

## NAZOFARINGEALNA KOLONIZACIJA I REZISTENCIJA STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, MORAXELLA CATARRHALIS I HAEMOPHILUS INFLUENZAE U DJECE PREDŠKOLSKE DOBI S UPUTNOM DIJAGNOZOM AKUTNI OTITIS MEDIA

ZDENKA TRISCHLER-ČEKE<sup>1</sup>, DAVOR BANDIĆ<sup>2</sup>, MARINELA PLANINIĆ<sup>3</sup>

Nazofaringealna kolonizacija humanopatogenim bakterijama preduvjet je za razvoj akutnog otitisa media (AOM). Većina autora danas se slaže s mišljenjem da pozitivan bakteriološki nalaz iz obriska nazofarinksa (NF) ima klinički značaj. Ubrzani porast rezistencije ovih bakterija na antibiotike komplicira dosadašnju empirijsku terapiju ovih infekcija u mnogim zemljama. Cilj ovog istraživanja bio je odrediti učestalost i rezistenciju pojedinih patogenih izolata iz obriska NF-a djece predškolske dobi s uputnom dijagnozom rhinopharyngitis acuta i AOM. Cilj istraživanja bio je i pokazati da dosadašnja preporučena empirijska terapija ovih infekcija amoksicilinom nije bakteriološki opravdana. Od ukupnog broja obrisaka NF-a (1229), 468 uzoraka bilo je bakteriološki pozitivno (38,08%). Od ukupnog broja pozitivnih nalaza u 40,60% izoliran je pneumokok, u 40,17% *M. catarrhalis*, u 15,17% *H. influenzae*, a u 4,06% izolirani su BHS-A, C ili G. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je najviša rezistencija najčešćeg izolata - pneumokoka bila na penicilin i amoksicilin (37,37%). Empirijska terapija određene infekcije određenim antibiotikom moguća je samo ako rezistencija najčešćeg uzročnika na taj antibiotik u određenoj populaciji ne prelazi 15%. Zaključak ovog istraživanja je da u empirijskoj terapiji navedenih infekcija u našoj regiji više nije mjesto penicilinu ni amoksicilinu.

Deskriptori: OTITIS MEDIA – mikrobiologija; FARINGITIS – mikrobiologija; STEPTOCOCCUS PNEUMONIAE – izolacija, učinci lijeka; HAEMOPHILUS INFLUENZAE – izolacija, učinci lijeka; MORAXELLA CATARRHALIS – izolacija, učinci lijeka; PROTUBAKTERIJSKI LIJEKOVI – terapijska upotreba; BAKTERIJSKA REZISTENCIJA NA LIJEKOVE

### UVOD

Jedna od najčešćih bakterijskih infekcija u djece je akutni rinofaringitis i akutni otitis media (AOM) (1, 2). Gotovo 80% ovih infekcija uzrokovano je bakterijama *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae* (3) (grafikon 1). Nazofaringealna kolonizacija ovim bakterijama preduvjet je za razvoj AOM-a, a posebice komplikacija (mastoiditis, meningitis, kronični supurativni otitis media) (4). Većina autora danas se slaže s mišljenjem da pozitivan bakteriološki nalaz iz obriska nazofarinksa (NF) ima klinički značaj.

Ubrzani porast rezistencije ovih bakterija na antibiotike (beta-laktamaza pozitivna *M. catarrhalis* i *H. influenzae*, penicilin rezistentni pneumokok) komplicira dosadašnju empirijsku terapiju ovih infekcija u mnogim zemljama (5, 6, 7, 8). Pojava multirezistentnih bakterija dovodi do sve veće važnosti i opravdanosti izvođenja bakterioloških pretraga, radi ciljanog antibiotskog liječenja kao prevencije razvoja ozbiljnih životno ugrožavajućih komplikacija u najosjetljivije populacije.

### CILJ RADA

Cilj ovog rada bio je istražiti učestalost pozitivnih bakterioloških nalaza iz obriska nazofarinksa (NF) djece s uputnom dijagnozom *rhinopharyngitis acuta* i AOM, odrediti učestalost i rezistenciju pojedinih patogenih izolata u ukupnom broju pozitivnih bakterioloških nalaza te pokazati da dosadašnja preporučena empirijska terapija ovih infekcija amoksicili-

nom i penicilinom nije bakteriološki opravdana. Cilj ovog rada bio je usporediti naše rezultate s rezultatima sličnih istraživanja iz strane literature, jer su ovo prvi podatci u Hrvatskoj.

Ovim smo istraživanjem kroz prikaz rezistencije najčešćih izolata željeli pridonijeti borbi za izradu novih smjernica u antibiotskom liječenju ovih infekcija u dječjoj dobi.

### MATERIJAL I METODE

U razdoblju od 1. veljače 2005. do 15. siječnja 2007. godine u mikrobiološkom laboratoriju ZZJZ-a Vukovarsko-srijemske županije bakteriološki je obrađeno 1229 uzoraka obriska NF-a djece u dobi od 0-7 godina. Najmlađe dijete bilo je tromjesečno dojenče, a najstarije u dobi od 7 godina. Prosječna dob djece bila je 3 godine i 2 mjeseca. Uzorci bolničkih pacijenata uzimani su na Odjelu za pedijatriju Opće bolnice Vukovar, uzorci izvanbolničkih pacijenata uzimani su u prijem-

<sup>1</sup> Mikrobiološki laboratorij ZZJZ Vukovarsko-srijemske županije, Vukovar

<sup>2</sup> Odjel za pedijatriju Opće bolnice Vukovar, Vukovar

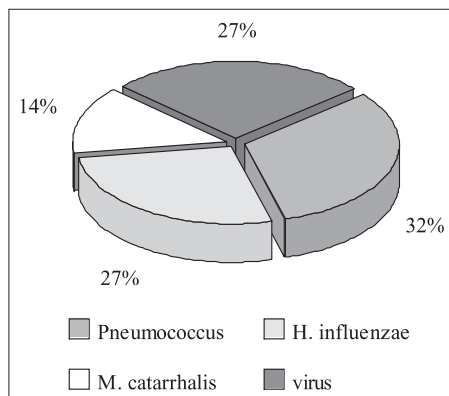
<sup>3</sup> Specijalistička pedijatrijska ordinacija, Vukovar

Adresa za dopisivanje:

Zdenka Trischler-Čeke, dr.med, spec.mikrobiolog,  
ZZJZ Vukovarsko-srijemske županije, Vukovar, Županijska 37, 32 000 Vukovar

Tablica 1. Analiza pozitivnih nalaza u ukupnom broju bakterioloških pretraga obrisaka nazofarinksa (NF)  
Table 1. Analysis of positive results from the total number of nasopharyngeal isolates (NF)

Naziv pretrage Name of the test	Ukupno Total	Pozitivno Positive	Negativno Negative	% pozitivnih % positive
Bakteriološka obrada obrisaka NF Bacteriological processing of nasopharyngeal samples	1229	468	761	38,08

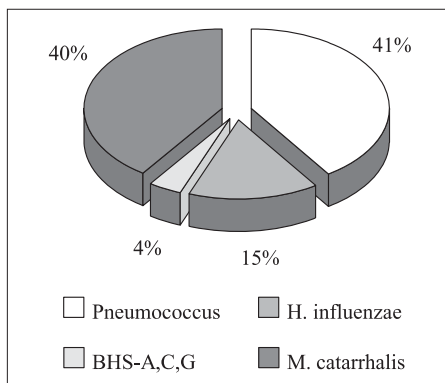


Izvor/Source: Brook I. Use of oral cephalosporins in the treatment of acute otitis media in children. Int J Antimicrob Agent 2004;24:18-23.

Grafikon 1. Najčešći respiratorni "patogeni" u dječjoj dobi  
Graph 1. Common respiratory "pathogen" in children

noj ambulanti Djelatnosti za mikrobiologiju ZZJZ-a u Vukovaru. Svi obrisci NF-a uzimani su u Amies transportnu podlogu (Venturi Transystem, Copan, Brescia, Italy).

Djeca su upućivana na bakteriološku obradu obriska NF-a na preporuku specijalista pedijatra ili specijalista ORL-a, a zbog verificirane dijagnoze *rhinopharyngitis acuta*, AOM. Obrisci NF-a koji su uzimani izvan OB-a Vukovar i ZZJZ-a Vukovar (preferiran je dolazak u Vukovar), a podrijetlom djece iz Iloka, Vinkovaca, Osijeka i mjesta koja im gravitiraju



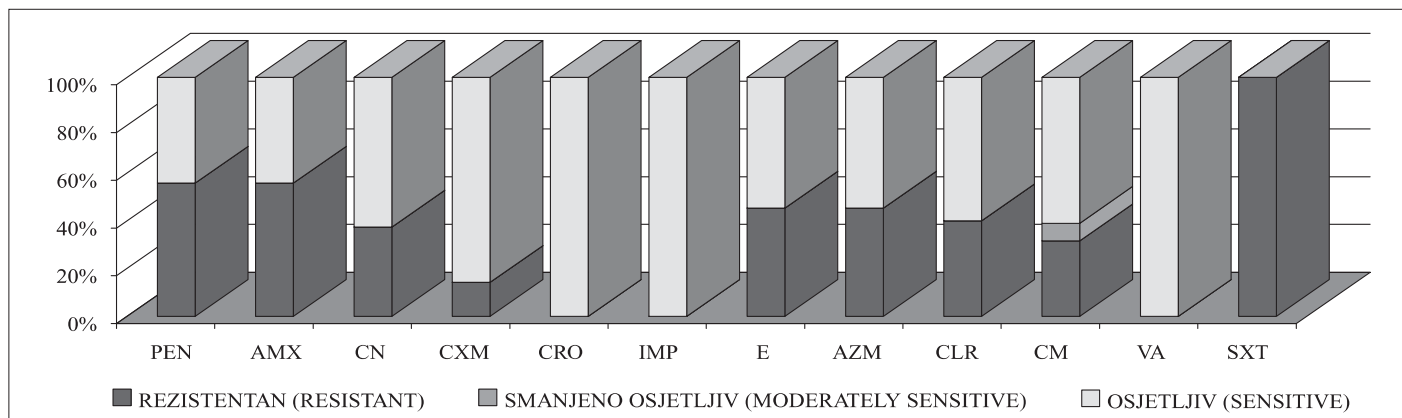
Grafikon 2. Učestalost pojedinih izolata u ukupnom broju pozitivnih nalaza  
Graph 2. Incidence of individual nasopharyngeal isolates

donošeni su u mikrobiološki laboratorij u Vukovaru unutar 12 sati u istom transportnom mediju. Djeca koja su bila pod antibiotskom terapijom (penicilin, amoksicilin, amoksicilin-klavulanska kiselina, cefaleksin, sulfometoksazol-trimetoprim ili azitromicin) nisu isključena iz istraživanja.

Uzorci su odmah nasađivani na krvni agar sa 5% ovčje krvi (Biomerieux, France) te čokoladni agar (Biomerieux, France). Nasađeni uzorci su inkubirani aerobno te u kapnofilnoj atmosferi na 37°C 18-24 sata. Osim tipične makromorfologije i mikromorfologije bakterije su identificirane sljedećim testovima: a) osjetljivost na optochin (Bio-Rad, France) za

*S. pneumoniae*, detekcija potrebe za faktorima X i V (BBL, USA) za *H. influenzae*, pozitivan test Dnase i oxidaze (Bio-Rad, France) za *M. catarrhalis*, pozitivne grupno specifične latex aglutinacije (Pastorex Strep, Bio-Rad, France) za BHS-A, C ili G. Nakon identifikacije patogenih bakterija za sve izolate učinjen je test osjetljivosti na antibiotike disk difuzijskom metodom izrade antibiograma po važećim preporukama NCCLS-a (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Antibiogram za pneumokok, morakselu i BHS-A, C, G izrađivan je na Mueller-Hinton agaru sa 5% ovčje krvi (Bio Rad, France).

Rabljene su koncentracije antibiotika u antibiotskim diskovima (Sanofi Diagnostic Pasteur, France) po važećim preporukama NCCLS-a. Antibiogram za hemofilus u nedostatku HTM agara izrađivan je na Mueller-Hinton čokoladnom agaru (Biomerieux, France). Pneumokok je testiran na penicilin, amoksicilin, cefaleksin, cefuroksim, ceftriakson, imipenem, eritromicin, azitromicin, klaritromicin, klindamicin, vankomicin i sulfometoksazol-trimetoprim. Moraksela je testirana na amoksicilin, ampicilin, amoksicilin-klavulansku kiselinu, cefaleksin, cefuroksim, ceftriakson, eritromicin, azitromicin, klaritromicin i sulfometoksazol-trimetoprim. Hemofilus je testiran na amoksicilin-klavulansku kiselinu, amoksicilin, ampicilin, ampicilin -klavulansku kiselinu, cefuroksim, ceftriakson, eritromicin, azitromicin, cefiksime, ceftibuten i sulfometoksazol-trimetoprim. Beta hemolitički streptokoki grupe A, C ili G testirani su na penicilin, amoksicilin, ampicilin, amoksicilin-klavulansku kiselinu,



PEN-penicilin, AMX-amoksicilin, CN-cefaleksin, CXM-cefuroksim, CRO-ceftriakson, IMP-imipenem, E-eritromicin, AZM-azitromicin, CLR-klaritromicin, CM-klindamicin, VA-vankomicin, SXT-sulfometoksazol+trimetoprim

Grafikon 3. Analiza osjetljivosti *S. pneumoniae* na antibiotike  
Graph 3. Antibiotic sensitivity of *S. pneumoniae*

cefaleksin, cefuroksim, eritromicin, azitromicin, klaritromicin, klindamicin, ceftriakson i vankomicin. Izolatima pneumokoka koji su u testu osjetljivosti disk difuzijskom metodom bili rezistentni na penicilin (determinirano diskom oksacilina, rezistentno = zona inhibicije manja i jednaka 20 mm) određen je MIK E-testom (AB Biodisc, Sweden) na Mueller-Hinton agaru sa 5% ovčje krvi. Sojevi pneumokoka s MIK-om  $\geq 2$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) proglašeni su rezistentnima, oni s MIK-om 0,12-1 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) umjereno osjetljivim, a oni s MIK-om  $\leq 0,006$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) proglašeni su osjetljivim. Produkcija beta-laktamaze za *H. influenzae* i *M. catarrhalis* detektirana je nitrocefinskim testom (Becton-Dickinson, Belgium).

## REZULTATI

U razdoblju od 1. veljače 2005. do 15. siječnja 2007. godine u mikrobiološkom laboratoriju ZZJZ-a u Vukovaru bakteriološki je obrađeno 1229 uzoraka obriska nazofarinksa djece u dobi 0-7 godina, prosječne dobi 3 godine i 2 mjeseca.

Od ukupnog broja ispitanika 566-ero su bili bolnički pacijenti, a njih 663-je su bili izvanbolnički. Humanopatogene bakterije izolirane su u 468 od 1229 uzoraka obriska NF-a ili 38,08% (tablica 1). *S. pneumoniae* izoliran je iz 190 od 468 uzoraka ili 40,60%. *M. catarrhalis* izolirana je u 188 od 468 uzoraka ili 40,17%, a *H. influenzae* izoliran je iz 71-og od 468 uzoraka ili 15,17%. Beta-hemolitički streptokoki grupe A, C ili G izolirani su iz 19 od 468 uzoraka ili 4,06% (grafikon 2). Iz 87 od ukupno 468 uzoraka izolirane su istodobno dvije ili više patogenih bakterija ili 18,59% (tablica 2). U disk difuzijskoj metodi izrade antibiograma 55,79% pneumokoka bilo je rezistentno, a 44,21% bilo je osjetljivo na penicilin. Isti rezultati nađeni su za disk amoksicilina.

Određivanjem MIK-a za penicilin E-testom 37,37% izolata pneumokoka bilo je rezistentno, 18,42% umjereno osjetljivo, a 44,21% osjetljivo na penicilin (tablica 3). U disk difuzijskoj metodi izrade antibiograma 37,37% izolata pneumokoka bilo je rezistentno, a 62,63% bilo je osjetljivo na cefaleksin. Istom metodom 14,21% pneumokoka bilo je rezistentno, a 85,79% osjetljivo na cefuroksim. Svi izolati pneumokoka bili su osjetljivi na ceftriakson, imipenem i vankomicin. Rezistencija pneumokoka na makrolide izno-

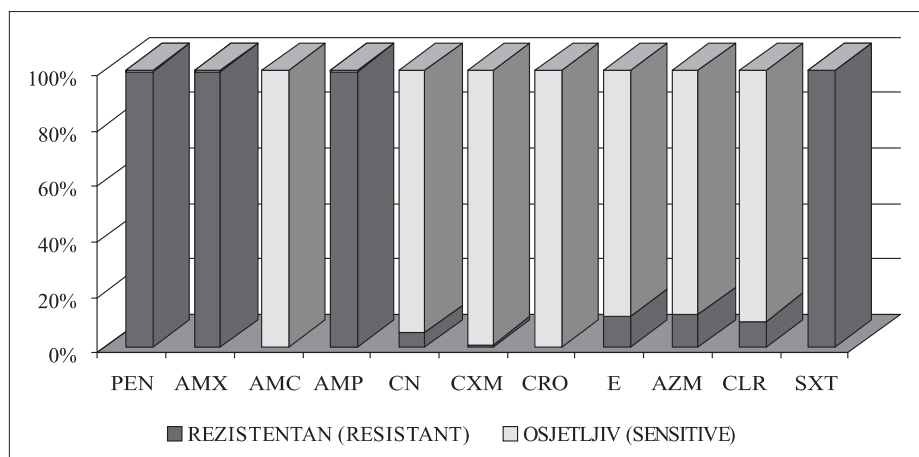
Tablica 2. Analiza istodobne izolacije *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* ili BHS-A,C,G  
Table 2. Analysis of simultaneous isolation of *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* or BHS-A, C, G

Naziv uzorka Name of the sample	Pozitivnost na više izolata Positivity to more than one isolate	Ukupan broj pozitivnih izolata The total number of positive findings	% pozitivnih % positive
Obrisak nazofarinksa Nasopharyngeal swab	87	468	18,59

Tablica 3. Analiza osjetljivosti *S. pneumoniae* na penicilin određivanjem minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) E-testom

Table 3. Analysis of *S. pneumoniae* sensitivity to penicillin with determination of minimal inhibition concentration (MIK) by E-test

Antibiotik Antibiotic	Rezistentan Resistant (R ili 0; MIK $\geq 2$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		Umjereno osjetljiv Moderately sensitive (I ili 2; MIK 0,12-1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		Osjetljiv Sensitive (S ili 3; MIK $\leq 0,006$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	
	Broj Number	%	Broj Number	%	Broj Number	%
Penicilin	71	37,37	35	18,42	84	44,21

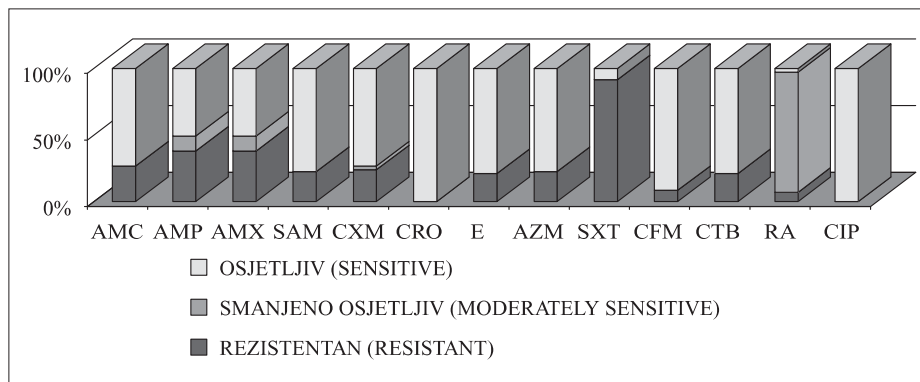


PEN-penicilin, AMX-amoksicilin, AMC=amoksicilin+klavulanska kiselina, AMP-ampicilin, CN-cefaleksin, CXM-cefuroksim, CRO-ceftriakson, E-eritromicin, AZM-azitromicin, CLR-klaritromicin, SXT-sulfometoksazol+trimetoprim

Grafikon 4. Analiza osjetljivosti *Moraxella catarrhalis* na antibiotike  
Graph 4. Antibiotic sensitivity of *Moraxella catarrhalis*

sila je 40-45%. Svi izolati pneumokoka koji su bili rezistentni na penicilin bili su rezistentni i na makrolide (dualna rezistencija), 31,58% pneumokoka bilo je rezistentno na klindamicin. Svi izolati pneumokoka bili su rezistentni na sulfometoksazol-trimetoprim (grafikon 3). U disk difuzijskoj metodi izrade antibiograma te izradom nitrocefinskog testa 99,47% *M. catarrhalis* bilo je rezistentno na amoksicilin i ampicilin. Sve moraksele bile su osjetljive na amoksicilin-klavulansku kiselinu i ceftriakson. 94,68% izolata morakselo bilo je osjetljivo na cefaleksin, dok je osjetljivost na cefuroksim iznosila 98,94%. Rezistencija morakselo na makrolide iznosila je 9,57% do 11,7%. Svi izolati *M. catarrhalis* bili su rezistentni na sulfometoksazol-trimetoprim (grafikon 4). Disk difuzijskom metodom izrade

antibiograma 38,02% izolata *H. influenzae* bilo je rezistentno na ampicilin, 11,28% umjereno osjetljivo i 50,7% osjetljivo na ampicilin. Isti rezultati nađeni su za disk amoksicilina. U antibiogramu 26,76% hemofilusa bilo je rezistentno, a 73,24% osjetljivo na amoksicilin-klavulansku kiselinu. 23,94% hemofilusa bilo je rezistentno, 2,82% umjereno osjetljivo, a 73,24% osjetljivo na cefuroksim. 78,87% izolata bilo je osjetljivo na ceftibuten, a 91,55% hemofilusa bilo je osjetljivo na cefiksiksim. Svi izolati *H. influenzae* bili su osjetljivi na ceftriakson. Rezistencija *H. influenzae* na makrolide iznosila je 21-22,54%. 91,55% hemofilusa bilo je rezistentno na sulfometoksazol-trimetoprim (grafikon 5). Svi izolati BHS-A, C ili G bili su dobro osjetljivi (3) na sve testirane antibiotike.



AMC-amoksicilin+klavulanska kiselina, AMP-ampicilin, AMX-amoksicilin, SAM-ampicilin+sulbaktam, CXM-cefuroksim, CRO-ceftriakson, E-eritromicin, AZM-azitromicin, SXT-sulfometoksazol+trimetoprim, CFM-cefiksime, CTB-ceftibuten, RA-rifampicin, CIP-ciprofloksacin

Grafikon 5. Analiza osjetljivosti *Haemophilus influenzae* na antibiotike  
Graph 5. Antibiotic sensitivity of *Haemophilus influenzae*

#### RASPRAVA

Otitis media obično slijedi nakon nazofaringealne virusne infekcije koja naruši funkciju Eustahijeve tube. Narušena ventilacija tube stvori negativan tlak u srednjem uhu, koji je dokumentiran u 2/3-je - 3/4-ero djece s prehladom (9, 10). Bakterije mogu tada ući u srednje uho, umnožiti se i uzrokovati bakterijski otitis media. Virusni također mogu inficirati mukozu u srednjem uhu, uzrokujući virusni otitis media ili u kombinaciji s bakterijama (11, 12). Nazofaringealna kolonizacija humanopatogenim bakterijama je prema tome preduvjet za razvoj bakterijskog AOM-a (13). Djeca koja pohađaju vrtić imaju u NF-u visoku učestalost rezistentnog pneumokoka ma penicilin (14, 15). Nazofarinks je tako rezervoar za patogene koji inficiraju srednje uho, i to nosilaštvo je relativno često u prve tri godine života (16, 17). Gotovo 80% AOM-a uzrokovano je bakterijama *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* (3, 18).

Dokazano je da djeca s recidivirajućim otitisom imaju značajno više stope nosilaštva hemofilusa, pneumokoka i moraksele od zdrave djece te značajno niže stope tog nosilaštva u razdobljima između recidiva (19). Većina autora se slaže s mišljenjem da pozitivan bakteriološki nalaz obriska NF-a djece s AOM-on ima klinički značaj i dijagnostički zahvat nije invazivan kao uzimanje uzorka timpanocentezom (16, 19). U literaturi su objavljeni rezultati istraživanja koja su potvrdila da su iz uzoraka obriska NF-a i uzorka uzetih timpanocentezom u iste djece s AOM-on izolirane iste vrste bakterija s istom učestalošću (19). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da učestalost pozi-

tivnih bakterioloških nalaza u ukupnom broju ispitanika s uputnom dijagnozom *rhinopharyngitis acuta*, AOM iznosi 38,08%, što se slaže sa podacima iz literature, odnosno da je većina ovih infekcija virusne etiologije (9, 10, 11, 12).

Rezultate o sudjelovanju pojedinih izolata u ukupnom broju pozitivnih bakterioloških nalaza usporedili smo s podacima iz strane literature, jer podaci za Hrvatsku još nedostaju, odnosno ovo su prvi takvi podaci u hrvatskoj literaturi. Najčešći izolat u ovom istraživanju bio je pneumokok (40,60%), kao i u stranoj literaturi, ali s nešto nižom učestalošću od većine studija u inozemstvu (20). Pojedini autori navode učestalost pneumokoka u AOM-u do čak 70% (18). Druga po redu bila je *M. catarrhalis* (40,17%), koja je nešto rjeđi izolat u sličnim istraživanjima u inozemstvu, u kojima je evidentirana učestalost od 15-20% (21). Rezultati ovog rada iznose učestalost za *H. influenzae* od 15,17%, što je nešto niže od podataka iz strane literature, gdje je hemofilus prvi ili drugi po zastupljenosti ili 20-30% (21, 22). Međutim, rezultati našeg istraživanja slažu se s rezultatima sličnih istraživanja u inozemstvu, odnosno da pneumokok, morakseli i hemofilus zajedno čine više od 80% bakterijskih uzročnika AOM-a (3,18).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su iz gotovo 20% uzoraka NF-a istodobno izolirane dvije ili više humanopatogenih bakterija, podatak koji se u literaturi rijetko spominje, a značajan je jer su svi izolati zajedno reagirali samo na rezervni antibiotik ceftriakson (23, 24). U našem istraživanju nađena je visoka rezistencija pneumokoka na penicilin i amoksicilin, koja je potvrđena E-testom za pe-

nicilin i iznosi 37,37%. E-test za amoksicilin nije rađen, jer je u literaturi utvrđeno i opisano da je MIK pneumokoka za amoksicilin samo 1-2 razrjeđenja manji od onog za penicilin (25, 26). Potkraj 2005. godine 29 europskih zemalja prijavilo je rezultate rezistencije penicilin *non susceptible* pneumokoka (PNSP) EARSS-u (European Antimicrobial Resistance Surveillance System).

Utvrđene su velike razlike u prijavama PNSP-a, od niske rezistencije u Nizozemskoj (1%) do visoke u Francuskoj (36%) i Rumunjskoj (39%)(27). Rezistencija pneumokoka na penicilin različita je u različitim dijelovima Hrvatske i iznosi 10-45% (no to su podaci za sveukupan broj pneumokoka iz svih izolata iz svih dobnih skupina). EARSS je Hrvatsku za 2005. godinu svrstao u zemlje sa 10-25% PNSP-a (27). U SAD-u učestalost PNSP-a iznosi 30-55% (5, 28). Ovim istraživanjem utvrđena je visoka rezistencija pneumokoka na makrolide (45%) koja je viša od podataka iz literature. Za 2005. godinu većina europskih zemalja prijavila je EARSS-u rezistenciju od 10-25% na eritromicin (27). Rezistentni i umjereno rezistentni pneumokoki izolirani u ovom istraživanju bili su ujedno rezistentni i na makrolide (dualna rezistencija). U stranoj literaturi izneseni su rezultati istraživanja (kojima je naše slično), u kojima je zaključeno da su izolati pneumokoka iz NF-a pacijenata s AOM-om više rezistentni (multiplorezistentni) od onih iz drugih uzoraka (29). Rezistencija PNSP-a izoliranih u pacijenata s AOM-on u različitim dijelovima Sjeverne Amerike iznosi 21-31% (5). Rezultati našeg istraživanja PNSP-a podjednaki su prethodno navedenim.

Naši podaci o rezistenciji moraksele na amoksicilin i ampicilin (99,47%) slažu se s podacima iz strane literature (30). Osjetljivost *H. influenzae* na amoksicilin i ampicilin od samo 50,7% jednaka je onoj opisanoj u stranoj literaturi i iznosi 45-60% (31, 32). Pojedini autori smatraju da azitromicin nije izbor antibiotske terapije za AOM uzrokovanim hemofilusom, jer je slično kao u našem istraživanju nađena rezistencija te bakterije na makrolide (33). EARSS u prijave još nije tražio i uključio rezultate osjetljivosti za *M. catarrhalis* i *H. influenzae*.

Zaključak ovog rada je da je većina upućene djece na bakteriološku pretragu obriska NF-a imala infekciju virusne etiologije. Najčešći izolat iz obriska NF-a

djece s uputnom dijagnozom *rinopharyngitis acuta*, AOM u ovom istraživanju bio je pneumokok. Dobru osjetljivost na penicilin i amoksicilin imao je jedino najrjeđi izolat (BHS-A,C,G). U 37,37% izolata pneumokoka utvrđena je stvarna rezistencija na penicilin kad se terapijski učinak ne može postići povišenjem doze ni parenteralnom terapijom. Alternativa za liječenje infekcija uzrokovanih PNSP-om ne može biti ni primjena amoksicilina+klavulanske kiseline, jer pneumokok nije bakterija koja luči enzim beta-laktamazu, pa je u literaturi preporučena cefuroksim ili ceftriakson (18, 20). U ovom istraživanju zamijećeno je da su pneumokoki rezistentni na penicilin (potvrđeni E-testom) oni koji su u disk difuzijskoj metodi izrade antibiograma bili rezistentni na disk penicilina (determinirano diskom oxacilina), amoksicilina i cefaleksina.

#### ZAKLJUČAK

Zaključak ovog rada je da je gotovo 20% djece imalo dvije ili više humanopatoгене bakterije u NF-u, koje su zajedno reagirale samo na rezervni antibiotik ceftriakson. Višu rezistenciju pneumokoka koja je evidentirana u ovom radu od one koja je prijavljena EARSS-u za Hrvatsku tumačimo razlikom uzoraka, a rezultati ovog rada slični su rezultatima sličnih istraživanja u inozemstvu na uzorku djece određene dobi oboljele od AOM-a (34, 35, 36). Zaključak ovog istraživanja je da naša regija pripada zemljopisnom području s visokom rezistencijom na penicilin i makrolide, te dualnom rezistencijom na ove antibiotike, stoga u našoj regiji ne mogu biti primijenjene opće empirijske smjernice u liječenju ovih infekcija. Kod propisivanja antibiotičke terapije treba se osloniti na lokalno poznavanje rezistencije najčešćih uzročnika određenih infekcija u određenoj dobnoj skupini određene populacije (37). Empirijska terapija određene infekcije određenim antibiotikom moguća je samo ako rezistencija najčešćeg uzročnika na taj antibiotik u određenoj populaciji ne prelazi 15% (27). Ova zanimljiva „lokalna“ epidemiološka situacija nastala je svakako i kao rezultat čestih migracija stanovništva ove regije tijekom i nakon Domovinskog rata, kad je ono bilo raseljeno po cijeloj Hrvatskoj i cijelom svijetu.

Poznato je da selektivni pritisak antibiotika i česte migracije pridonose kako

širenju zaraznih bolesti tako i multiplo rezistentnih bakterija, koje ne poznaju zemljopisne granice (38, 39, 40). Poznavajući rezistenciju pneumokoka, moraksele i hemofilusa na našem zemljopisnom području, najvažniji zaključak ovog rada je da bi više od 60% upućene djece, kojima je bila potrebna antibiotička terapija, bilo bezuspješno liječeno penicilinom ili amoksicilinom. Poznavajući učestalost i rezistenciju pneumokoka i prosječnu dob djece u ovom istraživanju, bilo bi uputno poraditi na prevenciji, odnosno procijepiti djecu nakon navršene 2. godine života, a prije polaska u vrtić „pneumokoknom“ vakcinom.

U mnogim zemljama rezultati istraživanja kojima je naše slično pridonijeli su izradi prijedloga novih smjernica empirijske antibiotičke terapije bakterijskog AOM-a, posebice u onima u kojima ni uvođenje „pneumokokne“ vakcine nije smanjilo učestalost niti porast rezistencije PNSP-a, jer je prosječna dob oboljele djece bila ispod dvije godine života (8, 39, 40, 41, 42, 43).

#### LITERATURA

- Dagan R. Can choice of antibiotics for acute otitis media be logical? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:1-5.
- Berman S. Otitis media in children. *N Engl J Med* 1995;332:1560-5.
- Bluestone CD. Ear and mastoid infections. In: Gorbach SL, Bartlett JB, Blacklow NR, eds. *Infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 530-9.
- Poole MD. Otitis media complications and treatment failures: implication of pneumococcal resistance. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14: S23-6.
- Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, et al. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 1998;27:764-70.
- Segal-Maurer S, Urban C, Rahal J. Current perspectives on multidrug-resistant bacteria. *Infect Dis Clinics North Am* 1996;10:939-57.
- Beiman RF, Butler JC, Tenover FC, et al. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *J Am Med Assoc* 1994; 271:1831-5.
- Mason EO. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin in USA and in vitro susceptibility to selected oral antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:1043-8.
- Winther B, Hayden FG, Arruda E, Dutkowski R, et al. Viral respiratory infection in schoolchildren: effect on middle ear pressure. *Pediatrics* 2002; 109:826-32.
- Sanyal MA, Henderson FW, Stempel EC, et al. Effect of upper respiratory tract infection on eustachian tube ventilatory function in the preschool child. *J Pediatr* 1980;97:11-15.
- Heikken T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear dur-

ing acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340: 260-4.

- Pitkarauta A, Virolainen A, Jero J et al. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reactions. *Pediatrics* 1998;102:291-5.
- Dagan R, Fraiser D, Givon N et al. Carriage of resistant pneumococci by children in south Israel and impact of conjugate vaccines on carriage. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:4S29-37.
- de Lencastre H, Sanches IS, Brito-Avo A et al. Carriage and antibiotic resistance of respiratory pathogens and molecular epidemiology of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* colonising children in day-care centers in Lisbon: the Portuguese day-care center initiative. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:4S55-63.
- Rochetti MP, Merolla R, Bajaksuzian, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from children attending day-care centers in a central Italian city. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:622-6.
- Schwartz R. The nasopharyngeal culture in acute otitis media. *JAMA* 1979;241:2170-3.
- Fadun F. Nasopharyngeal flora in the first three years of life in normal and otitis-prone children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100: 612-5.
- Kouppari G. Pneumococcal acute otitis media in children. *Clin Microbiol Infect Dis* 2000;2:69-73.
- Dhooze I. Role of nasopharyngeal bacterial flora in the evaluation of recurrent middle ear infections in children. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:530-4.
- Brook I. Use of oral cephalosporins in the treatment of acute otitis media in children. *Int J Antimicrob Agent* 2004;24:18-23.
- Bluestone C. Modern management of otitis media. *Pediatric Clinics North Am* 1989;36:1371-87.
- Talon D. Antibiotic susceptibility and genotypic characterization of *Haemophilus influenzae* strains isolated from nasopharyngeal specimens from children in day-care centers in eastern France. *Clin Microbiol Infect* 2000;10:519-24.
- Brook I. The role of beta-lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infections. *Rev Infect Dis* 1984;6: 601-7.
- Brook I, Yocum P. Bacteriology and beta-lactamase activity in ear aspirates in acute otitis media that failed amoxicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:805-8.
- Pallares R. Treatment options for resistant pneumococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:4S23-4S11.
- Goettsch W, Bronzwaer SL, de Neeling AJ et al. Standardization and quality assurance for antimicrobial resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae* within EARSS. *Clin Microbiol Infect* 2000;2:59-63.
- EARSS Annual Report 2005. Bilthoven, The Netherlands, October 2006.
- Thornesberry C, Ogilvie PT, Holley HP, et al. Survey of susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolates to 26 antimicrobial agents: a prospective US study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2612-23.
- Rodriguez WJ, Schwartz RH. *Streptococcus pneumoniae* cause otitis media with higher fever and more redness of tympanic membrane than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:942-4.
- Van Hare JC, Shurin PA, Marchant CD, et al. Acute otitis media caused by *Branhamella catarrhalis*: biology and therapy. *Rev Infect Dis* 1987; 9:16-27.

31. Doern GV, Bruggemann AB, Pietce G, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: results of a national multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:292-7.
32. Howie VM, Ploussard JH, Lester Jr RL. Otitis media: a clinical and bacteriological correlations. *Pediatrics* 1970;45:29-35.
33. Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin vs. azithromycin in AOM. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:95-104.
34. Rodriguez W, Schwartz R, Thorne M. Increasing incidence of penicillin and ampicillin-resistant pathogen. *Pediatr Dis J* 1995;14:1075-8.
35. Block SL, Harrison CJ, Hendrick JA, et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility pattern and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:751-9.
36. Linares J. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1970-1990). *Clin Infect Dis* 1992;15:99-105.
37. McLinn S, Williams D. Incidence of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* and beta-lactamase positive *Haemophilus influenzae* in clinical isolates from patients with otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:S3-S9.
38. Jacobs MR. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 US Surveillance Study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1901-8.
39. Didier G, Carbon C. Antibiotic use and pneumococcal resistance to penicillin: the French experience. *Clin Microbiol Infect* 1999;5: 4S38-42.
40. Critchley IA. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* collected from five centers in Brazil, 1997-98. *Clin Microbiol Infect* 2000;4:178-84.
41. Mastro TJ, Nomani NM, Ishaq Z, et al. Use of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* infections from children in Pakistan for surveillance of antimicrobial resistance. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:824-30.
42. Kristinsson KG. Modification of prescribers behavior: the Iceland approach. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:4S43-7.
43. Linares J. Decreased susceptibility penicillin-resistant pneumococci to twenty-four beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:279-88.

### Summary

#### NASOPHARYNGEAL COLONISATION AND RESISTANCE OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, MORAXELLA CATARRHALIS AND HAEMOPHILUS INFLUENZAE IN PRE-SCHOOL CHILDREN WITH DIAGNOSIS OTITIS MEDIA ACUTA

Z. Trischler-Čeke, D. Bandić, M. Planinić

*Nasopharyngeal colonisation with human pathogenic bacteria is a prerequisite for the development of acute otitis media (OAM). Most authors agree that bacterial isolation from nasopharyngeal secretion has clinical significance. The continuing increase in resistance to commonly used antibiotics makes treatment of these infections difficult in many countries. The purpose of this report was to determine the incidence and resistance in nasopharyngeal isolates in pre-school children with the diagnosis of rhinopharyngitis acuta and otitis media acuta. The objective of this study was to show that usually empiric antibiotic therapy with amoxicillin is not justified. From the total number of nasopharyngeal samples (1229), 468 had a positive bacteriological result (38.08%). Pneumococcus was isolated from 40.60% samples, Moraxella catarrhalis from 40.17%, Haemophilus influenzae from 15.17% samples and from 4.06% samples was isolated BHS-A, C or G. Our results show highly resistance of first isolate - Pneumococcus on penicillin and amoxicillin (37.37%). Empiric therapy of a particular infection with a particular antibiotic is possible only if the antibiotic resistance to the common cause is under 15% in a particular population. The conclusion of this paper is that there is no reason for using penicillin and amoxicillin in empiric therapy for specified infections in our region.*

Descriptors: OTITIS MEDIA – microbiology; PHARYNGITIS – microbiology; STEPTOCOCCUS PNEUMONIAE – isolation and purification, drug effects; HAEMOPHILUS INFLUENZAE – isolation and purification, drug effects; MORAXELLA (BRANHAMELLA) CATARRHALIS – isolation and purification, drug effects; ANTI-BACTERIAL AGENTS – therapeutic use; DRUG RESISTANCE, BACTERIAL

Primljeno/Received: 11. 3. 2008.

Prihvaćeno/Accepted: 3. 7. 2008.