# Испитивање осетљивости на антибиотике и надзор над резистенцијом код бактерије *Campylobacter* (термотолерантни кампилобактери)

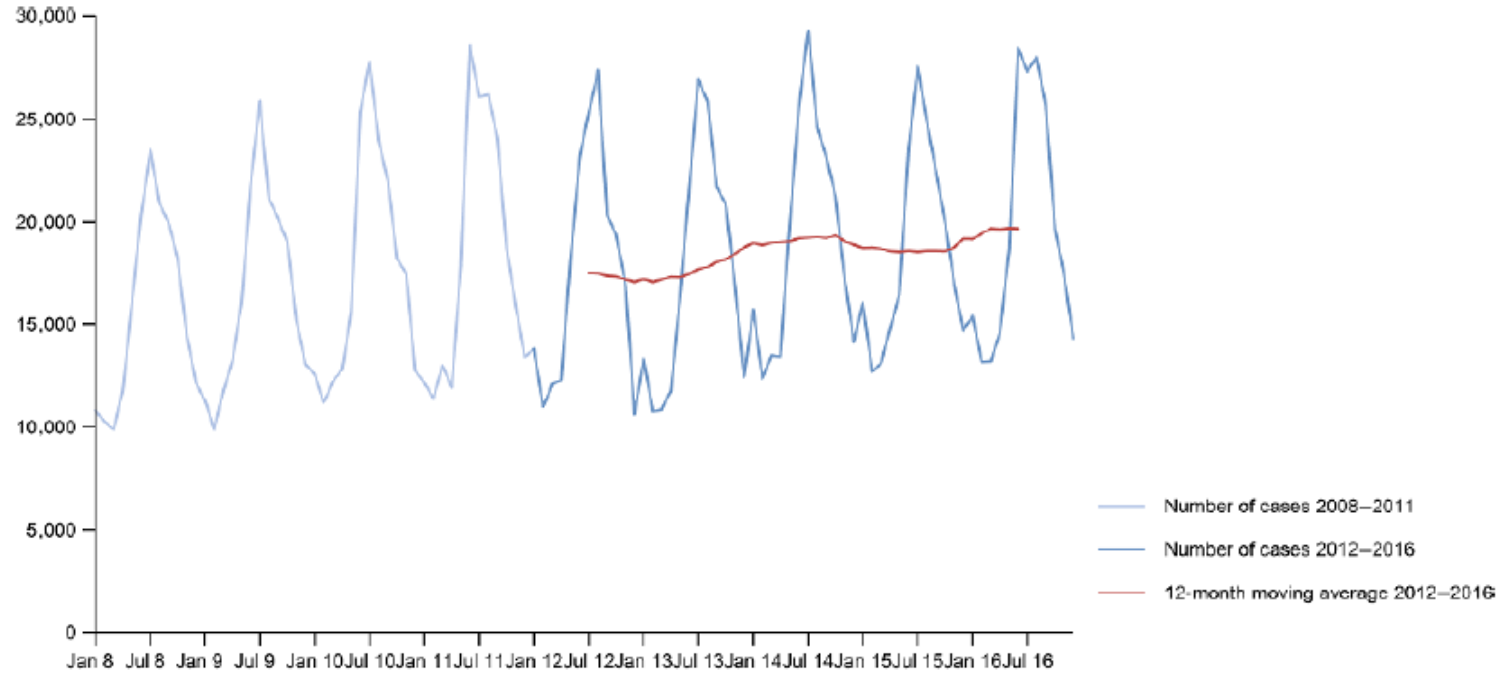
**Проф. Др Биљана Миљковић Селимовић**
**Проф. Др Бранислава Коцић**
Референтна лабораторија за *Campylobacter* и *Helicobacter*
*Институт за јавно здравље Ниш*
*Медицински факултет Ниш*

# ЗНАЧАЈ ИНФЕКЦИЈЕ

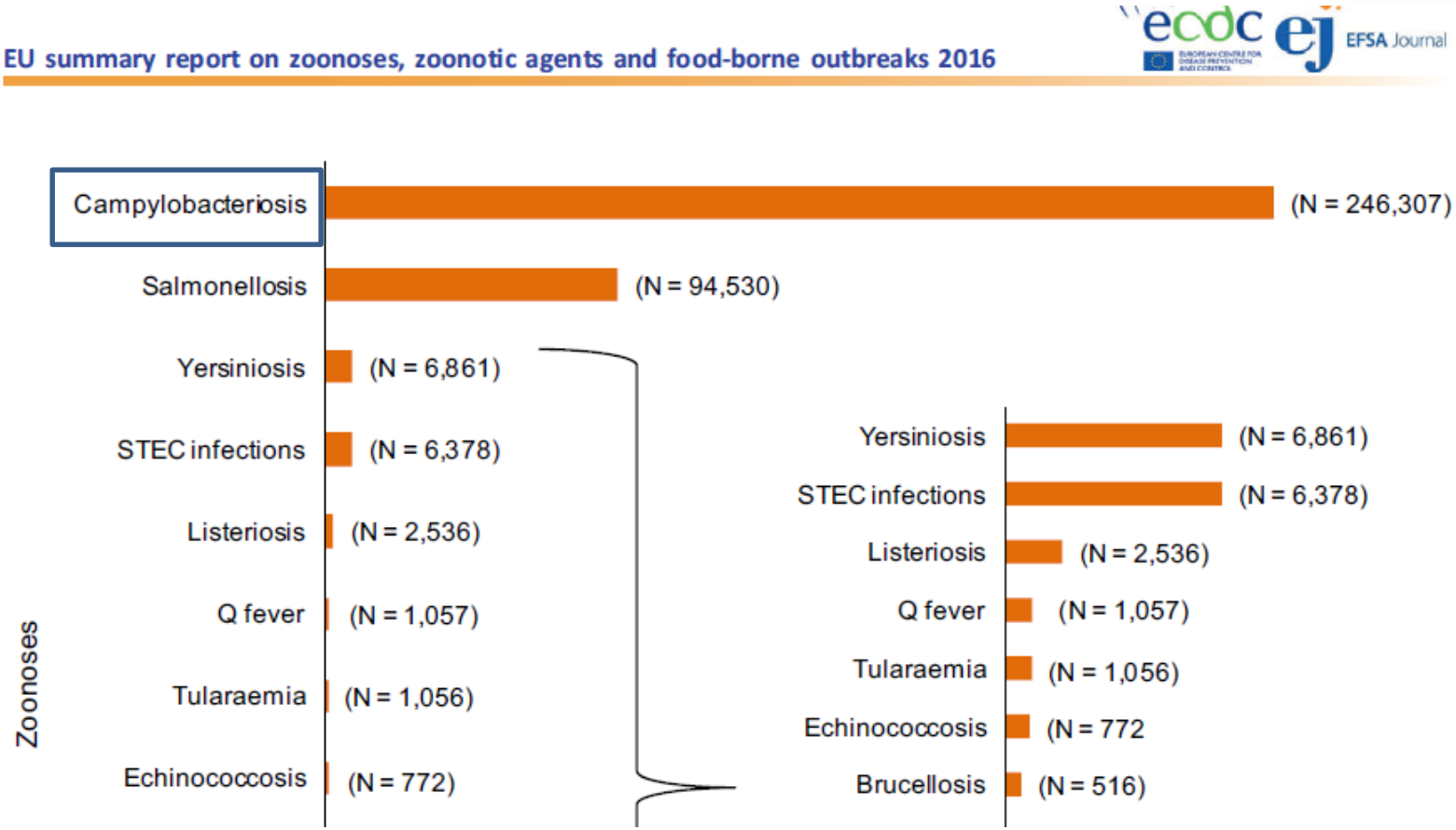
# ЗНАЧАЈ ИНФЕКЦИЈЕ

- У 2016 години, *Campylobacter* је bio најчешћи гастроинтестинални бактеријски патоген људи у Европској унији (ЕУ), што се дешава још од 2005.
- Број саопштених потврђених случајева хумане кампилобактериозе износио је 246307, са стопом инфекције од 66.3 на 100000 становника. Ово представља пораст од 6,1% у поређењу са 2015. годином.
- У периоду од 2008 до 2016 јавио се значајан тренд пораста, међутим у последњих пет година (2012-2016) у ЕУ нема статистички значајног пораста или пада.
- Половина чланова уније саопштила је трендове пораста и у периоду 2008-16 и у периоду 2012-2016.
- Док је број случајева хумане кампилобактериозе висок, њихова тежина у смислу саопштених фаталних случајева била је ниска (0,03%), мада је ово трећи најчешћи узрочник смртности међу патогеним микроорганизмима, узрочницима цревних инфекција.

# БРОЈ CAMPYLOBACTER-а



# БРОЈ КАМПИЛОБАКТЕРИОЗА



# *Campylobacter у Србији* 2009 -2017.

| ГОДИНА | БРОЈ СОЈЕВА *Campylobacter-a* |
|---|---|
| 2009 | 1110 |
| 2010 | 1387 |
| 2011 | 1102 |
| 2012 | 1416 |
| 2013 | 1311 |
| 2014 | 1707 |
| 2015 | 1668 |
| 2016 | 1595 |
| 2017 | 1711 |

# Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food: Second Report on *Campylobacter*

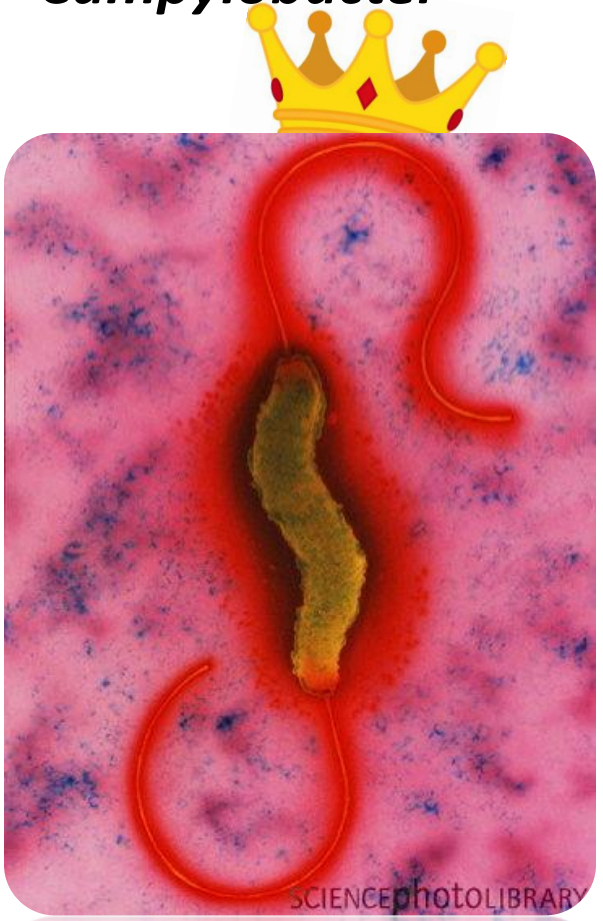
- Познато је да се не пријављују све интестиналне инфекције, тако да је прави број оболелих већи од оног који објављују националне службе.
- Однос инфекција *Campylobacter-om* spp. У заједници и оних који се пријављују државним националним службама износи приближно:
- 8 према 1.77.

# КАКО ЈЕ *CAMPYLOBACTER* ЗВАНИЧНО УШАО У ХУМАНУ МЕДИЦИНУ?

# „From obscurity to celebrity“

***Campylobacter***

***Campylobacter***



# Како је званично ушао у хуману медицину

- Познат у ветеринарској медицини, а непознат у хуманој, следећи осећај који је имала Elizabeth O. King, Butzler у својој докторској дисертацији открива  све важне ставке о кампилобактеру.
- J.-P. Butzler. ***Campylobacter*, from obscurity to celebrity.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 10, 868–876.
- Изолује *Campylobacter* методом филтрације, потврђује да се ради о узрочнику ентероколитиса.
- Истиче његову осетљивост на еритромицин....изолује га из живине
- Касније нам Skirrow и Butzler дају једноставније решење за изолацију *Campylobacter*-а, готову подлогу

# Испитивање осетљивости

- Критеријуми за испитивање осетљивости *Campylobactera* до 2005. били су различити. Коришћени су критеријуми за:
  - ✓Staphylococcus,
  - ✓Nefermentativne bakterije,
  - ✓*Enterobacterales* (*Enterobacteriaceae*),
  - ✓Неких фармацеутских кућа (Rosco)
  - ✓и на крају могли сте да прочитате у радовима: „према упутству произвођача“.

| | CLSI | | | | | | EUCAST | | | | Uputstvo e TEST | | EPI BP | ROSCO | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Antibiotik | Smm≥ | I mm | Rmm≤ | MIC ≤S | MICI≥ | MICR≥ | Smm≥ | Rmm≤ | MICS ≤ | MICR ≥ | MICS≤ | MICR≥ | MIC R> | Smm≥ | I mm | Rmm≤ | S≤ | R≥ |
| AMP | 17 | 14-16 | 13 | 8 | 16 | 32 | 14 | 14 | 8 | 8 | / | 8 | | 22 | 21-19 | 18 | 2 | 8 |
| AMX Rosco 25 | 17 | 14-16 | 13 | 8 | 16 | 32 | 14 | 14 | 8 | 8 | 0.5 | 2 | | 28 | 27-24 | 23 | 2 | 8 |
| AMOX/CLAV | 18 | 14-17 | 14 | 8/4 | 16/8 | 32/16 | 17 | 17 | 8 | 8 | / | 8 | | 23 | 20-22 | 19 | 2 | 8 |
| LG | 23 | 20-22 | 19 | 1 | 2 | 4 | 23 | 20 | 1 | 2 | 0.5 | 2 | | | | | | |
| CFIX | 19 | 16-18 | 15 | 1 | 2 | 4 | 17 | 17 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | | |
| ER JEJUNI | 23 | 14-22 | 13 6(9) | 8 | 16 | 32 | 20 | 20 | 4 | 4 | 1 | 2 | 4 | 16 r 6,7 | 15-13 | 12 | | |
| ER COLI | 23 | 14-22 | 13 6(9) | 8 | 16 | 32 | 24 | 24 | 8 | 8 | 1 | 2 | 16 | 23 r10 | | 23 | 1 | >1 |
| CLD | 21 | 15-20 | 14 | 0.5 | 1-2 | 4 | 22 | 19 | o.25 | 0.5 | 0.25 | 0.5 | | | | | | |
| CLR | 18 | 14-17 | 13 | 2 | 4 | 8 | / | / | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | | | |
| G JEJUNI | 15 | 13-14 | 12 | 4 | 8 | 16 | 17 | 14 | 2 | 4 | 2 | 4 | 1 | 16 | 15 | 14 | 4 | 16 |
| G COLI | 15 | 13-14 | 12 | 4 | 8 | 16 | 17 | 14 | 2 | 4 | 1 | 2 | 2 | 16 | 15 | 14 | 4 | 16 |
| T | 15 | 12-14 | 11 | 2 | 4 | 8 | 30 | 30 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 25 | 24-21 | 2 | 4 | 16 |
| CC | 21 | 16-20 | 15 6(9) | 1 | 2 | 4 | 26 | 26 | o.5 | 0.5 | 0.5 | 1 | 1 | 18 | 14-17 | 13 | 2 | 4 |
| OF | 16 | 13-15 | 12 | 2 | 2 | 8 | 22 | 19 | 0.5 | 1 | 0.5 | 1 | | | | | | |
| LEV | 17 | 14-16 | 13 | 2 | 4 | 8 | 22 | 19 | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | | | |
| NK JEJUNI | 19 | 14-18 | 13 | 16 | | 32 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 16 | | | | | ID128 |
| NK COLI | 19 | 14-18 | 13 | 16 | | 32 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 32 | | | | | scr≥32 |
| CEP | | | | | | | | | | | | | | | | 14 ID | | >32 |
| CHL | 18 | 13-17 | 12 | 8 | 16 | 32 | 17 | 17 | 8 | 8 | 8 | 8 | | 24 | 23-21 | 20 | 4 | 16 |
| IMI | 16 | 14-15 | 13 | 4 | 8 | 16 | 22 | 16 | 2 | 8 | 2 | 8 | | 26 | 25-23 | 22 | 1 | 2 |
| MER | 23 | 20-22 | 19 | 1 | 2 | 4 | 22 | 16 | 2 | 8 | 2 | 8 | | 26 | 25-23 | 22 | 1 | 2 |
| FEP | 18 | 15-17 | 14 | 8 | 16 | 32 | 24 | 21 | 1 | 4 | 1 | 8 | | | | | | |
| CAZ | 21 | 18-20 | 17 | 4 | 8 | 16 | 22 | 19 | 1 | 4 | 1 | 8 | | | | | | |
| CT | 26 | 23-25 | 22 | 1 | 2 | 4 | 20 | 17 | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | | | |

Eritro CLSI DD Staph Campy R + MIC
Eritro Rosco nije za C jejuni I C. coli nego su vrednosti date prema 2 reference
CC CLSI DD Entero Campy R + MIC
Tetra Eucast Staphylococcus
Tetra CLSI DD Entero MIC Campy

# Како су добијени CLSI критеријуми (2006)

- Luber P, Wagner J, Hahn H, Bartelt E. **Antimicrobial resistance in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli strains isolated in 1991 and 2001-2002 from poultry and humans in Berlin, Germany.** Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(12):3825-30.

- P.F. McDermott S.M. Bodeis F.M. Aarestrup S. Brown M. Traczewski P. Fedorka-Cray M. Wallace I.A. Critchley C. Thornsberry S. Graff R. Flamm J. Beyer D. Shortridge L.J. Piddock V. Ricci M.M. Johnson R.N. Jones B. Reller S. Mirrett J. Aldrobi R. Rennie C. Brosnikoff L. Turnbull G. Stein S. Schooley R.A. Hanson R.D. **Development of a Standardized Susceptibility Test for Campylobacter with Quality-Control Ranges for Ciprofloxacin, Doxycycline, Erythromycin, Gentamicin, and Meropenem.** *Microbial Drug Resistance Vol. 10, No. 2 Epidemiology.*

# Критеријуми EUCAST-а

his document is protected by copyright.
ublished On 5/2/2006

oduct Name: eCLIPSE Ultimate Access
sued to: Canadian Science Center for Human and Animal Health



## *Campylobacter jejuni* and *coli*

**EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 8.1, valid from 2018-05-15**

**MIC determination (broth microdilution according to ISO standard 20776-1)**
**Medium:** Mueller-Hinton broth + 5% lysed horse blood and 20 mg/L β-NAD (MH-F broth)
**Inoculum:** $5x10^5$ CFU/mL
**Incubation:** Microaerobic environment, 41±1ºC, 24h. Isolates with insufficient growth after 24h incubation are reincubated immediately and MICs read after a total of 40-48h incubation.
**Reading:** Unless otherwise stated, read MICs at the lowest concentration of the agent that completely inhibits visible growth.
**Quality control:** *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (standard conditions for staphylococci)

**Disk diffusion (EUCAST standardised disk diffusion method)**
**Medium:** Mueller-Hinton agar + 5% defibrinated horse blood and 20 mg/L β-NAD (MH-F). The MH-F plates should be dried prior to inoculation to reduce swarming (at 20-25°C overnight or at 35°C, with the lid removed, for 15 min).
**Inoculum:** McFarland 0.5
**Incubation:** Microaerobic environment, 41±1ºC, 24h. Isolates with insufficient growth after 24h incubation are reincubated immediately and inhibition zones read after a total of 40-48h incubation.
**Reading:** Unless otherwise stated, read zone edges as the point showing no growth viewed from the front of the plate with the lid removed and with reflected light.
**Quality control:** *Campylobacter jejuni* ATCC 33560

| Fluoroquinolones | MIC breakpoint (mg/L) | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) | | Notes |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < | Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method. |
| Ciprofloxacin | 0.5 | 0.5 | 5 | 26 | 26 | |

| Macrolides | MIC breakpoint (mg/L) | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) | | Notes |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < | Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method. |
| Azithromycin | Note[1] | Note[1] | | Note[A] | Note[A] | 1/A. Erythromycin can be used to determine susceptibility to azithromycin and clarithromycin. |
| Clarithromycin | Note[1] | Note[1] | | Note[A] | Note[A] | |
| Erythromycin, *C. jejuni* | 4[1] | 4[1] | 15 | 20[A] | 20[A] | |
| Erythromycin, *C. coli* | 8[1] | 8[1] | 15 | 24[A] | 24[A] | |

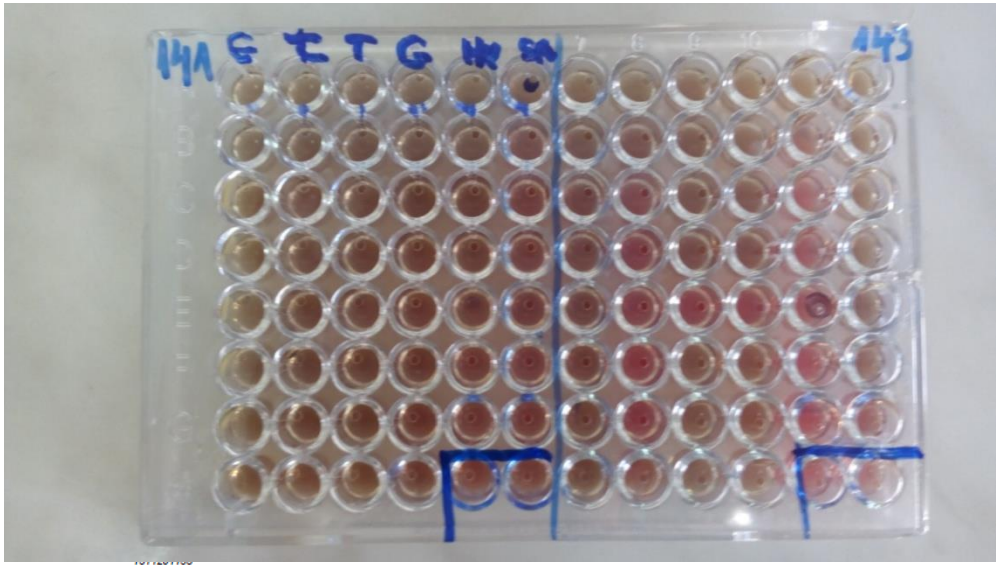
| Tetracyclines | MIC breakpoint (mg/L) | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) | | Notes |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < | Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method. |
| Doxycycline | Note[1] | Note[1] | | Note[A] | Note[A] | 1/A. Tetracycline can be used to determine susceptibility to doxycycline. |
| Tetracycline | 2[1] | 2[1] | 30 | 30[A] | 30[A] | |

®Clinical and Laboratory Standards Institute. All rights reserved.

# Методе

- Осетљив у физиолошком раствору: угине за 10 минута
- Методе за испитивање осетљивости
  - ✓ Агар дилуција
  - ✓ Микробујон дилуција
  - ✓ Е - тест
  - ✓ Диск дифузија
  - ✓ Контролни сој: АТСС 33560
  - ✓ Једном недељно до једном месечно
  - ✓ Лако угине, потребно је стално освежавање

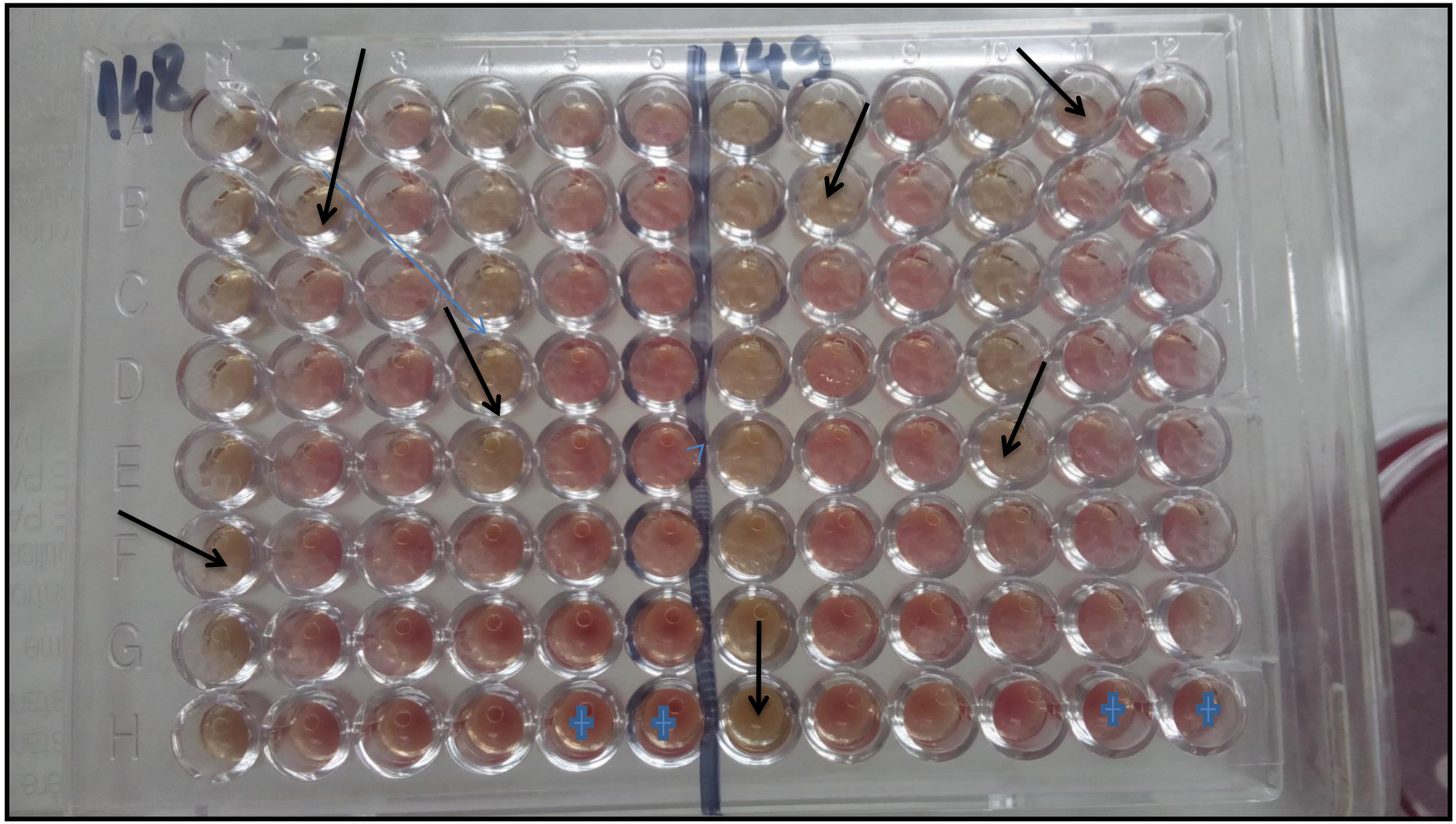
# МИКРОБУЈОН ДИЛУЦИОНА МЕТОДА



SENSITITRE
**EUCAMP2**
Campylobacter Reference Card

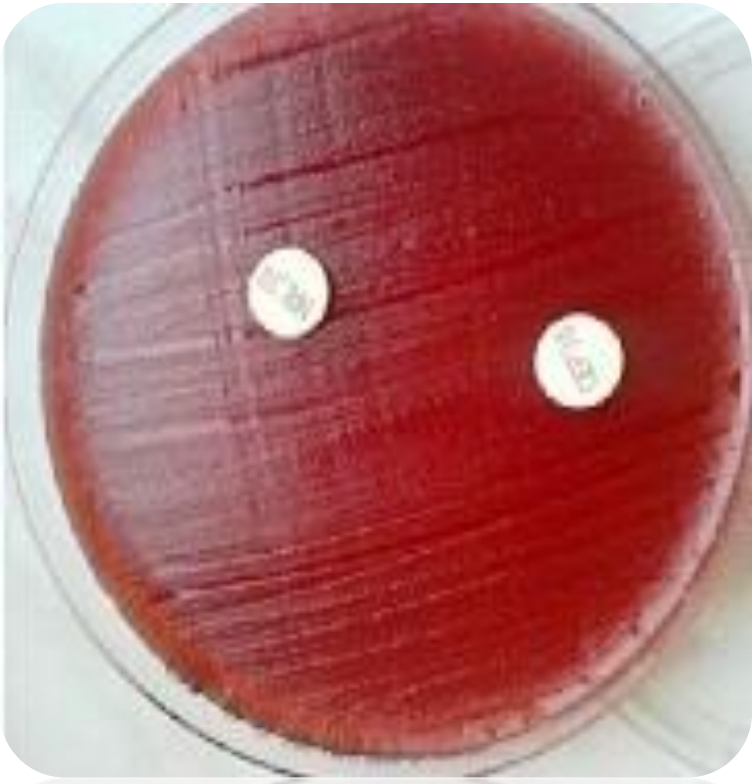
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | ERY 128 | CIP 16 | TET 64 | GEN 16 | NAL 64 | STR 16 | ERY 128 | CIP 16 | TET 64 | GEN 16 | NAL 64 | STR 16 |
| B | ERY 64 | CIP 8 | TET 32 | GEN 8 | NAL 32 | STR 8 | ERY 64 | CIP 8 | TET 32 | GEN 8 | NAL 32 | STR 8 |
| C | ERY 32 | CIP 4 | TET 16 | GEN 4 | NAL 16 | STR 4 | ERY 32 | CIP 4 | TET 16 | GEN 4 | NAL 16 | STR 4 |
| D | ERY 16 | CIP 2 | TET 8 | GEN 2 | NAL 8 | STR 2 | ERY 16 | CIP 2 | TET 8 | GEN 2 | NAL 8 | STR 2 |
| E | ERY 8 | CIP 1 | TET 4 | GEN 1 | NAL 4 | STR 1 | ERY 8 | CIP 1 | TET 4 | GEN 1 | NAL 4 | STR 1 |
| F | ERY 4 | CIP 0.5 | TET 2 | GEN 0.5 | NAL 2 | STR 0.5 | ERY 4 | CIP 0.5 | TET 2 | GEN 0.5 | NAL 2 | STR 0.5 |
| G | ERY 2 | CIP 0.25 | TET 1 | GEN 0.25 | NAL 1 | STR 0.25 | ERY 2 | CIP 0.25 | TET 1 | GEN 0.25 | NAL 1 | STR 0.25 |
| H | ERY 1 | CIP 0.12 | TET 0.5 | GEN 0.12 | POS CON | POS CON | ERY 1 | CIP 0.12 | TET 0.5 | GEN 0.12 | POS CON | POS CON |

# МИКРОБУЈОН ДИЛУЦИОНА МЕТОДА

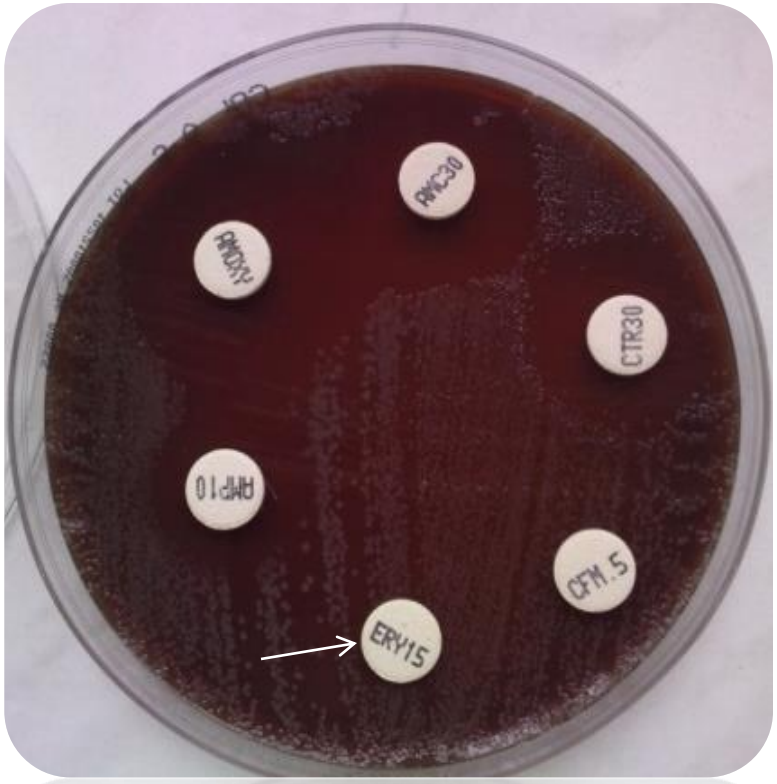


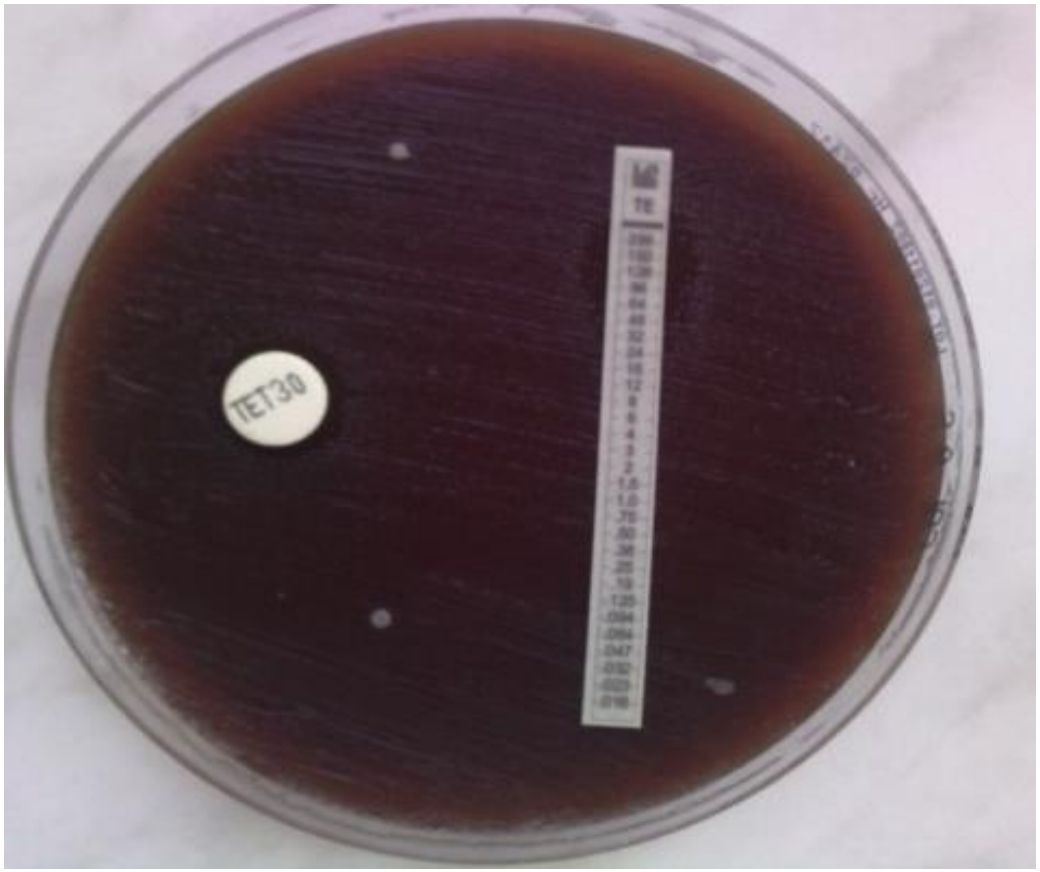
# ДИСК - ДИФУЗИЈА

**Резистенција на цефалотин и налидиксинску киселину**



**Резистенција на еритромицин**





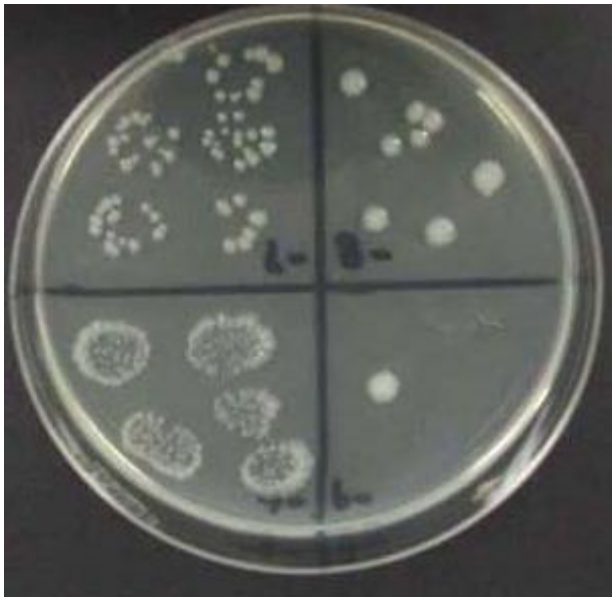

# ЕПСИЛОН - ТЕСТ

Резистенција на тетрациклин

# АГАР ДИЛУЦИОНА МЕТОДА

- Радили смо али нисмо сликали

https://www.google.com/search?biw=980&bih=501&tbm=isch&sa=1&ei=rUyaXMnUOavnsAe-ybVY&q=campylobacter+agar+dilutiom+method&oq=campylobacter+agar+dilutiom+method&gs_l=img.3...288131.308700..309387...1.0..0.211.3641.23j11j1....2..1....1..gws-wiz-img.....35i39j0i67j0j0i30j0i19j0i8i30i19j0i30i19.Ze7PlF1TZ8c#imgdii=dr316VHdA6TQLM:&imgrc=TTjMTPbYtpfAOM:



# Шта још унесемо у наш организам заједно са храном и кампилобактером?

- Детерминанте резистенције према антибиотицима

# Детерминанте отпорности

- **Отпорност *Campylobacter-a***
  - ✓Aarestrup FM, Enberg J. **Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter*.** Vet Res 2001; 32:311–21.
  - ✓Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue CM, Zhang Q. **Antibiotic resistance in *Campylobacte*r: emergence, transmission and persistence.** Future Microbiol. 2009;4(2):189-200. doi: 10.2217/17460913.4.2.189

# МЕХАНИЗМИ ОТПОРНОСТИ

# Механизми резистенције *Campylobacter*-а

**Prema Aerestrup-u Engberg-u, 2001**

**Tabela I.** Mehanizmi antimikrobne rezistencije Campylobacter-a

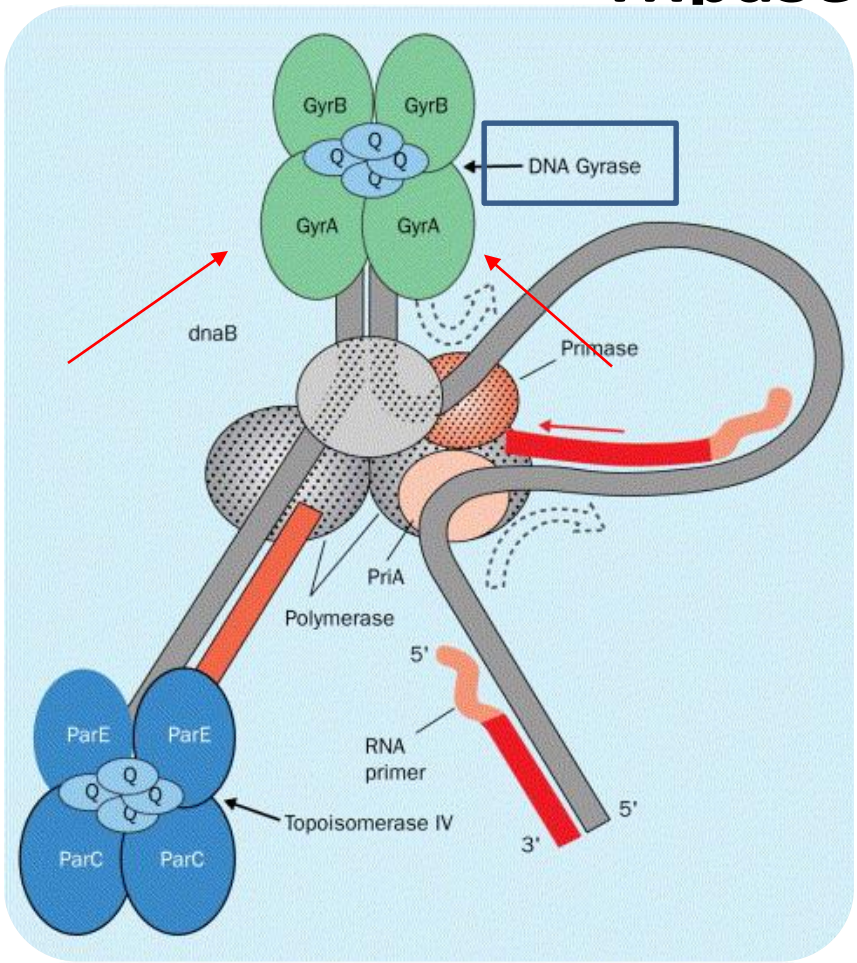
| Antibiotik | Mehanizmi rezistencije | Geni rezistencije ili mutacije | Prenosiv | Domaćin |
|---|---|---|---|---|
| Aminoglikozidi* | | | | |
| Kanamicin, neomicin, gentamicin B | Inaktivacija leka hemijskom modifikacijom | *aph(3')-Ia* | + | *Enterobacteriaceae* Gram pozitivne koke |
| Kanamicin, neomicin, gentamicin B | | *aph(3')-III* | + | Gram pozitivne koke |
| Kanamicin, neomicin | | *aph(3')-IV* | + | Gram pozitivne koke |
| Streptomicin | | *ant(6)-Ia* | + | Gram pozitivne koke |
| Streptomicin, spektinomicin | | *ant(3")-Ia* | + | Gram negativne bakterije |
| Streptotricini | | *sat4* | + | Gram pozitivne koke |
| Beta-laktam | Proizvodnja beta laktamaza ili smanjena permeabilnost | ND | ND | ND |
| Hloramfenikol | Inaktivacija leka hemijskom modifikacijom | *cat* | ND | ND |
| Fluorokvinoloni | Mutacije targeta osetljivih na lekove | Ala-70 do Thr u *gyrA*<br>Thr-86 do Ile u *gyrA*<br>Asp-90 do Ala u *gyrA*<br>Arg-139 do Gln u *parC* | - | - |
| Makrolidi | Mutacije targeta osetljivih na lekove | A do G na poziciji 2230 u 23S rDNK genu | - | - |
| Sulfonamidi | Mutacije targeta osetljivih na lekove | Mutacije u *folP* genu | - | - |
| Tetraciklini | Zaštita targeta | *tet(O)* | + | Gram pozitivne koke |
| Trimetoprim | Zamena senzitivnog targeta novim enzimom | *dfr1* | ND | *Enterobacteriaceae* |
| | | *dfr9* | ND | |

* Važi samo za najupotrebljavanije u terapiji

Ипак су најважније три групе антибиотика и наравно отпорност на њих:

# ОТПОРНОСТ НА МАКРОЛИДЕ, ФЛУОРОКИНОЛОНЕ И ТЕТРАЦИКЛИНЕ

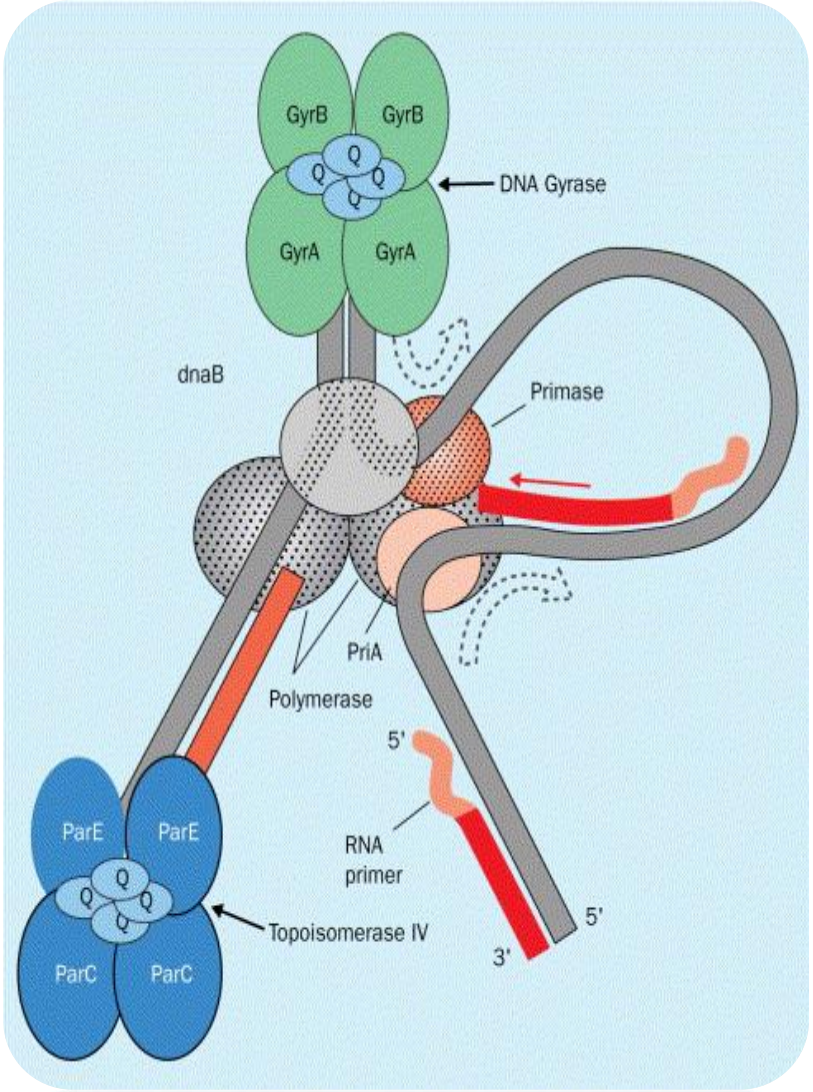
# Механизам осетљивости на флуорокинолоне - инхибиција ДНК гиразе




## Механизми резистенције према флуорокинолонима

- Последица су мутације у *gyrA* гену који кодира подјединицу GyrA ДНК гиразе (Aarestrup et Engberg, 2001).
- ДНК гираза и топоизомераза IV

# Механизам осетљивости на флуорокинолоне - инхибиција ДНК гиразе




- Врсте мутација
- Thr-86-Ile – висок ниво резистенције
- Thr-86-Ala (висок ниво према налидиксинској киселини и низак према ципрофлоксацину)
- Забележене су и друге мутације:
  - Ala-70-Thr, Thr-86-Lys, Asp-90-Asn и Pro-104-Ser
  - Двоструке мутације:

    Thr-86-Ile са Asp-85-Tyr,

    или са Asp-90-Asn

    или са Pro-104-Ser

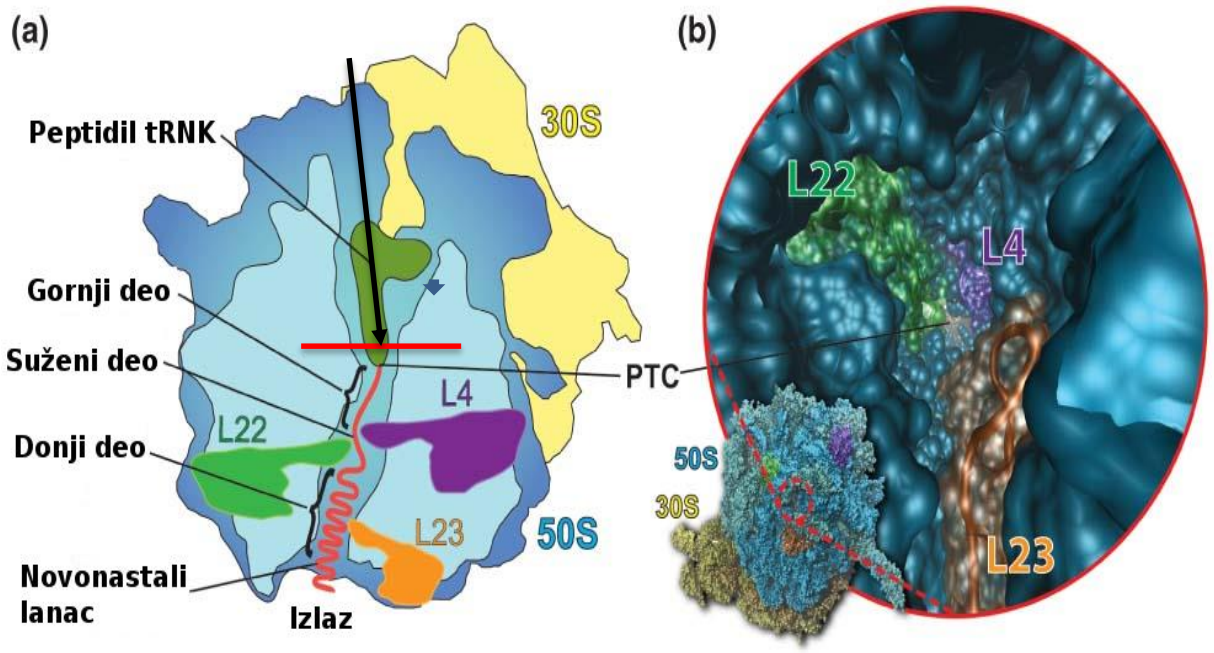
# Механизам деловања макролида

Везују се за 50S подјединицу бактеријског рибозома

Онемогућавају издуживање полипептидног ланца

Доводе до раног отпуштања пептидил-tRNK физиолошким

блокирањем у улаз рибозома



# Резистенција према макролидима код *Campylobacter* spp.

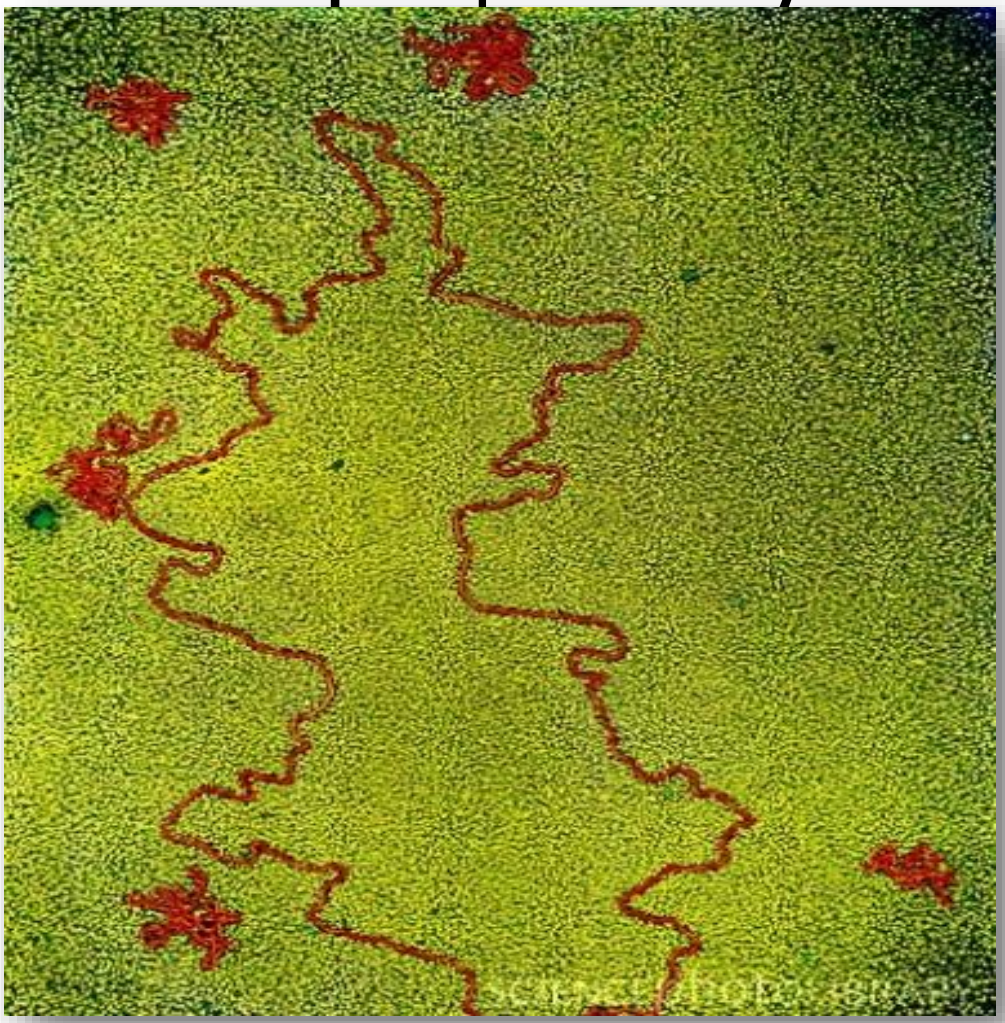
1. Циљна, тачкаста, модификација на рибозому:
   - ✓ Мутација у V домену 23S rRNK, *C. jejuni* и *C. coli* на позицијама 2074 и 2075 у 23S rRNK.
   - ✓ Мутације A2074C, A2074G и A2075G доводе до високог нивоа резистенције према макролидима (MIC еритромицина >128 μg/ml) код *C. jejuni* и *C. coli* (Gibreel et al., 2005).
   - ✓ Мутација A2074T доводи до ниског нивоа резистенције према еритромицину (Vacher et al., 2005).
2. Мутације на рибозомалним протеинима, L4 (G74D) i L22 (инсерција на позицијама 86 или 98) који формирају делове излазног тунела за полипептиде
3. Активни ефлукс доприноси резистенцији на макролиде: CmeABC и друге ефлуксне пумпе

# Тетрациклини

## Механизам деловања и механизам резистенције

- ✓ Тетрациклини се везују за рибозоме на врху места A, које са своје стране стерично блокира везујуће место aa-tRNK и инхибира синтезу протеина
- ✓ Гени за резистенцију према тетрациклину *tet*(O) смештени су на самопреносивим плазмидима и хромозому кампилобактера
- ✓ Омогућавају заштиту рибозома – кодирају заштитне протеине рибозома (ribosomal protection proteins, RPPs).
- ✓ Кда се веже за тетрациклин, RPPs, са везаним GTP-ом удружиће се са рибозомом, што доводи до отпуштања терациклина са места A.

# Плазмид који носи *tet(O)* ген резистенције према тетрациклину



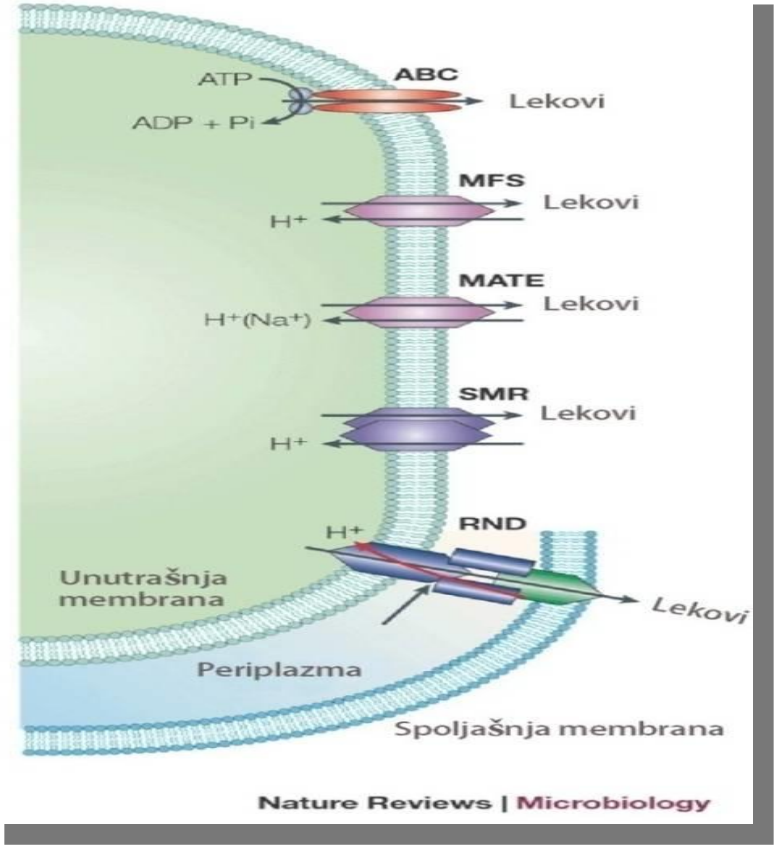
# Вишеструка резистенција

- Резистенција према више група антибиотика код *C. jejuni* може бити резултат присуства самопреносивих плазмида или деловања ефлуксног механизма (Padungton et Kaneene, 2003).
- Сматра се да је ефлуксни систем који зависи од енергије и има широку специфичност, одговаоран за појаву вишеструке резистенције према: β-лактамима, еритромицину, тетрациклину, хлорамфениколу и кинолонима код лабораторијских мутаната *C. jejuni* (Charvalos et al., 1995).

✓ CmeABC (Lin et al., 2002; Pumbwe et al., 2002)

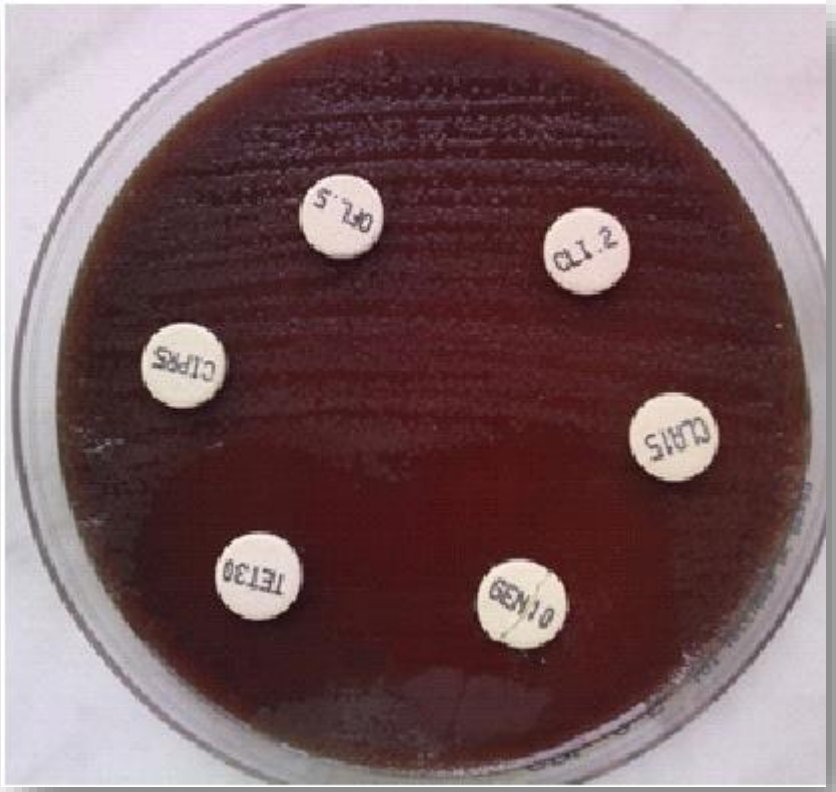
✓ CmeDEF (Lin et al., 2005)

**Врсте ефлуксних транспортера одговорних за вишеструку резистенцију**

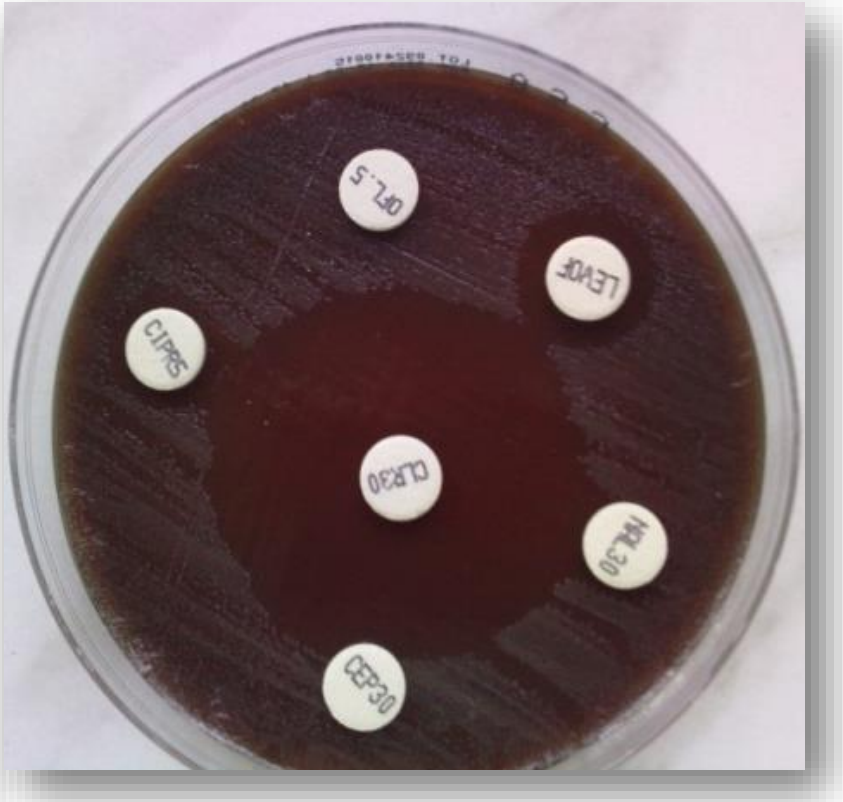


# Вишеструка резистенција

**Резистенција према кларитромицину, клиндамицину и флуорокинолонима**




**Резистенција према цефалотину, НАЛ и флуорокинолонима**



# Урођена резистенција

- *Campylobacter* показује урођену резистенцију према:
  - ✓ неким цефалоспоринима (Tajada et al., 1996)
  - ✓ бацитрацину
  - ✓ новобиоцину
  - ✓ рифампину
  - ✓ стрептограмину Б
  - ✓ триметоприму
  - ✓ ванкомицину (Taylor et Courvalin, 1988; Corry et al., 1995)
- Последица је слабе пропустљивости овојница *Campylobacter*-а и активног ефлукса за већи број лекова (Zhang et al., 2008)
- У Србији, забележена је према пеницилинима, макролидима, тетрациклинима, кинолонима и флуорокинолонима

# КАКО ДЕТЕКЦИЈА РЕЗИСТЕНЦИЈЕ ИЗГЛЕДА У НАШИМ ИСПИТИВАЊИМА

# Резистенција *Campylobacter* spp. (агар дилуциона метода)

Table 1

**Susceptibility of thermophilic *Campylobacter spp.* strains to selected antibiotics**

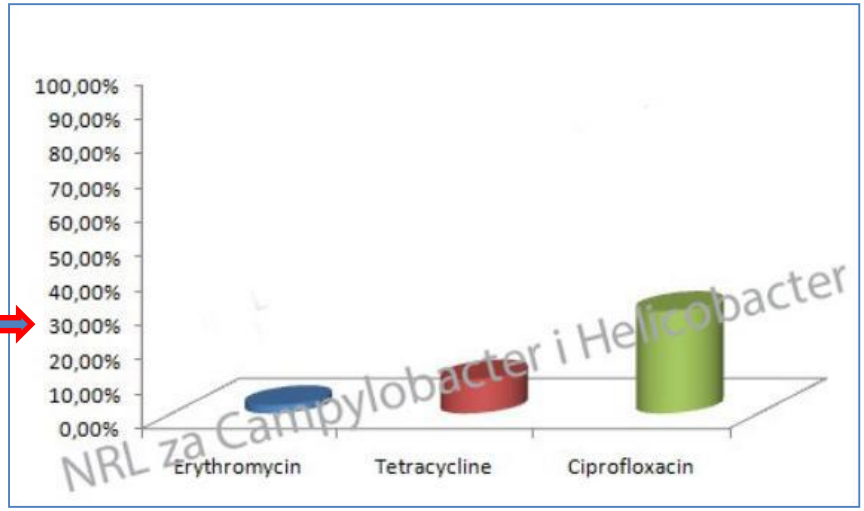
| Antibiotics | No of investigated strains | MIC* range (mg/L) | $MIC_{50}$ (mg/L) | $MIC_{90}$ (mg/L) | Resistance (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Erythromycin | 123 | ≤0.12–2.0 | 0.5 | 1.0 | 2.4 |
| Gentamicin | 126 | ≤ 0.25–4.0 | 0.5 | 1.0 | 0 |
| Tetracycline | 131 | ≤ 0.25–≥ 16 | ≤ 0.5 | 8.0 | 9.9 |
| Ciprofloxacin | 131 | ≤ 0.25–16 | ≤ 0.25 | 8.0 | 29.8 |
| Nalidixic acid | 36 | ≤ 4.0–≥ 64 | 8.0 | ≥ 64 | 33.3 |
| Chloramphenicol | 130 | ≤ 2–16 | ≤ 4.0 | 8.0 | 0 |

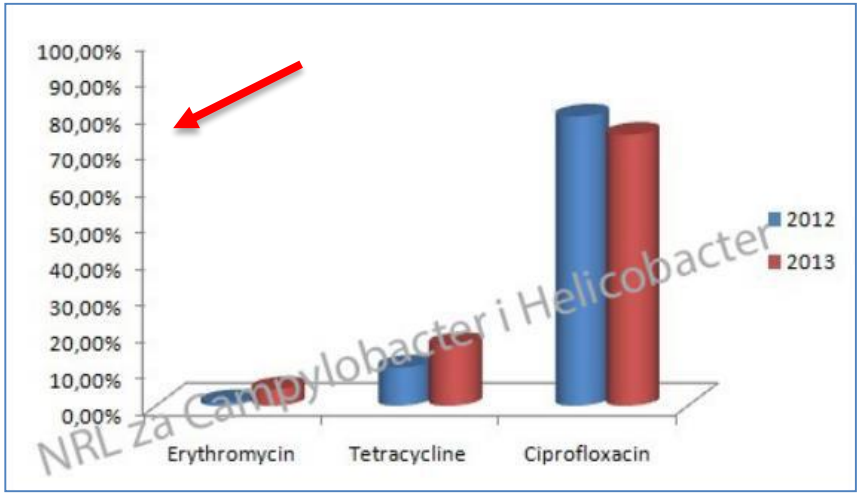
*minimal inhibitory concentration

Miljković-Selimović B, et al. Vojnosanit Pregl 2009; 66(7): 522–526.

# *Campylobacter* spp.- resistance CLSI

**2002-3.** **versus** **2012 -13.**

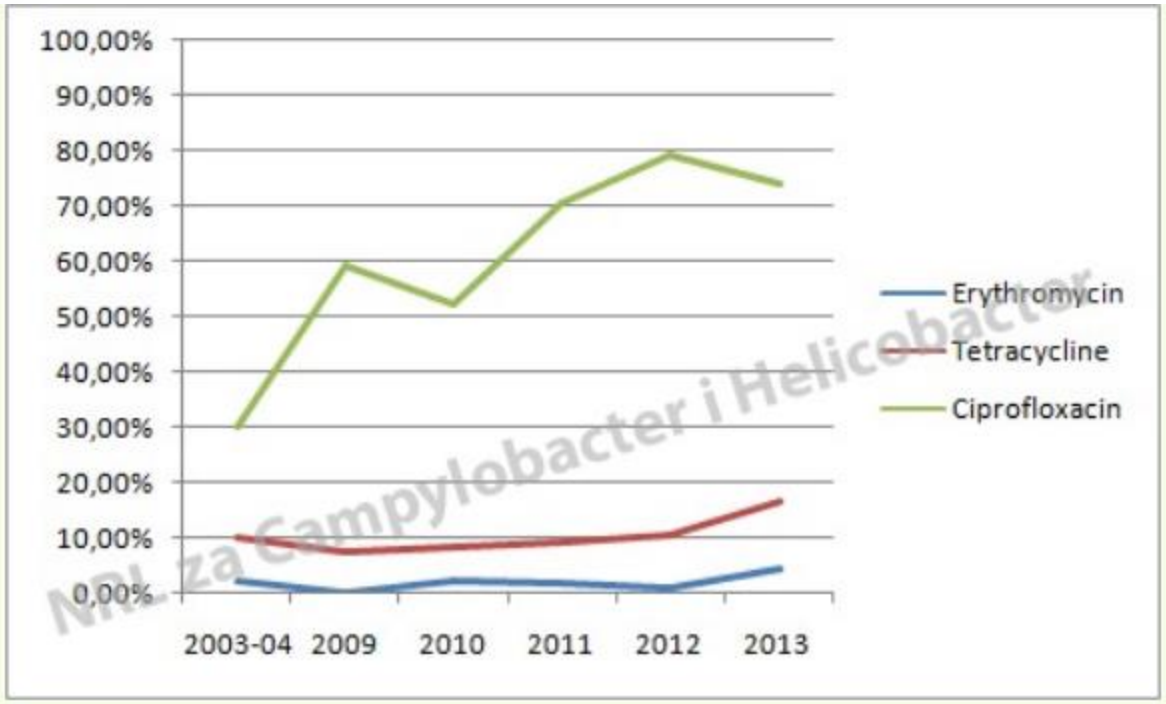


# Број испитаних сојева

| ГОДИНА | *Campylobacter* spp. |
|---|---|
| 2009 | 27 |
| 2010 | 83 |
| 2011 | 160 |
| 2012 | 110 |
| 2013 | 70 |
| 2014 | 190 |
| **УКУПНО** | 640 |

# *Campylobacter* spp. (640 сојева)- резистенција према CLSI




**Резистенција *Campylobacter* spp. према ерутромицину, тетрациклину и ципрофлоксацину у периоду од 2003 до 2013 године (Приредиле: мр сц мед. Љиљана Ристић и Ана Милојковић)**

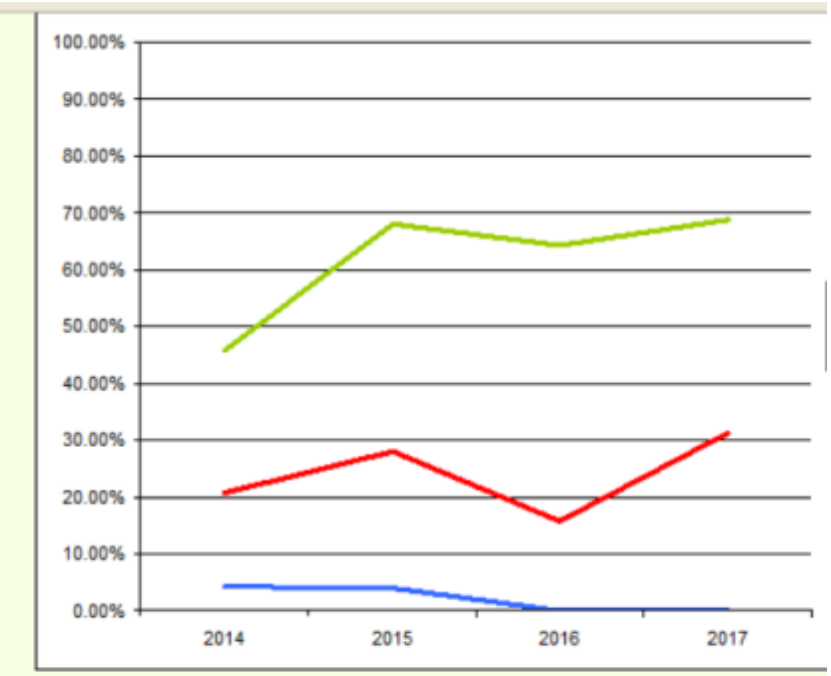
# *C. jejuni* - испитивање резистенције према EUCAST-у

| | Ciprofloxacin | | | | Erythromycin | | | | Gentamicin | | | | Imipenem | | | | Tetracycline | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Година | R | I | S | Укупно | R | I | S | Укупно | R | I | S | Укупно | R | I | S | Укупно | R | I | S | Укупно |
| 2014 | 88 | 3 | 26 | 117 | | 8 | 108 | 116 | 1 | 1 | 111 | 117 | 1 | | 110 | 111 | 23 | 1 | 93 | 117 |
| 2015 | 132 | 2 | 28 | 162 | 8 | | 155 | 163 | 5 | 4 | 150 | 159 | | | 158 | 159 | 82 | | 81 | 163 |
| 2016 | 39 | | 18 | 57 | 4 | | 69 | 73 | 2 | | 68 | 70 | 2 | 2 | 71 | 73 | 14 | | 57 | 71 |
| 2017 | 68 | | 20 | 88 | 4 | | 83 | 87 | 1 | | 84 | 85 | | | 88 | 88 | 24 | | 64 | 88 |
| 2018 | 110 | | 16 | 126 | | | 126 | 126 | 5 | | 118 | 123 | | | 125 | 126 | 29 | 1 | 96 | 126 |
| Укупно | 437 | 5 | 108 | 550 | 16 | 8 | 541 | 565 | 18 | 5 | 531 | 554 | 3 | 3 | 552 | 557 | 172 | 2 | 391 | 565 |

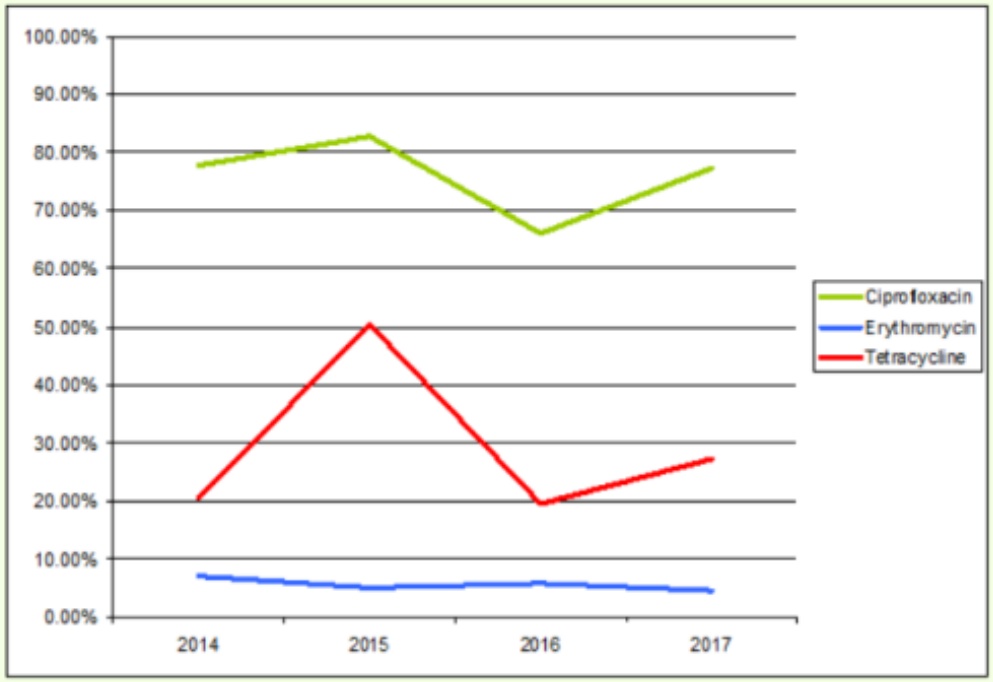
# *C. coli* - испитивање резистенције према EUCAST-у

| | Ciprofloxacin | | | Erythromycin | | | | Gentamicin | | | Imipenem | | | Tetracycline | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Година | R | S | Укупно | R | I | S | Укупно | R | S | Укупно | I | S | Укупно | R | S | Укупно |
| 2014 | 11 | 13 | 24 | | 1 | 23 | 24 | 2 | 22 | 24 | 1 | 22 | 23 | 5 | 19 | 24 |
| 2015 | 17 | 8 | 25 | 1 | | 24 | 25 | | 22 | 22 | | 25 | 25 | 7 | 18 | 25 |
| 2016 | 10 | 5 | 15 | | | 19 | 19 | 1 | 18 | 19 | | 23 | 23 | 3 | 17 | 20 |
| 2017 | 22 | 10 | 32 | | | 32 | 32 | 2 | 30 | 32 | | 32 | 32 | 10 | 22 | 32 |
| 2018 | 38 | 5 | 43 | | | 43 | 43 | | 38 | 38 | | 43 | 43 | 10 | 33 | 43 |
| Укупно | 98 | 41 | 139 | 1 | 1 | 141 | 143 | 5 | 130 | 135 | 1 | 145 | 146 | 35 | 109 | 144 |

# *C. jejuni* и *C. coli* 2014-2017 резистенција према EUCAST-у

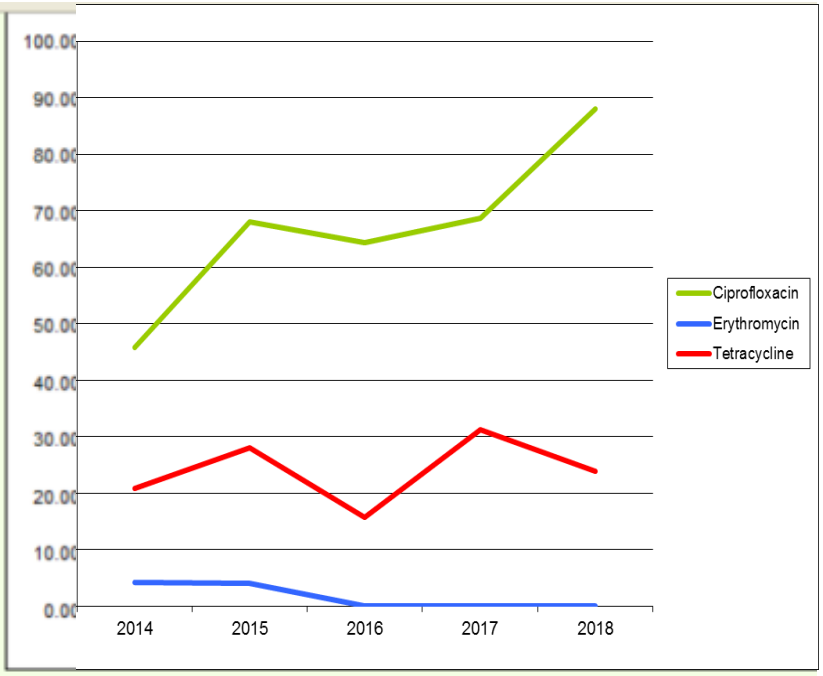



*Campylobacter coli*
Испитивање је вршено према EUCAST-у. Сви интермедијарни резултати су сматрани резисте

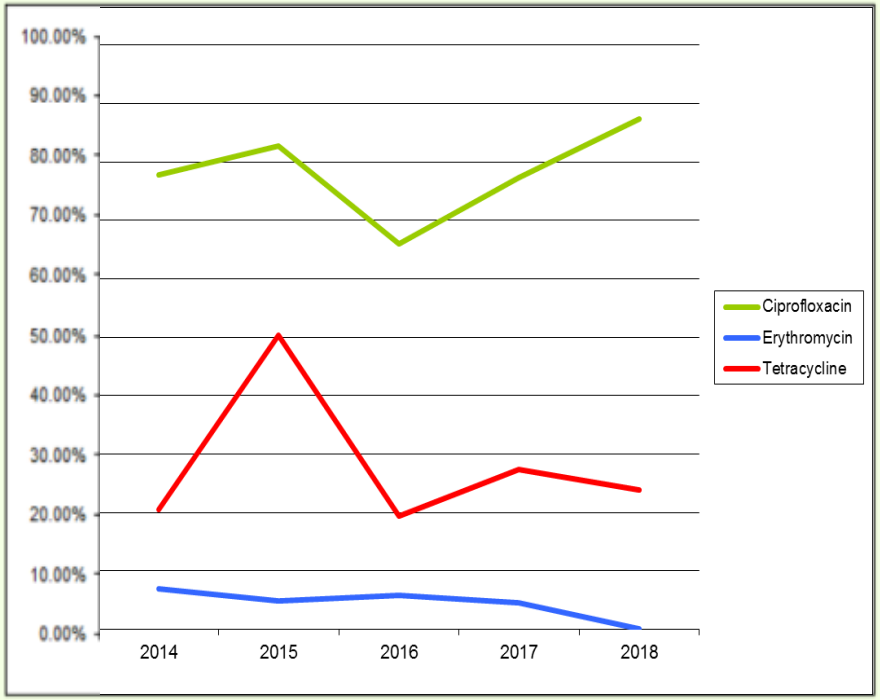



*Campylobacter jejuni*
Испитивање је вршено према EUCAST-у. Сви интермедијарни резултати су сматрани резистентним.

# *ni* и *C. coli* 2014-2018. резистенција према EUCAST-у



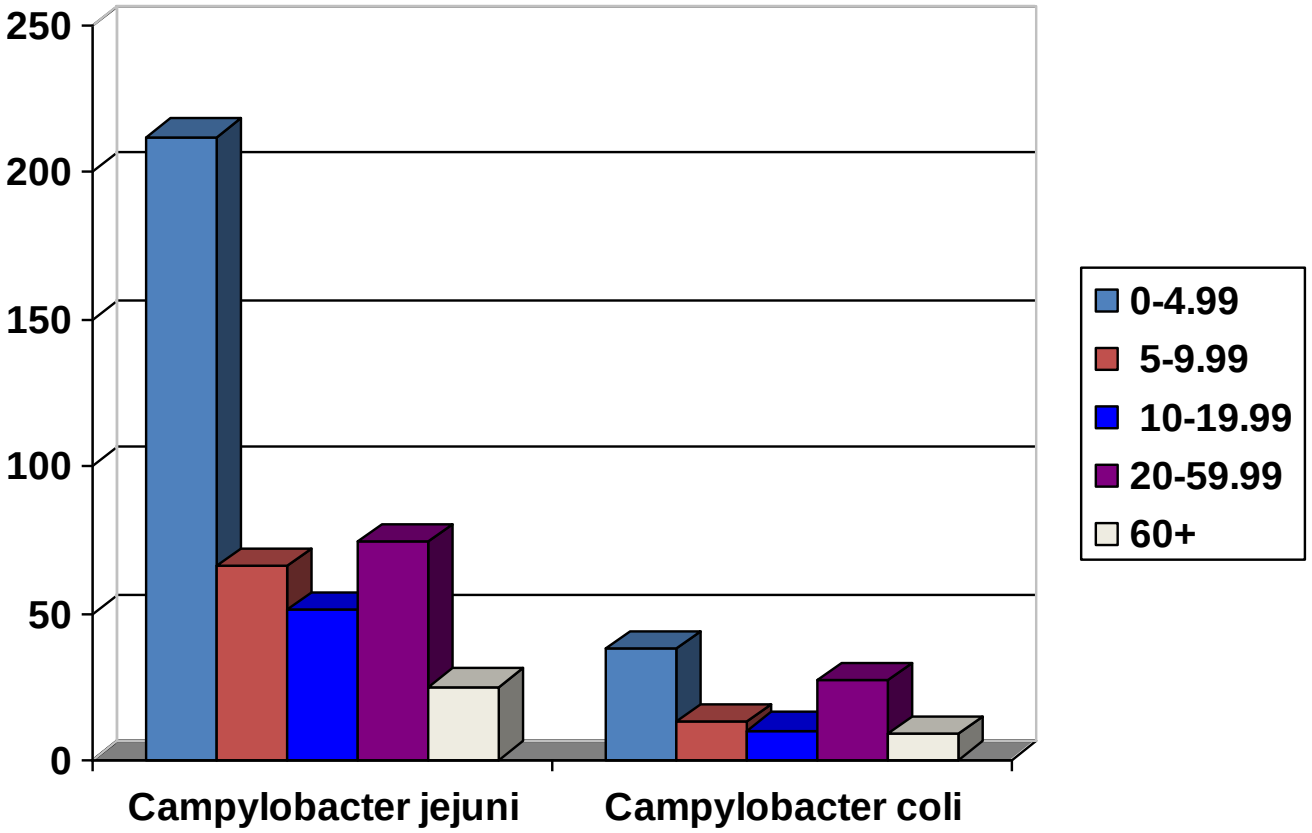

*Campylobacter coli*
Испитивање је вршено према EUCAST-у. Сви интермедијарни резултати су сматрани резисте



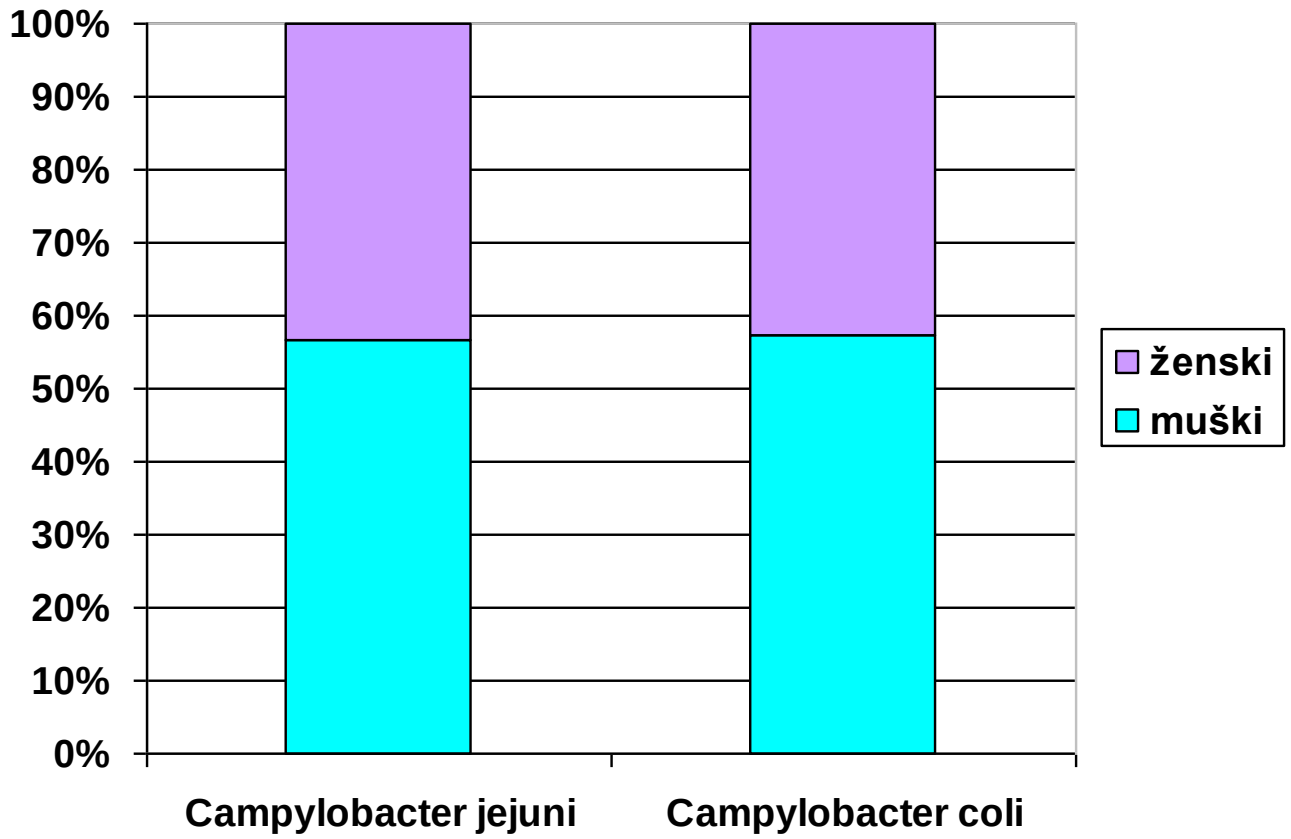

*Campylobacter jejuni*
Испитивање је вршено према EUCAST-у. Сви интермедијарни резултати су сматрани резистентним.

# ЛАБОРАТОРИЈЕ КОЈЕ СУ СЛАЛЕ СОЈЕВЕ И ИЗВЕШТАЈЕ ОД 2014-2018. ГОДИНЕ

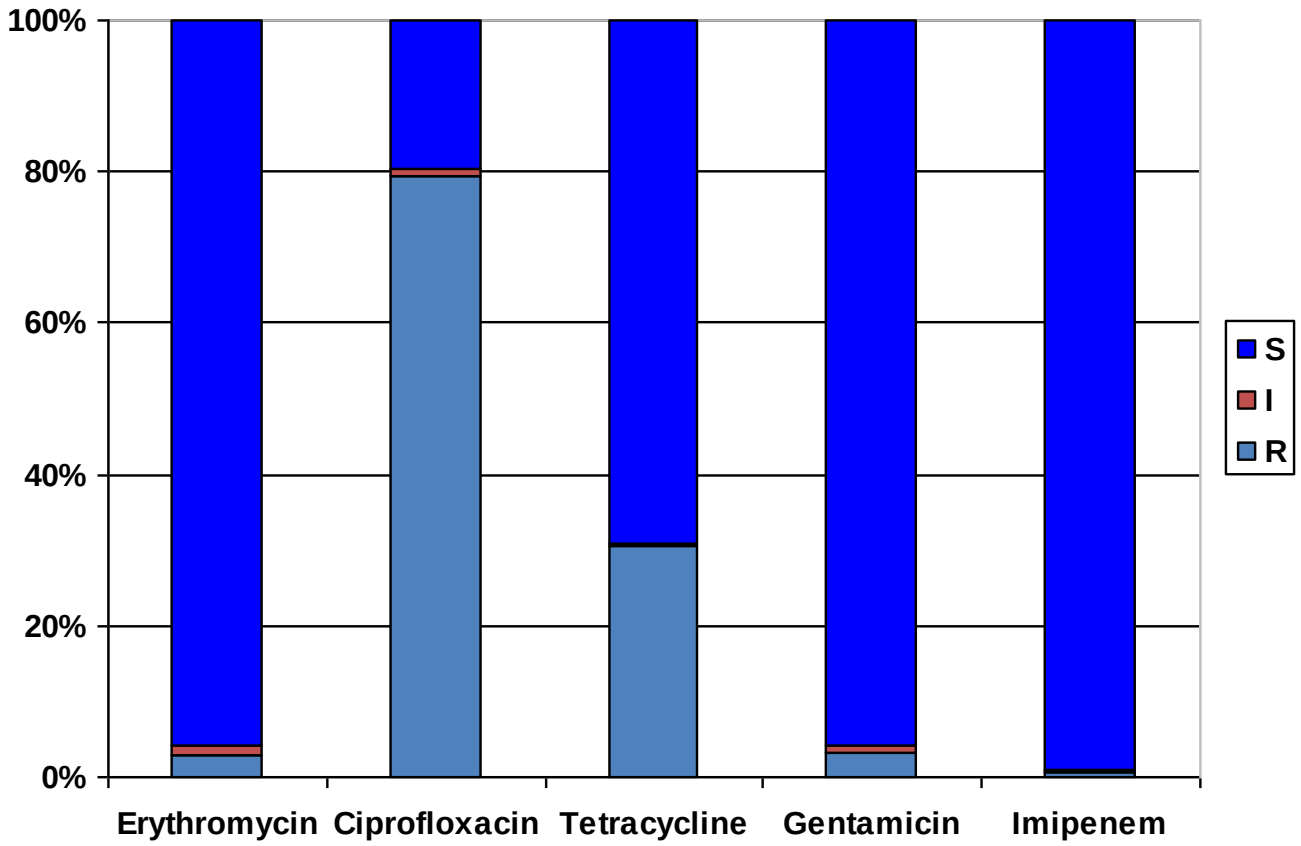
Структура испитаних болесника према узрасту у периоду 2014-18.



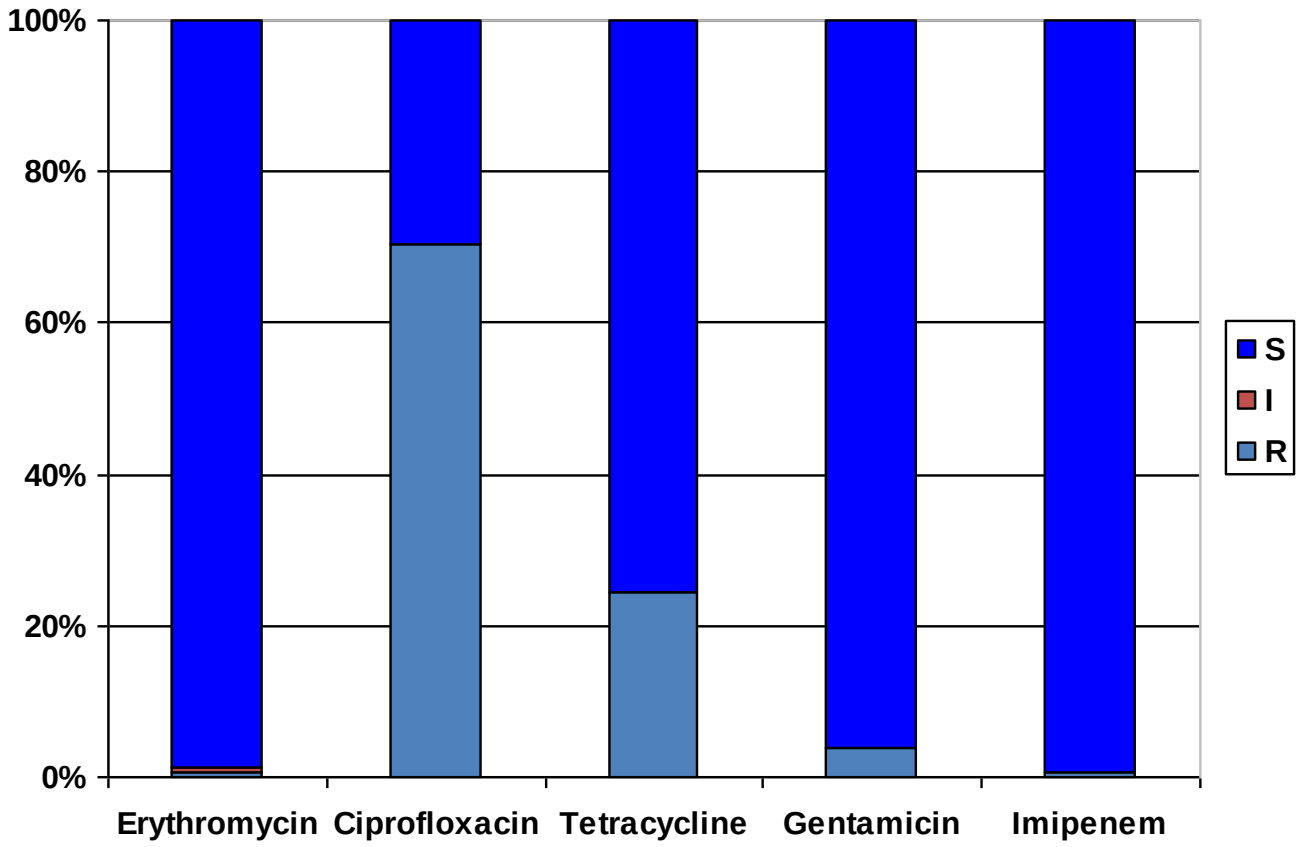
Структура испитаних болесника према полу у периоду 2014-18.



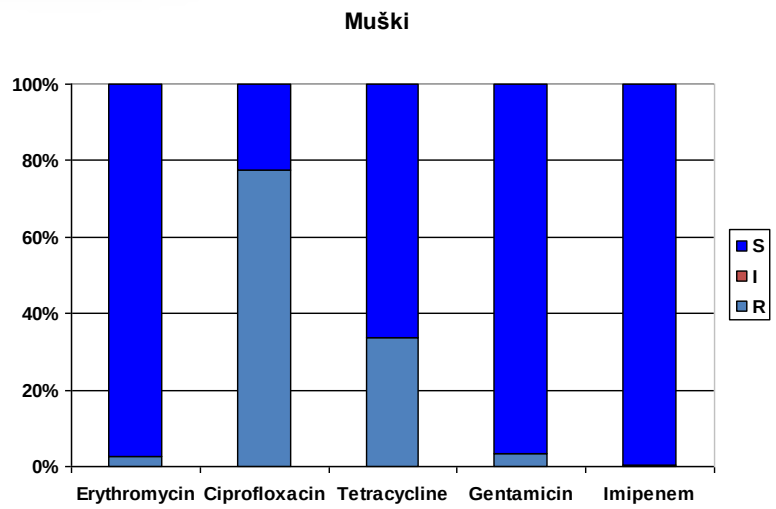
Резистенција бактерије *Campylobacter* jejuni у периоду 2014-18.

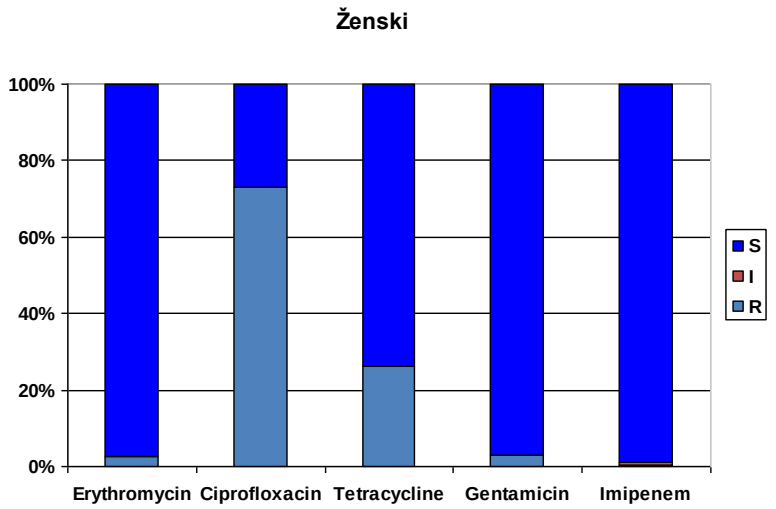


Резистенција бактерије *Campylobacter coli* у периоду 2014-18.

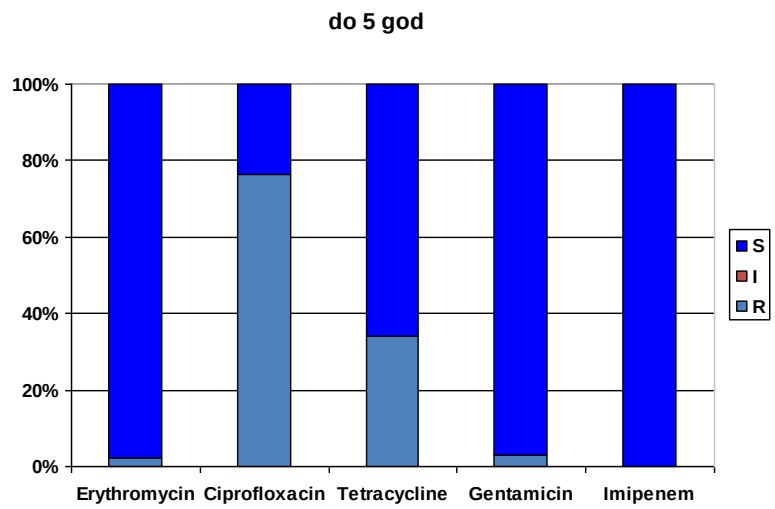


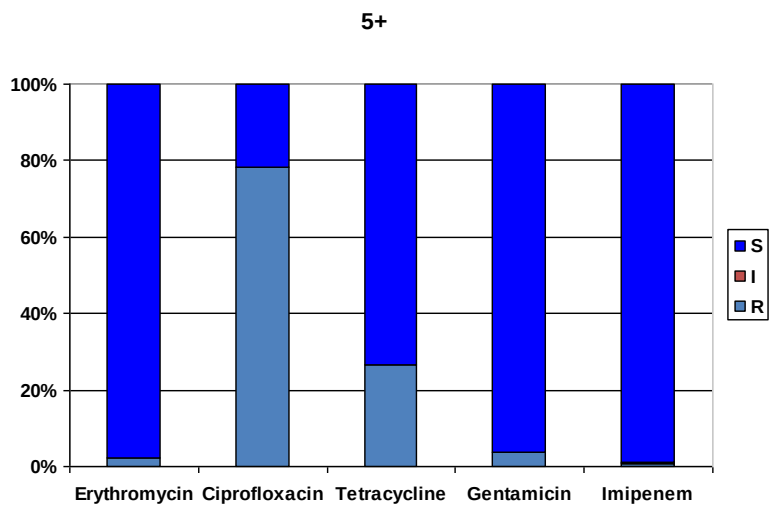
# Дистрибуција резистенције према полу у периоду 2014-18.



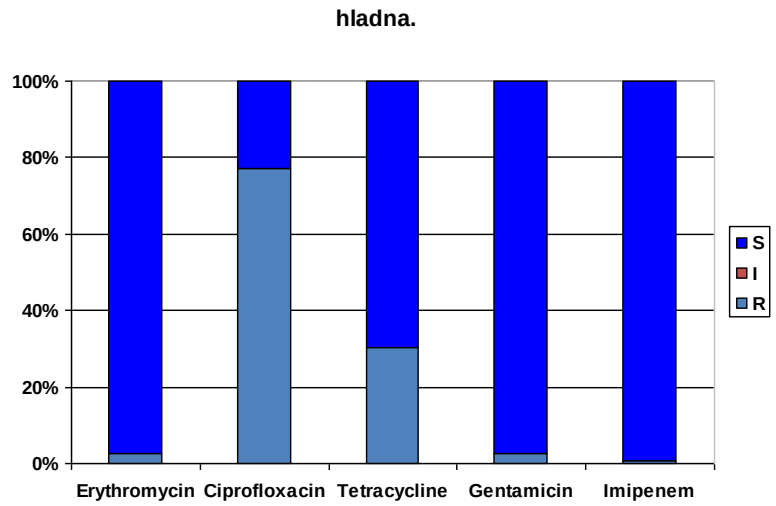



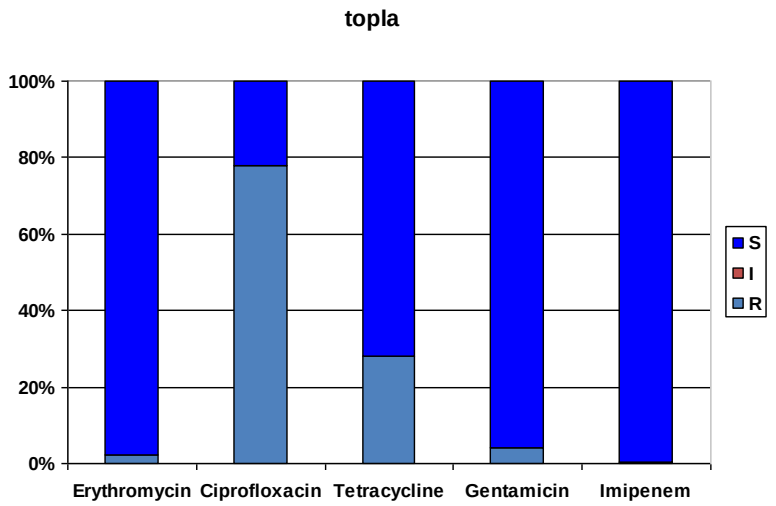
# Дистрибуција резистенције према узрасту у периоду 2014-18.god.



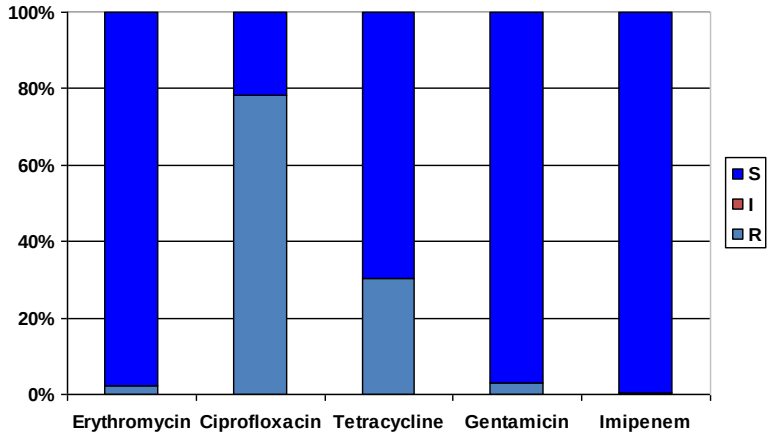
Дистрибуција резистенције у „топлој“ и „хладној“ сезони у периоду 2014-18.god.



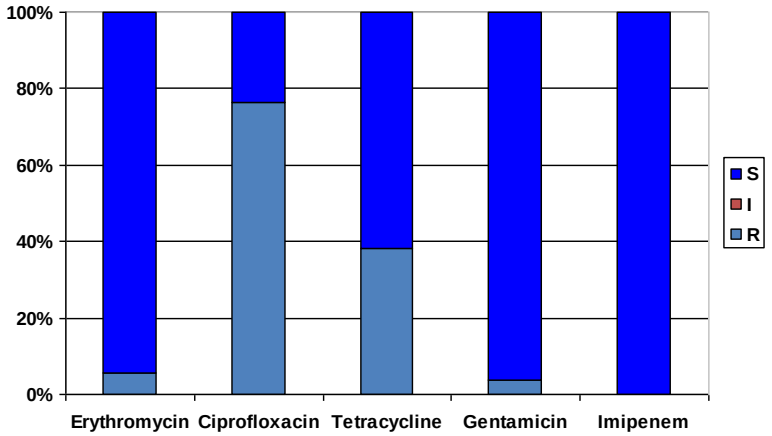



# Дистрибуција резистенције према регијама у периоду 2014-18.god.

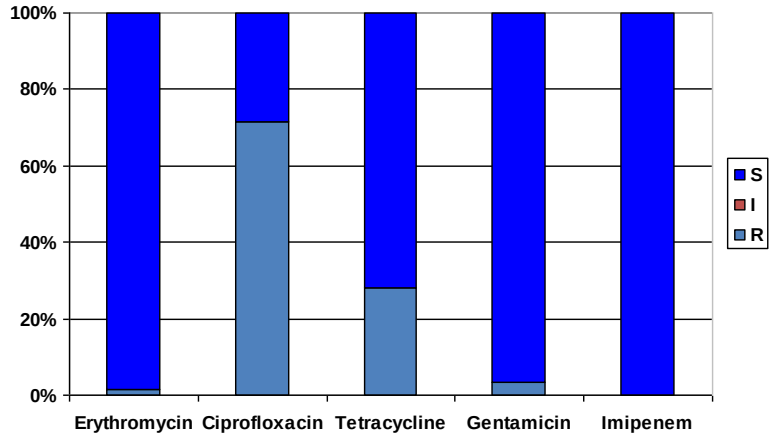
**Beograd.**



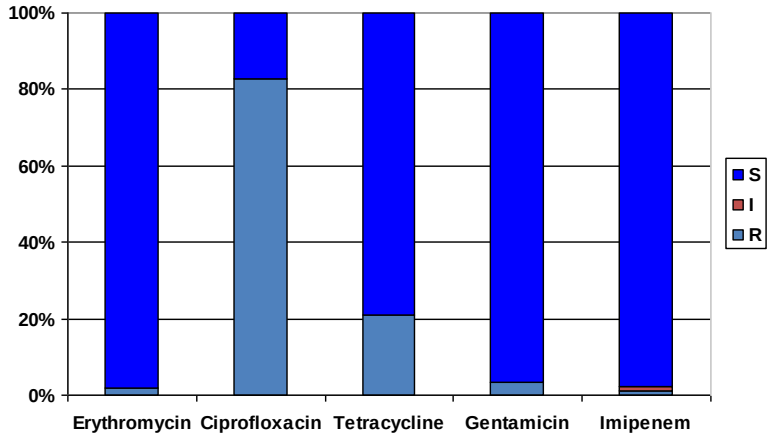

**Centralna Srbija**




**Niš.**




**Vojvodina**



# КАКО ОТПОРНОСТ НА ОВА ТРИ АНТИБИОТИКА ИЗГЛЕДА У ДРУГИМ ДЕЛОВИМА СВЕТА?

# *Campylobacter*

## Резистенција на макролиде

- U nekim je zemljama zapažen trend povećana rezistencije prema makrolidima
- **SAD i Kanada**

✓ Prevalencija rezistencije *C. jejuni* prema eritromicinu kod izolata od ljudi, brojler pilića i stoke iznosi 10% ili manje

✓ Međutim, više od 40% sojeva *C. coli*, izolovanih kod ćurki i svinja rezistentno je na ovaj antibiotik

- **Afrika**

✓ Interesantno je da je izražena rezistencija prema eritromicinu zapažena kod izolata poreklom od ljudi, a niska i kod *C. jejuni* i *C. coli* izolovanih kod životinja koje se uzgajaju zbog hrane

- **Azija**

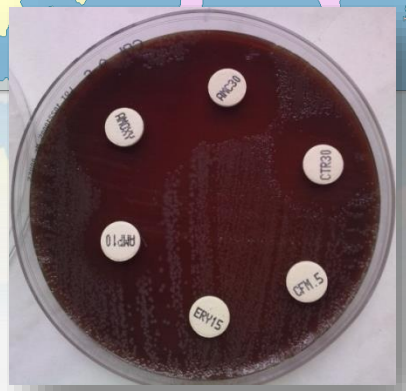
✓ Niska je rezistancija *C. jejuni* prema makrolidima, dok je *C. coli* na ovu klasu antibiotika izraženije rezistentan

- **Australija**

✓ Slično nalazu na drugim kontinentima, rezistencija prema makrolidima zapažena je uglavnom kod *C. coli* izolovanog kod svinja

# Заступљеност резистенције према еритромицину (%) у Европи

| Држава | Година изолације | *C. jejuni* | *C. coli* | *C. jejuni/coli* | референца |
|---|---|---|---|---|---|
| Finska | 1999 | | | 0a/3b | Rautelin et al., 2003. |
| Finska | 2003-05 | 4,5 | 50 | | Lehtopolku et al., 2010. |
| Švedska | NS | 8 | | | Walder, 1979. |
| Belgija | 1976-77 | 8,4 | | | Vanhoof et al., 1978. |
| Nemačka | 1991 | 1,5 | 7,1 | | Luber et al., 2003. |
| Nemačka | 2001 | 0 | 29,4 | | Luber et al., 2003. |
| Francuska | 1999-04 | 0,8; 3,2; 3,7; 2,7; 0,6; 1,4 | 10,0; 8,6; 7,7; 9,0; 7,3; 12,5 | | Gallay et al., 2007. |
| Severozapadna Engleska i Vels | 1997 | 1 | 12,8 | | Thwaites et Frost, 1999. |
| Cork region Irske | 1996-1998 | 2,8 | | | Lucey et al., 2000. |
| Severna Irska | 1996-2000 | | | 0,6; 0,4; 1; 0,4 – 4,2 | Moore et al., 2001. |
| Severna Irska | 2001-03 | | | 11,3 | Rao et al, 2005. |
| Danska | 1995-1996 | 0 | 14 | | Aarestrup al., 1997. |
| Bugarska | 1996-2003 | | | 31,1 | Boyanova et al., 2004. |
| Republika Srbija | 2002-3 | | | 2,4 | Miljković-Selimović et al., 2009. |
| Republika Češka | 2006-07 | 1,3 | | | Bardon et al., 2009.. |
| Italija | 2000-01 | 1,4 | 24,1 | | Pezzotti et al, 2003. |
| Grčka, Krit | 1995–1999 | | | 14,9 | Maraki et al, 2003. |
| Grčka, Krit | 1992-4 | | | 19,5 | Samonis et al, 1997. |
| Poljska | 2003-2005 | 0 | 0 | | Wardak et al, 2007. |
| Poljska | 2000-2007 | 0,4b | 0b | | Rozynek et al., 2009. |
| Španija | 1997–1998 | 3,2 | 34,5 | | Saenz et al, 2000. |
| Španija | 2002 | 3,7 | | | García-Campos et al., 2003. |
| Španija, Barselona | 1985–1987 | 5 | | | Prats et al., 2000. |
| Španija, Barselona | 1995–1998 | 5 | | | Prats et al.,2000. |
| Španija, Navara | 2001 | 3,4 | | | Mazón et al., 2002. |



# Заступљеност резистенције према еритромицину

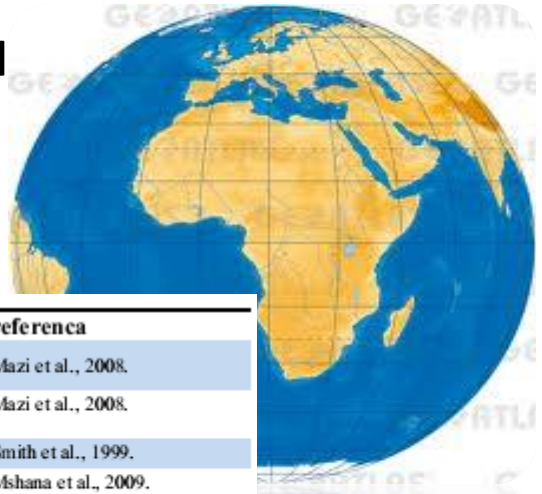
## U Americi

| Država | Godina izolacije | *C. jejuni* | *C. coli* | *C. jejuni/coli* | referenca |
|---|---|---|---|---|---|
| Kanada | 1981 | 1 | | | Karmali et al, 1981. |
| Kanada, Montreal | 1998 - 2001 | 1 - 12% | | | Gaudreau et Gilbert, 2003. |
| Kanada, Kvebek | 1998 i 1999 | 9 | 12 | | Guévremont et al., 2006. |
| Kanada, Kvebek | 2000-2003 | 3 | | | Levesque et al., 2007. |
| SAD | 1997-2001 | 2 | 8 | | Gupta et al., 2004. |
| SAD | 1989–1990 | | | 3 | Gupta et al., 2004. |
| Čile | 2002-07 | 0 | | | García et al., 2009. |

## U Aziji

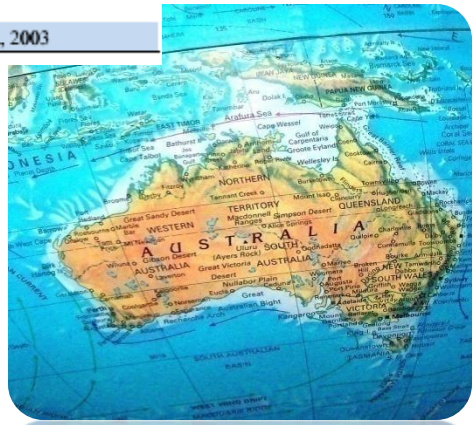
| Država | Godina izolacije | *C. jejuni* | *C. coli* | *C. jejuni/coli* | referenca |
|---|---|---|---|---|---|
| Japan | | 0,6 | | | Tadano et al., 1996. |
| Japan | 2001-03 | 0 | 62,5 | | Ishihara et al., 2006. |
| Singapur | | | | 51* | Lim et al., 1992. |
| Indija | 2002 | | | 1 | Jain et al., 2005. |
| Tajland, deca | 1996-2000 | 0-4 | 0-36 | | Serichantalergs et al., 2007. |
| Tajland, deca | 1984-85 | 53*; 11** | 91*; 46** | 54-65 | Taylor et al., 1987. |
| Tajland | 2001-04 | 14 | | | Boonmar et al., 2007. |
| Taivan | 1994-96 | 10 | 50 | | Li et al., 1998. |
| Taivan, deca | 2003-05 | | | 3.3 | Yang et al., 2008. |
| Indonezija | 1995-2001 | 0 | | | Tjaniadi et al., 2003. |

# Заступљеност резистенције према еритромицину (%) у Африци и Аустралији



| Држава | Godina izolacije | *C. jejuni* | *C. coli* | *C. jejuni/coli* | referenca |
|---|---|---|---|---|---|
| Kraljevstvo Bahrein | 2002-3 | 1 | | | Mazi et al., 2008. |
| Kraljevstvo Bahrein | 2005-6 | 0 | | | Mazi et al., 2008. |
| Nigerija | | | | 79,8a | Smith et al., 1999. |
| Uganda | 2005 | 0 | 0 | 0 | Mshana et al., 2009. |
| Sudan | 2004 | 1,7 | | | Senok et al., 2007. |
| Egipat | 1986-1993 | 9 | 10 | | Wasfy et al., 2000. |
| Južna Afrika | 2004-05 | | | 53 | Samie et al., 2007 |

| Kontinent | Godina izolacije | *C. jejuni* | *C. coli* | *C. jejuni/coli* | referenca |
|---|---|---|---|---|---|
| Australija | 1999-2001 | 3,4 | | | Sharma et al., 2003 |



# *Campylobacter*
# Резистенција на тетрациклине

- Резистенција према тетрациклину код *Campylobacter* spp. описана је у многим земљама
- Међутим, постоје велике разлике у дистрибуцији профила осетљивости.

# *Campylobacter*

## резистенција на флуорокинолоне (FQ)

- **САД, Канада и већина Европских земаља**
  - ✓ Брзо повећање броја изолованих сојева резистентних према флуороквинолонима
- **Африка и Азија**
  - ✓ Доминира налаз *Campylobacter-a* резистентног на FQ
- На **Тајланду** и у **Хонг-Конгу**, стопа резистенције већа је од 80%
- **Аустралија и Нови Зеланд**

✓ Стопа *Campylobacter*-а резистентних на FQ значајно је нижа него у другим регионима

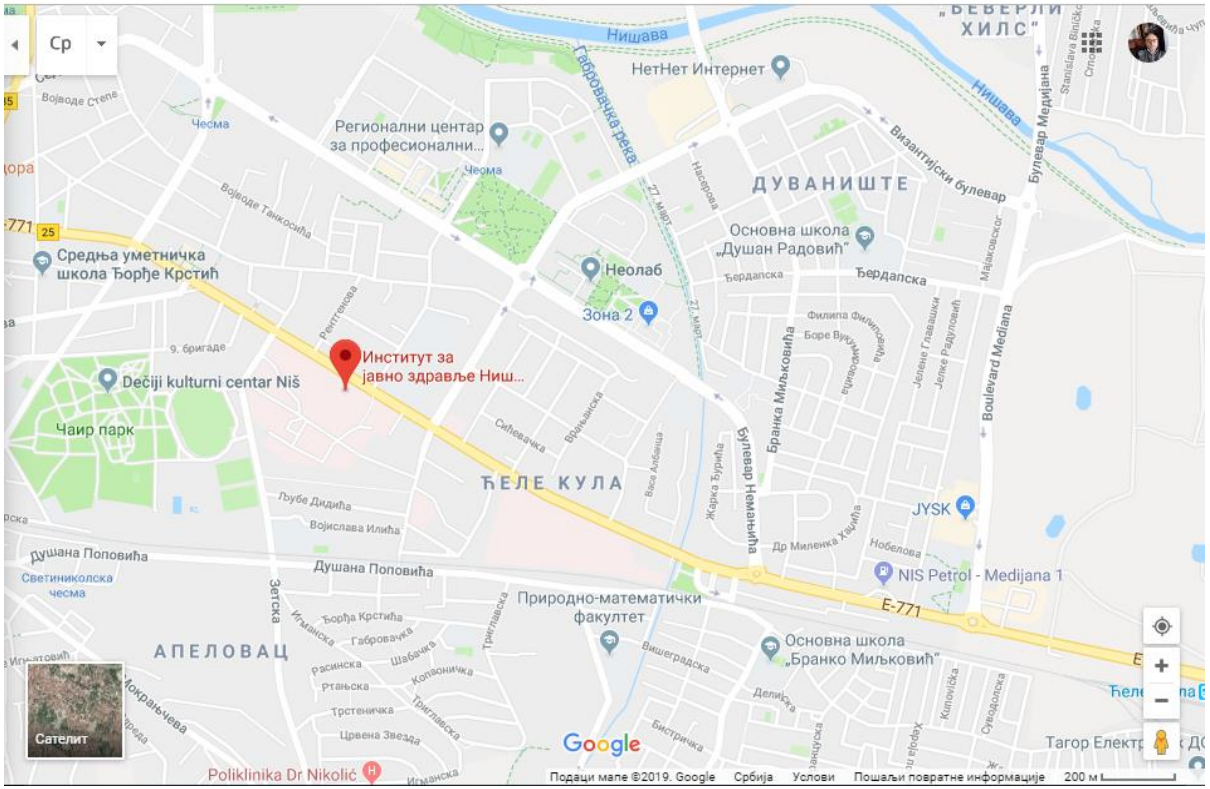
# ЗАШТО РЕЗИСТЕНТНИ СОЈЕВИ?

- Селекција и ширење резистентних сојева термотолерантних кампилобактера код људи приписује се неконтролисаној употреби антибиотика у хуманој и ветеринарској медицини, као промотера раста, у профилакси и терапији.

# Како доћи до наших извештаја и резултата испитивања резистенције?

## ИНСТИТУТ ЗА ЈАВНО ЗДРАВЉЕ НИШ

**Булевар др Зорана Ђинђића 50, 18105 Ниш**
**018/4226-384, 018/4226-448 Fax: 018/4225-974, info@izjz-nis.org.rs**



# Како доћи до наших извештаја и испитивања резистенције – нађени пут

http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/Otpornost_Campylobacter_spp.html
ИСПИТИВАЊЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ

http://www.izjz-nis.org.rs/korisnici/korisnici_mikro_camp_download.html
ГОДИШЊИ ИЗВЕШТАЈИ

http://www.izjz-nis.org.rs/download/mikrob/IZVEST%20C%202017%20SRB.pdf
ГОДИШЊИ ИЗВЕШТАЈ ЗА 2017. ГОДИНУ

**Референтна лабораторија за кампилобактер и хеликобактер**
**Tel. 018 4226-448, 4226-384 lok. 179**
**0644332238**
**e-mail: nrlcampyhelico@izjz-nis.org.rs**
**biljanams@medfak.ni.ac.rs**

- Желим да захвалим свим колегиницама и колегама, односно институтима и заводима који су слали своје сојеве за испитивање,
- поготову онима који раде тестирање својих сојева и тако имамо неку врсту сопствене евалуације рада (Кикинда),
- или раде идентификацију („Батут“), која може да се упореди са нашим налазом, што је опет начин сопствене евалуације.

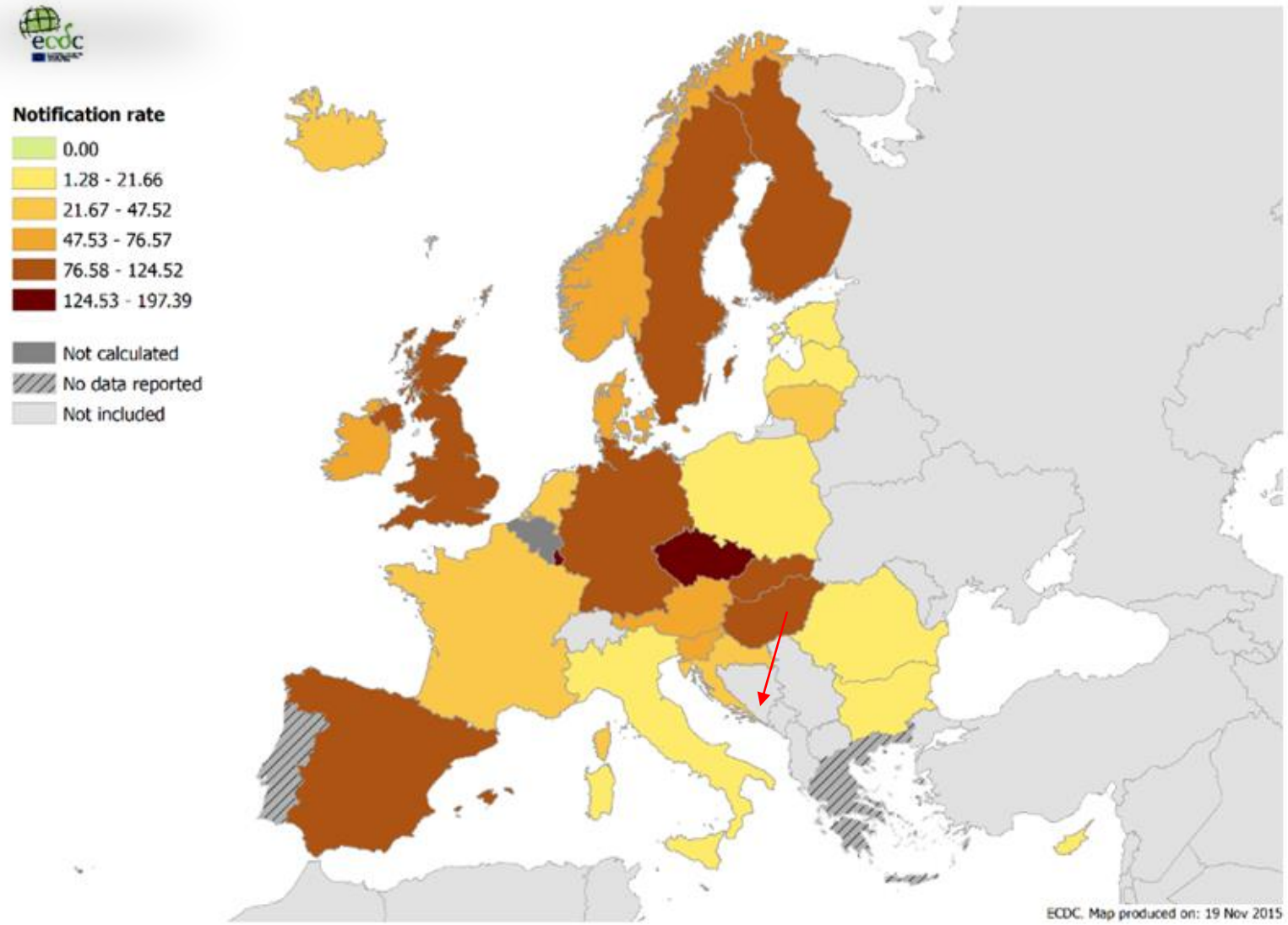
# ЗАХВАЉУЈЕМО НА САРАДЊИ:

- ЗЗЈЗ КИКИНДА
- ИЗЈЗ Србије „Милан Јовановић – Батут“
- ЗЗЈЗ Краљево
- ГЗЗЈЗ Београд
- ЗЗЈЗ „Тимок“, Зајечар
- ЗЗЈЗ Пожаревац
- ИЗЈЗ Војводине
- ЗЗЈЗ Сомбор
- ЗЗЈЗ Суботица
- Општој болници, Суботица
- Општој болници, Сента
- Поликлиници „Неолаб,“ Ниш
- Заводу за лабораторијску дијагностику „Биомедика“

# “Obscurity”

- И даље не знамо:
  - ✓ Које лабораторије не раде термотолерантне сојеве *Campylobacter*?
  - ✓ Због чега?
  - ✓ Које раде, а не шаљу ни извештаје ни сојеве?
  - ✓ Макролиди: да или не код GBS?
  - ✓ Због чега смо и даље бела мрља на ECDC мапама?
  - ✓ Односно, због чега наши резултати не иду даље од Србије?
  - ✓ Од кога можемо добити одговоре на ова питања?

# Односно сива мрља?



# С обзиром на то да учествујемо у EQA

European Food and Waterborne Diseases and Zoonoses network

STATENS SERUM INSTITUT ISO:17025

## CERTIFICATE OF PARTICIPATION

awarded to

**INSTITUTE FOR PUBLIC HEALTH NIS**
**REFERENCE LABORATORY FOR CAMPYLOBACTER AND HELICOBACTER**
**SERBIA**

for testing trains with the mandatory antimicrobials as part of the

Third external quality assessment on antimicrobial susceptibility testing for national public health laboratories for *Salmonella* and *Campylobacter* in the FWD-Net, 2017

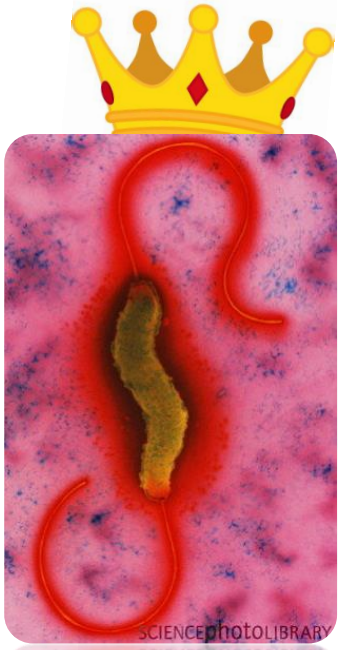
Covering the following:

Species determination and antimicrobial susceptibility testing of *Campylobacter*

Organised by:
**European Centre for Disease Prevention and Control**
Mike Catchpole, Chief Scientist

Performed under ECDC/2014/022 contract by:
**Statens Serum Institut**
Mia Torpdahl, Head, Diagnostics and Typing of Enteric Bacteria

- Аутори захваљују дипл. инг. Зорану Јанчићу на обради података




*ХВАЛА НА ПАЖЊИ!!!*

РЛ за *Campylobacter* и *Helicobacter*

www. izjz-nis.org.rs