

# Antimikrobna rezistencija i višestrukorezistentne bakterije

---

**Poslon, Danijela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:853000>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Danijela Poslon

ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA I VIŠESTRUKOREZISTENTNE BAKTERIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Danijela Poslon

ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA I VIŠESTRUKOREZISTENTNE BAKTERIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentorica rada: prof. dr. sc. Maja Abram, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_,

pred Povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Darinka Vučković, dr. med.
2. doc. dr. sc. Mateja Ožanič, dipl. sanit. ing.
3. prof. dr. sc. Vera Vlahović Palčevski, dr. med.

Rad sadrži 37 stranica, 1 sliku, 1 tablicu, 34 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Maji Abram, dr. med. na vodstvu i podršci prilikom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji, posebno mojoj majci Ljiljani, što su vjerovali u mene i podržavali me u svim dobrim i manje dobrim trenucima u proteklih šest godina studija.*

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	3
3. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA .....	4
3.1. Antimikrobni lijekovi .....	4
3.1.1. Načela antimikrobne terapije .....	7
3.2. Mehanizmi djelovanja antimikrobnih lijekova .....	8
3.2.1. Djelovanje na bakterijsku staničnu stijenku .....	9
3.2.2. Djelovanje na citoplazmatsku membranu .....	10
3.2.3. Inhibicija sinteze proteina.....	10
3.2.4. Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina .....	11
3.3. Neracionalna uporaba antimikrobnih lijekova.....	11
3.4. Antimikrobni lijekovi u industrijskom uzgoju životinja .....	13
3.5. Mehanizmi bakterijske rezistencije na antibiotike .....	14
3.5.1. Primarna rezistencija .....	15
3.5.2. Sekundarna rezistencija.....	15
3.5.2.1. Produkcija enzima pomoću kojih se mijenja struktura antibiotika .....	15
3.5.2.2. Promjena permeabilnosti bakterijske stijenke za lijekove .....	16
3.5.2.3. Modificiranje receptorske molekule za antibiotike .....	16
3.5.2.4. Pojačano izbacivanje antibiotika iz stanice .....	17
3.6. Porijeklo rezistencije na antimikrobne lijekove .....	17
3.6.1. Kromosomska rezistencija .....	17
3.6.2. Ekstrakromosomska rezistencija .....	17
3.6.3. Križna rezistencija.....	18
3.7. Višestrukorezistentne bakterije.....	18
3.7.1. <i>Escherichia coli</i> .....	18
3.7.2. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	19
3.7.3. <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	20
3.7.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	21
3.7.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	23
3.7.6. <i>Enterobacter</i> spp. ....	23
3.7.7. <i>Enterococcus faecium</i> .....	24
3.8. Testiranje osjetljivosti na antibiotike.....	25

3.8.1. Dilucijska metoda .....	25
3.8.2. Disk difuzijska metoda .....	26
3.8.3. E-test .....	26
3.9. Mjere za ograničavanje antimikrobne rezistencije .....	27
4. RASPRAVA .....	28
5. ZAKLJUČCI .....	29
6. SAŽETAK .....	29
7. SUMMARY .....	31
8. LITERATURA .....	32
9. ŽIVOTOPIS .....	38

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AmpC – eng. *AmpC β-lactamases*, AmpC β-laktamaze

AMR – eng. *antimicrobial resistance*, antimikrobna rezistencija

ATP – eng. *adenosine triphosphate*, adenzin trifosfat

CFU – eng. *colony-forming unit*, jedinice za stvaranje kolonija

DNA – eng. *deoxyribonucleic acid*, deoksiribonukleinska kiselina

ESBL – eng. *extended spectrum β-lactamases*, β-laktamaze proširenog spektra

ESKAPE – *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.*

MIC – eng. *minimal inhibitory concentration*, minimalna inhibitorna koncentracija

MBC – eng. *minimum bactericidal concentration*, minimalna baktericidna koncentracija

mRNA – eng. *messenger RNA*, glasnička RNA

MRSA – eng. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

PABA – eng. *para-aminobenzoic acid*, para-aminobenzojeva kiselina

PBP – eng. *penicillin binding protein*, protein koji veže penicilin

RNA – eng. *ribonucleic acid*, ribonukleinska kiselina

SAD – eng. *United States of America*, Sjedinjene Američke Države

tRNA – eng. *transfer RNA*, prijenosna RNA



VRE – eng. *vancomycin-resistant Enterococci*, vankomicin rezistentni enterokoki

VREF – eng. *vancomycin-resistant Enterococcus faecium*, vankomicin rezistentni *E. faecium*

WHO – eng. *World Health Organisation*, Svjetska zdravstvena organizacija

## 1. UVOD

Antimikrobni lijekovi su antibakterijski, antivirusni, antifungalni i antiparazitarni lijekovi koji se koriste u prevenciji i liječenju infekcija u ljudi, životinja i biljaka. Antibiotici, u užem smislu, su prirodni, specifični metabolički produkti nekih mikroorganizama, uglavnom bakterija i plijesni, koje izlučuju u svoju okolinu kako bi preživjeli braneći se od drugih mikroorganizama. Danas se prirodne antibiotske molekule modificiraju i/ili sintetiziraju u laboratorijskim uvjetima i proizvodnim pogonima, pa antibiotici u širem smislu podrazumijevaju, uz prirodne, i polusintetske te sintetske biotehnološke proizvode. S obzirom na to da antibiotici pokazuju snažni antibakterijski učinak, uvriježeno je da se izrazi antibiotik/antibiotici, iako neispravno, koriste kao sinonimi za antibakterijske lijekove. Iako svi antibakterijski lijekovi nisu antibiotici, svi antibiotici pokazuju antibakterijski učinak. Stoga, u ovom radu, pojmovi antibiotici i antibakterijski lijekovi predstavljaju skupine lijekova, dobivene prirodnim ili sintetskim putem, koji se koriste u liječenju bolesti uzrokovanih bakterijama.

Antimikrobna rezistencija (AMR, eng. *antimicrobial resistance*) nastaje zbog promjena u bakterijama, virusima, gljivama i parazitima zbog kojih oni više nisu osjetljivi na antimikrobike. Infekcije je tada mnogo teže liječiti te raste vjerojatnost širenja infekcija, pojave težih kliničkih stanja i porasta mortaliteta. AMR je zabrinjavajuće stanje jer rezistentni patogeni otežavaju liječenje uobičajenih infekcija, a posebno zbog brzog širenja višestrukorezistentnih i panrezistentnih bakterija koje su rezistentne na većinu, odnosno sve antibiotike (1). Godišnje je u zemljama Europske unije 670 000 infekcija uzrokovano bakterijama rezistentnim na antibiotike, od kojih 33 000 završava smrtnim ishodom (2). Proizvodnja novih antibiotika s inovativnim mehanizmima djelovanja je neučinkovita i spora. AMR je prirodna pojava koja se javlja genetskim mutacijama kroz određeno vrijeme. Rezistentni

mikroorganizmi prisutni su u ljudima, životinjama, biljkama i okolišu. Prenose se s čovjeka na čovjeka te između ljudi i životinja, uključujući hranu životinjskog porijekla. Faktori koji doprinose AMR su nepravilno i učestalo prepisivanje antibiotika, manjak higijene i pristupa pitkoj vodi za ljude i životinje, niska stopa prevencije infekcija u zdravstvenim ustanovama i životinjskim farmama, loš pristup lijekovima, cjepivima i dijagnostici te u konačnici nedostatak edukacije opće populacije i zdravstvenih djelatnika (1).

## **2. SVRHA RADA**

Antimikrobna rezistencija je kompleksni globalni problem u kojem rezistentni patogeni predstavljaju prijetnju ljudskom zdravlju.

Svrha ovog rada je istaknuti problem antimikrobne rezistencije u svijetu, predstaviti vrste antimikrobnih lijekova i njihove mehanizme djelovanja, ukazati na mehanizme antimikrobne rezistencije, naglasiti najvažnije višestrukorezistentne bakterije te se osvrnuti na mjere sprječavanja antimikrobne rezistencije.

### 3. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA

#### 3.1. Antimikrobni lijekovi

Antibiotici, u širem smislu, su lijekovi koje se koriste prvenstveno u liječenju bakterijskih infekcija. Klinička uporaba antibiotika smatra se jednim od najvećih medicinskih dostignuća u 20. stoljeću. Važnost mikroorganizama koji produciraju tvari s antibiotskim učinkom prepoznata je već u davnim vremenima. Iz 1550. godine prije Krista datiraju podaci da se u liječenju infekcija upotrebljavao pljesnivi kruh. Razvoj antibiotika kakve danas poznajemo započeo je prvi puta u 20. stoljeću kada je Paul Ehrlich sintetizirao Salvarsan, lijek na bazi arsena učinkovit protiv bakterije *Treponema pallidum*, koja uzrokuje sifilis. Salvarsan je potom zamijenjen Prontosilom, antimikrobnim lijekom sulfonamidne skupine kojeg je prvi otkrio Gerhard Domagk. Sulfonamidi su bili prvi visoko učinkoviti antibiotici širokog spektra u kliničkoj praksi, a koriste se i danas (3). Nakon sulfonamida, 1928. godine je uslijedilo otkriće penicilina koje je zauvijek promijenilo tijek medicine. Penicilin je otkrio i izolirao britanski mikrobiolog Alexander Fleming iz plijesni *Penicillium notatum* iz tla. Kasnije su uslijedila otkrića drugih antimikrobnih lijekova, poput streptomicina 1944. godine i kloramfenikola 1947. godine (4).

Antibiotici mogu biti prirodnog porijekla, odnosno polusintetski ili sintetski. Antibiotici prirodnog porijekla su tvari koje proizvode mikroorganizmi, poput plijesni i bakterija, a u niskim koncentracijama sprječavaju rast drugih mikroorganizama. S druge strane, polusintetski ili sintetski antibiotici su derivati koji se proizvode kemijskim putem metodama rekombinantne DNA tehnologije (5).

Antibiotici se prema spektru djelovanja dijele na antibiotike širokog ili uskog spektra djelovanja. S obzirom na učinak, antibiotici su bakteriostatski ili baktericidni. Prema

mehanizmu djelovanja razlikuju se antibiotici koji djeluju na staničnu stijenku, citoplazmatsku membranu, sintezu proteina ili sintezu nukleinskih kiselina. Antibiotici su također kategorizirani prema svojoj kemijskoj strukturi, što je prikazano u tablici 1 (5).

**Tablica 1. Klasifikacija antimikrobnih lijekova**

GRUPA ANTIBIOTIKA	ANTIBIOTIK	MEHANIZAM DJELOVANJA	SPEKTAR DJELOVANJA
<b>BETA (β)-LAKTAMSKI ANTIBIOTICI</b>			
<b>Penicilini</b>	<b>Prirodni penicilini:</b> benzilpenicilin (penicilin G), fenoksimetilpenicilin (penicilin V)	Inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	Djeluje na streptokoke grupe A, <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , klostridije, <i>B. anthracis</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>T. pallidum</i> , borelije, leptospire, <i>Pasteurella multocida</i>
	<b>Semisintetski penicilini otporni na penicilazu:</b> meticilin, nafcilin, oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin	Inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	<i>S.aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i>
	<b>Penicilini proširenog spektra:</b> aminopenicilini (ampicilin, amoksicilin, karbenicilin, tikarcilin); ureidopenicilini (piperacilin)	Inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	<i>Listeria monocytogenes</i> , enterokoki, <i>H. Influenzae</i> ; salmonele i šigele; neki sojevi <i>E. coli</i> i <i>P. mirabilis</i> ; <i>P. aeruginosa</i> ; <i>Heamophilus</i> spp., najserije i anaerobne bakterije
	<b>Kombinacija β-laktama (penicilin) i inhibitora β-laktamaza:</b> ampicilin + sulbaktam, amoksicilin + klavulanska kiselina, tikarcilin + klavulanska kiselina, piperacilin + tazobaktam	Inhibiraju sintezu staničnog zida; vežu β-laktamaze i sprječavaju enzimatsku inaktivaciju β-laktama	<i>E. coli</i> , <i>K. Pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>B.fragilis</i>
<b>Cefalosporini</b>	<b>Prva generacija</b> (uskog spektra): cefazolin, cefaloridin, cefaleksin, cefradin, cefapirin	Inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	Stafilokoki, pneumokoki, (β-hemolitički streptokoki); slabiji učinak prema gram-negativnim bakterijama, izražena rezistencija među enterobakterijama
	<b>Druga generacija</b> (proširen spekter): cefaklor, cefuroksim	Inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	Stafilokoki; bolji učinak prema gram-negativnim bakterijama u odnosu na prvu generaciju; cefoksitin ima snažnu inhibitornu aktivnost protiv anaerobnih bakterija
	<b>Treća generacija</b> (prošireni spekter): ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson, cefoperazon, cefitibuten, cefiksim, cefetamet	Inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	Slabiji učinak na gram-pozitivne bakterije, a bolji prema gram-negativnim bakterijama; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , penicilinaza pozitivni gonokoki i meningokoki
	<b>Četvrta generacija</b> (široki spekter): cefpirom, cefepime, cefaciklidin	Inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem	stabilni su prema β-laktamazama (osim β-laktamaza proširenog spektra i

		aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	metalo- $\beta$ -laktamaza); gram-negativne bakterije
<b>Monobaktami</b>	Aztreonam	inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>Haemophilus</i> spp. i <i>Neisseria</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. je u visokom postotku rezistentan
<b>Karbapenemi</b>	Imipenem, meropenem, ertapenem	Inhibicija sinteze peptidoglikaza vezanjem na PBP molekule i inhibiranjem aktivnosti transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana	Najširi spektar djelovanja do sada: djeluju na većinu aerobnih i anaerobnih gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp, <i>Citrobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp
<b>AMINOGLIKOZIDI</b>	Streptomycin, kanamicin, gentamicin, tobramicin, klaritromicin, netilmicin	Inhibicija sinteze proteina vezanjem na 30S podjedinicu ribosoma, sprječavaju vezanje glasničke RNA na ribosom, dovode do krivog čitanja genetskog kod i do sinteze neupotrebljivih bjelančevina	Stafilokoki, enterobakterije, nefermentativne bakterije, streptomycin: mikobakterije, <i>F. tularensis</i> , brucele, <i>Y. pestis</i>
<b>SULFONAMIDI</b>	Sulfonamid, trimetoprim, sulfonamid + trimetoprim	Inhibiraju sintezu folne kiseline, ugrađuju se umjesto PABA kojoj su strukturno slični, djeluju po principu kompetitivne inhibicije	Gram-pozitivne bakterije: stafilokoki, streptokoki (osim enterokoka), <i>B. anthracis</i> ; gram-negativne bakterije: najserije, <i>H. influenzae</i> , enterobakterije ( <i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonellae</i> spp., <i>Yersinia</i> spp.); klamidije i nokardije, <i>P. carinii</i>
<b>TETRACIKLINI</b>	Tetraciklin, doksiciklin, minociklin, klortetraciklin, demeklocilin, metaciklin, oksitetraciklin	Inhibicija sinteze bjelančevina vezanjem za ribosome i sprječavanje pristupa aminokiselina vezanih na tRNA molekulu na ribosomu na kojega je vezana mRNA	Gram-pozitivni i gram-negativni koki, neke vrste enterobakterija, <i>Heamophilus</i> spp., <i>Vibrio cholerae</i> , klostridije, aktinomicete, spirohete, rikecije i klamidije, <i>P. falciparum</i>
<b>MAKROLIDI AZALIDI</b>	Eritromicin, klaritromicin, azitromicin	Vežu se na ribosome i ometaju sintezu bjelančevina (sprječavaju kontakt tRNK, na koju je vezana aminokiselina, s mRNA)	Stafilokoki, streptokoki, korinebakterije, legionele, bordetele, klamidije, spirohete, <i>Campylobacter</i> spp.
<b>KLORAMFENIKOLI</b>	Kloramfenikol	Inhibira sintezu bjelančevina (onemogućava pričvršćivanje rastućeg polipeptidnog lanca na 50S jedinicu ribosoma)	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , neke vrste enterobakterija, najserije, anaerobne bakterije gram-pozitivni koki, mikoplazme, klamidije, rikecije
<b>LINKOZAMINI</b>	Klindamicin, linkomicin	Veže se na 50S podjedinicu ribosoma i inhibira sintezu bjelančevina	Gram-pozitivni koki i štapići, anaerobne bakterije
<b>KINOLONI</b>	<b>kinoloni uskog spektra:</b> nalidiksi~na kiselina  <b>kinoloni širokog spektra:</b> ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin  <b>kinoloni proširenog spektra:</b> gatifloksacin, grepafloksacin,	Inhibiraju DNA girazu (bakterijski enzim koji je neophodan za replikaciju DNA)	Aktivni prema gram-negativnim štapićima; ne djeluju na gram-pozitivne bakterije  Široki spektar aktivnosti koji uključuje i gram negativne i gram-pozitivne bakterije  Široki spektar s naglašenom aktivnošću prema gram-pozitivnim bakterijama (osobito prema streptokokima i enterokokima), aktivnost prema gram-negativnim bakterijama je

	moksifloksacin		komparabilna s iprofloksacinom
<b>GLIKOPEPTIDI</b>	Vankomicin, teikoplanin	Inhibiraju sintezu peptidoglikana u staničnoj stijenci bakterije stvaranjem kompleksa s D-alanil-D alaninom, koji je prekursor staničnog zida	Aerobne i anaerobne gram-pozitivne bakterije: stafilokoki (uključujući i MRSA), streptokoki, enterokoki, <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Bacillus</i> spp, <i>Lactobacillus</i> spp., <i>L. monocytogenes</i> , <i>Clostridium</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp
<b>METRONIDAZOL</b>	Metronidazol	Nitro grupa se reducira pod djelovanjem nitroreduktaze i nastaje visoko toksični intermedijarni produkt, koji se razlaže u slobodne radikale i oštećuje DNA	Anaerobne bakterije: <i>B. fragilis</i> , <i>Fusobacterius</i> spp, <i>Clostridium</i> spp; <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
<b>OKSAZOLIDINI</b>	Linezolid	Veže se na 50S podjedinicu ribosoma i inhibira sintezu bjelančevina	Gram-pozitivni koki (stafilokoki, streptokoki, enterokoki); umjereno aktivni prema <i>M. catarrhalis</i> i <i>Bacteroides</i> spp.
<b>STREPTOGRAMINI</b>	Kuinupristin/dalfopristin		Gram pozitivni koki: <i>S. aureus</i> (uključujući i MRSA), <i>S. pneumoniae</i> , enterokoki, (uključujući i VRE), najserije, <i>H. influenzae</i>
<b>LIPOPEPTIDI</b>	Daptomicin	Ugrađuju se u citoplazmatsku membranu gram-pozitivnih bakterija i dovode do stvaranja pora	Gram pozitivni koki: <i>S. aureus</i> (uključujući i MRSA), <i>S. pneumoniae</i> , enterokoki, (uključujući i VRE), uključujući i multirezistentne sojeve koagulaza negativnih stafilokoka
<b>POLIMIKSINI</b>	Bacitracin	Povećavaju permeabilnost stanice i narušavaju osmotski integritet	Gram negativne bakterije, naročito <i>P. aeruginosa</i> ; <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> sp., <i>Serratia</i> spp. i <i>Neisseria</i> spp. su obično rezistentni

Izvor(8): preuzeto i prilagođeno iz Bedenić B. Antibakterijski lijekovi. U: Uzunović-Kamberović S. Medicinska mikrobiologija. Zenica, Štamparija Fojnica d. o. o. 237-240.

**Kratice:** PBP (eng. *penicillin binding protein*, protein koji veže penicilin), RNA (eng. *ribonucleic acid*, ribonukleinska kiselina), PABA (eng. *para-aminobenzoic acid*, para-aminobenzojeva kiselina), tRNA (eng. *transfer RNA*, prijenosna RNA), mRNA (eng. *messenger RNA*, glasnička RNA), DNA (eng. *deoxyribonucleic acid*, deoksiribonukleinska kiselina), MRSA (eng. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*), VRE (eng. *vancomycin-resistant Enterococci*, vankomicin rezistentni enterokoki)

### 3.1.1. Načela antimikrobne terapije

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO, eng. World Health Organisation) racionalna farmakoterapija podrazumijeva pravi lijek u pravoj dozi, za pravog pacijenta, tijekom potrebnog razdoblja, uz najniži trošak za pojedinca i zajednicu.



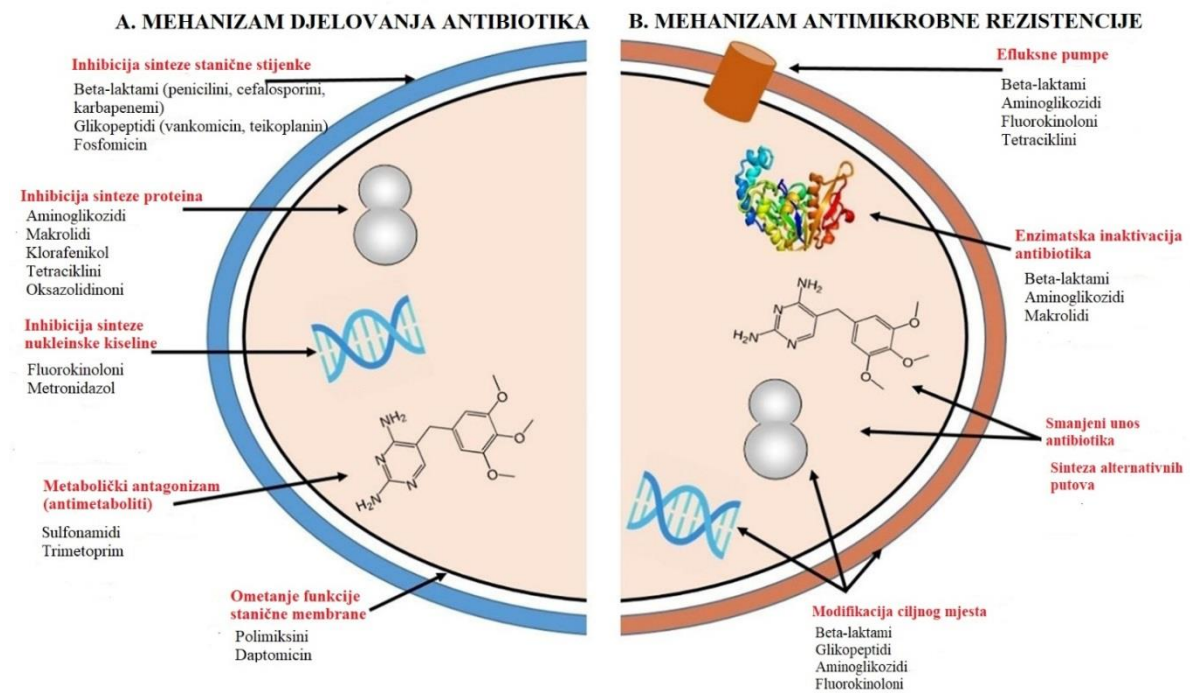
Antibiotici su lijekovi kojima se liječe samo bakterijske infekcije, a ne virusne. Primjena antibiotika je opravdana samo ukoliko njihova korist premašuje moguće nuspojave (5). Svaki bi liječnik u kliničkoj praksi trebao poznavati učinkovitost, nedostatke i isplativost primjene nekog lijeka (6). Racionalnom uporabom antibiotika smanjuje se njihov kontakt s bakterijama te smanjuje nastanak AMR i širenje rezistentnih sojeva. Prilikom izbora antibiotika važni su podaci o kliničkoj slici bolesnika, uzročniku infekcije te mjestu i težini bolesti. Antibiotička terapija može biti empirijska ili ciljana. Empirijska terapija sastoji se od antibiotika širokog spektra ili kombinacije više antibiotika, a primjenjuje se u životno ugrožavajućim stanjima kada nije poznat uzročnik infekcije. Liječenje započinje odmah, traje sve do potvrde uzročnika i njegovog antibiograma, nakon čega se empirijska terapija zamijeni s ciljanom, odnosno antibiotikom specifičnim za uzročnika koji je na njega osjetljiv (5).

Načela uporabe antimikrobnih lijekova su postavljanje točne dijagnoze infekcije, razumijevanje razlike između empirijske i ciljane antimikrobne terapije, zamjena intravenske terapije antibiotika širokog spektra s oralnom terapijom antibiotika užeg spektra djelovanja što kraćeg perioda uporabe, zatim poznavanje karakteristika poput farmakodinamike i farmakokinetike specifičnih za pojedini antibiotik, određivanje najboljeg antibiotika s obzirom na karakteristike pacijenta koje bi mogle utjecati na njegov učinak te prepoznavanje nuspojava antibiotika (7) .

### **3.2. Mehanizmi djelovanja antimikrobnih lijekova**

Djelovanje antibiotika na bakterije je bakteriostatsko ili baktericidno. Antibiotici s bakteriostatskim djelovanjem zaustavljaju rast i razmnožavanje bakterija, ali ih ne ubijaju. Antibiotici s baktericidnim djelovanjem ubijaju bakterije. Neki antibiotici s bakteriostatskim djelovanjem u visokim koncentracijama djeluju baktericidno. Kao što je prikazano na slici 1, antibiotici svoj učinak ostvaruju djelovanjem na staničnu

stijenku, citoplazmatsku membranu, sintezu proteina ili sintezu nukleinskih kiselina (9).



Slika 1. Mehanizmi djelovanja antibiotika na bakterijsku stanicu i mehanizmi bakterijske rezistencije

Preuzeto i prilagođeno s [https://www.frontiersin.org/files/Articles/717809/fmicb-12-717809-HTML/image\\_m/fmicb-12-717809-g001.jpg](https://www.frontiersin.org/files/Articles/717809/fmicb-12-717809-HTML/image_m/fmicb-12-717809-g001.jpg)

### 3.2.1. Djelovanje na bakterijsku staničnu stijenku

Stanična stijenka obavlja protoplast bakterije i sprječava osmotsku lizu i prolazak toksičnih tvari. U građi stanične stijenke najvažniju ulogu ima peptidoglikan. Peptidoglikan ili murein osigurava oblik i čvrstoću bakterijske stanice. Građen je poput mrežice od N-acetilglukozamina i N-acetil-muraminske kiseline. Na njih su poprečno vezani tetrapeptidi i pentapeptidi. U procesu umreživanja tih molekula nužni su enzimi transpeptidaze, karboksipeptidaze i endopeptidaze koji se još nazivaju proteinima koji vežu penicilin (PBP, eng. *penicillin binding protein*).

Antibiotici koji djeluju na staničnu stijenkku bakterije su betalaktamski i glikopeptidni antibiotici. Betalaktamski antibiotici vežu se na PBP molekule, a glikopeptidi na krajeve pentapeptida, što inhibira sintezu peptidoglikana. Bakterijska stanica zbog toga ne može održati osmotski gradijent, te bubri i puca. Također se u stijenci inaktiviraju inhibitori autolitičkih enzima i dolazi do lize stanica (8). Betalaktamski antibiotici baktericidni su samo za bakterije koje se razmnožavaju, jer se u mirovanju ne stvara nova stanična stijenka. Nisu toksični za stanice sisavaca, jer one ne sadrže peptidoglikan (9).

### **3.2.2. Djelovanje na citoplazmatsku membranu**

Citoplazmatska membrana okružuje citoplazmu bakterija. To je polupropusna membrana na kojoj se zbiva aktivni prijenos tvari i kontrolira unutarnji sastav stanice. U slučaju prekida kontinuiteta membrane, makromolekule i ioni izlaze iz stanice te nastupa oštećenje ili smrt bakterije. Antibiotici koji se vežu na citoplazmatsku membranu su polimiksini, poput polimiksina E (kolistina) (8,9).

### **3.2.3. Inhibicija sinteze proteina**

Antibiotici koji inhibiraju sintezu proteina u bakterijskoj stanici su aminoglikozidi, tetraciklini, fenikoli, makrolidi, linkozamidi i oksazolidinoni. Aminoglikozidi djeluju baktericidno na način da se ireverzibilno vežu na 30S podjedinicu ribosoma i sprječavaju translaciju mRNA prilikom sinteze proteina ili uzrokuju pogrešno čitanje genskog koda čime se sintetiziraju bjelančevine neadekvatne funkcije. Djeluju samo na aerobne bakterije, jer do ciljnog mjesta na ribosomu dolaze uz utrošak ATP-a. Tetraciklini se također vežu na 30S podjedinicu ribosoma. Sprječavaju vezanje aminoacil-tRNA i daljnju sintezu peptidnog lanca. Fenikoli se vežu na 50S podjedinicu ribosoma i sprječavaju rast polipeptidnog lanca. Makrolidi i linkozamidi se vežu za 23S rRNA na 50S podjedinici ribosoma i sprječavaju translokaciju.

Oksazolidinoni onemogućuju početak translacije u sintezi proteina vezanjem na 30S podjedinicu ribosoma (8,9).

#### **3.2.4. Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina**

Antibiotici koji djeluju na sintezu nukleinskih kiselina su kinoloni, rifamicini, metronidazol, sulfonamidi i trimetoprim, te nitrofurantoin. Kinoloni inhibiraju sintezu bakterijske DNA djelujući na enzim DNA girazu u gram-negativnih, odnosno topoizomerazu IV u gram-pozitivnih bakterija. Rifamicini inhibiraju enzim RNA polimerazu i sprječavaju sintezu bakterijske RNA. Djelovanje metronidazola nije u potpunosti razjašnjeno, no smatra se da reducirani produkt, koji nastaje prilikom ulaska u anaerobnu bakteriju, postaje aktivan i oštećuje bakterijsku DNA. Sulfonamidi i trimetoprim djeluju kao antifolati, jer sprječavaju sintezu folne kiseline koja je prekursor nukleinskih kiselina. Sulfonamidi su analozi paraaminobenzoične kiseline (PABA, eng. *para-aminobenzoic acid*) te se zajedno s PABA-om natječu za enzim dihidropteroat sintetazu i tako sprječavaju sintezu dihidrofolne kiseline. Trimetoprim inhibira dihidrofolat reduktazu koja pretvara dihidrofolnu kiselinu u tetrahidrofolnu kiselinu, što je idući korak u sintezi purina i bakterijske DNA. Sulfonamidi i trimetoprim pojedinačno su bakteriostatski antibiotici, no njihov se učinak potencira i postaje batericidan ukoliko se primjene zajedno (8,9).

#### **3.3. Neracionalna uporaba antimikrobnih lijekova**

Neracionalna uporaba antibiotika jedan je od glavnih uzročnika antimikrobne rezistencije. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, racionalna uporaba lijekova znači primjenu pravog lijeka, za pravu indikaciju, u pravoj dozi, kroz određeni vremenski period s najmanjim troškom za pacijenta i zajednicu. Ukoliko se jedan ili više od ovih uvjeta naruši, riječ je o neracionalnoj odnosno neodgovornoj uporabi lijekova. Razvijene zemlje troše više antibiotika u odnosu na zemlje u razvoju.

Problem zemalja u razvoju je da broj prepisanih antimikrobnih lijekova kroz godine bilježi veliki porast. Postoje velike razlike u uporabi antibiotika unutar Europe. Prema podacima Europske mreže za nadzor antimikrobne potrošnje uporaba antibiotika viša je u zemljama južne Europe, a niža u sjevernoj Europi. U razdoblju od 2012.-2016. godine došlo je do statistički značajnog pada u uporabi antibiotika u zemljama Finske, Luksemburga, Norveške i Švedske, dok se u zemljama Grčke i Španjolske taj broj povećavao. Iako se samo 10-20% svih utrošenih antibiotika koristi u bolnicama, intenzitet uporabe je daleko veći nego u zajednici. U bolnicama se koriste antibiotici inače rezervirani za liječenje teških infekcija uzrokovanih višestrukorezistentnim bakterijama poput karbapenema i polimiksina. Upravo se zbog prečeste uporabe karbapenema javljaju višestruko i panrezistentne bakterije poput karbapenem-rezistentne *Klebsiella pneumoniae* i karbapenem rezistentnog *Acinetobacter baumannii*. Rezistentne bakterije ostvaruju štetne posljedice za zdravstvo i ekonomiju. Uzrok su otprilike 700 000 smrti u svijetu godišnje, a predviđa se da će ta brojka narasti do 10 milijuna do 2050. godine ukoliko se ne poduzmu odgovarajuće mjere opreza. Godišnje u Europi umire 25 000 ljudi od infekcija kojima su uzrok višestrukorezistentne bakterije. Pretjerana uporaba antibiotika omogućuje bakterijama koje su nositelji rezistentnih gena preživljavanje i rast. Rezistentne bakterije brzo se šire cijelim svijetom, a u nekim su zemljama zabilježene višestrukorezistentne bakterije za koje ne postoji terapija. Na neracionalnu uporabu antibiotika uvelike utječu stavovi, mišljenja i vjerovanja opće populacije. Istraživanje Eurobarometra pokazalo je da je 34% Europljana u 2016. godini barem jednom uzimalo antibiotik, 57% ne zna da antibiotici ne djeluju protiv virusa, a 44% ne zna da antibiotici nisu učinkoviti u liječenju prehlade i gripe. Mnogi vjeruju kako oni sami uporabom antibiotika ne doprinose razvoju antimikrobne rezistencije. Istraživanje

također govori da je tek 32% Europljana informacije o ispravnoj uporabi antibiotika saznalo od strane liječnika. Ostali izvor informacija bili su farmaceuti, vijesti i reklame na televiziji, novine i Internet (10). Nadalje, pojavi rezistencije antibiotika doprinosi činjenica da se antibiotici kupuju u ljekarnama bez recepta i bez postavljanja ispravne dijagnoze od strane liječnika, što je u malom postotku slučaj u Španjolskoj, Portugalu i Grčkoj (10,11). Kupnja antibiotika bez recepta ponekad se odvija i naručivanjem na online ljekarnama izvan Europe. Pacijenti su nerijetko slabo adherentni prema terapiji antibioticima pa stoga prestanu uzimati lijek kada se subjektivno osjećaju bolje. Preostali višak terapije spremaju i njime se naknadno samoinicijativno liječe (10,11). Istraživanje je pokazalo da je 2% Europljana sklono samomedikaciji ostacima antibiotika. Znanje, stavovi i percepcija zdravstvenih radnika o prepisivanju antibiotika također utječe na racionalnost njihove uporabe. Istraživanje pokazuje da većina liječnika smatra kako je rezistencija na antibiotike ozbiljan problem, no ne smatraju to problemom u svojim sredinama (10). Manjak edukacije studenata medicine i mladih liječnika o prepisivanju antibiotika također je jedan od razloga neracionalne uporabe (10,11). U Europskim je zemljama čak 66,1% studenata medicine izjavilo kako bi željeli više edukacije o propisivanju antibiotika (10). Pretjerano propisivanje antibiotika može biti potaknuto promoviranjem farmaceutskih tvrtki i nedostatkom adekvatnih brzih testova za neposredno dokazivanje uzročnika infekcije (10,11). Također, liječnici nerijetko prepisuju antibiotike jer se osjećaju pod pritiskom ili kako bi održali dobar odnos s pacijentima (10).

### **3.4. Antimikrobni lijekovi u industrijskom uzgoju životinja**

Nedugo nakon otkrića antibiotici su se počeli koristiti i u veterinarskoj medicini, prvotno u liječenju mastitisa krava. Antibiotici se životinjama primjenjuju oralno hranom ili vodom, intravenski, intramuskularno, subkutano i topikalno. Najčešće se

koriste betalaktamski antibiotici, tetraciklini, aminoglikozidi, makrolidi, sulfonamidi i kinoloni. Antibiotici se u veterinarskoj medicini koriste profilaktički, terapijski ili u svrhu povećanja prinosa i stope rasta. Profilaktička primjena antibiotika sprječava širenje i razvoj infekcije prije pojave simptoma. Provodi se na krdu životinja nakon infekcije jedinke ili više životinja u krdu. Metafilaksa je primjena antibiotika u svih jedinki u krdu, jer se u nekom razdoblju očekuje pojava određene bolesti. Infekcije koje zahtijevaju najveći profilaktički ili terapijski utrošak antibiotika su respiratorne i intestinalne bolesti svinja i goveda, mastitisi u krava te infekcije u riba. Do izražaja je 1940. godine došla spoznaja kako primjena subterapijskih doza antibiotika u životinja pospješuje rast. Ubrzo je kontinuirana primjena niskih doza antibiotika kao prehrambenih aditiva postala sastavnim dijelom životinjske uzgoja (12). Globalna potrošnja antibiotika u industrijskom uzgoju životinja je 2010. godine iznosila 63 151 tona, a taj bi se broj do 2030. godine mogao povećati za 67%. Takva potrošnja antibiotika doprinosu širenju antimikrobne rezistencije u ljudi i životinja u kojoj je stoka rezervoar rezistentnih bakterija. Rezistentni sojevi se sa životinja prenose na farmere, radnike u klaonicama i veterinare direktnim kontaktom te na potrošače konzumacijom mesa. Kako bi se spriječilo daljnje širenje antimikrobne rezistencije na opisani način potrebno je ograničiti uporabu antibiotika u životinjskoj industriji (13).

### **3.5. Mehanizmi bakterijske rezistencije na antibiotike**

Bakterijska rezistencija na antibiotike znači da su bakterije sposobne oduprijeti se bakteriostatskom ili baktericidnom učinku antibiotika koji su primjenjeni u maksimalnoj dozi za ljudski organizam. Rezistencija bakterija na antibiotike može biti primarna ili urođena i sekundarna ili stečena (9).

### **3.5.1. Primarna rezistencija**

Bakterija je primarno rezistentna na neki antibiotik ako se svojim strukturalnim ili funkcionalnim značajkama odupire njegovom djelovanju, odnosno ako nema ciljno mjesto djelovanja tog antibiotika. Primjer su bakterije bez stanične stijenke na koje ne djeluju betalaktamski i glikopeptidni antibiotici. Primarna rezistencija omogućuje podjelu antibiotika u spektre užeg ili šireg djelovanja, ovisno o broju skupina bakterija na koje djeluju. Također, neke su bakterije primarno rezistentne na neki antibiotik samo u određenom stadiju svog razvoja. Primjer je učinkovitost betalaktamskih antibiotika samo na bakterije koje se dijele, jer bakterije u mirovanju ne stvaraju novu staničnu stijenku (9).

### **3.5.2. Sekundarna rezistencija**

Sekundarna rezistencija bakterija na antibiotike rezultat je prirodnih mutacija genoma ili slučajnog nastanka ili horizontalnog prijenosa gena rezistencije. Gen rezistencije čini bakteriju otpornom na djelovanje antibiotika (jednog antibiotika, jedne skupine ili više skupina antibiotika). Ukoliko se neki antibiotik upotrebljava razumno, bakterijski će sojevi na njega biti osjetljivi i sadržavati će mali broj rezistentnih jedinki. S druge strane, prilikom neracionalne primjene antibiotika, u bakterijskoj će populaciji prevladavati rezistentni sojevi na koje antibiotik neće imati učinka. Kako što je vidljivo na slici 1, postoji nekoliko mehanizama odgovornih za razvoj sekundarne rezistencije (8).

#### **3.5.2.1. Produkcija enzima pomoću kojih se mijenja struktura antibiotika**

Bakterije ponekad proizvode enzime koji mijenjaju strukturu i inhibiraju učinak antibiotika. Primjeri takvih enzima su  $\beta$ -laktamaze i karbapenemaze. Gram pozitivni stafilocoki proizvode enzim  $\beta$ -laktamazu koji uništava  $\beta$ -laktamski prsten penicilina, pri čemu nastaje peniciloična kiselina koja nema antibiotski učinak. Gram negativne



bakterije proizvode  $\beta$ -laktamaze koje se dijele na penicilinaze, cefalosporinaze i  $\beta$ -laktamaze širokog spektra, ovisno o skupini antibiotika na koju djeluju. Karbapenemaze su enzimi koji hidroliziraju karbapeneme. Dijelev se na karbapenemaze grupe A, karbapenemaze grupe B ili metalo- $\beta$ -laktamaze i karbapenemaze grupe D ili oksacilinaze, od kojih su na karbapeneme najrezistentnije metalo- $\beta$ -laktamaze. Rezistencija na aminoglikozide moguća je zbog bakterijske produkcije enzima koji acetilacijom, fosforilacijom ili adenilacijom mijenjaju njihovu strukturu, a pritom novonastali produkt nema antibiotsko djelovanje (8).

### **3.5.2.2. Promjena permeabilnosti bakterijske stijenke za lijekove**

Promjena strukture porina u staničnoj stijenci dovodi do smanjene propusnosti i posljedično rezistencije bakterija na betalaktamske antibiotike. Tetraciklini se uslijed smanjene permeabilnosti ne mogu akumulirati u bakterijskim stanicama čime se gubi njihov učinak. Učinkovitost polimiksina koji djeluju stvarajući pore u fosfolipidnom dvosloju gram negativnih bakterija također je ugrožena uslijed smanjene permeabilnosti (8).

### **3.5.2.3. Modificiranje receptorske molekule za antibiotike**

Rezistencija na betalaktamske antibiotike nastaje promjenom ili gubitkom PBP-molekula. Promjene u PBP-molekulama sprječavaju vezanje antibiotika na bakterijsku stanicu ili se oni vežu smanjenim afinitetom pa se stoga ne inhibira sinteza peptidoglikana. Pojava bakterija rezistentnih na eritromicin javlja se zbog promjene receptora na 50S podjedinici ribosoma uslijed metilacije 23S ribosomske RNA (8).

#### **3.5.2.4. Pojačano izbacivanje antibiotika iz stanice**

Neke bakterije imaju membranske proteine koji djeluju kao efluks pumpe, odnosno izbacuju antibiotik van iz stanice jednakom brzinom kojom on ulazi u stanicu. Niska intracelularna koncentracija antibiotika nije dovoljna za odgovarajući bakteriostatski ili baktericidni učinak. Pojačano izbacivanje antibiotika iz stanice efluks pumpama zahtjeva utrošak energije. Postoje selektivne efluks pumpe koje izbacuju određene antibiotike, poput makrolida ili tetraciklina, te pumpe koje izbacuju strukturalno različite antibiotike s različitim mehanizmima djelovanja, što rezultira istovremenom rezistencijom na različite skupine antibiotika (14).

### **3.6. Porijeklo rezistencije na antimikrobne lijekove**

#### **3.6.1. Kromosomska rezistencija**

Kromosomska rezistencija nastaje zbog spontanijh mutacija na lokusu gena koji određuje osjetljivost na neki antibiotik. Spontane mutacije se rijetko događaju, frekvencijom  $10^{-12}$  do  $10^{-7}$ , pa nisu česti uzrok antimikrobne rezistencije. Uzrok su strukturalnih promjena receptora, što onemogućava vezanje antibiotika (8).

#### **3.6.2. Ekstrakromosomska rezistencija**

Bakterije često imaju izvankromosomski genetski materijal u obliku plazmida i integra. Plazmidi nose gene rezistencije na jedan ili više antibiotika. Ti geni sintetiziraju enzime koji mijenjaju strukturu antimikrobnih lijekova. Primjer su  $\beta$ -laktamaze koje razaraju betalaktamski prsten i enzimi koji acetilacijom, fosforilacijom ili adenilacijom mijenjaju strukturu aminoglikozida. Produkti nastali djelovanjem ovih enzima nemaju antibiotsko djelovanje. Plazmidi se iz jedne u drugu bakterijsku stanicu prenose konjugacijom ili transdukcijom. Geni rezistencije na integronima

kodiraju sintezu metalo- $\beta$ -laktamaza, enzima koji razgrađuju karbapeneme. Integroni također mogu imati gene rezistencije za aminoglikozide (8).

### **3.6.3. Križna rezistencija**

Križna rezistencija podrazumijeva da su bakterije koje su stekle rezistenciju na neki antibiotik, vrlo vjerojatno otporne i na ostale antibiotike iste skupine i istog mehanizma djelovanja, zbog visokog stupnja kemijske podudarnosti antibiotika (8).

## **3.7. Višestrukorezistentne bakterije**

### **3.7.1. *Escherichia coli***

*Escherichia coli* (*E. coli*) je jedna od najpoznatijih i najistraživanijih bakterija u svijetu. *E. coli* je gram negativna štapićasta bakterija koja pripada rodu *Escherichia* i porodici *Enterobacteriaceae*. Istovremeno je komenzal u crijevu čovjeka i jedan od glavnih patogenih uzročnika crijevnih i izvancrijevnih infekcija poput infekcija urinarnog trakta, apendicitisa, pneumonije, gastrointestinalnih infekcija, kožnih apscesa, intraamnijskih infekcija, meningitisa i perikarditisa. *E. coli* je zajedno s ostalim enterobakterijama uvrštena na listu 12 bakterija koje su jedna od najvećih prijetnji za ljudsko zdravlje. Rezistencija u *E. coli* pojavila se prvi puta nedugo nakon otkrića i primjene penicilina u kliničkoj praksi 1940-ih godina prošlog stoljeća. Mehanizmi rezistencije su smanjena permeabilnost stanične stijenke i ekspresija brojnih efluks pumpi koje izbacuju antibiotik iz bakterijske stanice. Otpornost prema betalaktamskim antibioticima javlja se zbog produkcije  $\beta$ -laktamaza.  $\beta$ -laktamaze su enzimi koji razgrađuju betalaktamski prsten u strukturi antibiotika. Najvažnije  $\beta$ -laktamaze koje proizvodi *E. coli* su  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra (eng. ESBL; extended spectrum  $\beta$ -lactamases), AmpC  $\beta$ -laktamaze (AmpC) i karbapenemaze. ESBL su kodirane

plazmidima i odgovorne su za otpornost prema penicilinima, cefalosporinima prve, druge i treće generacije i monobaktamima, a nisu djelotvorne protiv cefoksitina i karbapenema. Inhibirane su inhibitorima  $\beta$ -laktamaza poput klavulanske kiseline, tazobaktama i sulbaktama. AmpC su enzimi kodirani plazmidima ili pretjeranom kromosomskom ekspresijom *AmpC* gena. Hidroliziraju amino- i ureidopeniciline, oxyimino-cefalosporine, monobaktame te cefalosporine širokog i proširenog spektra (cefoksitin). Nisu djelotvorne protiv karbapenema, ali su otporne na djelovanje klavulanske kiseline. Broj bakterijskih sojeva *E. coli* koji produciraju AmpC je u porastu, a izvor su stoka, okoliš i kolonizacija u gastrointestinalnom sustavu čovjeka. Karbapenemi su antibiotici koji se nerijetko koriste u liječenju teških infekcija uzrokovanih sojevima *E. coli* koji produciraju ESBL i AmpC. Uoči njihove učestale uporabe pojavila se rezistencija *E. coli* na karbapeneme. Najvažnije karbapenemaze su *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaze, metalo- $\beta$ -laktamaze i oksacilin-hidrolizirajuće metalo- $\beta$ -laktamaze (15).

### **3.7.2. *Staphylococcus aureus***

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) je okrugla gram pozitivna bakterija široko raspostranjena u okolišu. Pripada rodu *Staphylococcus*. Jedan je od glavnih patogena koji uzrokuju bolničke i izvanbolničke infekcije poput infekcija kože i mekih tkiva, infektivnog endokarditisa, osteomijelitisa, sepse i pneumonije (16). Takvim su infekcijama osobito podložni pacijenti s dijabetesom i imunokompromitirani (17). *S. aureus* kolonizira nosnu sluznicu u 30 % asimptomatskih zdravih ljudi. Takvi su pojedinci izloženi većem riziku od zaraze zlatnim stafilokokom i prenose ga na druge ljude direktnim kontaktom ili putem zaraženih predmeta ili površina. Globalno su infekcije uzrokovane rezistentnim sojevima *S. aureus*, posebice meticilin rezistentnim *S. aureus* (MRSA), poprimile epidemijske razmjere. MRSA sojevi su iznimno

virulentni i šire se velikom brzinom (18). Rezistentni su na peniciline, cefalosporine i karbapeneme (18,19). Uzrokuju teške infekcije poput nekrotizirajućeg fasciitisa i fulminantne nekrotizirajuće pneumonije. Prvi val rezistencije *S. aureus* dogodio se oko 1940. godine prošlog stoljeća kada su se pojavili sojevi koji su producirali penicilinaze i bili rezistentni na penicilin. Drugi val rezistencije počeo je nedugo nakon uvođenja meticilina u kliničku praksu pojavom MRSA sojeva. Treći val rezistencije započeo je 1970-tih godina pojavom novih sojeva MRSA koji su izazvali globalnu pandemiju MRSA infekcija u bolnicama i zdravstvenim ustanovama. Infekcije uzrokovane MRSA sojevima liječene su vankomicinom pa se uskoro pojavio i *S. aureus* umjereno osjetljiv na vankomicin. Četvrti val rezistencije započeo je 1990-tih pojavom izvanbolničkih MRSA sojeva. Vankomicin-rezistentni *S. aureus* prvi se puta pojavio 2002. godine (18). Antibiotici koji se uz vankomicin razmatraju za liječenje MRSA infekcija su daptomicin, linezolid, kombinacija kinupristina i dalfopristina i topikalni mupirocin i fusidna kiselina. *S. aureus* rezistenciju postiže na više načina, smanjenom permeabilnosti za lijek, modificiranjem ciljnog mjesta djelovanja, enzimatskom inaktivacijom i efluks pumpama koje izbacuju antibiotik iz stanice. Geni rezistencije nalaze se na plazmidima i transpozonima što pogoduje brzom horizontalnom transferu rezistencije među bakterijama (20).

### **3.7.3. *Klebsiella pneumoniae***

*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) je gram negativna štapićasta bakterija koja pripada enterobakterijama. Dio je normalne mikrobiote gastrointestinalnog sustava u zdravih ljudi i životinja. Oportunistički je patogen uglavnom bolničkih infekcija kao što su infekcije urinarnog trakta, cistitis, pneumonije, infekcije kirurških rana, endokarditis i sepsa. Također uzrokuje vanbolničke infekcije poput nekrotizirajuće pneumonije, gnojnog jetrenog apscesa i endogenog endoftalmitisa. Rezistencija *K. pneumoniae* je

proteklih godina stalno u porastu. *K. pneumoniae* jedan je od najvažnijih izvora antibiotske rezistencije. Istovremeno može posjedovati više različitih gena rezistencije. Rezistencija *K. pneumoniae* na penicilin je prvi puta zabilježena 1960. godine otkrićem gena za  $\beta$ -laktamazu, a dvadeset godina kasnije otkriven je gen za ESBL zbog kojeg je *Klebsiella* bila otporna na betalaktamske antibiotike, uključujući cefalosporine treće generacije i monobaktame. Paralelno s otkrićem gena za ESBL otkriven je gen za AmpC  $\beta$ -laktamazu koji se osim kromosomski prenosio i plazmidima. Infekcije uzrokovane ESBL sojevima uspješno su se liječile samo karbapenemima. Zbog njihove česte uporabe ubrzo su se pojavili sojevi koji su producirali enzim karbapenemazu koji hidrolizira karbapeneme. U zemljama Rumunjske, Italije i Grčke 2015. godine je zabilježena pojava rezistencije na karbapeneme u iznosu od 40-60%. Rezistencija prema karbapenemima prenosi se plazmidima, a mehanizmi rezistencije su smanjena propusnost stanične stijenke gubitkom porina i povećana ekspresija efluks pumpi. Višestrukorezistentna *K. pneumoniae* endemska je u područjima poput istočne i jugozapadne Europe i mediteranskim zemljama, gdje je više od 50-60% sojeva rezistentno na treću generaciju cefalosporina, fluorokinolone i aminoglikozide (21). Zajedno s drugim višestrukorezistentnim bakterijama uvrštena je u akronim ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) koji obuhvaća bakterije iznimne rezistencije na antibiotike odgovorne za dvije trećine nozokomijalnih bakterijskih infekcija (22).

#### **3.7.4. *Acinetobacter baumannii***

*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) je gram negativni kokobacil iz porodice *Moraxellaceae*. Oportunistički je uzročnik dominantno nozokomijalnih infekcija kože,

pneumonije, meningitisa, infekcija urinarnog trakta i mekih tkiva (23,24,25). Najčešće uzrokuje infekcije u teško oboljelih pacijenata na odjelima intenzivne njege, oko 20% svih infekcija na odjelima intenzivne njege u svijetu. Iznimno je rezistentna bakterija, rezistenciju razvija brzo te je stoga uključena u akronim ESKAPE unutar kojeg se smatra jednom od najozbiljnijih prijetnji. Mehanizmi kojima postiže rezistenciju su smanjena permeabilnost, efluks pumpe, modificiranje receptorskih molekula i enzimatska degradacija antibiotika (23,25,26). Nerijetko se više različitih mehanizama rezistencije akumulira u jednom soju bakterije što istovremeno stvara rezistenciju na više antibiotika. Rezistencija na betalaktamske antibiotike (peniciline, cefalosporine, monobaktame, karbapeneme) rezultat je produkcije  $\beta$ -laktamaza A, B, C i D razreda.  $\beta$ -laktamaze su enzimi koji degradiraju betalaktamski prsten antibiotika. Efluks pumpe odgovorne su za rezistenciju na više antibiotika, a primjer su imipenem i tigeciklin. Također, efluks pumpe bitne su za stvaranju biofilma u slučaju terapije *A. baumannii* niskim dozama antibiotika. Smanjena ekspresija porina i stoga manja permeabilost stanične stijenke uzrok je rezistencije protiv karbapenema. Rezistencija prema aminoglikozidima javlja se zbog modifikacije enzimima acetiltransferaza, adeniltransferaza i fosfotransferaza. Modificiranje receptorskih molekula rezultira smanjenim afinitetom za vezanje antibiotika pa se javlja rezistencija na imipenem, kinolone, aminoglikozide, trimetoprim i kolistin. Infekcije uzrokovane *A. baumannii* učinkovito se liječe karbapenemima, no rezistencija na te antibiotike je u stalnom porastu(23). Višestrukorezistentni *A. baumannii* javlja se u pacijenata koji su hospitalizirani duže vrijeme, imaju katetere ili su na mehaničkoj ventilaciji (24,26). U terapiji višestrukorezistentne *A. baumannii* infekcije koriste se kombinacije kolistin/imipenem, kolistin/meropenem, kolistin/rifampicin, kolistin/tigeciklin, kolistin/sulbaktam, kolistin/teikoplanin i imipenem/sulbaktam (23). WHO je 2018.

godine proglasila *A. baumannii* rezistentnu na karbapeneme broj jedan prioritetom u istraživanjima i razvitku novih antibiotika (24).

### **3.7.5. *Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) je ubikvitarni gram negativni bacil iz porodice *Pseudomonadaceae*. Oportunistički je patogen uglavnom nozokomijalnih infekcija. U zdravih ljudi rijetko uzrokuje infekcije. Infekciji su podložni pacijenti s kateterima, mehaničkim ventilatorima, pacijenti na dijalizi te pacijenti s cističnom fibrozom u kojih uzrokuje infekcije visoke stope smrtnosti (27,28,29). WHO je 2017. godine proglasila karbapenem rezistentni *P. aeruginosa* prioritetom za brzi razvitak novih antibiotika. *Pseudomonas* je razvio rezistenciju na betalaktamske antibiotike, aminoglikozide, kinolone i polimiksine. Mehanizmi rezistencije su smanjena propusnost stanične stijenke, ekspresija efluks pumpi i produkcija enzima koji inaktiviraju antibiotike (27,29). Također, *Pseudomonas* u plućima može stvarati biofilm koji služi kao mehanička barijera između antibiotika i bakterijskih stanica. Unutar biofilma se nerijetko razvijaju višestrukorezistentne bakterijske stanice koje su uzrok rekurentnim i prolongiranim infekcijama u pacijenata s cističnom fibrozom. Rezistencija se širi između bakterija horizontalnim prijenosom gena rezistencije ili mutacijskim promjenama. Novi antibiotici u liječenju infekcija uzrokovanih *P. aeruginosa* su doripenem i plazomicin (27). Razmatraju se i nemedikamentozni načini liječenja poput inhibicije *quorum sensing*-a, odnosno komunikacije bakterijskih stanica, terapije fagima i nanočesticama (27,28).

### **3.7.6. *Enterobacter* spp.**

*Enterobacter* spp. je bakterijski rod prvi puta opisan 1960. godine, a pripada porodici *Enterobacteriaceae*. Obuhvaća 22 vrste fakultativno anaerobnih gram negativnih bacila. Dio je akronima ESKAPE koji predstavlja bakterije koji su glavni uzrok



rezistentnih nozokomijalnih infekcija. Prirodni su komenzali u gastrointestinalnom sustavu ljudi i životinja. Oportunistički su patogeni u ljudi, biljaka i životinja (30). Vrste bakterija iz roda *Enterobacter* spp. koje su najčešće izolirane kao uzročnici nozokomijalnih infekcija u imunokompromitiranih pacijenata i pacijenata u jedinicama intenzivne njege su *E. cloacae* i *E. hormaechei*. Ti su patogeni zbog ekspresije AmpC  $\beta$ -laktamaze intrinzično rezistentni na ampicilin, amoksicilin, prvu generaciju cefalosporina i cefoksitin (31,30). Također produciraju i ESBL  $\beta$ -laktamaze. *E. cloacae* primarno producira cefalosporinaze zbog čega je rezistentan na ampicilin, amoksicilin-klavulansku kiselinu, cefoksitin i cefalotin. AmpC kromosomske cefalosporinaze uzrok su rezistencije na većinu betalaktamskih antibiotika osim cefepima. *E. cloacae* također producira ESBL koje su prvi puta uzrokovale nozokomijalne infekcije 1989. godine i odgovorne su za rezistenciju na treću generaciju cefalosporina. Do 51% sojeva je rezistentno na gentamicin, do 34% na amikacin, a 64 do 100% na ciprofloksacin. Zabilježena je rezistencija od 0,4% na imipenem. *Klebsiella aerogenes* i *E. cloacae* zajedno su odgovorne za više od 5% nozokomijalnih bakterijemija, 5% pneumonija, 4% infekcija urinarnog trakta i 10% postoperacijskog peritonitisa. *E. hormaechei* je uglavnom osjetljiva ili umjereno osjetljiva na piperacilin, ceftriakson, imipenem, gentamicin, tobramicin, amikacin, kotrimoksazol i trimetoprim. Rijetki su sojevi koji produciraju ESBL i AmpC te su stoga rezistentni na treću generaciju cefalosporina. Također su zabilježeni sojevi koji produciraju karbapenemaze. Antibiotici koji se koriste u liječenju *Enterobacter* spp. infekcija su cefalosporini četvrte generacije i karbapenemi (30).

### **3.7.7. *Enterococcus faecium***

*Enterococcus faecium* (*E. faecium*) je gram pozitivna, fakultativno anaerobna bakterija koja je dio crijevne mikrobiote zdravih ljudi. *E. faecium* je komenzal u ljudi,

no nerijetko je uzročnik nozokomijalnih infekcija krvotoka, kože, urinarnog sustava i endokarda. Podaci iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD) i Njemačke pokazuju da je *E. faecium* jedan od najčešćih uzročnika infekcija u ustanovama zdravstvene skrbi i da se takvi sojevi razlikuju od komenzala crijevne mikrobiote. *E. faecium* ima intrinzično nisku osjetljivost prema širokom spektru antibiotika poput niske doze penicilina i ampicilina, aminoglikozida, sulfonamida i cefalosporina (32). Rezistencija prema ampicilinu rezultat je niskog afiniteta PBP molekula (33). Rezistencija enterokoka, uključujući *E. faecium*, na vankomicin prvi je puta zabilježena 1980.-tih godina u SAD-u i nakon toga se proširila u Europu (32). Rezistencija na vankomicin javlja se zbog alteracije mjesta vezanja, odnosno promjene terminalnog kraja prekursora peptidoglikana iz D-alanil-D-alanin u D-alanil-D-laktat za koji vankomicin ima smanjeni afinitet (33). Infekcije uzrokovane vankomicin rezistentnim *E. faecium* (VREF) imaju lošiji klinički ishod u usporedbi s vankomicin osjetljivim *E. faecium*. Neracionalna uporaba fluorokinolona dokazano uzrokuje porast nozokomijalnih infekcija uzrokovanih VREF. WHO proglasila je VREF prioritetom na globalnoj listi rezistentnih bakterija (32).

### **3.8. Testiranje osjetljivosti na antibiotike**

Antibiogram je laboratorijski postupak kojim se ispituje osjetljivost bakterija na antibiotike. Podaci antibiograma nužni su u provedbi ciljane ili konačne antimikrobne terapije u inficiranih bolesnika. Osjetljivost bakterija testira se na različite načine. Neke od metoda su dilucijska metoda, disk difuzijska metoda, E-test, metoda prijelomne točke i metode dokaza enzima ili gena rezistencije (9).

#### **3.8.1. Dilucijska metoda**

Dilucijska metoda osmišljena je oko 1940. godine, a koristi se i danas. Agar dilucijska metoda izvodi se na čvrstom hranilištu u svrhu ispitivanja minimalne inhibitorne

koncentracije (MIC, eng. minimal inhibitory concentration). MIC označava minimalnu koncentraciju antibiotika potrebnu da zaustavi rast bakterija. Aerobne ili anaerobne bakterije dodaju se u agar u kojem se nalaze različite koncentracije antimikrobnih lijekova. Nakon 48 sati inkubacije broje se jedinice za stvaranje kolonija (eng. CFU, colony-forming unit) odnosno broj živih bakterija sposobnih za razmnožavanje. Novija verzija testa u kojoj se kao medij koristi kromogeni agar omogućuje očitavanje CFU već nakon 18-24 sata. Dilucijski test u bujonu izvodi se ubacivanjem točno poznatog broja bakterija u epruvete s tekućim medijem koji sadrži različite koncentracije antimikrobnih lijekova. Inkubacija traje 24 sata nakon čega se porast bakterija i MIC vrijednosti očitavaju s obzirom na zamućenost suspenzije. Prednosti ovog testa su izračun kvantitativnih vrijednosti MIC i minimalne baktericidne koncentracije (eng. MBC, minimum bactericidal concentration) koja govori o najnižoj koncentraciji antibiotika dovoljnoj da ubije 99,9% bakterija (34).

### **3.8.2. Disk difuzijska metoda**

Difuzijska metoda u kliničkoj se praksi koristi od 1975. godine. Izvodi se na način da se na agarsku ploču prvo nasade bakterije, a potom postave papirnati diskovi s poznatim koncentracijama antibiotika. Takav agar inkubira se preko noći. Inhibitorna zona javlja se na mjestima gdje je koncentracija difundiranog antibiotika dovoljno visoka da inhibira rast bakterija. Rezultati su kvalitativni i na temelju veličine inhibitorne zone kategoriziraju bakterije kao osjetljive, umjereno osjetljive i rezistentne. Izvođenje ovog testa je jednostavno i fleksibilno, ali nije pogodan za anaerobne i spororastuće mikroorganizme (34).

### **3.8.3. E-test**

E-test je prošireni disk difuzijski test i izvodi se njemu slično. Umjesto papirnato disk koristi se papirnata trakica na kojima se nalaze različite koncentracije

antibiotika. Na svakoj trakici ispisani su rasponi koncentracija antibiotika. Trakica se utisne na površinu agara s bakterijskom kulturom. Tijekom 24 h inkubacije, antibiotik difundira kroz agar. Točna vrijednost MIC se potom lako iščitava na mjestu gdje elipsasta zona inhibicije siječe brojčane oznake na trakicama. E-test ima nekoliko prednosti u odnosu na difuzijsku metodu, jer je pogodan za mikroorganizme koji rastu brzo ili sporo, za anaerobne bakterije te je moguće precizno očitati vrijednosti MIC. Nedostaci su viša cijena u odnosu na difuzijski test (34).

### **3.9. Mjere za ograničavanje antimikrobne rezistencije**

Kako bi se usporio daljnji napredak antimikrobne rezistencije potrebno je mjere za ograničavanje rezistencije poduzeti što ranije. Za početak je potrebno osigurati adekvatnu edukaciju o antimikrobnoj rezistenciji za javnost, stanovništvo i za zdravstvene djelatnike. Edukacija javnosti može se postići javnim edukativnim kampanjama koje su se u prošlosti pokazale uspješnim. Javne kampanje posebno je važno promicati u zemljama u razvoju. Edukaciju zdravstvenih radnika o ispravnom prepisivanju antibiotika potrebno je provesti u studenata medicine i mladih liječnika. Iskusne liječnike potrebno je kontinuirano educirati tijekom njihova radnog vijeka. Također je liječnike potrebno educirati o strategijama poslovanja farmaceutskih tvrtki i njihovim utjecajima na propisivanje određenih antibiotika kako bi donosili racionalne odluke u skladu s medicinom temeljenu na dokazima. Liječnici bi svakog pacijenta kojem propisuju antibiotik trebali informirati i uputiti na ispravan način primjene i ukazati na moguće rizike o rezistenciji. Kako bi se spriječila samomedikacija ostacima antibiotske terapije potrebno je pacijente educirati o štetnosti takvog načina ophođenja i promovirati odlaganje starih lijekova u ljekarne. Nadalje, potrebno je redovito nadzirati potrošnju antimikrobnih lijekova i stope rezistencije te takve podatke javno objavljivati. Naposljetku, od iznimne je važnosti

ulagati u znanstvenike i istraživanja u svrhu produkcije novih antibiotika inovativnih mehanizama djelovanja (10).

#### 4. RASPRAVA

Antibiotici su lijekovi koje se koriste u liječenju infekcija uzrokovanih bakterijama. Otkriće antibiotika smatra se jednom od najvećih prekretnica u medicini 20. st. Kontinuirana uporaba antibiotika nosi određeni rizik, a to je razvoj bakterijske rezistencije. Rezistencija na antibiotike zabilježena je ubrzo nakon početka primjene antibiotika u kliničkoj praksi. Penicilin se u kliničkoj praksi koristi od 1940. godine kada je zabilježena rezistentna *E. coli* usred produkcije penicilinaza. Vrlo brzo rezistencija na penicilin se proširila pa je 1942. otkriveno nekoliko rezistentnih sojeva *S. aureus*. Neke su bakterije prirodno rezistentne na antibiotike određenog mehanizma djelovanja zbog svojih intrinzičnih svojstava, ali najveći je problem rezistencija koja se javlja sekundarno usred mutacija genoma ili horizontalnog prijenosa gena rezistencije. Na taj se način razvijaju odnosno šire mehanizmi rezistencije kao što su produkcija enzima koji alteriraju strukturu antibiotika, smanjena permeabilnost stanične stijenke, modificiranje receptorskih molekula i hiperekspresija efluks pumpi. Kao jedan od glavnih uzročnika rezistencije smatra se neracionalna uporaba antimikrobnih lijekova, a vodeći čimbenici su manjak edukacije opće populacije i zdravstvenih djelatnika, bezreceptna kupovina antibiotika, uporaba antibiotika u uzgoju životinja, nedostatak adherencije i samomedikacija ostacima antibiotika, utjecaj farmaceutskih tvrtki te nedostatak adekvatnih brzih testova za dokazivanje uzročnika infekcije. Rezistencija bakterija širi se velikom brzinom i danas je globalni problem. Godišnje je u zemljama Europske unije oko 670 000 infekcija

uzrokovano bakterijama rezistentnim na antibiotike, od kojih gotovo 33 000 završava smrtnim ishodom. Stopa rezistencije značajno je porasla u razdoblju 2016.-2020. zbog pojave rezistencije *E. coli* i *K. pneumoniae* na karbapeneme te *E. faecium* na vankomicin. Također su zabrinjavajući podaci o rezistenciji *K. pneumoniae* na treću generaciju cefalosporina i karbapenem rezistentnih *A. baumannii* i *P.aeruginosa* (2). Posebnu pozornost potrebno je posvetiti ograničavanju antibiotske potrošnje u animalnoj industriji i njihovoj alternativi kao što su antimikrobni peptidi (13).

## 5. ZAKLJUČCI

Uporaba antibiotika mora biti racionalna. Potrebno je postaviti ispravnu dijagnozu, procijeniti nužnost primjene antimikrobnog lijeka, prilagoditi vrstu i dozu antibiotika pacijentu, koristiti antibiotike što užeg spektra djelovanja, što kraći vremenski period te čim prije zamijeniti intravenski antibiotik oralnim (7).

Sve je češća pojava višestrukorezistentnih bakterija poput *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *Enterobacter* spp. i *P. aeruginosa* koje su otporne na djelovanje velikog broja antibiotika, otežavaju terapiju i klinički uspjeh liječenja te povećavaju mortalitet.

Javnozdravstvene kampanje u borbi protiv antimikrobne rezistencije još uvijek nisu dovoljno aktivne, snažne i motivirajuće. Smatra se kako bi se 27 000 smrti godišnje moglo prevenirati kroz nadzor antimikrobne potrošnje, poboljšanje higijenskih uvjeta, kampanje u medijima i razvoj brzih dijagnostičkih testova.

## 6. SAŽETAK

Antibiotici su lijekovi koje se koriste u liječenju bakterijskih infekcija. Klinička uporaba antibiotika smatra se jednim od najvećih medicinskih dostignuća u 20. stoljeću.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji racionalna farmakoterapija podrazumijeva pravi lijek u pravoj dozi, za pravog pacijenta, tijekom potrebnog razdoblja, uz najniži trošak za pojedinca i zajednicu.

Neracionalna uporaba antibiotika jedan je od glavnih uzroka antimikrobne rezistencije. Neracionalna uporaba antibiotika rezultat je neadekvatne edukacije opće populacije i zdravstvenih djelatnika, nabave antibiotika bez recepata i dijagnoze liječnika, nedostatka adherencije, samomedikacije ostacima antibiotika, promoviranja farmaceutskih tvrtki, nedostatka adekvatnih brzih testova za neposredno dokazivanje uzročnika infekcije i pritiska sa strane pacijenata.

Rezistencija bakterija na antibiotike može biti primarna i sekundarna. Mehanizmi sekundarne rezistencije su produkcija enzima pomoću kojih se mijenja struktura antibiotika, promjena permeabilnosti za lijekove, modificiranje receptorske molekule za antibiotike i pojačano izbacivanje antibiotika iz stanice efluks pumpama.

Najznačajnije višestrukorezistentne bakterije su *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp. i *Pseudomonas aeruginosa*.

Osjetljivost bakterija na antibiotike ispituje se antibiogramom. Neke od metoda su dilucijska metoda, disk difuzijska metoda, E-test, metoda prijelomne točke i metode dokaza enzima ili gena rezistencije.

Mjere za ograničenje antimikrobne rezistencije su pravodobna adekvatna edukacija općeg stanovništva i zdravstvenih djelatnika, sprječavanje samomedikacije antibioticima, redoviti nadzor potrošnje antimikrobnih lijekova i stopa rezistencije te ulaganje u istraživanja produkcije novih antibiotika inovativnih mehanizama djelovanja.

Ključne riječi: antibiogram; antibiotik; višestruka rezistencija

## **7. SUMMARY**

Antibiotics are drugs indicated to treat bacterial infections. The clinical use of antibiotics is considered as one of the greatest medical achievements of the 20th century.

According to the World Health Organization, rational pharmacotherapy means that the patients receive the appropriate medicines, for appropriate indications, in doses that meet their own individual requirements, for an adequate period of time, at the lowest cost both to them and the society.

Inappropriate use of antibiotics is one of the main causes of antimicrobial resistance. It occurs as the result of inadequate education of the general population and health professionals, procurement of over-the-counter antibiotics without appropriate physician diagnoses, lack of adherence, self-medication with antibiotic residues, promotion of pharmaceutical companies, lack of adequate rapid tests to directly prove the cause and pressure from patients.

Bacterial resistance to antibiotics can be primary and secondary. Mechanisms of secondary resistance are the production of enzymes that alter the structure of antibiotics, changes of the permeability to drugs, modification of the receptor molecule for antibiotics and enhancement of the ejection of antibiotics from the cell by efflux pumps.



Multidrug-resistant bacteria are *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*.

Bacterial susceptibility to antibiotics is determined by antibiogram. Some of the methods are dilution method, disk diffusion method, E-test, breakpoint method and methods of proving enzymes or resistance genes.

Measures to limit antimicrobial resistance are timely and adequate education of the general population and health professionals, prevention of self-medication with antibiotics, regular monitoring of antimicrobial drug consumption and resistance rates and investment in research for the purpose of making new antibiotics with innovative mechanisms of action.

Key words: antibiogram; antibiotic; multidrug resistance

## **8. LITERATURA**

1. Who-int. [Internet]. Geneva. c2021 [citirano 03.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>

3. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*. 2019;51:72-80. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527419300190?via%3Dihub>
4. Antibiotici. *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. [citirano 1. 6. 2022.]. Dostupno na: <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=2973>
5. Dokumenten.tips [Internet] [citirano 1.6.2022.] Dostupno na: <https://dokumen.tips/documents/racionalna-upotreba-antibiotika-zloupotreba-iz-kuceracionalnamr-sci-dr.html?page=1>
6. Čulig J. Racionalna farmakoterapija. *Medix*. 2004;10. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/27204133\\_Racionalna\\_farmakoterapija](https://www.researchgate.net/publication/27204133_Racionalna_farmakoterapija)
7. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:156-167. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031442/>
8. Bedenić B. Antibakterijski lijekovi. U: Uzunović-Kamberović S. *Medicinska mikrobiologija*. Zenica, Štamparija Fojnica d. o. o. 237-240. Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/393529>
9. Kalenić S i sur. *Medicinska mikrobiologija*. 2013. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
10. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;16:27. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6338985/>

11. Sweileh WM. Global research publications on irrational use of antimicrobials: call for more research to contain antimicrobial resistance. *Global Health* 2021;17.

Dostupno

na:

<https://globalizationandhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12992-021-00754-9>

12. Johnston AM. Use of antimicrobial drugs in veterinary practice. *BMJ*. 1998;317:665-667. Dostupno

na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1113841/>

13. Zhi L, Yuhan H, Yuanyuan Y, Zeqing L, Yizhen W. Antimicrobial resistance in livestock: antimicrobial peptides provide a new solution for a growing challenge. *Animal Frontiers*. [Internet]. April 2018;8:21–29. Dostupno

na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32002215/>

14. Musa M. Mehanizmi stjecanja otpornosti na antibiotike kod bakterija [Završni rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju; 2017 [pristupljeno 21.05.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:919217>

15. Galindo-Méndez M. Antimicrobial Resistance in Escherichia coli. In: Rodrigo L. E. Coli Infections - Importance of Early Diagnosis and Efficient Treatment [Internet]. London: IntechOpen; 2020 [cited 2022 Jun 04]. Available from:

<https://www.intechopen.com/chapters/72615>

16. Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in Staphylococcus aureus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10. Dostupno

na:

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2020.00107>

17. Mukherjee R, Priyadarshini A, Pandey RP, Raj VS. Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus*. In: Aqib A. Insights Into Drug Resistance in *Staphylococcus aureus* [Internet]. London: IntechOpen; 2021 [cited 2022 Jun 04]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/75953>
18. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:629-641. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2871281/>
19. Raja RG, Prashanna M, and Ganga GC. Antibiotic resistance pattern of *Staphylococcus aureus* with reference to MRSA isolates from pediatric patients. *Future Science OA*. 2020;6:4. Dostupno na: <https://www.future-science.com/doi/10.2144/fsoa-2019-0122>
20. Ebru ŞY, Özkan A. Antimicrobial resistance and underlying mechanisms in *Staphylococcus aureus* isolates. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2017;11:1059-1064. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764517311318>
21. Shiri NV, Kira K, Alessandra C. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. 2017;41:252–275. Dostupno na: <https://academic.oup.com/femsre/article/41/3/252/3830265>
22. Abram M, Škrobonja I, Ambrožić D, Repac-Antić D, Bubonja Šonje M. ESKAPE – bakterije koje su uzbunile svijet. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2018 [pristupljeno 04.06.2022.];54(3):242-253. Dostupno na: [https://doi.org/10.21860/medflum2018\\_203547](https://doi.org/10.21860/medflum2018_203547)

23. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae II K, Kim YB, Cha CJ, Jeong BC, Lee SH. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2017.00055/full>
24. Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens*. 2021;10:373. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003822/>
25. Liu X, Wu X, Tang J, Zhang L, Jia X. Trends and Development in the Antibiotic-Resistance of *Acinetobacter baumannii*: A Scientometric Research Study (1991–2019). *Infect Drug Resist*. 2020;13:3195-3208. Dostupno na: <https://doi.org/10.2147/IDR.S264391>
26. George ME, Lisa LM, Trish MP. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance and Treatment Options. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46:1254–1263. Dostupno na: <https://doi.org/10.1086/529198>
27. Zheng P, Renee R, Bernard RG, Tong JL, Zhenyu C. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*. 2019;37:177-192. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975018301976>
28. Mohanty S, Baliyarsingh B, Nayak SK. Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: A Concise Review. In: Mareş M, Lim SHE, Lai K, Cristina R. *Antimicrobial Resistance - A One Health Perspective* [Internet]. London: IntechOpen; 2020 [cited 2022 Jun 04]. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/70980>

29. Langendonk RF, Neill DR, Fothergill JL. The Building Blocks of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Implications for Current Resistance-Breaking Therapies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.665759/full>
30. Anne DR, Jean-Philippe L, Jean-Marie P. *Enterobacter* spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019;19-32. Dostupno na: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00002-19>
31. Anju VT, Siddhardha B, Dyavaiah M. *Enterobacter* Infections and Antimicrobial Drug Resistance. In: Siddhardha B, Dyavaiah M, Syed A. *Model Organisms for Microbial Pathogenesis, Biofilm Formation and Antimicrobial Drug Discovery*. 2020. Springer, Singapore. Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-981-15-1695-5\\_11](https://doi.org/10.1007/978-981-15-1695-5_11)
32. Markwart R, Willrich N, Haller S *et al*. The rise in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Germany: data from the German Antimicrobial Resistance Surveillance (ARS). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019; 8:147. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0594-3>
33. Cesar AA, Barbara EM. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. U: UpToDate. UpToDate [Internet]. 2021. [citirano 26.05.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-antibiotic-resistance-in-enterococci#H95066433>
34. Schumacher A, Vranken T, Malhotra A, Arts JJC, Habibovic P. In vitro antimicrobial susceptibility testing methods: agar dilution to 3D tissue-engineered models. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:187-208. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5780537/>

## 9. ŽIVOTOPIS

Danijela Poslon rođena je 04. prosinca 1995. godine u Zaboku. Pohađala je Osnovnu školu Ljudevit Gaj u Krapini i jezičnu gimnaziju u Srednjoj školi Krapina. 2014. godine upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski studij biologije i kemije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. 2016. godine kao redovna studentica upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Tijekom studija je dvije godine bila članica organizacijskog odbora Medri znanstvenog Piknika te je ostvarila publikaciju članka u časopisu Medicina Fluminensis. Učlanjena je u Međunarodnu udruhu studenata medicine (CroMSIC) u sklopu koje će u kolovozu 2022. godine sudjelovati u međunarodnoj profesionalnoj razmjeni u Estoniji. Aktivno se služi engleskim jezikom u govoru i pismu.