aktivnom mestu, dok klasa B obuhvata metalo-beta-laktamaze (MBLs) čija aktivnost zavisi od prisustva cinka. U okviru porodice enterobakterija klasu A karbapenemaza najčešće produkuje *Klebsiella pneumoniae*, dok klasu D OXA karbapenemaza (koje hidrolizuju i oksacilin) produkuju *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. Bakterije koje sintetišu ESBL i karbapenemaze često imaju i dodatne plazmide koji nose gene za rezistenciju na aminoglikozide, sulfonamide, a takođe ispoljavaju visok stepen rezistencije na fluorohinolone, tako da za takve sojeve zaista možemo reći da predstavljaju multirezistentne mikroorganizme (11-16).

U periodu od 2002. do 2010. godine, u okviru 6 studija koje su sprovedene u 5 zemalja i na 4 kontinenta, iz pedijatrijske populacije izolovano je 64 soja enterobakterija koji su bili rezistentni na karbapeneme (CRE). Populacija dece iz kojih su izolovani ovi sojevi bila je uzrasta od novorođene dece do tinejdžera (0-17 godina), i većina je bila hospitalizovana (87%) duže od 48 sati, što ukazuje na činjenicu da se radi o intrahospitalnoj infekciji. Izolovani CRE sojevi identifikovani su kao *Enterobacter* spp. (34%), *Klebsiella* spp. (31%) i *E. coli* (28%), *Citrobacter* spp. (3%), *Proteus* spp. (2%) i *Serratia* spp. (2%). Infekcija CRE sojevima dovela je do smrtnog ishoda kod 10% dece. Iako infekcije izazvane CRE sojevima nisu česte, one su ozbiljan problem jer se obično javljaju kod dece koja su hospitalizovana zbog različitih pridruženih bolesti (pluća, maligniteta, hirurških intervencija) ili su imunokompromitovana. Trenutno ne postoji veliki izbor antibiotika u ovakvim slučajevima. Klinička ispitivanja se sprovode sa tigecklinom koji se pokazao efikasnim kod 82% pacijenata (11).

U zaključku, tokom decenija istraživanja utvrđeno je da bakterije pre ili kasnije razvijaju rezistenciju na svaki antibiotik kome su izložene. Zahvaljujući prisustvu mobilnih genetskih struktura rezistencija se brzo prenosi na osetljive sojeve unutar iste

ili različitih vrsta bakterija. Racionalnom primenom antibiotika sačuvaćemo efekat ovih dragocenih lekova i odložiti pojavu rezistentnih sojeva mikroorganizama.

## Literatura

1. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 25th ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; 343-50.
2. Ryan KJ, Ray CG. Sherris Medical Microbiology. 5th ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; 415-29.
3. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. Clin Infect Dis. 2003; 36(Suppl 1): 11-23.
4. Velasquez PA, Parussolo L, Cardoso CL, Tognim MC, Garcia LB. High prevalence of children colonized with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in public day-care centers. J Pediatr. 2009; 85 (6):516-22.
5. Ardanuy C, Rolo D, Fenoll A, Tarrago D, Calatayud L, Lifiare J. Emergence of a multidrug-resistant clone (ST 320) among invasive serotype 19A pneumococci in Spain. J Antimicrob Chemother. 2009; 64(3):507-10.
6. Matsumoto A, Hashimoto K, Kawasaki Y, Hosoya M. A challenge to appropriate antibiotic use in children with respiratory infections: a 5-year single-institution experience. J. Med. Sci. 2011; 57(2): 33-42.
7. Denyer SP, Hodges N, Gorman SP, Gilmore BF. Hugo & Russell's pharmaceutical microbiology. 8th ed. Wiley-Blackwell, 2011; 217-258.
8. Jourdain S, Smeesters PR, Denis O, Dramaix M, Sputael V, Malaviolle X. et al. Differences in nasopharyngeal bacterial carriage in preschool children from different socio-economic origins. Clin Microbiol Infect. 2011; 17: 907-14.
9. Liu Y, Kong F, Zhang X, Brown M, Ma L, Yang Y. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from children with impetigo in China from 2003 to 2007 shows community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to be uncommon and heterogeneous. British Journal of Dermatology 2009; 161: 1347-50.
10. Lusini G, Lapi F, Sara B, Vannacci A, Mugelli A, Kragstrup J. et al. Antibiotic prescribing in paediatric populations: a comparison between Viareggio, Italy and Funen, Denmark. European Journal of Public Health 2009; 19(4): 434-8.
11. Logan LK. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an emerging problem in children. Clin Infect Dis. 2012; 55 : 852-9.
12. Villalobos HR, Bogaerts P, Berhin C, Bauraing C, Deplano A, Montesinos I. et al. Trends in production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among Enterobacteriaceae of clinical interest: results of a nationwide survey in Belgian hospitals. J Antimicrob Chemother. 2011; 66:37-47.
13. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 969-76.
14. Palmer DA, Bauchner H. Parents and physicians views on antibiotics. Pediatrics 1997; 99: 1-5.
15. Škodrić-Trifunović V, Pilipović N, Stefanović B. Lečenje vanbolničkih pneumonija primenom savremenih terapijskih vodiča. Vojnosanit Pregl 2006; 63(11): 967-70.
16. Cox ED, Saluja S. Criteria-based diagnosis and antibiotic overuse for upper respiratory infections. Ambul Pediatr. 2008; 8(4): 250-4.

# **Bacterial resistance and the use of antibiotics in pediatrics**

**Marina Milenković**

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of microbiology and immunology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

---

## **Summary**

In the past decades most infective microorganisms have shown increasing resistance to standard available antibiotics. In pediatrics, the increase in the rate of development of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* is of great concern, because these bacteria are the major etiologic agents causing serious pediatric infections such as meningitis and septicemia. Antibiotic resistance among Gram-negative bacteria has reached critical level. The rise of carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae* carrying additional resistance genes to multiple antibiotic classes has created a generation of organisms nearly resistant to all available therapy. Inappropriate use of antibiotics, especially for viral respiratory infections, has favoured the development and spread of antibiotic-resistant microorganisms.

**Key words:** antibiotics, bacterial resistance, multiresistant strains.

---