Antimikrobna rezistencija na cijepljenjem preventabilne uzročnike bolesti od 2002. do 2016. u Republici Hrvatskoj

Ćaleta, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:319864

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Petra Ćaleta

ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA NA CIJEPLJENJEM PREVENTABILNE UZROČNIKE BOLESTI OD 2002. DO 2016. U REPUBLICI HRVATSKOJ

Diplomski rad

Akademska godina:

2018./2019.

Mentor:

doc. dr. sc. Irena Bralić, prim. dr. med. spec. pedijatrije

Split, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Petra Ćaleta

ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA NA CIJEPLJENJEM PREVENTABILNE UZROČNIKE BOLESTI OD 2002. DO 2016. U REPUBLICI HRVATSKOJ

Diplomski rad

Akademska godina:

2018./2019.

Mentor:

doc. dr. sc. Irena Bralić, prim. dr. med. spec. pedijatrije

Split, srpanj 2019.

SADRŽAJ:

1. UVOD 1
1.1. ANTIBIOTICI 2
1.2. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA 2
1.2.1. Potrošnja antibiotika 2
1.2.2. Neprikladno propisivanje lijekova 3
1.2.3. Praćenje antimikrobne rezistencije u Hrvatskoj 3
1.3. CIJEPLJENJE 4
1.4. CIJEPLJENJEM PREVENTABILNI UZROČNICI BOLESTI 5
1.4.1. *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* 5
1.4.1.1. Kliničke manifestacije infekcija uzrokovanih bakterijom 6
1.4.1.2. Dijagnoza 8
1.4.1.3. Liječenje 9
1.4.1.4. Prevencija 10
1.4.2. *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* 12
1.4.2.1. Kliničke manifestacije infekcija uzrokovanih bakterijom 12
1.4.2.2. Dijagnoza 15
1.4.2.3. Liječenje 15
1.4.2.4. Prevencija 16
1.4.3. *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* 17
1.4.3.1. Kliničke manifestacije infekcija uzrokovanih bakterijom 18
1.4.3.2. Dijagnoza 19
1.4.3.3. Liječenje 20
1.4.3.4. Prevencija 21
2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA 23
2.1. Glavni cilj 24
2.2. Sekundarni ciljevi 24
2.3. Hipoteze 24
3. MATERIJALI I METODE ISTRAŽIVANJA 25
3.1. Podatci o osjetljivosti i rezistenciji pneumokoka i *H.influenzae* 26
3.2. Podatci o epidemiologiji i osjetljivosti tuberkuloze te procijepljenosti stanovništva 27
3.3. Podatci o potrošnji lijekova u RH 28
3.4. Statistička obrada podataka 28

4. REZULTATI 29
5. RASPRAVA 52
5.1. Rezistencija i osjetljivost *Streptococcusa pneumoniae* 54
5.2. Rezistencija i osjetljivost *Haemophilusa influenzae* 56
5.3. Rezistencija i osjetljivost *Mycobacterium tuberculosis* 57
5.4. Cijepljenje protiv *Haemophilusa influenzae* tip b i *Mycobacterium tuberculosis* 58
5.5. Potrošnja antibiotika 59
6. ZAKLJUČCI 60
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 62
8. SAŽETAK 68
9. SUMMARY 70
10. ŽIVOTOPIS 72

Hvala mojoj mentorici doc.prim.dr.sc Ireni Bralić na savjetima i razumijevanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima što su vjerovali u mene.

Posebnu zahvalnost dugujem svojim roditeljima i sestri Luciji na bezuvjetnoj podršci i strpljenju. Bez njih ovo ne bi bilo moguće.

POPIS KRATICA

ESAC - *European Surveillance of Antibiotic Consumption*

DDD/TID - broj definiranih dnevnih doza na tisuću stanovnika dnevno

ATK - anatomsko–terapijsko-kemijska klasifikacija

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

EARSS - *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*

HIV - Virus humane imunodeficijencije

i.m. - intramuskularno

i.v. - intravenski

i.j. - internacionalna jedinica

PV7 - 7-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo

PV10 - 10-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo

PV13 - 13-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo

Hib -*Haemophilus influenzae* tip b

MIK - minimalna inhibitorna koncentracija

MDR-TB - multirezistentna tuberkuloza

BCG - *Bacillus Calmette-Guérin*

PPD- kožni ubodni (tuberkulinski) test

RTG - radiološka snimka

CT - kompjutorizirana tomografija

PCR – lančana reakcija polimerazom

AMZH - Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

TBC- tuberkuloza

RH - Republika Hrvatska

HALMED - Agencije za lijekove i medicinske proizvode

EUCAST - *European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing*

R- rezistentni izolati

I- intermedijarni izolati

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

H - izoniazid

S - streptomicin

Z - pirazinamid

R - rifampicin

E - etambutol

AMR - antimikrobna rezistencija

1.UVOD

1.1. ANTIBIOTICI

Antimikrobna terapija je jedna od najuspješnijih formi terapije u povijesti medicine. Zarazne bolesti su nekad bile glavni uzročnici mortaliteta i morbiditeta (1). Čak i u razvijenim zemljama prosječno trajanje života pri rođenju bilo je 46 godina za muškarce, a 48 godina za žene. Zarazne bolesti kao što su velike boginje, kolera, pneumonija, difterija, tifus, tuberkuloza, sifilis, bile su dosta proširene (2). Otkriće antibiotika značajno je doprinijelo kontroli tih bolesti i time spasilo milijune života (1).

Antibiotska revolucija započela je 1928. godine kad je *Sir Alexandar Fleming* otkrio penicilin. *Ernst Chain* i *Howard Florey* 1942. pročistili su prvi penicilin, penicilin G, koji je postao široko dostupan 1945. godine označavajući time početak antibiotske ere. Razdoblje od 1950-ih do 1970-ih naziva se zlatnim razdobljem otkrića antibiotika, jer nakon toga pristup u otkrivanju novih lijekova više nije težio otkriću novih klasa već se temeljio na modifikaciji postojećih antibiotika (2).

1.2. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA

Antimikrobna rezistencija je mogućnost opiranja mikroorganizama učinku antimikrobne terapije na koju su izvorno bile osjetljive (2). To znači da standardni tretmani više ne djeluju, infekciju je teško ili čak nemoguće kontrolirati pa se trajanje bolesti i boravak u bolnici produžuju, tako da je potrebna puno intenzivnija skrb uz dodatne ekonomske troškove. Rizik od smrti je veći, ponekad čak i dva puta veći u bolesnika s infekcijama uzrokovanim rezistentnim bakterijama (3). Procjenjuje se da je diljem Europske unije 25.000 smrtnih slučajeva uzrokovano infekcijama multirezistentnim bakterijama (4). Antimikrobna rezistencija predstavlja golem teret zdravstvenom sustavu i društvu s godišnjim troškovima (troškovi zdravstvene skrbi i gubitka produktivnosti) od oko 1,5 milijardi eura u Europskoj uniji (4).

1.2.1. Potrošnja antibiotika

Epidemiološke studije su pokazale izravnu vezu između potrošnje antibiotika i pojavljivanja i širenja sojeva neosjetljivih bakterija (5). Hrvatska se ubraja u europske zemlje s umjereno visokom potrošnjom antibiotika i posljedično visokim stopama rezistencije na mnoge antibiotike. Potrebno je istaknuti činjenicu da je nakon relativno visoke potrošnje antibiotika u 90-tim godinama prošlog stoljeća, početkom i tijekom prvog desetljeća ovog stoljeća prisutan

umjereni trend smanjenja potrošnje antibiotika. Problemi povezani s rezistencijom na antibiotike povećavaju potrebu praćenja korištenja antibakterijskih lijekova tijekom vremena (6). Hrvatska se 2001. godine uključila u projekt *European Surveillance of Antibiotic Consumption* (ESAC) te počela pratiti potrošnju antibiotika izraženu kao broj definiranih dnevnih doza na tisuću stanovnika dnevno (DDD/TID). U 2016. godini među glavnim skupinama anatomsko-terapijsko-kemijske (ATK) klasifikacije za koje je potrošeno najviše novca Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO-a) na 5. mjestu nalaze se lijekovi za liječenje sustavnih infekcija s ukupnim troškom od 486,5 milijuna kuna što je 18% više nego u 2015. godini (6,7).

1.2.2. Neprikladno propisivanje lijekova

Promicanju bakterijske neosjetljivosti na antibiotike također pomažu i pogrešno ili nepotrebno propisani antibiotici. Liječnici obiteljske medicine imaju posebnu ulogu u rješavanju ovog problema jer se 90% antibiotika propiše bolesnicima liječenim izvan bolnice. Od toga na liječenje akutnih dišnih infekcija koje su uglavnom bezopasne i samoograničavajuće otpada 70% propisanih antibiotika. Jedan od razloga je rano empirijsko propisivanje antibiotika unatoč tome što odgađanje terapije neće smanjiti uspješnost liječenja već može dovesti do spontanog povlačenja bolesti. Drugi razlozi su nepotrebno produljenje terapije antibioticima, slabo poznavanje obilježja lijeka te loša procjena terapijske koristi i potencijalnih nuspojava antibiotika (8). Subterapijske i subinhibitorne koncentracije antibiotika mogu poticati promjene u genskoj ekspresiji te na taj način povećati virulenciju bakterija, a također mogu potaknuti mutagenezu, a s tim i širenje infekcije te povećanje neosjetljivosti (5).

1.2.3. Praćenje antimikrobne rezistencije u Hrvatskoj

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske u suradnji s Referentnim centrom za praćenje rezistencije na antibiotike pri Klinici za infektivne bolesti redovito prati rezistenciju na antibiotike u Hrvatskoj od 1996.godine (9). Tom izvješću ubrzo se pridružilo i izvješće Nacionalnog referentnog laboratorija za tuberkulozu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Hrvatska se i 1999. godine potaknuta europskim inicijativama za praćenje rezistencije i u invazivnih izolata (projekt European *Antimicrobial Resistance Surveillance System*, EARSS) i za praćenje već spomenute potrošnje antibiotika (projekt *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*, ESAC) uključila i u te projekte (7).

Izolati pojedinih bakterija, kao što su *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae*, dobiveni su uglavnom iz briseva nazofarinksa i predstavljaju većinom kolonizirajuću mikrobiotu, no njihova je važnost epidemiološka jer ukazuju na trendove širenja neosjetljivosti. Mjerodavniji putokaz za primjenu antimikrobne terapije je neosjetljivost invazivnih izolata, među ostalim i *S.pneumoniae*. Kombinacija masovnog i ciljanog praćenja invazivnih rezistentnih izolata omogućuje dobru procjenu stanja antimikrobne neosjetljivosti u Hrvatskoj (7).

1.3. CIJEPLJENJE

Aktivna imunizacija ili cijepljenje je najučinkovitiji, najisplativiji, a nerijetko i jedini način zaštite od pojave zaraznih bolesti u pojedinca, ali i cijelog društva provođenjem programa za cijepljenje stanovništva. Provođenjem cijepljenja kao važne javnozdravstvene mjere znatno se smanjio mortalitet i morbiditet od brojnih zarazih bolesti. Neke su bolesti zahvaljujući cijepljenju iskorijenjene globalno (velike boginje), a neke na određenom području (od 2002. godine Europa je proglašena slobodnom od poliomijelitisa) (10).

Cjepiva djeluju na principu indukcije zaštitne humoralne i/ili stanične imunosti poslije unosa cijelog uzročnika ili njegovih komponenata u organizam primatelja cjepiva, ali bez kliničkog razvoja bolesti. Dolaskom u dodir s pravim uzročnikom, tako stečena imunost, sprečava razvoj bolesti, odnosno težih oblika bolesti ili njezinih komplikacija (10).

Živa cjepiva sadržavaju atenuirane viruse ili bakterije čija je imunogenost održana, a patogenost smanjena različitim postupcima. Primjenom živih cjepiva dolazi do razvoja specifične stanične imunosti, kao i razvoja visokih titrova IgG-protutijela visoke avidnosti (10).

Inaktivirana, mrtva cjepiva mogu biti različitog sastava i mogu uključivati cijele inaktivirane viruse ili bakterije, dijelove uzročnika poput polisaharidnih ili pročišćenih proteinskih antigena, modificirane bakterijske toksine-toksoide, kao i rekombinantna cjepiva dobivena genetičkim inženjerstvom (10).

1.4. CIJEPLJENJEM PREVENTABILNI UZROČNICI BOLESTI

1.4.1. *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Streptococcus pneumoniae je gram pozitivan, fakultativno anaeroban, katalaza negativan diplokok. Poznato je više od 90 serotipova, razvrstanih na osnovi kapsularnog polisaharidnog kompleksa. Serotipovi imaju različitu patogenost i učestalost pojavljivanja, a samo neki uzrokuju invazivni oblik bolest. U odraslih najvažniji su tipovi: 1, 3, 4, 7F, 8, 9N, 12F i 19F, a u djece: 1, 3, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F (10). Posebno treba istaknuti serotip 19A koji je postao glavni uzročnik bolesti u djece i odraslih, a pokazalo se da ima veću šansu razvoja invazivne bolesti kao i neosjetljivosti na penicilin (11). Debela polisaharidna kapsula pneumokoka blokira fagocitozu i sprečava vezivanje polimorfonukleara. Uz pomoć imunoglobulina i komplementa koji djeluju kao opsonini domaćin uspijeva fagocitirati pneumokoke. Osim kapsule, pneumokok posjeduje i brojne druge čimbenike virulencije koji poboljšavaju adherenciju na epitelne stanice, aktiviraju komplement i odupiru se fagocitozi. Pneumokok rijetko razara plućni parenhim i ne prelazi anatomske granice poput plućnih fisura. Bolesti se manifestiraju prvenstveno zbog upalnog odgovora domaćina na bakteriju (12).

Pneumokok se može izolirati iz nazofarinksa u do 5 do 90% zdravih osoba, a prenosi se autoinokulacijom i kapljičnim putem. Serotipovi koji uzrokuju bolest su upravo oni pronađeni u gornjem dišnom sustavu asimptomatskih nosioca (13). Infekcije su najčešće u zimu i rano proljeće iz dva osnovna razloga. Prvi je povećana učestalost virusnih dišnih infekcije koje uzrokuje kapljično širenje svih dišnih patogena, kako virusa tako i bakterija. Drugi je razlog napučenost vrtića i škola što prijenos dišnog sekreta čini lakšim (14).

Povećani rizik za tešku pneumokoknu bolest imaju djeca mlađa od dvije godine te odrasli stariji od 65 godina (12). Uz to neke bolesti i stanja pogoduju pneumokoknoj infekciji, osobito invazivnom obliku bolesti. To su oslabljena funkcija slezene ili asplenija, imunodeficijencija (imunokompromitirani bolesnici, bolesnici s hipogamaglobulinemijom, multiplim mijelomom, HIV bolesnici te oni s deficitom komplementa), šećerna bolest, kronični opstruktivni bronhitis koji dovodi do oštećenja respiratorne sluznice te izostanak dojenja u djece dojenačke dobi (12,14).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji 2000. godine u cijelom svijetu registrirano 14,5 milijuna epizoda ozbiljne pneumokokne bolesti koja je usmrtila oko 826 000 djece mlađe od pet godina. Prema procjeni SZO-a 2015. godine u Hrvatskoj od pneumokokne pneumonije godišnje oboli 234 djece mlađe od pet godina, od pneumokoknog meningitisa 12 djece mlađe od pet godina, dok od teških oblika pneumokokne bolesti oboli 177 djece u Hrvatskoj (15).

1.4.1.1. Kliničke manifestacije infekcija uzrokovanih bakterijom

S. pneumoniae može izazvati široki spektar bolesti. Dijelimo ih na neinvazivne (upala srednjeg uha, sinusitis, upala pluća) te invazivne (bakterijemija, gnojni meningitis, artritis, endokarditis, infekcije mekih tkiva, hemolitičko-uremijski sindrom, periorbitalni i orbitalni celulitis). Klinički ih je ponekad teško odijeliti jer neinvazivne, iako često lokalizirane mogu se pojaviti i s bakterijemijom (14).

Akutna upala srednjeg uha

Pneumokokna bolest u djece najčešće se klinički manifestira upalom srednjeg uha (15). Do prve godine života više od 60% djece je imalo barem jednu epizodu akutne upale srednjeg uha (13). Bolest je najučestalija u djece do treće godine, no obolijevaju i školska djeca, adolescenti i odrasli. Etiologija bolesti kao i liječenje jednaki su bez obzira na dob. Akutna bakterijska upala uha obično je posljedica širenja infekcije iz gornjeg dišnog sustava čiji su uzročnici bakterije koje koloniziraju sluznicu nazofarinksa. Simptomi u male djece su neutješan plač s ili bez hunjavice, dok je u odraslih dominantni simptom bol u zahvaćenom uhu. Ako se uz to javi i gnojni iscjedak iz uha riječ je o supurativnom otitisu. Ukoliko dođe do perforacije bubnjića obično nastupa smanjenje temperature i samoizlječenje (14).

Sinusitis i celulitis orbite

Procjenjuje se da se oko 0,5 do 1 % virusnih infekcija gornjih dišnih putova komplicira bakterijskim sinusitisom. U prilog dijagnozi ide gnojni iscjedak iz nosa koji traje dulje od sedam dana i edem kapaka. Komplikacija sinusitisa može nastupiti širenjem gnoja iz etmoidnog sinusa prema orbiti te dovesti do nastanka periorbitalnog ili preseptalnog celulitisa. Kliničku sliku obilježava edem i crvenilo kapka zahvaćenog oka uz urednu pokretljivost bulbusa i reakciju na svjetlo. Daljnjim širenjem infekcije dolazi do prodora eksudata u orbitu, prodora unutar konusa oka i zahvaćanja vidnog živca, što rezultira egzoftalmusom te unutarnjom i vanjskom oftalmoplegijom i zahtijeva hitan kirurški zahvat (14).

Pneumonija

Streptococcus pneumoniae je najčešći uzročnik akutne domicilne pneumonije. Inkubacija traje 1-3 dana (12). U do tad mladih i zdravih osoba bolest se pojavljuje naglo i s vrlo burnim početkom simptoma, iako pneumoniji često prethode kataralni simptom upale gornjih dišnih puteva. Nagli porast temperature do 40℃, nerijetko je praćen tresavicom. Većina bolesnika već na početku ima probadajuću bol u prsima i produktivan kašalj. Iskašljaj je gnojan, guste konzistencije, boje hrđe, a pojavljuje se trećeg dana od početka bolesti. Ako se pojave bolovi u ramenu, gornjem dijelu trbuha ili lumbalnoj regiji, koji se pojačavaju pri disanju, ukazuju na zahvaćenost pleure. Često se javljaju i različiti stupnjevi dispneje te tahipneja i tahikardija. Redovito su prisutni i opći simptomi: nemoć, glavobolja, bolovi u mišićima, mučnina, povraćanje, smušenost ili proljev. Karakteristična je i pojava herpesa na usnicama u polovine bolesnika (10,12).

U starijih i anergičnih osoba simptomi se pojavljuju sporije, dok splenektomirani bolesnici imaju najburniji razvoj i nastup bolesti tako da do smrtnog ishoda može doći unutar 24 sata od početka simptoma (10).

Oko 25-30% ima pridruženu pneumokoknu bakterijemiju, koja u aspleničnih bolesnika dovede do razvoja fulminantog tijeka bolesti. Moguć je razvoj perikarditisa i endobronhalne opstrukcije, s atelektazama kao i formiranje apscesa (12,13).

Bakterijemija

Pneumokokna bakterijemija je 10-100 puta rjeđa od pneumonije, a oko 1000 puta rjeđa od otitisa i rinosinusitisa. Najčešće se javlja u djece, a može se prezentirati kao okultna ili perzistirajuća bakterijemija. Okultna se odnosi na febrilnu bolest s hemokulturom pozitivnom na pneumokok, ali bez jasnog ishodišta infekcije (pneumonija, sinusitis, otitis). Obično se javlja u djece mlađe od 3 godine te je u 90 % slučajeva samoizlječiva. Perzistirajuću bakterijemiju obilježava viša tjelesna temperatura te više leukocita. Najčešće je u djece mlađe od 20 mjeseci te u onih kojima nije započeto antimikrobno liječenje na vrijeme (14).

Meningitis

Streptococcus pneumoniae je najčešći uzročnik domicilno stečenog meningitisa. Nastaje nakon bakterijemije s ishodištem u srednjem uhu, sinusima ili plućima. Također može nastati kao posljedica traume glave s posljedičnim trajnim ili povremenim istjecanjem likvora (11). Predispoziciju za meningitis predstavlja kohlearni implantant, asplenija i HIV infekcija. Klinički simptomi, neurološke komplikacije, kao i profil cerebrospinalne tekućine slični su kao u ostalih oblika gnojnog bakterijskog meningitisa. Bolest obično počinje simptomima infekcije gornjeg dišnog puta ili uha koji su naglo prekinuti pogoršanjem vrućice zajedno s jednim ili više meningealnih znakova. Pojavljuje se glavobolja, letargija, povraćanje, iritabilnost, nuhalna ukočenost, napadaji, poremećaji svijesti, sve do kome. Smrtnost od meningitisa je 22% među odraslima, a 8% među oboljelom djecom. Preživjeli nerijetko imaju neurološke posljedice (12,13).

Endokarditis, peritonitis

Endokarditis nastaje u tijeku pneumokokne bakterijemije, obično kao komplikacija meningitisa ili pneumonije. Djeluje destruktivno na srčane zaliske neovisno o njihovom prijašnjem stanju, pojavljuju se glasni šumovi, srčana insuficijencija i druge komplikacije (10).

Pneumokokni peritonitis rijetka je pojava, obično nastaje u mladih žena širenjem infekcije iz urogenitalnog sustava preko jajovoda. Ako se javi u djece nerijetko je povezan s nefrotičkim sindromom, a u odraslih s cirozom i karcinomom jetre (10).

1.4.1.2.Dijagnoza

Kliničku dijagnozu potrebno je potvrditi dokazom uzročnog mikroorganizma mikrobiološkom dijagnostikom. Obrada uzoraka iz dišnog sustava ima nisku specifičnost i osjetljivost zbog velike mogućnosti lažno pozitivnih rezultata zbog kontaminacije. Kakvoća uzorka iskašljaja određuje se prema odnosu broja leukocita, epitelnih stanica i bakterija pri pregledu mikroskopom. Dobar iskašljaj sadržava 25 ili više neutrofila i manje od 10 epitelnih stanica u vidnom polju. Mikrobiološka dijagnoza pneumokoka se može sa velikom sigurnošću dokazati ako su gram-pozitivni diplokoki najbrojniji mikroorganizmi, u preparatu s dosta neutrofila i malo epitelnih stanica. Mikroskopski nalaz treba potvrditi kultivacijom (10,16).

Upalu srednjeg uha i sinusa ponekad je teško razlikovati od virusnog respiratornog katra ako je pacijent od prije kliconoša pneumokoka, pa se dijagnoza najčešće temelji na kliničkoj prosudbi. Otoskopski nalaz hiperemičnog, izbočenog zamućenog bubnjića pomaže, ali nije

dovoljan za definitivnu dijagnozu. Ona se može dokazati tek miringotomijom i mikrobiološkom obradom aspirata srednjeg uha. RTG sinusa u predškolske djece nema nikakvog dijagnostičkog značenja (14).

Zlatni standard za dijagnozu invazivne pneumokokne bolesti je izolacija pneumokoka iz primarno sterilnih uzoraka odnosno krvi, likvora, pleuralne tekućine, zglobne tekućine i slično. Hemokultura ima slabu osjetljivost do oko 10% pa su razvijeni noviji testovi za dokaz pneumokoknog antigena (14). Te su brze metode u svakodnevnoj kliničkoj praksi dragocjene jer se antigen može otkriti i u bolesnika koji su prije toga bili liječeni antibioticima, što im daje prednost pred kultivacijom. Suprotnosmjerna imunoelektroforeza najčešće se primjenjuje, a ELISA je najosjetljivija metoda (10).

1.4.1.3. Liječenje

Upala srednjeg uha uzrokovana *S.pneumoniae* prolazi spontano u samo 10% slučajeva (17). Ukoliko nakon tri dana nema poboljšanja na simptomatsku terapiju treba uvesti antibiotik. Prvi izbor je amoksicilin per os u dozi od 90mg/kg/dan podijeljeno u 2 ili 3 doze u djece te 500-1000mg 3 puta na dan u odraslih. Ako ne dođe do poboljšanja prelazi se na amoksiclin-klavulansku kiselinu per os 90mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze u djece, 875mg 2 puta na dan ili 500mg 3 puta na dan. Alternativno mogu se dati cefuroksim aksetil (30 mg/kg/dan u 2 doze u djece, 500mg 2 puta dnevno u odraslih), cefpodoksim proksetil (10mg/kg/dan u 2 doze u djece, 200mg 2 puta dnevno u odraslih) te ceftriakson (i.m. ili i.v. 50mg/kg/dan tijekom 1-3dana u djece, 2g jednokratno u odraslih). U bolesnika alergičnih na beta-laktame daje se azitromicin, klaritromicin ili klindamicin. U odraslih se još mogu primijeniti i levofloksacin 750mg jednom dnevno ili moksifloksacin 400mg jednom na dan. Trajanje terapije za mlađe od dvije godine je 10 dana, a starije od 2 godine od 5 do 10 dana (10).

Sinusitis zahtjeva uvođenje terapije ako simptomi, posebno gnojni eksudati i neugodan miris, nisu prestali nakon 7-10 dana trajanja simptoma infekcije gornjih dišnih puteva. U prvoj liniji daje se amoksicilin-klavulanat u istoj dozi kao za otitis media 875/125mg per os dva puta dnevno kao i cefuroksim 2x500mg per os. U bolesnika alergičnih na penicilin preporučuje se upotreba fluorokinolona gatifloksacin 1x400mg per os, levofloksacin 1x500mg per os, moksiflokacin 1x400mg per os. Liječenje treba trajati najmanje 10 dana (12).

Prema smjernicama za liječenje pneumonija u odraslih, objavljenih u Liječničkom vjesniku 2017., antibiotici prvog izbora za penicilin osjetljiv *S. pneumoniae* (MIK<2mg/L) su penicilin G te amoksicilin, dok su antibiotici drugog izbora koamoksiklav, 2. i 3. generacija

cefalosporina te makrolidi. Za penicilin rezistentne sojeve (MIK>2mg/L) prvi izbor je ceftriakson, dok su drugi izbor levofloksacin, moksifloksacin te vankomicin. Terapija se obično započinje empirijski na temelju kliničke slike prije mikrobiološkog dokaza etiološke dijagnoze. Ako se sumnja na lakšu bakterijsku pneumoniju daje se amoksicilin u dozi od 3x500-1000mg, tijekom 7-10 dana, kao alternativa mogu se primijeniti koamoksiklav 2x1g per os, cefuroksimaksetil 2x500mg per os, levofloksacin 1x500mg per os, moksifloksacin 1x400mg per os. Srednje teška pneumonija liječe se i.v. koamoksiklavom 3x1,2g 7-10 dana odnosno 10-14 dana samostalno ili plus azitromicin 1x500mg 5-7dana ako bolesnik ima pridružene teže kronične bolesti. Alternativa su penicilin G 4x2,000 000 i.j. i.v., ceftriakson, 1x2g i.v., levofloksacin 1-2x500mg i.v., moksifloksacin 1x 400mg i.v. Prvi izbor za tešku pneumoniju isti je kao za srednje tešku uz produženu primjenu koamoksiklava 10-14 dana i obveznu primjenu s azitromicinom. Kao alternativa koriste se ceftriakson zajedno s azitromicinom ili levofloksacin ili moksifloksacin (16).

U terapiji pneumokoknog meningitisa (penicilin MIK≤0,06µg/ml) daje se penicilin G i.v. 6x 4 mil. jedinica ili ampicilin 6 x 2g i.v.ili kao alternativa ceftriakson 2x2g i.v. Ceftriakson se daje kao prvi izbor ako je MIC <1µg/ml, a tad mu kao alternative služe cefepim (3x2g i.v.) te meropenem (3x 2g i.v.). Ako se radi o visoko rezistentnim sojevima (MIK penicilin>1µg/ml) potrebno je trećoj generaciji cefalosporina dodati i vankomicin u dozi 3x1g i.v. Trajanje terapije je 14 dana (10).

1.4.1.4. Prevencija

Uporaba pneumokoknog cjepiva datira od 1911. godine. No, otkriće penicilina 40-tih godina 20. stoljeća dovelo je do smanjenog zanimanja za daljnji razvoj i uporabu cjepiva sve do saznanja da se unatoč primjeni antibiotika mnogi oboljeli umiru od pneumokokne bolesti. Za prevenciju pneumokokne bolesti razvijene su dvije klase cjepiva: polisaharidno i konjugirano (15).

Polisaharidno cjepivo koristi se od 1983.godine, a sadržava polisaharidne kapsularne antigene dvadeset triju najčešćih i najpatogenijih tipova pneumokoka, odgovornih za 90% pneumokoknih infekcija odraslih, skoro 100 % invazivne pneumokokne bolesti te 85% upala srednjeg uha. To su tipovi 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A,12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F i 33F. Djeca slabo reagiraju na to cjepivo pa se do treće godine s njim ne cijepe. Indicirano je u odraslih i djece starije od dvije godine s predisponirajućim bolestima te starijih od 65 godina (10).

Konjugirana cjepiva imaju bolju imunogenost jer su u njima kapsularni polisaharidi vezani za proteinske nosače. Razvijena su cjepiva koja sadrže 7, 10 i 13 pneumokoknih polisaharidnih antigena. PV7 sadrži tipove 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, PV10 sadrži i još tri dodatna tipa: 1, 5 i 7F, a PV13 još tri dodatna 3, 6A i 19A. Od prosinca 2016, pneumokokno cjepivo PCV13 i PCV 10 uvedeno je u programe obveznog cijepljenja u 138 zemalja (11). Zaštita od invazivne pneumokokne bolesti uzrokovane serotipom koji se nalazi u cjepivu postiže se u više od 90% cijepljenih. Smanjuje se incidencija i neinvazivne pneumokokne bolesti te nazofaringealno kliconoštvo čime se indirektno štiti i neimunizirana skupina. Konjugirano cjepivo namijenjeno je djeci od 2 do 59 mjeseci, a može se koristiti već od 6 tjedna pa do 17 godine te u starijih od 50 godina (10).

U dosadašnje preporuke za cijepljenje pneumokoknim cjepivom ubrajaju se sve osobe starije od 65 godina, svi bolesnici stariji od dvije godine s kroničnim poticajnim stanjima (kronične plućne bolesti, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, neuromuskularne bolesti, ciroza jetre i alkoholizam, kronične bolesti bubrega, osobe s patološkim otjecanjem likvora, ugradnja kohlearnog implantanta), imunokompromitirani pacijenti (splenektormirane osobe, anatomska ili funkcionalna asplenija,srpasta anemija, limfomi, Hodgkinova bolest, limfatična leukemija, multipli mijelom, presadba organa, kongenitalna ili stečena imunodeficijencija), HIV pozitivne osobe, hendikepirane osobe, osobe u domovima za umirovljenike te zatvorenici (16).

Cijepljenje protiv pneumokokne bolesti uvršteno je u programu obveznog cijepljenja za 2019. godinu. Sva dojenčad starija od dva mjeseca cijepit će se s tri doze, primajući prvu dozu sa dva mjeseca, drugu sa četiri mjeseca te posljednju sa dvanaest mjeseci. Jedna doza sadrži 0,5 ml konjugiranog pneumokoknog cjepiva i može se primijeniti istovremeno s drugim cjepivima koja se primjenjuju u toj dobi (18).

1.4.2. *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Haemophilus influenzae je mali, nepokretni, gram negativan, fakultativno anaeroban kokobacil. Za rast su mu potrebna dva posebna faktora, hemin (faktor X) i NAD (faktor V). Sojevi *H. influenzae* podijeljeni su u dvije skupine ovisno o prisutnosti odnosno odsutnosti polisaharidne kapsule (19).

Nekapsulirani bacili, koji se nazivaju još netipabilnim, koloniziraju gornji dišni sustav i dio su fiziološke flore. Učestalost kliconoštva je čak 50-80% (20).

Inkapsulirani sojevi eksprimiraju šest antigenskih različitih kapsularnih polisaharida koji se označavaju slovima od a do f. Oni predstavljaju glavni faktor virulencije i vodeći antigen, koji štiti bakteriju od komplementom posredovane bakteriolize u odsutnosti opsonina. Poliribitol riboza fosfat (PRP) kapsularni je antigen *Haemophilus influenzae* tipa bi predstavlja njegov glavni čimbenik virulencije. Do uvođenja prevencije infekcije *Haemophilusa influenzae* tipa b cijepljenjem, stopa kliconoštva u gornjem respiratornom sustavu iznosila je 2-4%, a sad je manja od 1%. Infekcija se prenosi kapljičnim putem, uzrokujući lokalnu upalu sinusa ili srednjeg uha. Daljnjim širenjem infekcija može dovesti do kroničnog bronhitisa, upale pluća, empijema, osteomijelitisa, epiglotitisa, celulitisa, meningitisa te septičkog artritisa (20). Invazivnom obliku bolesti skloniji su pacijenti s anemijom srpastih stanica, limfomima, asplenijom, hipogamaglobulinemijom, agamaglobulinemijom te deficitom komplementa. Prije uvođenja cjepiva, godišnja incidencija invazivne Hib bolesti u Europi bila je od 23 do 41 na 100.000 djece mlađe od 5 godina. Najčešće se radilo o gnojnom meningitisu (40-70%) koji je u 15-30% preživjelih rezultiralo oštećenjem sluha ili trajnim neurološkim oštećenjem, uz smrtnost 3-6%. Nakon uvođenja cjepiva infekcija uzrokovana Hib je gotovo iskorijenjena u 17 zemalja Europe,a incidencija meningitisa u djece mlađe od 5 godina smanjila se na 0-3 na 100.000 (21).

1.4.2.1. Kliničke manifestacije infekcija uzrokovanih bakterijom

Nekapsulirani sojevi mogu izazvati kronični bronhitis, upalu srednjeg uha, upalu sinusa te konjunktivitis ukoliko dođe do slabljenja normalnih mehanizama obrane. Samo povremeno u nekih bolesnika mogu izazvati invazivnu bolest (oko 5 %) (20).

Infekcija *Haemophilusom influenzae* tip b može uzrokovati široki spektar bolesti. Obično se radi o invazivnoj bolesti u djece mlađe od 4 godine, iako može zahvatiti i stariju djecu i odrasle (10).

Bakterijemija sa slikom sindroma sistemskog upalnog odgovora

Javlja se najčešće u dječjoj dobi između 6. i 36. mjeseca života. Tipičan je nagli početak bolesti s povišenom tjelesnom temperaturom, nerijetko iznad 39℃, letargijom i gubitkom apetita, bez prisutnosti vodećih simptoma. Bolest ima tendenciju pogoršanja i razvoja endotoksičnog šoka. Neutrofilna leukocitoza sa skretanjem u lijevo obilježava diferencijalnu krvnu sliku. Bolest nema znakova razvoja manifestacija septičko-metastatskih žarišta, osim u slučajevima kad se dijagnoza ne postavi na vrijeme i ne uvede odgovarajuće antimikrobno liječenje (22).

Gnojni meningitis

Meningitis je najozbiljnija klinička manifestacija sistemske infekcije s Hib. Najčešće obolijevaju necijepljena djeca u dobi od 2 do 24 mjeseca. U odraslih bolest je rijetka, a povezuje se s neurokirurškim zahvatima, traumom glave s likvorejom te upalnim procesom u okolini mozga kao što su sinusitis i otitis (10,22).

Tijek bolesti obilježava postupan razvoj simptoma. Prvo se očituje znakovima infekcije gornjih dišnih puteva, na koje se zatim nadovezuje razvoj neuroloških simptoma. Nastupa naglo i značajno pogoršanje stanja s hiperpireksijom, iritabilnošću, kvantitativnim poremećajem svijesti, povraćanjem i konvulzijama (22).

Subduralna efuzija je najčešća komplikacija u akutnoj fazi bolesti. Klinički se očituje protrahiranom hiperpireksijom, napetošću velike fontanele u dojenčadi, žarišnim konvulzijama, hemiparezom i drugim neurološkim ispadima (22). Ostale komplikacije Hib meningitisa su subduralni empijem, hidrocefalus, zamjedbeno oštećenje sluha te mentalna retardacija i kognitivni poremećaj (10).

Epiglotitis

Epiglotitis je upala supraglotičnog tkiva, eksplozivnog početka i fulminantnog tijeka. Prije uvođenja cjepiva za Hib najčešće se javljao u djece u dobi od 2 do 7 godina, no danas je češći u odraslih (12,22).

Kliničku sliku obilježava povišena tjelesna temperatura do hiperpireksije, jaka grlobolja, koja prelazi u progresivnu disfagiju, a zatim i u inspiratornu dispneju. Ponekad je prisutan i inspiratorni stridor. Bolesniku je lakše ukoliko sjedi uspravljen i nagnut naprijed, s

ekstendiranim vratom i izbačenom bradom kako bi smanjio opstrukciju dišnih puteva. Zbog nemogućnosti gutanja oralnog sekreta, on se nakuplja u usnoj šupljini i cijedi niz bradu (12,22).

Bolesnici imaju veliki rizik respiratornog aresta zbog nagle opstrukcije dišnog puta, sa smrtnošću u djece do čak 80% (12).

U odrasloj dobi bolest obično nije toliko dramatična. Započinje s prodromalnim simptomima promuklosti i grlobolje koji traju 24 sata do 7 dana prije početka razvoja akutnih simptoma epiglotitisa (22).

Pneumonija

Obolijevaju djeca od 4 mjeseca do 4 godine, pretežno u zimu i proljeće. Uz alveolarnu konsolidaciju često je zahvaćena i pleura. Bolest obično počinje postepeno, no opće stanje djeteta bude toliko poremećeno da zahtjeva hospitalizaciju (22). Klinička slika slična je onoj kod ostalih bakterijskih pneumonija, ali sa nešto sporijim nastupom simptoma i anamnezom vrućice, kašlja i gnojnog iskašljaja (10). Ukoliko dođe do razvoja teške dispneje, tahikardije i kardiocirkulatorne slabosti, treba posumnjati na perikarditis, rijetku ali tešku komplikaciju pneumonije (22).

Septički artritis

Prije uvođenja cjepiva *Haemophilus influenzae* bio je najčešći uzrok septičkog artritisa u djece mlađe od 2 godine. Može se pojaviti kao jedina manifestacija bakterijemije, ali i udružena s drugim manifestacijama kao što je meningitis. Najčešće zahvaća velike zglobove, posebice kuk. Uz septički artritis može biti prisutan i osteomijelitis, posebno u dojenčadi. U kliničkoj slici osim znakova sistemnog upalnog odgovora, postoje i znakovi artritisa. Zglob je otečen, bolan uz ograničenu aktivnu i pasivnu pokretljivost (10,22).

Septički artritis može se pojaviti i u odrasloj dobi. Češće obolijevaju pacijenti koji boluju od dijabetesa, reumatoidnog artritisa, lupusa, multiplog mijeloma, limfoma, alkoholizma, hipogamaglobulinemije i nakon traume. Može se pojavit kao manifestacija sistemne infekcije i uz meningitis, celulitis, pneumoniju, sinusitis ili kao samostalna infekcija koja zahvaća jedan ili više zglobova (22).

Celulitis

Celulitis je akutna infekcija kože i potkožnog tkiva. Opći simptomi koji se javljaju su vrućica, zimica, tresavica i mialgije. U djece *Haemophilus influenzae* može uzrokovati celulitis lica. Celulitis obraza karakteriziran je naglo nastalom crveno-lividnom bolnom oteklinom na jednoj strani lica. Orbitalni celulitis obično nastaje širenjem infekcije iz sfenoidnog ili etmoidnih sinusa. Kao komplikacije mogu nastati protruzija bulbusa ili vanjska oftalmoplegija koje zahtijevaju hitnu dekompresiju orbite. Periseptalni ili periorbitalni celulitis zahvaća očne vjeđe i okolno tkivo,ali ne izaziva poremećaje bulbomotorike niti cirkulacije oka (10).

1.4.2.2. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničkog pregleda. U prvim satima bolesti laboratorijski nalazi mogu biti normalni, no kasnije se mogu naći povećane vrijednosti C-reaktivnog proteina te leukocitoza s neutrofilijom (10).

Kod pojedinih kliničkih oblika bolesti za dodatnu dijagnozu koriste se slikovne pretrage. Radiogram srca i pluća, pri sumnji na pneumoniju i perikarditis, lateralna RTG snimka vrata pri sumnji na epiglotitis. Može se još raditi i ultrazvuk mozga, toraksa, srca, zgloba, CT, magnetna rezonancija te scintigrafija kostiju (10).

Etiološka dijagnoza postavlja se dokazom uzročnika iz primarno sterilnih materijala, što podrazumijeva uzorak iz krvi, cerebrospinalnog likvora, sinovijalnu tekućinu, perikardni izljev, pleuralni izljev te subduralnu efuziju. Od mikrobioloških metoda najčešće se koristi bojenje po Gramu te kultivacija, zatim lateks aglutinacija te molekularne metode, uključujući lančanu reakciju polimerazom (PCR). Nakon uspješne kultivacije potrebno je odrediti antibiogram odnosno osjetljivost bakterije na antibiotike te minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) (10).

1.4.2.3. Liječenje

Liječenje infekcija koje uzrokuje *Haemophilus influenzae* tip b ovisi o pojedinoj kliničkoj manifestaciji, a uz antimikrobno uključuje i potporno simptomatsko liječenje. Ukoliko se liječenje ne provede, invazivne infekcije mogu završiti smrtnim ishodom (10,22).

Liječenje invazivnih infekcija započinje intravenskim cefalosporinima III. generacije koji dobro prodiru kroz oštećenu krvno-moždanu barijeru i uz to djeluju baktericidno. Djeci se daje cefotaksim u dozi od 200mg/kg podijeljeno u 4 doze, svakih 6 sati ili ceftriakson u dozi od

100mg/kg podijeljeno u dvije doze, svakih 12 sati. U odrasloj dobi cefotaksim se daje u dozi od 2g svaka 4-6 sati, a ceftriakson 2g svakih 12 sati. Prosječno trajanje liječenja je od 10 do 14 dana ili 3 do 5 dana nakon što klinički i laboratorijski nalazi budu negativni, a bolesnik afebrilan. Liječenje može trajati i duže, 3 do 6 tjedana, ukoliko se bolest zakomplicira endokarditisom, endoftalmitisom, perikarditisom te osteomijelitisom(22).

U drugoj liniji liječenja daje se intravenski ampicilin dnevno u dozi od 300 mg/kg podijeljeno u 4 do 6 doza te kloramfenikol, ponajprije u bolesnika preosjetljivih na penicilin u dozi od 100 mg/kg dnevno, podijeljeno u 4 doze (22).

Neposredno prije ili usporedno s prvom dozom antibiotika treba primijeniti i deksametazon jer se pokazao učinkovitim u smanjivanju rizika za nastanak nagluhosti kao posljedice meningitisa (10).

Epiglotitis se liječi ceftriaksonom 1x1g i.v. ili i.m. ili cefotaksimom 3x1g i.v. u trajanju od 7 do 10 dana. Zbog svog fulminantnog tijeka i brzog razvoja akutne respiratorne insuficijencije djeci se preporučuje nazotrahealna intubacija u anesteziji, a odraslima monitoriranje u odjelima intenzivne njege dok se respiratorni distres ne povuče, uz endotrahealni tubus u blizini (12).

Neinvazivne infekcije obično se liječe peroralno amoksicilinom, koamoksiklavom, tetraciklinima, eritromicinom ili novijim makrolidima (22).

1.4.2.4. Prevencija

Cjepivo protiv Hib u Hrvatskoj je bilo dostupno još 1995. godine u obliku monovalentnih cjepiva koja sadrže polisaharid Hib (poliribozil-ribitol-fosfat, PRP) konjugiran na tetanusni toksoid. Do uvođenja u program obveznog cijepljenja 2002. godine nije bilo značajnijeg učinka na incidenciju infekcija. Unazad nekoliko godina koriste se kombinirana cjepiva „5 u 1“ili „6 u 1“, tako da se djeca s jednim ubodom, uz dobru imunogenost i zaštitnost cijepe protiv više uzročnika (21).

Prema programu obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj u 2019. godini protiv *Haemophilus influenzae* tip b infekcija cijepe se sva dojenčad starija od dva mjeseca s tri doze. Jednu doza od 0,5ml kombiniranog cjepiva DI-TE-PER acelularnog + inaktivirani polio + *H. Influenzae* tip b + hepatitis B ili ovisno dostupnosti, kombinirano cjepivo DI-TE-PER acelularnog + inaktivirani polio + *H.influenzae* tip b primi se sa dva, druga doza sa četiri i treća sa šest mjeseci. Djeca s navršenih godinu dana docjepljuju se s jednom dozom od 0,5ml

kombiniranog cjepiva DI-TE-PER acelularnog + inaktivirani polio + *H. Influenzae* tip b + hepatitis B ili ovisno o dostupnosti, kombiniranim cjepivom DI-TE-PER acelularno + inaktivirani polio + *H.influenzae* tip b (18).

1.4.3. *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Mycobacterium tuberculosis je tanka štapićasta bakterija, velika od 0,5 do 3 μm, koja ne stvara spore i prema Gramu je neutralna. Obligatni je aerob pa su joj za razvoj i razmnožavanje potrebne visoke koncentracije kisika. U ljudskome tijelu primarno zaražava mononuklearne fagocite. Glavni virulencijski čimbenik bakterije je stanična stijenka, građena od peptidoglikana i lipida koji čine čak 60% njene mase. Zbog tako visokog sadržaja lipida *M. tuberculosis* može se identificirati acidorezistentnim bojenjem po Ziehl-Neelsenu (10).

Infekcija se prenosi kapljičnim putem, udisanjem sitnih čestica respiratornog sekreta promjera 1-5μm prilikom kihanja, kašljanja i govora zaražene osobe. Inkubacija traje od 3 tjedna do 3 mjeseca. Kad *M.tuberculosis* dospije u plućne alveole započinje infekcija. Većinu uzročnika uspješno eliminiraju alveolarni makrofagi, a manji dio se limfnim putem širi u regionalne limfne čvorove. Bacili tuberkuloze dalje se mogu širiti u krvnu struju izravno ili erozijom vena iz kazeoznog tuberkula ili limfnog čvora. Kad je bacil u krvi, milijarnim širenjem može dospjeti u sve organe. Također ako se kazeozna lezija isprazni u bronh, sadržaj može aspiracijom doći u druge dijelove pluća ili gutanjem u gastrointestinalni sustav (10,20).

Bacil tuberkuloze ima brojne antigene koji potiču snažan imunosni odgovor te dolazi do razvoja stanične imunosti i tkivne preosjetljivosti. U većini slučajeva ne razvija se bolest i jedini znak je pozitivan tuberkulinski test najranije 3 do 9 tjedana od infekcije (10).

Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije iz 2017. godine, od 2000. do 2016. smrtnost od tuberkuloze smanjena je za oko 37% te je spašeno 53 milijuna života. Smanjenje učestalosti tuberkuloze nije ravnomjerno među državama i unutar pojedinih rizičnih skupina. Tuberkuloza je još uvijek jedan od deset glavnih uzroka smrti i vodeći uzrok smrti od zaraznih bolesti. U svijetu 2016. godine bilo je oko 10,4 milijuna oboljelih, od kojih jedan milijun djece, a dok je te godine od tuberkuloze umrlo 1,8 milijuna osoba, od kojih 250 000 djece (23).

1.4.3.1. Kliničke manifestacije infekcija uzrokovanih bakterijom

Tuberkuloza se klinički može manifestirati kao: plućna i izvanplućna tuberkuloza. Svaki slučaj tuberkuloze s lezijama u plućima svrstava se u plućni oblik bez obzira na moguće postojanje lezija ostalih organa (milijarna tuberkuloza). Ukoliko se lezije nalaze u pleuri, limfnim čvorovima, abdomenu, genitourinarnom sustavu, koži, zglobovima i kostima, meningeama, odnosno bilo kojem organu izuzev pluća svrstavamo je u izvanplućnu (24).

Plućna tuberkuloza

Primarna plućna tuberkuloza nastaje pri prvom susretu s zaraznim kapljicama *Mycobacterium tuberculosisa*. U nekih osoba infekcija prođe asimptomatski dok drugi imaju simptome slične gripi. Nakon 4 do 8 tjedana od ekspozicije, širenje infekcije bude stavljeno pod nadzor zahvaljujući razvoju stanično posredovanog imunosnog odgovora. Aktivirani makrofagi kontroliraju rast i širenje mikroorganizma, no transportiraju uzročnika u medijastinalne limfne čvorove, a ponekad i preko torakalnog duktusa u krvnu struju i time po čitavom organizmu. Obično ga nalazimo u plućnim vršcima, bubrezima, epifizama dugih kostiju, trupovima kralješaka odnosno u mjestima s najvećim tlakom kisika (12). Tipična plućne lezije primarne tuberkuloze naziva se Ghonovo žarište, koja u kombinaciji s regionalnim limfadenitisom drenirajućih limfnih čvorova tvori Ghonov kompleks (10). Pod nadzorom domaćinovog imunosnog sustava infekcija bude stavljena pod kontrolu, no bacil obično nije eradiciran i može tako živjeti desetljećima, sve dok neka okolnost ne suzbije stanično posredovanu imunost domaćina i dovede do razvoja sekundarne tuberkuloze (12).

U odsutnosti odgovarajućeg imunosnog odgovora nastaje milijarna tuberkuloza, odnosno širenje bakterija krvnom strujom po čitavom tijelu (10). Povećani rizik za razvoj ovakvog oblika diseminirane bolesti imaju vrlo mala djeca, vrlo stare osobe, HIV pozitivni bolesnici kao i oni na imunosupresivnoj terapiji, osobe sa malignitetom, bolestima veziva, alkoholizmom, zatajenjem bubrega i trudnoćom (12).

Simptomi bolesti u djece su dosta izraženi: noćno znojenje, visoka temperatura, gubitak tjelesne mase, limfadenopatija, hepatosplenomegalija. U odraslih su simptomi dosta nespecifični: vrućica, gubitak teka, osjećaj bolesti, nemoć, gubitak tjelesne mase, noćno znojenje. Fizikalni pregled je bez osobitosti s limfadenopatijom u nekih bolesnika. Tuberkuloza može izazvati leukemoidnu reakciju, anemiju, hiponatremiju, abnormalne jetrene nalaze, insuficijenciju nadbubrega (12).

Ponovna aktivacija tuberkuloze nakon primarne bolesti naziva se sekundarna tuberkuloza. Javlja se u 10-15% bolesnika,a u polovice unutar dvije godine nakon primarne infekcija. U ranoj fazi bolesti dokaz reaktivacije moguć je jedino pomoću RTG snimke pluća jer su bolesnici obično bez simptoma. No kako vrijeme prolazi,a postprimarna infekcija nije otkrivena dolazi do postupnog razvoja simptoma. Progresivno pogoršanje kašlja s produkcijom sputuma, noćno znojenje, subfebrilne temperature, umor i gubitak tjelesne mase simptomi su koji se razvijaju i pogoršavaju tijekom nekoliko mjeseci. Ako se razvije hemoptiza i pleuralna bol to već ukazuje na težak oblik bolesti. Fizikalan nalaz je minimalan, uz moguće čujne krepitacije nakon kašlja. Na RTG-u pluća vide se kaverne u apikalnim dijelovima pluća. Promjene su obično u stražnjim segmentima gornjih režnjeva neposredno ispod klavikule. Potrebno je izolirati sve bolesnike s kavernama jer su one vrlo infekciozne,kavitacije sadrže od 10^9 do 10^{10} uzročnika (12).

Kod HIV bolesnika svaki novi plućni infiltrat smatra se tuberkulozom dok se ne dokaže suprotno (12).

Izvanplućna tuberkuloza

Može nastati na tri načina: širenjem iz plućnih kaverni po sluznici respiratornog i gastrointestinalnog sustava, širenjem u okolicu (npr. širenje na pleuru iz subpleuralnog prostora), limfohematogenim širenjem, obično iz primarne infekcije, a rjeđe iz kroničnog plućnog ili izvanplućnog žarišta. Najčešća izvanplućna sijela prema učestalosti jesu: limfni čvorovi, pleura, genitourinarni trakt, koštano-zglobni sustav, moždane ovojnice, peritonej i perikard. Simptomi izvanplućne tuberkuloze su različiti, bezbolno povećanje limfnih čvorova, bol u prsištu, dispneja, bolno mokrenje, hematurija, noćno mokrenje i brojni drugi ovisno o zahvaćenosti organa i sustava (10).

1.4.3.2. Dijagnoza

Dijagnoza tuberkuloze postavlja se dokazom uzročnika u biološkom uzorku bilo kojom od mikrobioloških tehnika. Mikroskopska analiza, kultivacija i molekularne analize čine osnovu mikrobiološke dijagnoze. Uočena je visoka specifičnost i osjetljivost u detekciji uzročnika u uzorcima kao što su sputum, bronhoalveolarni lavat ili inducirani sputum (25).

Jedan se uzorak sputuma daje za brzo testiranje zbog početnog utvrđivanja tuberkuloze i otpornosti na lijekove pomoću molekularnog testa. Mikroskopski se analiziraju najmanje dva

uzorka sputuma. Dijagnoza se može postaviti acidorezistentnim bojenjem po Ziehl-Neelsenu ukoliko u razmazu sputuma ima najmanje 10^4 uzročnika/mL, s osjetljivošću od 60 % (12,26).

Najpouzdanija metoda za dokazivanje *Mycobacterium tuberculosis* je kultura iskašljaja ili uzorka uzetog aspiracijom želuca prije ustajanja iz kreveta. Kod diseminirane bolesti potrebno je uzeti hemokulturu, lizirati u njoj sve stanice, kako bi se oslobodio unutarstanični uzročnik. Korištenje konvencionalne metode na Lowenstein- Jensenovoj podlozi bakteriji je za rast potrebno 3 do 6 tjedana, dok se brže, za 9-16 dana, može dokazati pomoću BACTEC radiometrijskog sustava kultivacije. Nakon potvrde infekcije potrebno je u laboratoriju testirati osjetljivost na antituberkulozne lijekove na temelju kulture (12,26).

Dijagnoza milijarne tuberkuloze ne uspijeva u 20% slučajeva te se postavi tek postmortalno. U svih bolesnika potrebno je pregledati očnu pozadinu jer u gotovo 50% se mogu naći tuberkuli žilnice. Na RTG snimci pluća u dvije trećine bolesnika nalaze se mali čvorići koji podsjećaju na zrno prosa (promjer od 0,05-1 mm),uglavnom je odsutan u starijih osoba i HIV pozitivnih bolesnika (12).

Ako se sumnja na izvanplućnu tuberkulozu, dijagnoza je znatno teža. Treba uzeti odgovarajuće uzorke iz mogućih sjela infekcije, što nije uvijek jednostavno te ih mikrobiološki i patohistološki testirati (25,26).

1.4.3.3. Liječenje

Standarde Europske unije za sveobuhvatnu zdravstvenu skrb nad tuberkulozom izradili su Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti i Europsko respiratorno društvo (26). Prije liječenja treba provesti procjenu vjerojatnosti otpornosti na lijekove na temelju povijesti prethodnog liječenja, izloženosti mogućoj MDR tuberkulozi, učestalosti otpornosti na lijekove u zajednici te najvažnije provedbom genotipskog testiranja otpornosti na rifampicin i izonijazid uz genotipsko/fenotipsko testiranje otpornosti na lijekove drugog reda u bolesnika koji su otporni na rifampicin ili imaju MDR-TB. Prema njima svi bolesnici koji nisu otporni na lijekove i koji nisu bili prethodno liječeni trebaju primati međunarodno prihvaćeni protokol liječenja antituberkuloticima prvog razreda bioraspoloživosti (26). Prva dva mjeseca liječenja sastoje se od primjene kombinirane terapije izoniazida, rifampicina, pirazinamida i etambutola, nakon čega slijedi četiri mjeseca kontinuirane primjene izoniazida i rifampicina (26).

Pacijenti s recidivom inicijalno se liječe izoniazidom, rifampicinom, pirazinamidom i etambutolom kroz 3 mjeseca te streptomicinom 2 mjeseca, nakon čega slijedi 5 mjeseci primjene izoniazida, rifampicina i etambutola (10).

Ukoliko se utvrdi da se radi o multirezistentnim oblicima tuberkulozeliječenje se provodi individualno prilagođenim režimom u trajanju od najmanje 20 mjeseci s najmanje pet djelotvornih antituberkulotskih lijekova: jedan od novijih fluorokinolona, jedan parenteralni pripravak (amikacin, kanamicin ili kapreomicin), etionamid ili protionamid, cikloserin ili paraaminosalicilna kiselina i pirazinamid (10,26).

Dnevne doze ATL: izoniazid 5mg/kg (300mg) per os ili i.m.; rifampicin 10 mg/kg (450 do 600mg) per os.; pirazinamid 25-30mg/kg (1,5 do 2g) per os.; etambutol 15-25mg/kg/d u početku, a nakon 2 mjeseca 15 mg/kg/d; streptomicin 10-15mg/kg (0.5-1g) 5 dana/tjedno, i.m., i.v. (10).

1.4.3.4. Prevencija

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) je živo cjepivo dobiveno iz oslabljenog soja *Mycobacterium bovis* koji je po sastavu antigena dosta sličan *Mycobacterium tuberculosis* (10). Jedino licencirano cjepivo koje se danas koristi u prevenciji tuberkuloze. Primjenjuje se od 1921. godine,a od 1974. godine uvedeno je u Prošireni program imunizacije Svjetske zdravstvene organizacije. Ukupna učinkovitost BCG-a prema metaanalizi kontroliranih kliničkih pokusa iznosi 50%, slabo pridonosi prevenciji plućnog oblika bolesti,a prema različitim istraživanjima visoko je učinkovita u sprječavanju meningitisa i milijarne tuberkuloze u djece. Cijepljenje ne sprječava infekciju nakon ekspozicije niti sprječava reaktivaciju latentne tuberkulozne infekcije. Kontraindicirano je u trudnica, osoba koji uzimaju imunosupresivnu terapiji te onih s oslabljenim imunitetom (leukemija, limfom, maligne bolesti, kongenitalna imunodeficijencija, HIV bolesnici) (27).

BCG-cjepivo daje se u područje deltoidnog mišića lijeve nadlaktice intradermalno u dozi od 0,1 mL suspenzije, odnosno u novorođenčadi 0,05 mL. Prema programu obveznog cijepljenja za 2019. godinu u Hrvatskoj imunizaciji protiv tuberkuloze podliježu djeca u prvoj godini života. Djeca rođena u rodilištu cijepe se odmah po rođenju, a ako su rođena izvan rodilišta cijepe se do navršenog drugog mjeseca života. Ukoliko iz nekog razloga propuste to razdoblje, svi stariji od jedne godine moraju se prvo testirati PPD-om ili testom otpuštanja gama interferona i samo nereaktori cijepiti (10,18).

Tuberkulinski test se izvodi intrakutano, na volarnoj strani podlaktice, s tuberkulinom u količini od 0,1 ml. Nakon pravilnog uštrcavanja iglom stvori se bjelkasti mjehurić koji je na površini hrapav kao narančina kora. Reakcija testa se očitava nakon 72 sata. Mjeri se promjer induracije, a reakcija se smatra pozitivnom ako je induracija 6 mm ili veća (18).

2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

2.1. Glavni cilj

Utvrditi trend promjene antimikrobne rezistencije uzročnika bolesti koje se mogu prevenirati cijepljenjem i time ukazati na važnost cijepljenja u borbi protiv razvoja infekcija koje se zbog rezistencije teško mogu izliječiti.

2.2. Sekundarni ciljevi

1. utvrditi razliku između postotka neosjetljivosti izolata pneumokoka izoliranih iz nazofarinksa (neinvazivni uzorci) i onih izoliranih iz krvi ili likvora (invazivni uzorci).
2. utvrditi incidenciju tuberkuloze u RH.
3. utvrditi procijepljenost stanovništva protiv TBC i Hib.
4. usporediti potrošnju beta-laktamskih antibiotika i makrolida na razini države s promjenom neosjetljivosti invazivnih izolata pneumokoka na penicilin i makrolide u RH.

2.3. Hipoteze

1. Rezistencija izolata *S.pneumoniae* veća je na oralni nego na parenteralni penicilin.
2. Neosjetljivost neinvazivnih izolata pneumokoka (iz nazofarinksa) na penicilin veća je od neosjetljivosti invazivnih izolata (iz krvi, likvora) na penicilin.
3. Neosjetljivost neinvazivnih izolata pneumokoka (iz nazofarinksa) na makrolide veća je od neosjetljivosti invazivnih izolata (iz krvi, likvora) na makrolide.
4. Izolati *S.pneumoniae* u Hrvatskoj osjetljivi su na fluorokinolone.
5. Izolati *H. influenzae* u Hrvatskoj osjetljivi su na intravenske cefalosporine.
6. Izolati *H.influenzae* neosjetljivi su na oralni cefuroksim.
7. Učestalost tuberkuloze u Hrvatskoj se smanjuje.
8. U RH veći broj bolesnika ima monorezistentni oblik tuberkuloze nego multirezistentni oblik.
9. Potrošnja beta-laktamskih antibiotika i makrolida u Hrvatskoj je u porastu.
10. Potrošnja beta-laktamskih antibiotika i makrolida se linearno povećava s povećanjem postotka neosjetljivosti invazivnih izolat pneumokoka.

3. MATERIJALI I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Podatci o osjetljivosti i rezistenciji pneumokoka i *H.influenzae*

Korišteni su podatci o osjetljivosti i rezistenciji bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj dobiveni iz izvješća Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH) o osjetljivosti i rezistenciji bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine.

Izolati promatranih bakterija izolirani su iz kliničkih materijala (brisevi nazofarinksa koji većinom predstavljaju kolonizirajuću mikrobiotu) u razdoblju od 1.10. do 31. 12. svake od godina uključenih u istraživanje. Svake godine podatke podnose oko 38 centara u Hrvatskoj što obuhvaća više od 90% populacije. U ispitivanom razdoblju svi izolati određene bakterijske vrste testiraju se na sve antibiotike predviđene za tu vrstu. U Referentni centar za praćenje rezistencije, Klinika za infektivne bolesti Fran Mihaljević, laboratoriji šalju svoje podatke na obradu. Pojedini izolati rijetkog ili neuobičajenog fenotipa (pneumokoki rezistentni na norfloksacin, na ampicilin rezistentni beta-laktamaza negativni hemofilus) retestiraju u Referentnom centru radi potvrde identifikacije i određivanja mehanizama rezistencije (7).

Za testiranje i interpretaciju nalaza do 2011. godine korištene su metode u skladu s *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CSLI) standardima. Većina laboratorija koristila je disk difuziju. Pneumokokima smanjene osjetljivosti na penicilin određivale su se minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) penicilina E-testom kako bi se ti izolati razdvojili u umjereno i visoko rezistentne. Prema CLSI smjernicama interpretacija graničnih vrijednosti MIK-a nije jednoznačna već ovisi o tome radi li se o parenteralnoj ili oralnoj primjeni penicilina te infekciji koja zahvaća ili ne zahvaća središnji živčani sustav. Laboratoriji su prema tome svaki izolat pneumokoka smanjene osjetljivosti na penicilin svrstavali u kategoriju osjetljiv, umjereno ili visoko rezistentan po tri različita kriterija: penicilin oralni / bez meningitisa; penicilin parenteralni / bez meningitisa; penicilin parenteralni / meningitis (28).

Od 2011. korišteni su standardi europskog odbora, *European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing* (EUCAST) standardi. U testiranju većina laboratorija koristi disk difuzijsku metodu, a određivanje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) se koristi za određivanje osjetljivosti na penicilin i ampicilin kod pneumokoka smanjene osjetljivosti na penicilin (7,29).

U sklopu *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) projekta, a potom EARS-Net programa Odbor posebno obrađuje rezistenciju u invazivnih izolata (iz krvi i likvora) određenih bakterijskih vrsta među kojima i *S.pneumoniae*. Detaljne analize invazivnih

izolata šalju se u Zavod za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti Dr. F. Mihaljević, a potom Regionalni Centar šalje podatke o invazivnim izolatima u *The European Surveillance System (Tessy)* Europskog centra za kontrolu bolesti (engl. *"European Center for Disease Control"*, ECDC) (7).

Nakon obrađivanja izolati se mogu svrstati u osjetljive (S) i neosjetljive (I+R) na standardnu terapijsku dozu lijeka (7).

Osjetljivi (S) su oni mikroorganizmi koji uz standardno doziranje imaju veliku šansu za terapijski uspjeh. Intermedijarni (I) mikroorganizmi su neosjetljivi na lijekove u standardnoj dozi, ali mogu biti osjetljivi na povećanu dozu ili povećanu koncentraciju lijeka na mjestu infekcije. Rezistentni (R) mikroorganizmi neosjetljivi su na terapiju u standardnoj, ali i u povećanoj dozi (30).

3.2. Podatci o epidemiologiji i osjetljivosti tuberkuloze,te procijepljenosti stanovništva

Podatci o osjetljivosti i rezistenciji tuberkuloze, incidenciji tuberkuloze, kao i procijepljenost stanovništva cjepivima protiv tuberkuloze i *Haemophilusa influenzae* tip b dobiveni su iz Hrvatskih zdravstveno statističkih-ljetopisa od 2002.do 2016. godine.

Podatci o tuberkulozi u Hrvatskoj dobiveni su iz Registra za tuberkulozu Službe za epidemiologiju HZJZ (9). Laboratorij za dijagnostiku tuberkuloze je nacionalni i supranacionalni laboratorij Svjetske zdravstvene organizacije, koji obavlja primarnu dijagnostiku tuberkuloze što uključuje mikroskopiju, kultivaciju na krutim i tekućim podlogama, identifikaciju i ispitivanje osjetljivosti *M. tuberculosis* na antituberkulotike prve i druge linije fenotipskim i molekularnim metodama. Molekularne metode se koriste u dijagnostici i za dokaz uzročnika tuberkuloze direktno u kliničkim uzorcima (GeneXpert test). Dokaz latentne infekcije s *M. tuberculosis* se provodi IGRA testom. Sukladno zakonskim odredbama potvrđuje se rezistentna tuberkuloza dokazana u drugim laboratorijima te se na nacionalnoj razini genotipiziraju (MIRU VNTR metodom) svi sojevi izolirani kod novootkrivenih bolesnika (31).

Izolati M.tuberculosis mogu biti monorezistentni ili multirezistentni na prvu liniju antituberkulotika. Monorezistencija označava neosjetljivost na jedan lijek, a multirezistencija na najmanje dva ili više uključujući izoniazid i rifampicin dva najsnažnija ATL prve linije (10).

3.3. Podatci o potrošnji lijekova u RH

Podatci o potrošnji lijekova dobiveni su iz Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Od 2001.godine, uključivanjem u europski projekt *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC), a potom i ESAC-Net, Hrvatska prati potrošnju antibiotika (7).

U bazi podataka za praćenje potrošnje HALMED-a, lijekovi su svrstani u 14 skupina Anatomsko-terapijskog-kemijskog (ATK) sustava klasifikacije lijekova Svjetske zdravstvene organizacije, prema internacionalnom nezaštićenom nazivlju. Gotovi lijekovi koji su bili u prometu čine osnovu za izradu izvješća. Potrošnja lijekova pod oznakom J odnosi se na pripravke za liječenje sustavnih infekcije. U ovom radu korišteni su podatci o potrošnji beta-laktamskih antibiotika (J01C i J01D) i makrolida (J01FA) (32).

HALMED-u se svake godine dostavljaju podatci o prometu lijekova iz ljekarni, bolničkih ljekarni i specijaliziranim prodavaonicama lijekova na malo koji se potom obrađuju u Izvješću, iskazane brojem definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan i s ukupnim iznosom u kunama prema veleprodajnim cijenama za svaki gotovi lijek (32).

DDD računa se korištenjem *ATC index with DDDs ,WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology Oslo*, a broj stanovnika procjenjuje po prosječnom broju prethodnih pet godina iz službenih podataka Državnog zavoda za statistiku RH o broju stanovnika (32).

3.4.Statistička obrada podataka

Rezultati neosjetljivosti invazivnih izolata pneumokoka na penicilin i na makrolide su prikazani relativnim frekvencijama (%). Razlika u rezistenciji pneumokoka na penicilin i na makrolide po godinama je testirana hi-kvadrat testom. P vrijednosti manje od 5% su uzete kao statistički značajne. Rezultati su testirani pomoću Excel paketa (MS Office).

4. REZULTATI

Trendovi promjena antimikrobne rezistencije cijepljenjem preventabilnih uzročnika *S.pneumoniae*, *H.influenzae* i *M.tuberculosis* pratili su se u Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine i pokazali su promjene u različitim smjerovima.

Najučestalija antimikrobna rezistencija je na izolate *S.pneumoniae.* Neosjetljivost izolata pneumokoka na penicilin od 2013. promatra se odvojeno za parenteralni i oralni penicilin te se uočava veći postotak izolata rezistentnih na oralni penicilin koji se od 2014. kreće oko 22-23%. Neosjetljivost pneumokoka na antibiotike ima tendenciju postupnog smanjivanja nakon 2008. godine kod neosjetljivosti na kotrimoksazol (s 50% 2008. na 25% 2016.), makrolide (s 41% 2008. na 36% 2016.) te tetracikline (s 29% 2008. na 20% 2016.). Postotak izolata pneumokoka neosjetljivih na ampicilin smanjuje se od 2013. godine (s 20% 2013. na 12% 2016.). Izolati pneumokoka osjetljivi su na fluorokinolone. Izolati *H.influenzae* imaju trend povećanja rezistencije na ampicilin posebno u vremenu od 2010. (11%) do 2016. godine (24%). Izolati *H.influenzae* imaju neznatno promjenjivu rezistenciju na kotrimoksazol (oko 20%) te dobru osjetljivost na cefalosporine i koamoksiklav. Postotak rezistentnih izolata tuberkuloze kreće se oko 5% sa stalnim smanjenjem ukupnog broja izolata.

Visoka i umjerena rezistencija *S. pneumoniae* na penicilin pokazuje minimalne promjene visoke rezistencije (2-5%), dok je broj umjereno rezistentnih sojeva značajno veći s tendencijom smanjenja do 2010. godine (20%) i ponovnog rasta do 2012 (28%) (Tablica 1). Od 2013. godine odvojeno se prikazuje rezistencija na oralni i parenteralni penicilin. Rezistencija pneumokoka na oralni penicilin bez velike promjene od 2014. godine i kreće se oko 23%, dok je rezistencija na parenteralni penicilin značajno niža (3-4%). Postotak intermedijarnih izolata *S.pneumoniae* rezistentnih na parenteralni penicilin od 2014. godine bez većih je promjena (oko 20%) (Tablica 1). Trend promjene ukupne neosjetljivosti (R+I) *S.pneumoniae* na penicilin promjenjiv je s blagom tendencijom smanjivanja (Slika 1).

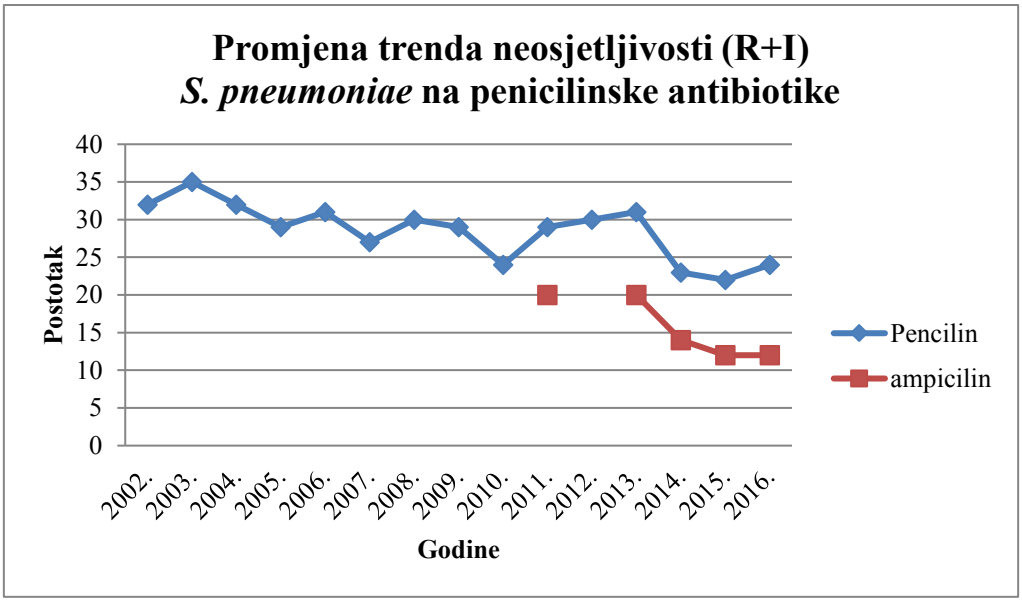
Rezistencija na ampicilin bilježena je 2011. godine te od 2013.do 2016. Slika 1 prikazuje trend smanjivanja ukupne neosjetljivosti (R+I), dok je broj rezistentnih izolata od 2014. do 2016. godine bez promjene (3%), smanjenje neosjetljivosti ide na račun smanjenja postotka intermedijarnih izolata (sa 16% 2013. na 9% 2016.) (Tablica 1).

Tablica 1. Postotak izolata *S. pneumoniae* rezistentnih ili intermedijarno rezistentnih na penicilinske antibiotike u RH od 2002. do 2016. godine

Godine	Penicilin R(I) %		Ampicilin R(I) %
2002.	2(30)		
2003.	4(31)		
2004.	3(29)		
2005.	3(26)		
2006.	3(27)		
2007.	3(23)		
2008.	4(26)		
2009.	5(24)		
2010.	4(20)		
2011.	3(26)		16(4)
2012.	2(28)		
	Parenteralni penicilin R(I) %	**Oralni penicilin R(I) %**	
2013.	4(27)	31(0)	4(16)
2014.	3(20)	23(0)	3(11)
2015.	3(19)	22(0)	3(9)
2016.	4(20)	23(0)	3(9)

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno prema Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb



Slika 1. Promjena trenda neosjetljivosti *S.pneumoniae* na penicilinske antibiotike od 2002. do 2016. godine u RH

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno prema Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002.do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb

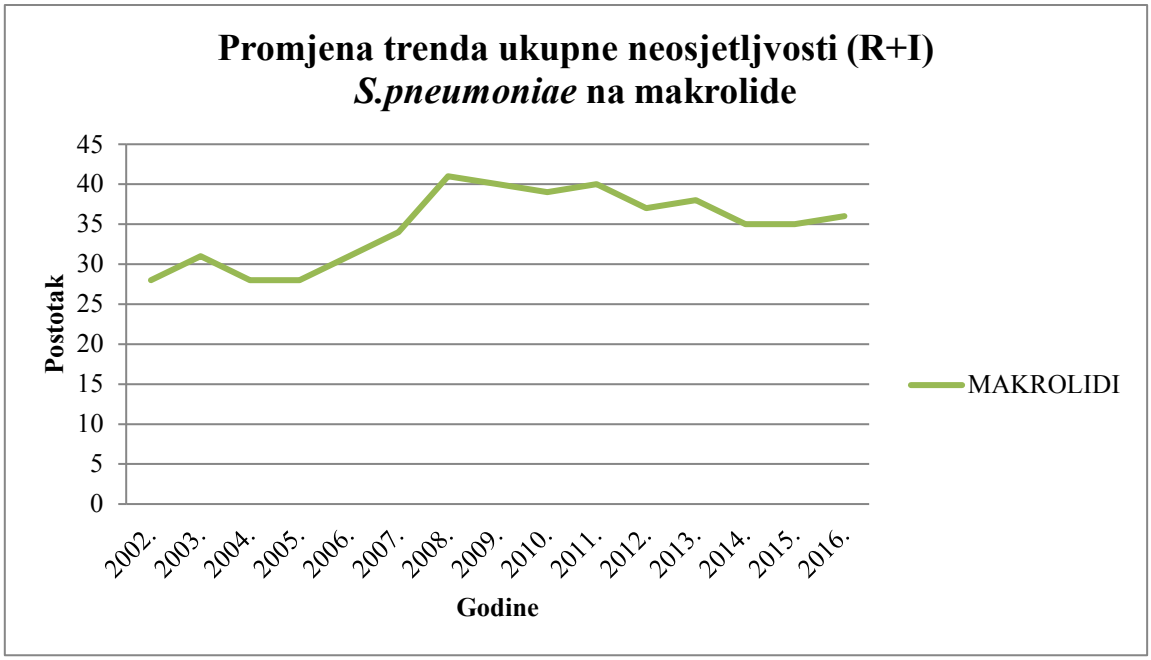
Postotak rezistentnih izolata na tri različita makrolidna antibiotika azitromicin, eritromicin i klaritromicin je isti, a postotak intermedijarnih izolata je nizak (≤ 1%) (Tablica 2). Trend značajnog povećanja rezistencije *S.pneumoniae* na makrolide bilježi se do 2008. godine (s 28% 2002. do 40% 2008.) nakon čega nastupa trend postupnog smanjenja rezistencije (35% 2016. godine) (Slika 2).

Tablica 2. Postotak izolata *S.pneumoniae* rezistentnih i intermedijarno rezistentnih na makrolide od 2002. do 2016. godine u RH

Godine	**Azitromicin R(I) %**	**Eritromicin R(I) %**	**Klaritromicin R(I) %**
2002.	28(0)		
2003.	30(1)	30(1)	30(1)
2004.	27(1)	27(1)	27(1)
2005.	27(1)	27(1)	27(1)
2006.	30(1)	30(1)	30(1)
2007.			
2008.	40(1)	40(1)	40(1)
2009.	39(1)	39(1)	39(1)
2010.	38(1)	38(1)	38(1)
2011.	39(1)	39(1)	39(1)
2012.	37(0)	37(0)	37(0)
2013.	37(1)	37(1)	37(1)
2014.	34(1)	34(1)	34(1)
2015.	35(0)	35(0)	35(0)
2016.	35(1)	35(1)	35(1)

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno prema Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb



Slika 2. Promjena trenda ukupne neosjetljivosti *S.pneumoniae* na makrolide od 2002. do 2016. godine u RH

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno prema Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002.do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb

Od 2010. godine najveći postotak invazivnih izolata *S.pneumoniae* neosjetljivo je na makrolide (Slika 3). Razlika u neosjetljivosti *S.pneumoniae* na makrolide je statistički značajna ($\chi2$=67,91, df=11, P<0,001). Ovu razliku prvenstveno čine 2007. i 2009. godina kada je postotak intermedijarnih i rezistentnih izolata bio ispod 10% u odnosu na 2013. i 2016. kada je bio iznad 30% (Tablica 3).

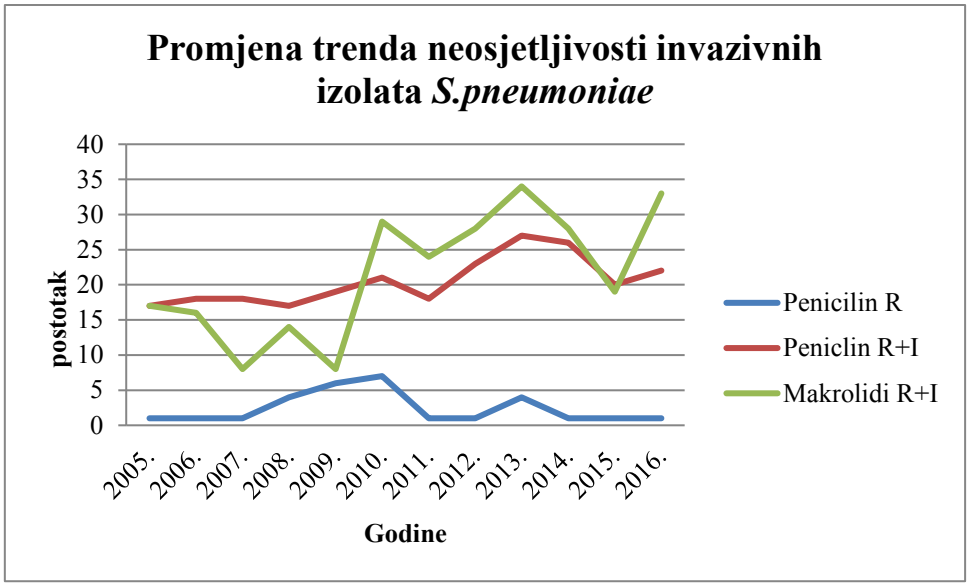
Ukupna neosjetljivost invazivnih izolata pneumokoka na penicilin (R+I) u promatranom vremenu je stalno oko 21%, osim blagog povećanja 2013. i 2014. na 27 odnosno 26%, što nije statistički značajno ($\chi2$=9,15, df=11, P=0,608). Postotak invazivnih izolata pneumokoka rezistentnih na penicilin od 2014. godine je 1% (Tablica 3).

Tablica 3. Ciljano praćenje postotka invazivnih izolata *S.pneumoniae* rezistentnih i intermedijarno rezistentnih na penicilin i makrolide od 2005. do 2016. u RH

Godine	Penicilin R %	Penicilin R+I %	Makrolidi R+I %
2005.	1	17	17
2006.	1	18	16
2007.	1	18	8
2008.	4	17	14
2009.	6	19	8
2010.	7	21	29
2011.	1	18	24
2012.	1	23	28
2013.	4	27	34
2014.	1	26	28
2015.	1	20	19
2016.	1	22	33

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno prema Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2005. do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb



Slika 3. Promjena trenda neosjetljivosti invazivnih izolata *S.pneumoniae* od 2005. do 2016. godine u RH

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno prema Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb

Rezistencija *S.pneumoniae* na fluorokinolone kreće se od 0 do 1% (Tablica 4).

Ukupna neosjetljivost (R+I) na kotrimoksazol od čak 49% u 2002. godini postupno se smanjivala na 25% u 2016. godini. Glavni dio čine rezistentni izolati, uz ustaljen mali postotak intermedijarnih izolata (≤2%) (Tablica 4) (Slika 4).

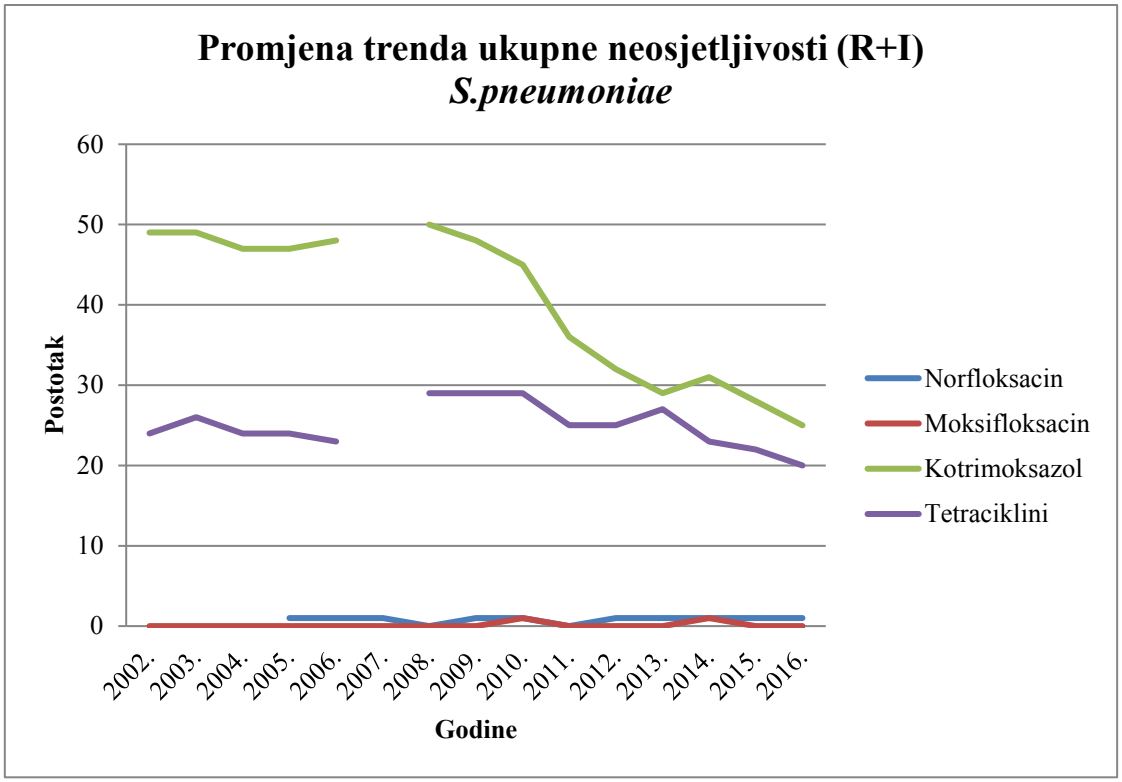
S. pneumoniae bez značajnih je promjena u neosjetljivosti (R+I) na tetracikline do 2008. kad se povećava na 29% nakon čega slijedi postupno smanjenje neosjetljivosti na 20% u 2016. godini (Tablica 4) (Slika 4).

Tablica 4. Postotak izolata *S. Pneumoniae* rezistentnih i intermedijarno rezistentnih na fluorokinolone, kotrimoksazol i tetracikline od 2002. do 2016. godine u RH

Godine	**Norfloksacin R(I) %**	**Moksifloksacin R(I) %**	**Kotrimoksazol R(I) %**	**Tetraciklini R(I) %**
2002.		0(0)	46(3)	23(1)
2003.		0(0)	45(4)	23(3)
2004.		0(0)	44(3)	22(2)
2005.	0(1)	0(0)	44(3)	22(2)
2006.	0(1)	0(0)	46(2)	22(1)
2007.	0(1)	0(0)		
2008.	0(0)	0(0)	48(2)	27(2)
2009.	1(0)	0(0)	46(2)	27(2)
2010.	1(0)	0(1)	43(2)	28(1)
2011.	0(0)	0(0)	35(1)	23(2)
2012.	1(0)	0(0)	29(2)	23(2)
2013.	1(0)	0(0)	27(2)	26(1)
2014.	1(0)	1(0)	29(2)	22(1)
2015.	1(0)	0(0)	26(2)	22(0)
2016.	1(0)	0(0)	23(2)	20(0)

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno prema Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb



Slika 4. Promjena trenda ukupne neosjetljivosti *S.pneumoniae* na fluorokinolone, kotrimoksazol i tetracikline od 2002. do 2016. godine u RH

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno prema Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb

Ukupni postotak izolata *H.influenzae* rezistentnih i intermedijarno rezistentnih na ampicilin bio je između 8 i 14% sve do 2010. godine nakon čega ima trend porasta do 24% u 2016. godini (Tablica 5) (Slika 5).

Rezistencija *H.influenzae* na koamoksiklav nije zabilježena sve do 2012. godine od kada je postotak rezistentnih izolata oko 1 do 2% (Tablica 5) (Slika 5).

Neosjetljivost na cefuroksim pojavljuje se u izolata skupljenih nakon 2010. godine kada je po prvi put razdvojena interpretacija osjetljivosti na oralni i parenteralni cefuroksim. Postotak rezistentnih izolati *H. influenzae* na parenteralni cefuroksim od 2014. je oko 5%, a intermedijarnih je oko 3%. *H. Influenzae* potpuno je neosjetljiv na oralni cefuroksim (100%) što znači da su svi testirani izolati ili rezistentni ili intermedijarno rezistentni na oralni cefuroksim s puno većim udjelom intermedijarnih izolata (oko 91%) (Tablica 5) (Slika 5).

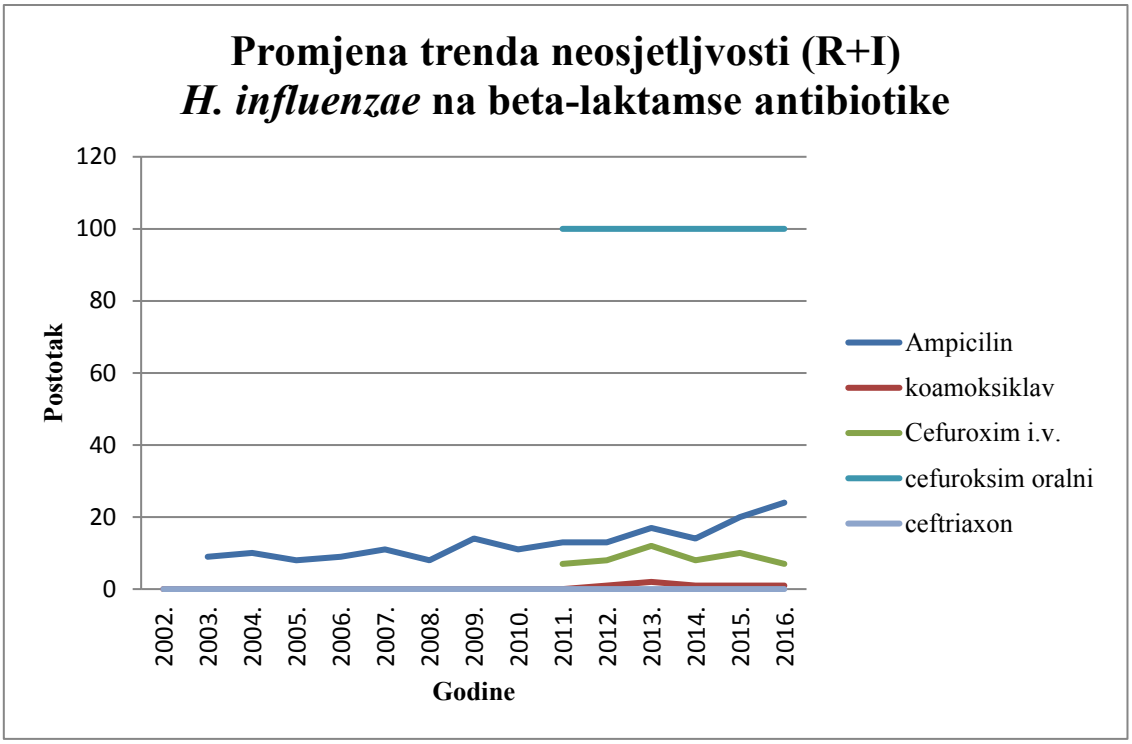
Nisu zabilježeni izolati *H.influenzae* rezistentni ili intermedijarno rezistentni na ceftriakson (Tablica 5) (Slika 5).

Tablica 5. Postotak izolata *H.influenzae* rezistentnih i intermedijarno rezistentnih na beta-laktamske antibiotike od 2002. do 2016. godine u RH

Godine	Ampicilin R(I) %	Koamoksiklav R(I) %	Cefuroksim R(I) %		Ceftriakson R(I) %
2002.	9(1)	0	0		0
2003.	9	0	0		0
2004.	10	0	0		0
2005.	8	0	0		0
2006.	9	0	0		0
2007.	11	0	0		0
2008.	8	0	0		0
2009.	10(4)	0	0		0
2010.	11	0	0		0
			Cefuroksim i.v. R(I) %	Cefuroksim oralni R(I) %	
2011.	13	0	2(5)	6(94)	0
2012.	13	1	6(2)	9(91)	0
2013.	17	2	9(3)	13(87)	0
2014.	14	1	5(3)	9(91)	0
2015.	20	1	6(4)	10(90)	0
2016.	24	1	5(2)	7(93)	0

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno prema Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb



Slika 5. Promjena trenda neosjetljivosti *H. influenzae* na beta-laktamske antibiotike

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno prema Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb

Rezistencija *H. Influenzae* na kotrimoksazol kreće se oko 20 % (Tablica 6) (Slika 6).

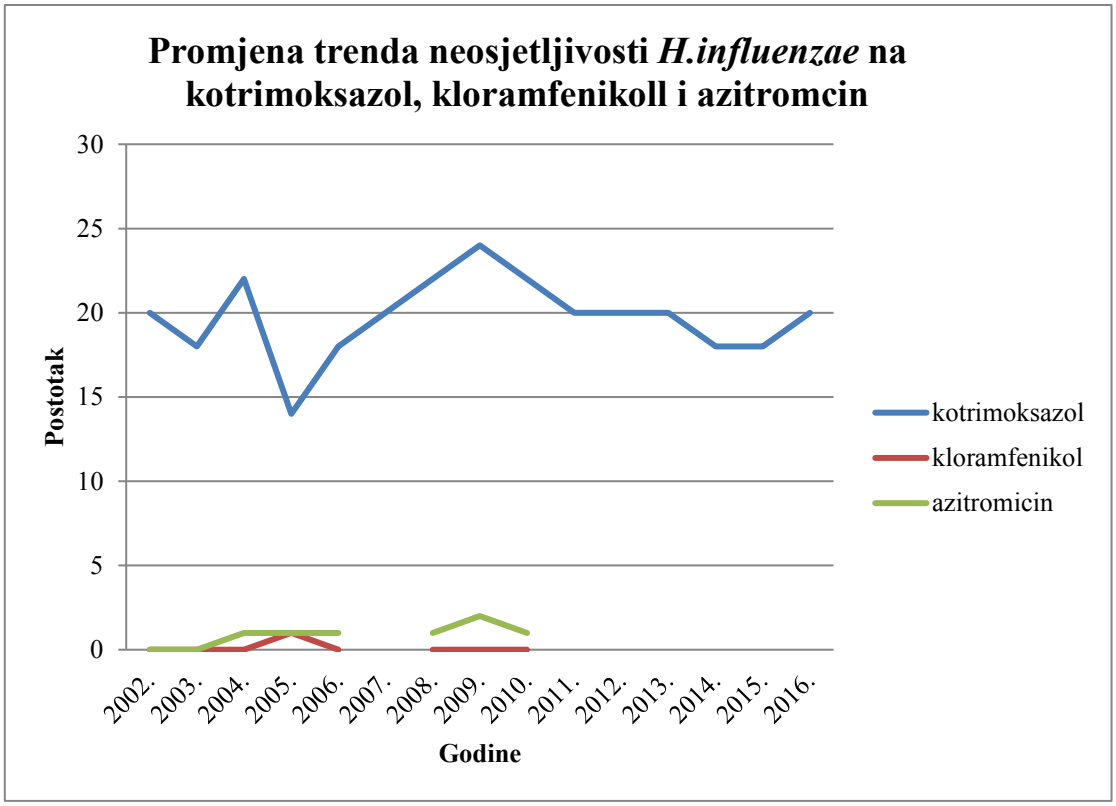
Rezistencije *H.influenzae* na kloramfenikol i azitromicin bilježila se od 2002 do 2010. godine. Rezistencija na kloramfenikol gotovo i nije zabilježena ≤1%, dok je na azitromicin oko 1-2% (Tablica 6) (Slika 6).

Tablica 6. Postotak izolata *H.influenzae* rezistentnih i intermedijarno rezistentnih na kotrimoksazol, kloramfenikol i azitromicin

Godine	**Kotrimoksazol R(I) %**	**Kloramfenikol R %**	**Azitromicin R %**
2002.	20	0	1
2003.	18	0	0
2004.	22	0	1
2005.	14	1	1
2006.	18	0	1
2007.	20		
2008.	22	0	1
2009.	24	0	2
2010.	22	0	1
2011.	20		
2012.	20		
2013.	19(1)		
2014.	18		
2015.	18		
2016.	20		

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno prema Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb



Slika 6. Promjena trenda neosjetljivosti *H. influenzae* na kotrimoksazol, kloramfenikol i azitromicin od 2002. do 2016. godine u RH

Legenda: R-rezistentni izolati, I-intermedijarni izolati

Prilagođeno po Izvoru: osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb

Učestalost tuberkuloze kontinuirano se smanjuje u RH, od incidencije 33 oboljela na 100 000 stanovnika 2002.godine, broj oboljelih se smanjio na 11 na 100 000 u 2016. (Tablica 7).

Tablica 7. Incidencija bolesnika s aktivnom tuberkulozom svih organa u RH od 2002. do 2016. godine

Godine	Novooboljeli	Incidencija na 100 000
2002.	1470	33
2003.	1494	34
2004.	1297	29
2005.	1144	26
2006.	1135	26
2007.	981	22
2008.	1916	23
2009.	864	20
2010.	768	17
2011.	679	15
2012.	556	13
2013.	501	12
2014.	449	10
2015.	448	10
2016.	454	11

Izvor: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis (2002-2016.), HZJZ, Zagreb

Broj izolata *M.tuberculosis* ima tendenciju smanjenja kao i broj rezistentnih izolata koji je nakon 2012. pao ispod 100. Postotak rezistentnih izolata tuberkuloze kreće se oko 5% sa smanjenjem na 3,4 % 2006.-2007. i porastom na 7,7% 2010. godine (Tablica 8).

Tablica 8. Izolati *Mycobacterium tuberculosis* izolirani u Hrvatskoj od 2002. do 2016. godine

Godine	broj izolata	broj rezistentnih izolata	% rezistentnih izolata
2002.	4982	237	4,8
2003.	4516	246	5,4
2004.	3958	207	5,2
2005.	3904	208	5,3
2006.	3717	127	3,4
2007.	2920	100	3,4
2008.	3299	179	5,4
2009.	2763	153	5,5
2010.	2283	175	7,7
2011.	2000	121	6,1
2012.	1807	107	5,9
2013.	1748	91	5,2
2014.	1541	77	5,0
2015.	1505	71	4,7
2016.	1587	79	5,0

Prilagođeno prema Izvor: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis (2002-2016.), HZJZ, Zagreb

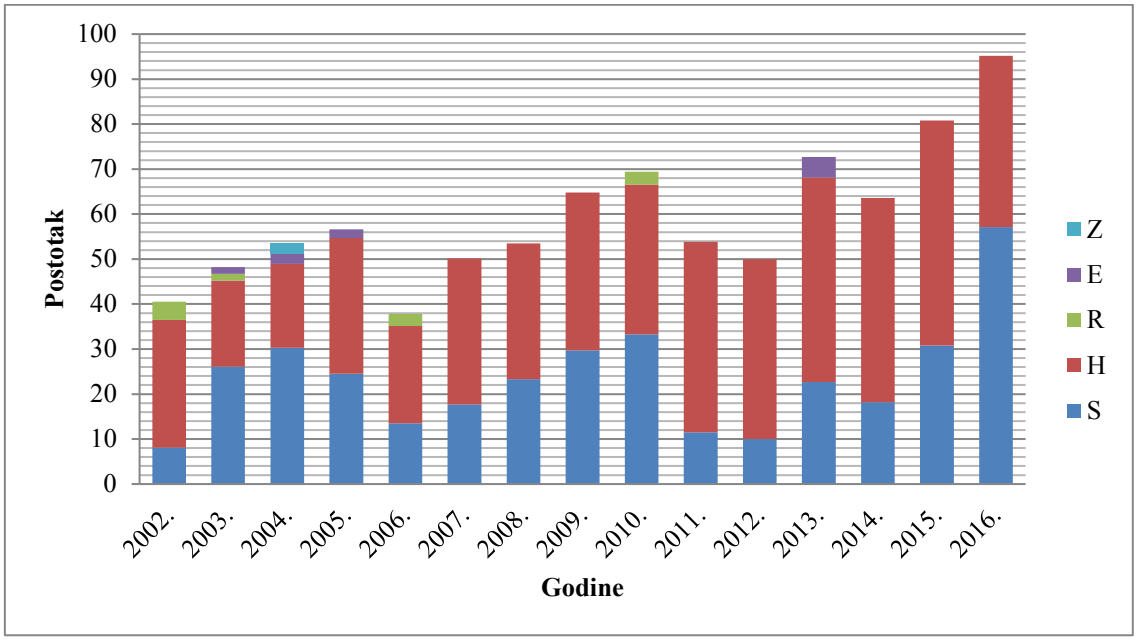
Broj bolesnika s rezistentnom tuberkulozom ima tendenciju smanjenja. Veći broj bolesnika u RH ima oblik tuberkuloze koji je rezistentan na 1 ili više antituberkulotika nego multirezistentni oblik (Tablica 9).

Tablica 9. Apsolutni broj bolesnika s rezistentnom tuberkulozom u RH od 2002. do 2016. godine

Godine	Bolesnici rezistentni na 1 ili više ATL	Multirezistentni bolesnici
2002.	74	31
2003.	68	25
2004.	42	16
2005.	53	17
2006.	37	20
2007.	34	13
2008.	44	12
2009.	37	11
2010.	36	10
2011.	26	8
2012.	20	7
2013.	22	4
2014.	22	5
2015.	24	2
2016.	21	0
UKUPNO	560	181

Izvor: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis (2002-2016.), HZJZ; Zagreb

Među bolesnicima s rezistentnim oblikom tuberkuloze prevladavaju bolesnici s monorezistencijom na izoniazid te monorezistencijom na streptomicin, dok ostale monorezistencije na etambutol, rifampicin i pirazinamid gotovo i nisu prisutne (Slika 7).

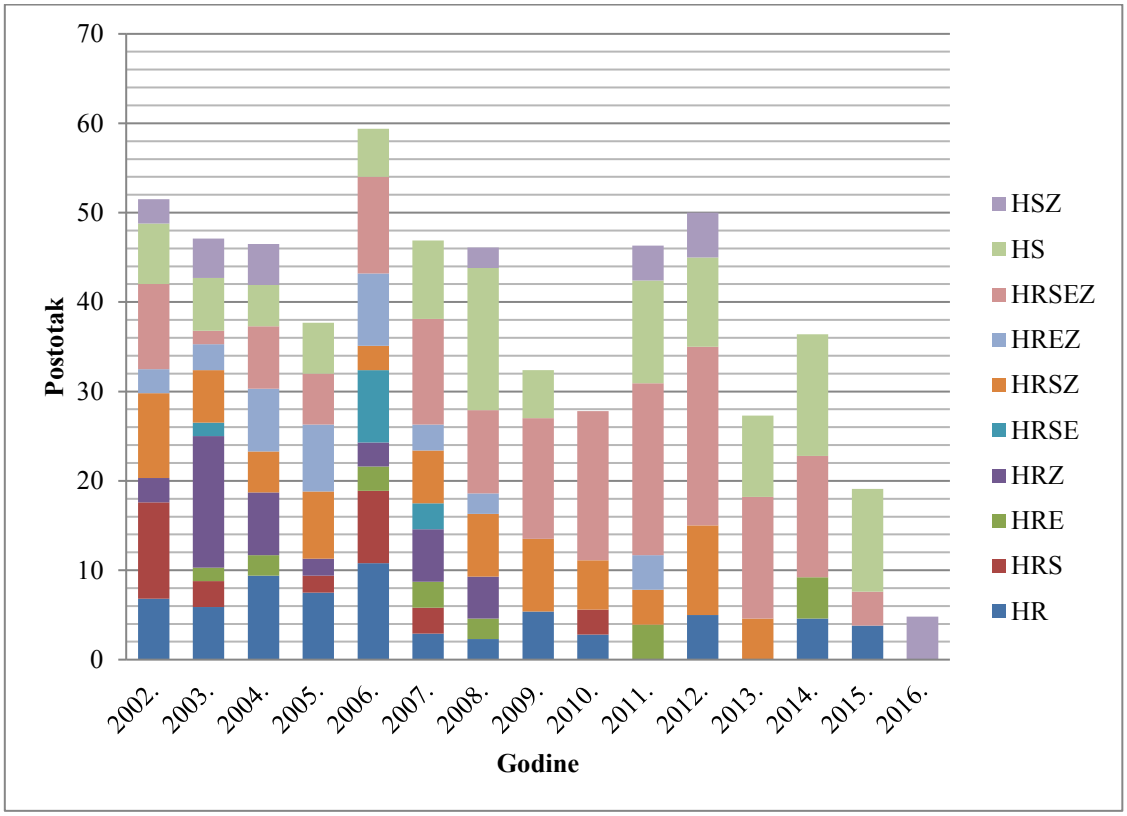


Slika 7. Prikaz udjela bolesnika s monorezistentnim oblikom tuberkuloze među svim rezistentnim bolesnicima po godinama od 2002. do 2016. u RH

Legenda: S-streptomicin,H-izoniazid, Z-pirazinamid, R-rifampicin, E-etambutol

Prilagođeno prema Izvoru: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis (2002-2016.), HZJZ, Zagreb

Najveći udio među multirezistentnim bolesnicima čine oni koji su osim na izoniazid i rifampicin rezistentni i na streptomicin, etambutol i pirazinamid (HRSEZ) (Slika 8).



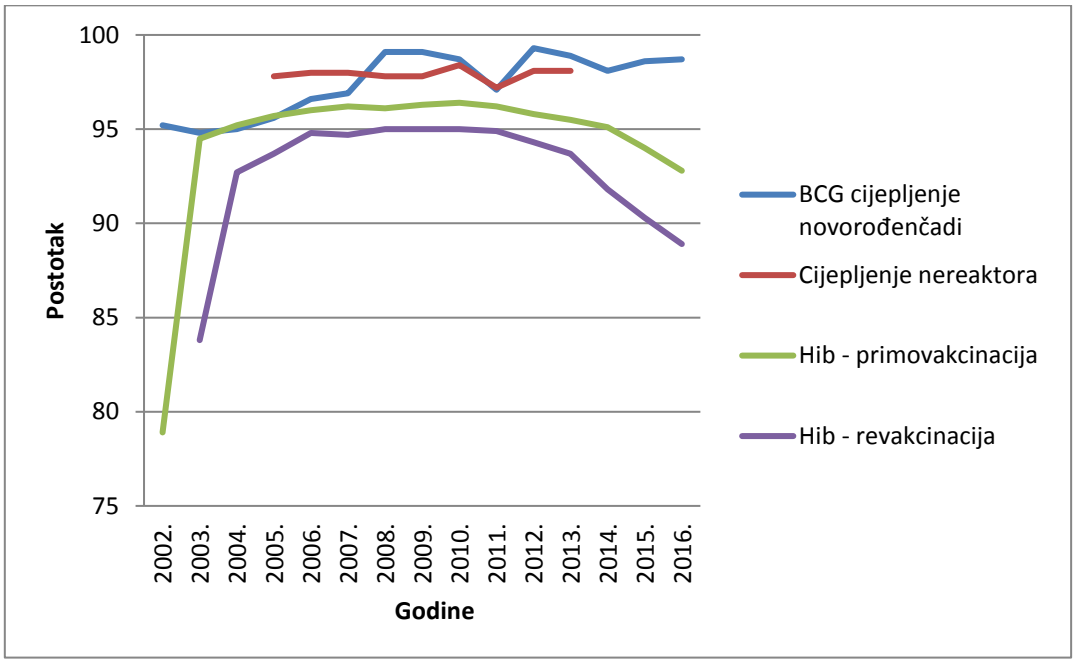
Slika 8. Prikaz udjela bolesnika s izoniazid (H) + druge rezistencije oblikom bolest među svim rezistentnim bolesnicima po godinama od 2002. do 2016. u RH

Legenda: S-streptomicin, H-izoniazid, Z-pirazinamid, R-rifampicin, E-etambutol

Prilagođeno prema Izvoru: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis (2002.-2016.), HZJZ, Zagreb

Hib primovakcinacija od 2003. do 2014.godine veća je od 95%, nakon čega se postotak primovakcinacije smanjuje. Hib revakcinacija u promatranom razdoblju od 2003. do 2016. je manja ili jednaka 95% (Slika 9).

BCG cijepljenje novorođenčadi od 2002. do 2016. doseglo je minimalnih 95%. Ponovno cijepljenje nereaktora bilježilo se od 2005. do 2013. i također je više od 95% (Slika 9).



Slika 9. Promjena trenda procijepljenosti protiv Hib i tuberkuloze od 2002. do 2016. godine u RH

Prilagođeno prema Izvoru: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis (2002.-2016.), HZJZ, Zagreb

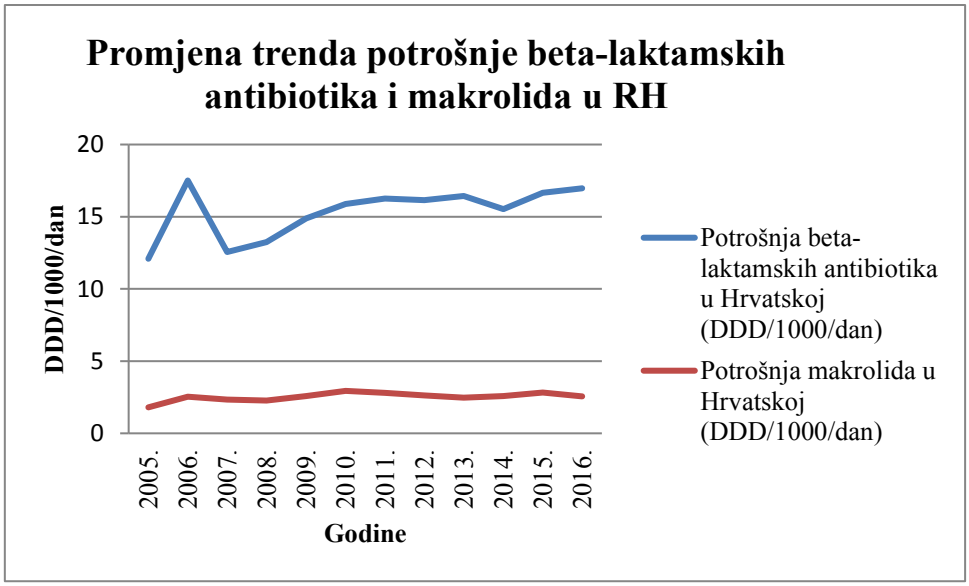
Potrošnja beta-laktamskih antibiotika je u porastu od 2007. (12,56 DDD/1000/dan) do 2016. godine (16,97 DDD/1000/dan). Makrolidi se primjenjuju u manjoj definiranoj dnevnoj dozi na 1000 stanovnika na dan (oko 2,5) i s malom promjenom u promatranih 11 godina (Tablica 10) (Slika 10).

Tablica 10. Potrošnja beta-laktamskih antibiotika i makrolida od 2005. do 2016. godine u RH

Godine	Potrošnja beta-laktamskih antibiotika u Hrvatskoj (DDD/1000/dan)	Potrošnja makrolida u Hrvatskoj (DDD/1000/dan)
2005.	12,09	1,80
2006.	17,51	2,53
2007.	12,56	2,337
2008.	13,24	2,28
2009.	14,88	2,57
2010.	15,89	2,94
2011.	16,25	2,81
2012.	16,14	2,63
2013.	16,44	2,48
2014.	15,53	2,58
2015.	16,65	2,82
2016.	16,97	2,55

Legenda : DDD/1000/dan-definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan

Prilagođeno prema Izvoru: Izvješće o potrošnji lijekova od 2005. do 2016., HALMED Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Zagreb



Slika 10. Promjena trenda potrošnje beta-laktamskih antibiotika i makrolida od 2005. do 2016. godine u RH

Legenda: DDD/1000/dan - definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan

Prilagođeno prema Izvoru: Izvješće o potrošnji lijekova od 2005. do 2016., HALMED Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Zagreb

5. RASPRAVA

Promjenu trenda neosjetljivosti bakterija na antibiotike u RH važno je pratiti zbog mogućnosti razvijanja strategije za kontrolu širenja antimikrobne rezistencije i kao podlogu za razvijanje kliničkih smjernica (7). Osnovni cilj istraživanja je prikazati podatke o rezistenciji cijepljenjem preventabilnih uzročnika bolesti. Prikazani su podatci o osjetljivosti i rezistenciji *S.pneumoniae, H. influenzae* te *M. tuberculosis* dostupni na stranicama Akademije medicinskih znanosti Hrvatske i u Hrvatskim zdravstveno-statističkim ljetopisima.

Cijepljenjem preventabilni uzročnici bolesti pokazuju različite trendove promjene rezistencije na antibiotike. Najučestalija antimikrobna rezistencija je na izolate *S.pneumoniae.*Pneumokoki pokazuju najveći postotak izolata neosjetljivih na penicilin, kotrimoksazol, makrolide i tetracikline. Neosjetljivost pneumokoka na antibiotike ima tendenciju postupnog smanjivanja nakon 2008. godine kod neosjetljivosti na kotrimoksazol (s 50% 2008. na 25% 2016.), makrolide (s 41% 2008. na 36% 2016.) te tetracikline (s 29% 2008. na 20% 2016.). Postotak izolata pneumokoka neosjetljivih na ampicilin smanjuje se od 2013. godine (s 20% 2013. na 12% 2016.). Izolati pneumokoka osjetljivi su na fluorokinolone. Izolati *H.influenzae* imaju trend povećanja rezistencije na ampicilin, neznatno promjenjivu rezistenciju na kotrimoksazol (oko 20%) te dobru osjetljivost na cefalosporine i koamoksiklav. Postotak rezistentnih izolata tuberkuloze kreće se oko 5% sa stalnim smanjenjem ukupnog broja izolata.

Antimikrobna rezistencija predstavlja veliki globalni problem i povezuje se s sve većim mortalitetom i morbiditetom zbog infekcija uzrokovanih bakterijama koje pokazuju otpornost ne samo na jednu, veći na više klasa antibiotika. Svjetska zdravstvena organizacija osmislila je globalne akcijske planove za borbu protiv porasta AMR, kao što su ulaganje u razvoj novih antibiotika i edukacija namijenjena smanjenju neprimjerene uporabe antibiotika. Cijepljenje kao važno oružje za smanjenje AMR povijesno je nedovoljno cijenjeno, ali je njegov pozitivan učinak dobro utvrđen (33).Cijepljenjem protiv bakterija ili sojeva bakterija koji su uz to i nosioci rezistentnih gena postiže se izravni učinak cjepiva. Neizravan učinak odnosi se na smanjenje uporabe antibiotika, što se postiže cjepivima protiv virusnih uzročnika bolesti, prevenirajući tako febrilnu bolest koja često prethodi sekundarnoj bakterijskoj infekciji (34).

5.1. Rezistencija i osjetljivost *Streptococcusa pneumoniae*

S.pneumoniae ima nizak postotak visoko rezistentnih izolata (3-4%) na parenteralni penicilin te se on i dalje primjenjuje u liječenju pneumokoknih infekcija, kao što su pneumonija (MIK<2mg) i meningitis (MIK<0.06) (10,17). Od 2013. godine zasebno se analizira rezistencija *S.pneumoniae* na oralni i parenteralni penicilin te se zapaža da je postotak sojeva rezistentan na oralni penicilin oko 23%, a na parenteralni oko 3 do 4% što potvrđuje prvu hipotezu koja tvrdi da je rezistencija izolata *S.pneumoniae* veća na oralni nego na parenteralni penicilin. Slična istraživanja provedena su diljem Europe s velikim geografskim varijacijama (35,36). Postotak ukupne neosjetljivosti na penicilin u Hrvatskoj ima tendenciju smanjivanja do 2016. od kad opet raste na 24%. Učestalost antimikrobne rezistencije *S.pneumoniae* na penicilin u Hrvatskoj dosta je veća nego u studijama provedenim u Norveškoj (1,7%), Rusiji (2,4%), Nizozemskoj (2.7%), Češkoj (3%), Estoniji (6%) Litvi (15.8%) prije početka raširene primjene pneumokoknog cjepiva (35,36). Za razliku od tih zemalja, puno veći postotci smanjene osjetljivosti u zdrave djece prije uvođenja cjepiva pokazuju studije provedene u Grčkoj (37,4%), Poljskoj (38,2%) i Rumunjskoj (83%) (37,38,39).

Za kliničku praksu važniji su podatci o antimikrobnoj rezistenciji invazivnih pneumokoknih izolata dobiveni iz krvi ili likvora. U Hrvatskoj prema dobivenim podatcima penicilin rezistentni izolati pojavljuju od 2014. do 2016. u samo 1% slučajeva, što je manje nego postotak izolata dobiven brisom nazofarinksa (3-4%). Ukupna neosjetljivost penicilina (R+I) također je manja u invazivnih izolata i iznosi oko 20% s tim da je 2013. zabilježeno 27% što je opet više nego u neinvazivnih izolata iste godine. Jedina iznimka je 2014. godina kad je bilo zanemarivo više neosjetljivih invazivnih (26%) nego neinvazivnih izolata(23%). Stoga je prihvatljiva druga hipoteza koja tvrdi da je neosjetljivost neinvazivnih izolata *S.pneumoniae* na penicilin veća od neosjetljivosti invazivnih izolata na penicilin.

Rezistencija pneumokoka na ampicilin bilježi se od 2011. godine, broj rezistentnih izolata od 2014. do 2016. godine je nepromijenjen (3%). Zbog povoljnih farmakodinamskih osobina, ampicilin/amoksicilin se češće upotrebljava u liječenju upala srednjeg uha, sinusitisa i pneumonije, pa je i poznavanje antimikrobne rezistencije na njih od praktičnog značaja (7).

Prema rezultatima provedenog istraživanja postotak izolata *S.pneumoniae* neosjetljivih na makrolide bio je najviši 2008. godine (41%), nakon čega je uslijedilo postupno smanjenje neosjetljivosti na 35% 2014. godine. Rezultati su nešto viši nego u studiji rađenoj u Litvi (21.3%) te Rusiji (16.9%) prije rutinskog uvođenja cjepiva u tim zemljama (35,40). Povećano

korištenje makrolida nakon razvoja rezistencije na penicilin dovelo je do razvoja rezistencije na makrolide koja se globalno kreće od manje od 10% do više od 90% (41).

Rezultati istraživanja pokazuju varijabilnu učestalost neosjetljivosti invazivnih izolata pneumokoka na makrolide. Ipak zapaža se tendencija porasta antimikrobne rezistencije invazivnih izolata pneumokoka na makrolide od 2015. (19%) do 2016. (33%), što je i dalje niži postotak neosjetljivosti nego u nazofaringealnih izolata čime se potvrđuje treća hipotezu (neosjetljivost neinvazivnih izolata *S.pneumoniae* na makrolide veća je od neosjetljivosti invazivnih izolata na makrolide). Praćenje osjetljivosti i rezistencije invazivnih izolata u Litvi pokazalo je povećanje od 2006. do 2013. godine s 0 na 17,7% (35).

S. pneumoniae pokazuje gotovo potpunu osjetljivost na fluorokinolone u promatranim godina u Hrvatskoj, zbog čega se i primjenjuju kao alternativna terapija pneumokoknih infekcija ili u osoba alergičnih na penicilin (12,17). Postotak izolata *S.pneumoniae* neosjetljivih na fluorokinolone ispod 2 % potvrđuje četvrtu hipotezu koja navodi da su izolati pneumokoka u RH osjetljivi na fluorokinolone. Neosjetljivost na kotrimoksazol se kontinuirano smanjuje od 2002. godine (46%) do 2016. (23%), dok se neosjetljivost na tetracikline smanjuje od 2008. (29%) do 2016. godine (20%). Kotrimoksazol se ne koristi za respiratorne infekcije u djece što vjerojatno doprinosi smanjenju učestalosti njegove rezistencije. Prema podatcima iz Litve neosjetljivost na kotrimoksazol se smanjila sa 60% 1999. na 27.3% 2013. godine, visoka je (66-67%) u Estoniji i Rumunjskoj, dok je niža u Norveškoj (4.6%) i Nizozemskoj (12.9%) (35,36,39).

Za prevenciju pneumokokne bolesti u nacionalne programe imunizacije diljem svijeta uvedena su 7 valentna, 10 valentna ili 13 valentna konjugirana cjepiva. Primarni kriteriji za odabir serotipova uključenih u cjepivo temelji se na težini bolesti koje uzrokuju, a također i otpornosti na antibiotike koja se nalazi u većine tih serotipova. U SAD-u u vrijeme uvođenja 10-valentno i 13-valentno cjepivo pokrivalo je 90% rezistentnih sojeva u djece. Također se pokazalo da cijepljenje djece smanjuje pojavu pneumokokne bolesti i u necijepljenih odraslih zbog smanjene cirkulacije tih sojeva u populaciji (34).

Rezultati uvođenja konjugiranog pneumokoknog cjepiva u Nacionalne programe imunizacije dovelo je do smanjenja bolesti povezane sa serotipovima koje se nalaze u njemu te do smanjenja antimikrobne rezistencije. U SAD-u uvođenjem PVC7 došlo je do smanjena od 81% penicilin neosjetljivih oblika invazivne pneumokokne bolesti u djece mlađe od 2 godine (34). Smanjio se i postotak neosjetljivih sojeva i u odraslih (65+) za 49% (34). U Finskoj je za

8% smanjeno propisivanje antibiotika kod prve epizode od upale srednjeg uha. Između 2005. do 2016. godine. postotak invazivne pneumokokne bolesti u Švedskoj je pao za 68,5% u djece, a za 13,5% u općoj populaciji(34). Meta-analiza i sistemski pregled učinka konjugiranog 13 i 10 valentnog cjepiva na hospitalizaciju djece mlađe od 24 mjeseca s kliničke i radiološki dokazanom pneumonije pokazala je smanjenje od 17 do 31%, dok je u djece od 24 do 59 mjeseci pokazala smanjenje od 9% do 24% (42).

Poseban problem predstavljaju serotipovi koji se ne nalaze u cjepivu, a tu se ističe serotip 19A koji se ne nalazi u PV7 i PV10 (11). Nekoliko godina nakon uvođenja PV13 koji štiti od dodatnih serotipova (3, 6A i 19A) smanjuju se invazivne infekcije uzrokovane 19A serotipom kod cijepljenih, ali i kod necijepljenih pojedinaca, smanjuje se kliconoštvo koje određuje transmisiju te pruža zaštitu od neosjetljivog pneumokoka koja premašuje zaštitu od PV7 (11,43).

Pneumokokno cjepivo uvedeno je od 2019. godine u obvezni Nacionalni program imunizacije i u RH (18).

5.2. Rezistencija i osjetljivost *Haemophilusa influenzae*

Osjetljivost *H. influenzae* na intravensku primjenu cefalosporina je i dalje povoljna. U 2016. godini zabilježeno je samo 5% rezistentnih i 2% intermedijarnih izolata na intravensku primjenu cefuroksima što je manje nego prethodnih godina. Osjetljivost na ceftriakson je 100%, čime se potvrđuje peta hipotezu o osjetljivosti *H.influenzae* na intravenske cefalosporine. Stoga se cefalosporini koriste kao lijek prvog izbora u invazivnoj bolesti uzrokovanoj *H.influenzae* (22).

U Hrvatskoj od 2011. godine nije pronađen niti jedan izolat osjetljiv na standardne doze oralnog cefuroksima, čime je potvrđena šesta hipoteza koja navodi da je *H.influenzae* neosjetljiv na oralni cefuroksim.

Kombinacija amoksicilin-klavulonske kiseline i dalje ima dosta dobre rezultate sa samo 1% rezistentnih izolata što se podudara s Francuskom, Njemačkom, Italijom, Tajlandom gdje rezistencija nije zabilježena (ispod 2%), kao ni prije spomenuta rezistencija na ceftriakson (39,40). Kombinacija amoksicilin-klavulonske kiseline lijek je izbora za neinvazivne infekcije uzrokovane *Haemophilusom influenzae* (22).

Postotak izolata neosjetljivih na kotrimoksazol već se godinama kreće u istim vrijednostima oko 20%, što je duplo manje od rezistentnih izolata zabilježenih na Tajlandu (47%) (44).

Prema našim rezultatima rezistencija *H. influenzae* na ampicilin ima stalnu tendenciju porasta posebno nakon 2011. kad se smatra da se dio porasta može prepisati prelasku na EUCAST osjetljiviju metodu detekcije,ali ipak postotak u 2016. godini ide do 24%. Sličan trend postotaka neosjetljivih izolata nalazi se u Njemačkoj (20,17%), Meksiku (27,45%), dok je postotak značajnije veći u Francuskoj (43%), SAD-u (34,74%) i Tajlandu (41%), a manji u Španjolskoj (13,81%), Italiji (11,34%) te Južnoj Africi (6,38%) (44,45).

U RH značajan postotak rezistencije *H.influenzae* na kloramfenikol nije zabilježena (ispod 2%), kao ni rezistencija na azitromicin (ispod 3%).

Invazivna bakterijska bolest predstavlja veliki javno zdravstveni problem u Hrvatskoj. Glavni uzročnici bolesti do 2002. godine bili su *H. influenzae*, pneumokok i meningokok. Zahvaljujući uvođenju cjepiva protiv Hib gotovo je elimininiran kao uzročnik invazivne bakterijske bolesti, te kao glavni uzročnici ostaju meningokok i pneumokok. Već smo naveli da Hrvatska od 2019. godine uvodi cjepivo protiv pneumokoka u redoviti Kalendar Europska komisija odobrila je cjepivo protiv vanjske membrane meningokoka 4CmenB. Zbog teškog kliničkog razvoja i ishoda invazivne meningokokne bolesti, cijepljenje protiv meningokoka uvedeno je u britanski nacionalni program imunizacije (46) što bi se trebalo razmotriti i u Hrvatskoj.

5.3. Rezistencija i osjetljivost *Mycobacterium tuberculosis*

Rezistencija *M.tuberculosis* i dalje predstavlja veliki globalni problem i ne može se potpuno kontrolirati, unatoč velikoj prednosti razvoja cjepiva, dijagnostike i liječenja. Učestalost tuberkuloze različita je u svijetu i kreće se u rasponu od 5 na 100 000 stanovnika u Zapadnoj Europi, do čak 800 na 100 000 stanovnika u rudara u Južnoj Africi (47). Srednje vrijednosti od 5 do 200 na 100 000 stanovnika incidencija je koja prevladava u Istočnoj Europi i Indijskom subkontinentu. Iako Hrvatska spada u države sa srednjom incidencijom, stalno smanjenje učestalosti tuberkuloze kroz promatranih 15 godina pokazuje približavanje trendovima incidencije Zapadnih zemalja Europe. Učestalost TBC u RH se smanjila sa 33

oboljela na 100 000 stanovnika u 2002.na 11 na 100 000 2016. godine što potvrđuje sedmu hipotezu o kontinuiranom smanjenju učestalosti tuberkuloze u Hrvatskoj (47).

U Hrvatskoj još uvijek ima bolesnika s rezistentnom tuberkulozom,no taj broj se smanjuje. Rezultati se slažu sa osmom hipotezom koja tvrdi da je veći broj bolesnika s monorezistentnim oblikom tuberkuloze nego s multirezistentnom koji nije imao niti jedan bolesnik 2016. godine.

Najveći udio u postotku bolesnika s rezistentnom tuberkuloznom infekcijom imaju bolesnici rezistentni na streptomicin i izoniazid. Udio rezistencija na streptomicin od 2002. se kretao između 10 do 30 % sve do 2013. od kad ima trend povećanja do 2016. na čak 57,1%. Udio bolesnika s monorezistencijom na izoniazid raste sve do 50% 2015. nakon čega slijedi smanjenje na 38,1% 2016. godine. Podatci za istočnu Europu pokazuju 44,9% izoniazid rezistentnih slučajeva među oboljelima od TBC, dok u su zapadnoj, srednjoj Europi i Africi zajedno imale 13,9% slučajeva (48).

Multirezistentni izolat tuberkuloze su oni koji su rezistentni bar na izoniazid i rifampicin (10). U Hrvatskoj najveći udio u multirezistentnom obliku od 2002. do 2016. imaju bolesnici koji su osim na izoniazid i rifampicin rezistentni i na etambutol, streptomicin i pirazinamid.

Posljednjih deset godina nije bilo tuberkuloznog meningitisa u djece od 0 do 19 godina u RH. Zadnji zabilježeni slučaj bilo je 2004. godine (9).

5.4. Cijepljenje protiv *Haemophilusa influenzae* tip b i *Mycobacterium tuberculosis*

Iz ovog rada može se zaključiti da je Hrvatsko stanovništvo dobro procijepljeno protiv tuberkuloze jer na godinu više od 95% novorođenčadi primi BCG cjepivo. To je zadovoljavajući postotak jer je veći od propisanog minimuma. Mogući problem u budućnosti predstavlja primovakcinacija *H. Influenzae* koja je od 2014. godine ispod 95%.

5.5. Potrošnja antibiotika

U ovom radu, kroz usporedbu podataka o potrošnji antimikrobnih lijekova, prezentira se još jedan aspekt korisnosti praćenja antimikrobne rezistencije. Rezultati iz 11 europskih zemalja (Belgija, Njemačka, Finska, Irska, Italija, Luksemburg, Nizozemska, Portugal, Španjolska, Švedska, Ujedinjeno Kraljevstvo) pokazuju linearnu vezu između uporabe beta-laktamskih antibiotika i makrolida i udjela penicilin neosjetljivih *S.pneumoniae* među svim invazivnim izolatima.Veći broj neosjetljivih izolata pronađen je u zemljama južne Europe, gdje je i veća potrošnja lijekova što se postavlja kao mogući uzrok (49). Najmanje dvije studije u sjevernoj Europi pokazale su da se neosjetljivost pneumokoka može smanjiti, kad bi liječnici smanjili nepotrebno propisivanje antibiotika (49). Jedan od sekundarnih ciljeva ovog rada je bila dokazati da i u Hrvatsko postoji ta povezanost.

Potrošnja beta-laktamskih antibiotika u RH je u porastu od 2007. do 2016. godine, dok se potrošnja makrolida nije bitno mijenjala. Deveta hipoteza koja tvrdi da se potrošnja beta-laktamskih antibiotika i makrolida u Hrvatskoj povećava djelomično je prihvatljiva.

Postotak neosjetljivosti statistički značajno povećava se samo kod invazivnih izolata neosjetljivih na makrolide, što bi se jedino moglo dovesti u korelaciju s povećanom potrošnjom beta-laktamskih antibiotika, jer se potrošnja makrolida kao ni neosjetljivost pneumokoka na beta-laktamske antibiotike značajnije ne mijenjaju.

Ograničenje ovog istraživanja je bila nedostupnost podataka nakon 2016. godine, te nedostatnost podataka o kauzalnom propisivanju antimikrobne terapije na uzročnike potvrđene odgovarajućim dijagnostičkim testovima što je poticaj za buduća istraživanja.

Cijepljenjem preventabilni uzročnici bolesti pokazuju različite trendove promjene rezistencije na antibiotike. Pneumokoki pokazuju najveći postotak izolata neosjetljivih na penicilin, kotrimoksazol, makrolide i tetracikline. Izolati *H.influenzae* imaju trend povećanja rezistencije na ampicilin, neznatno promjenjivu rezistenciju na kotrimoksazol (oko 20%) te dobru osjetljivost na cefalosporine. Postotak rezistentnih izolata tuberkuloze kreće se uglavnom oko 5% sa stalnim smanjenjem ukupnog broja izolata. Indirektna dobrobit cijepljenja je potencijalni utjecaj na smanjenje antimikrobne rezistencije što je predmet budućih istraživanja.

6. ZAKLJUČCI

1. Najučestalija antimikrobna rezistencija je na izolate *S.pneumoniae.*
2. *S.pneumoniae* ima nizak postotak visoko rezistentnih izolata na parenteralni penicilin.
3. Rezistencija izolata *S.pneumoniae* veća je na oralni nego na parenteralni penicilin.
4. Neosjetljivost pneumokoka na antibiotike ima tendenciju postupnog smanjenja nakon 2008. godine kod neosjetljivosti na kotrimoksazol (s 50% 2008. na 25% 2016.), makrolide (s 41% 2008. na 36% 2016.) te tetracikline (s 29% 2008. na 20% 2016.).
5. Postotak izolata pneumokoka neosjetljivih na ampicilin se smanjuje od 2013. godine (s 20% 2013. na 12% 2016.).
6. Postotak neosjetljivosti neinvazivnih izolata pneumokoka (iz nazofarinksa) na penicilin veći je od postotka neosjetljivosti invazivnih izolata (iz krvi, likvora) na penicilin.
7. Postotak neosjetljivosti neinvazivnih izolata pneumokoka (iz nazofarinksa) na makrolide veći je od postotka neosjetljivosti invazivnih izolata (iz krvi, likvora) na makrolide.
8. Izolati *S.pneumoniae* u Hrvatskoj osjetljivi su na fluorokinolone.
9. Izolati *H.influenzae* imaju trend povećanja rezistencije na ampicilin posebno u vremenu od 2010. (11%) do 2016. godine (24%).
10. *H.influenzae* neosjetljiv je na oralni cefuroksim.
11. Izolati *H.influenzae* osjetljivi su na intravenske cefalosporine.
12. Postotak rezistentnih izolata tuberkuloze kreće se oko 5% s stalnim smanjenjem ukupnog broja izolata.
13. Učestalost tuberkuloze, kao i broj bolesnika s rezistentnim oblicima tuberkuloze u RH se smanjuje.
14. Među bolesnicima s rezistentnom tuberkulozom najviše ih ima monorezistentni oblik na izoniazid i streptomicin, a multirezistentni oblik najčešće uključuje izoniazid, rifampicin, etambutol, pirazinamid i streptomicin.
15. Procijepljenost BCG-om u RH dosegla je 95% u svim promatranim godinama.
16. Hib primovakcinacija od 2003. do 2014. godine veća je od 95%, nakon čega se postotak primovakcinacije smanjuje.
17. Potrošnja beta-laktamskih antibiotika u RH je u porastu od 2007. do 2016. godine.
18. Makrolidi se primjenjuju u dozi od oko 2,5 DDD/1000/dan u promatranih 11 godina.
19. Postotak neosjetljivosti statistički značajno povećava se samo kod invazivnih izolata pneumokoka neosjetljivih na makrolide, što bi se jedino moglo dovesti u korelaciju s povećanom potrošnjom beta-laktamskih antibiotika.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Aminov RI. A Brief History of Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. Front Microbiol. 2010;1:134
2. Adedeji WA . The treasure called antibiotics. Ann Ib Postgrad Med. 2016; 14:56-57.
3. Antibiotic resistance [Internet]. Ženeva: WHO; 2018. [citirano 2019 April 20]. Dostupno na: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance
4. Antimicrobial resistance [Internet]. Amsterdam: European medicine agency; 2015. [citirano 2019 April 20.]. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/antimicrobial-resistance
5. Ventola, CL. The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. P T. 2015;40:277–83.
6. Draganić P, Škribulja M, Oštarčević S. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2012. - 2016. [Internet]. Zagreb: HALMED; 2018.[citirano 2019 April 20.]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH_2012-2016.pdf
7. Andrašević AT. et al. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016. god. [Internet]. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2017. [citirano 2019 April 20]. Dostupno na: http://iskra.bfm.hr/upload/Rezistencije%20knjiga%202016%20za%20web.pdf
8. Soldo D, Katić M. Racionalno propisivanje antibiotika u obiteljskoj medicini – prevencija rezistencije. [Internet]. Zagreb: HDOD; 2012. [citirano 2019 April 20.] Dosupno na: http://www.hdod.net/rad_drustva/Rac_propis_antib_u_OM.pdf
9. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2017. [citirano 2019 April 20]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/05/Ljetopis_2016_IX.pdf
10. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A. et al. Klinička infektologija. . Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
11. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, Arguedas A, Reinert RR, Jodar L. Streptococcus pneumoniae serotype 19A: worldwide epidemiology. Expert Rec Vaccines. 2017; 16:1007-27.
12. Southwick F. U:Ivić I. (ur) Infektivne bolesti, kratki klinički tečaj. 2. izdanje, 1. hrvatsko izdanje. Split: Placebo d.o.o.; 2017.
13. Streptococcus pneumoniae [Internet]. America: CDC; 2017. [citirano 2019 April 14]. Dostupno na:https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus-pneumoniae.html

14. Markovinović L. et al. Klinička slika invazivne pneumokokne bolesti u djece. PaediatrCroat. 2011;55:81-90.
15. Pneumokokna bolest . [Internet]. Zagreb:HZJZ;2018. [citirano 2019 April 14]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/pneumokokna-bolest/
16. Kuzman I, Rakušić N, Čivljak R, Puljiz I, Kutleša M, Topić A. et al. Smjernice za liječenje pneumonija u odraslih. LiječVjesn. 2017;139:177-91.
17. Marčič M, Bošnjak Z, Branica S. Upala srednjeg uha. LiječVjesn. 2015;137:311-18
18. Provedbeni program obveznog cijepljenja u 2019.godini protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubele, tuberkuloze, hepatitisa B, bolesti izazvanih *Haemophilus infl.* tipa b i pneumokokne bolesti [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2019.[citirano 2019 April 23]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/12/PROVEDBENI-PROGRAM-OBVEZNOG-CIJEPLJENJA_2019.pdf
19. Agrawal A, Murphy TF. Haemophilus influenzae Infections in the H. influenzae Type b ConjugateVaccine Era.JClinMicrobiol. 2011;49:3728-32.
20. Brooks FG, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. U: Tonkić M, Dobec M, Abram M. (ur). Jewetz, Melnick, Adelberg Medicinska mikrobiologija. 26. izdanje, 1. hrvatsko izdanje. Split. Placebo d.o.o.; 2015.
21. Knezović I, Čeljuska-Tošev E, Kovačević G, Tešović G. Invazivne bakterijske bolesti - prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv Haemophilusa Influenzae tipa b. PaediatrCroat. 2011;55:91-7.
22. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. Infektologija. 1. izdanje. Zagreb: Profil International; 2006.
23. Borba protiv tuberkuloze . [Internet]. Zagreb:HZJZ;2018. [citirano 2019 April 14]. Dostupno na:https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/borba-protiv-tuberkuloze/
24. Lee JY. Diagnosis and Treatment of Extrapulmonary Tuberculosis. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2015;78:47-55
25. Delogu G, Sali M, Fadda G. The biology of Mycobacterium Tuberculosis infection. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013;5:e2013070
26. European Union Standards for Tuberculosis Care - 2017 update [Internet]. Solna, Švedska: ECDC; 2017. [citirano 2019 April 25] Dostupno na:

https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-union-standards-tuberculosis-care-2017-update

27. Barišić V, .U: Bralić I (ur). Novi izazovi u prevenciji bolesti dječje dobi: cijepljenje i cjepiva. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
28. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2010. god. [Internet]. Zagreb:AMZH; 2011. [citirano 2019 April 25]. Dostupno na: http://iskra.bfm.hr/upload/KNJIGA%202010%20za%20web.pdf
29. Clinical breakpoints for bacteria.[Internet]. Växjö, Švedska:EUCAST;2019. [citirano April 25].Dostupno na: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
30. New definitions of S, I and R.[Internet]. Växjö, Švedska: EUCAST;2019. [citirano April 25]. Dostupno na : http://www.eucast.org/newsiandr/
31. Odjel za tuberkulozu.[Internet].Zagreb:HZJZ; 2018. [citirano 2019, June 10] Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-mikrobiologija/odjel-za-tuberkulozu/
32. Izvješće o potrošnji lijekova od 2005. do 2016. godine, [Internet], Zagreb:HALMED; 2006.-2017.god. [citirano 2019, 20 svibnja] Dostupno na : http://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjesca-o-prometu-lijekova/
33. Jansen KU, Anderson AS. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). Hum Vaccin Immunother. 2018;14:2142-9.
34. Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:12896-12901.
35. Stacevičienė I, Petraitienė S, Vaičiūnienė D, Alasevičius T, Kirslienė J, Usonis V. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae*, isolated from nasopharynx of preschool children with acute respiratory tract infection in Lithuania. BMC Infect Dis. 2016;16:216.
36. Vestrheim DF, Hoiby EA, Aaberge IS, Caugant DA. Impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on carriage among children in Norway. Clin Vaccine Immunol.2010;17:325–34.
37. Poulakou G, Katsarolis I, Matthaiopoulou I, Tsiodras S, Kanavaki S, Hatzaki D, et al. Nationwide surveillance of *Streptococcus pneumoniae* in Greece: patterns of resistance and serotype epidemiology. Int J Antimicrob Agents. 2007;30:87–92.
38. Korona-Glowniak I, Niedzielski A, Malm A. Upper respiratory colonization by *Streptococcus pneumoniae* in healthy pre-school children in south-east Poland. Int J PediatrOtorhinolaryngol. 2011;75:1529–34.

39. Falup-Pecurariu O, Bleotu L, Zavarache C, Peled N, Anton O, Robu M, et al. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal colonization in children in Brasov, Central Romania: high antibiotic resistance and coverage by conjugate vaccines. PediatrInfectDis J. 2011;30:76–8.
40. Katz A, Leibovitz E, Timchenko VN, Greenberg D, Porat N, Peled N, et al. Antibiotic susceptibility, serotype distribution and vaccine coverage of nasopharyngeal and oropharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in a day-care centre in St. Petersburg, Russia. Scand J InfectDis. 2007;39:293–8.
41. Schroeder MR, Stephens DS. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol. 2016; 6:98.
42. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2017;43:5776-85.
43. Dagan R, Juergens C, Trammel J, Patterson S, Greenberg D, Givon-Lavi N et al. Efficacy of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) VersusThat of 7-Valent PCV (PCV7) Against Nasopharyngeal Colonization of Antibiotic-Nonsusceptible Streptococcus pneumoniae. J Infect Dis. 2014;7:1144-53.
44. Tribuddharat C, Pongpech P, Srifuengfung S. Haemophilus influenzae from patients at the largest universitytertiary care centar, Thailand 2012-2015. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2017;48:331-7.
45. Rennie RP, Ibrahim KI. Antimicrobial Resistance in *Haemophilus influenzae:* How Can We Prevent the Inevitable? Commentary on Antimicrobial Resistance in *H. influenzae* Based on Data from the TARGETed Surveillance Program. Clinical Infectious Diseases. 2005;41:S234-8.
46. Didović D, Papić N, Vrdoljak M, Butić I, Čeljuska-Tošev E, Knezović I et al. Epidemiology of invasive bacterial diseases in croatinan children before and after introduction of vaccination against *haemophilus influenzae* type b. Paediatr Croat. 2018;62:210-6
47. Velayatia AA, Farnia P, Hoffner S. Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis: Epidemiology and role of morphological alterations. J Glob Antimicrobal Resist. 2018;12:192-6.
48. Jenkins HE, Zignol M, Cohen T. Quantifying the burden and trends of isoniazid resistant tuberculosis, 1994-2009. PLoS One. 2011;6:e22927.

49. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen, IK et al. The relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Europe. Emerg Infect Dis. 2002;8:278-82.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Rezistencija bakterija na antibiotike predstavlja jedan od vodećih problema današnje medicine. Cilj rada je analizirati rezistenciju u najvažnijih, cijepljenjem preventabilnih, bakterijskih uzročnika bolesti u Hrvatskoj u razdoblju od 2002. do 2016. godine.

MATERIJALI I METODE: Podaci o rezistenciji kliničkih izolata pneumokoka i *H.influenzae* skupljaju se svake godine od 1.10 do 31. 12. Osjetljivost na antibiotike testirana je metodom disk-difuzije i određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) (Etest) sukladno standardima s *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CSLI) do 2011. te nakon u skladu s standardima europskog odbora *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Podatci o tuberkulozi dobiveni su iz Laboratorija za dijagnostiku tuberkuloze, koji obavlja ispitivanje osjetljivosti *M. tuberculosis* na antituberkulotike prve i druge linije fenotipskim i molekularnim metodama.

REZULTATI: Visoka i umjerena rezistencija S.pneumoniae na penicilin bilježi se do 2012., nakon čega se odvojeno prikazuje rezistencija na oralni (23%) i parenteralni penicilin (3-4%). Neosjetljivost (R+I) na ampicilin, kotrimoksazol i tetracikline ima trend postupnog smanjivanja kao i na makrolide nakon 2008. godine. H.influenzae gotovo je potpuno osjetljiv na kloramfenikol, azitromicin, ceftriakson, koamoksiklav (≤2%). Učestalost rezistencije *H.influenzae* na ampicilin bilježi blagi porast (24% u 2016.). Učestalost tuberkuloze u RH se smanjuje. Monorezistencija na izoniazid te streptomicin najčešće su među bolesnicima u RH, dok ostale monorezistencije na etambutol, rifampicin i pirazinamid gotovo i nisu prisutne. Kod bolesnika oboljelih od TBC u slučaju multirezistencije osim na izoniazid i rifampicin, zapaža se i neosjetljivost na etambutol, pirazinamid i streptomicin.

ZAKLJUČAK: Cijepljenjem preventabilni uzročnici bolesti pokazuju različite trendove promjene rezistencije na antibiotike. Pneumokoki pokazuju najveći postotak izolata neosjetljivih na penicilin, kotrimoksazol, makrolide i tetracikline. Izolati *H.influenzae* imaju trend povećanja rezistencije na ampicilin, neznatno promjenjivu rezistenciju na kotrimoksazol (oko 20%) te dobru osjetljivost na cefalosporine. Postotak rezistentnih izolata tuberkuloze kreće se uglavnom oko 5% s stalnim smanjenjem ukupnog broja izolata.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Antimicrobial resistance to vaccination preventable bacterial pathogens from 2002.-2016. in Croatia.

OBJECTIVES: Resistance to antibiotics is one of the leading problems of medicine today. The goal of this study was to analyse antibiotic resistance in most important, vaccination preventable, bacterial pathogens in Croatia from 2002.-2016.

MATERIALS AND METHOD: The resistance data for *S. pneumoniae* and *H. influenzae* isolates are collected every year from October 1 to December 31. Antibiotic sensitivity testing was done by disk diffusion and determination of minimal inhibitory concentrations (MIC) (Etest) according to the *Clinical and Laboratory Standards Institute standards* until 2011., followed by the *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) standards after 2011. Tuberculosis data was obtained from Tuberculosis Diagnostic Laboratory, which tests the susceptibility of *M. tuberculosis* to the first and second line of antituberculosis drugs by phenotypic and molecular methods.

RESULTS: The data about high and intermediate resistance of *S.pneumoniae* to penicillin is collected until 2012, after which the resistance to oral (23%) and parenteral penicillin (3-4%) is shown separately. Resistance to ampicillin, cotrimoxazole and tetracycline has the tendency of reduction as well as macrolides after 2008. *H. influenzae* is almost completely susceptible to chloramphenicol, azithromycin, ceftriaxone, coamoxyclav (≤2%). Resistance to ampicillin is increasing (up to 24% in 2016). The incidence of tuberculosis in Croatia is decreasing. The monoresistence of isoniazid and streptomycin is most common among the patients in Croatia, while the other monoresistencies on etambutol, rifampicin and pyrazinamide almost do not even appear. Most of the patients with multi-drug resistant tuberculosis apart from isoniazid and rifampicin are also resistant to etambutol, pyrazinamide and streptomycin.

CONCLUSION: The vaccine preventable pathogens cause different trends in antibiotic resistance. Pneumococcus shows the highest percentage of isolates insensitive to penicillin, cotrimoxazole, macrolide and tetracycline. *H.influenzae* isolates have a trend of increased resistance to ampicillin, slightly variable resistance to cotrimoxazole (around 20%) and good sensitivity to cephalosporins. The percentage of resistant tuberculosis isolates is generally about 5% with a constant decrease in the number of isolates.

10. **ŽIVOTOPIS**

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Petra Ćaleta

Datum i mjesto rođenja: 10. kolovoza 1994. godine, Šibenik

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Bribirska 16, 22 000 Šibenik

Elektronička pošta: petraca94@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2001.-2009.god. Osnovna škola „Petar Krešimir IV.“, Šibenik

- 2009.-2013.god. Gimnazija Antuna Vrančića, Šibenik

- 2013.-2019.god. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Studij medicine

STRANI JEZICI:

- Engleski jezik-aktivno

- Talijanski jezik-pasivno

OSTALO:

-2017.-2019.god.-stipendija Grada Šibenika