



ANTIBIOTSKA REZISTENCIJA KAO RIZIK U PREVENCIJI INFEKCIJA

Rusmira Hasandić-Mehmedagić

Sažetak

Antibiotska rezistencija je prirodni fenomen koji predstavlja otpornost bakterija na antibiotike, odnosno njihova sposobnost rasta u prisustvu antibiotika. Razvoj antibiotske rezistencije primjer je prirodne selekcije pri čemu prisutnost antibiotika predstavlja selektivni pritisak, a samo one bakterije koje posjeduju gene za otpornost na antibiotik će preživjeti.

Postoje dva tipa rezistencije: primarna, koja nastaje kao posljedica nepostojanja ciljnog mjesta za antibiotik u bakteriji, i sekundarna koja nastaje kao posljedica mutacije bakterijskog genoma ili horizontalnog prijenosa gena (transformacija, transdukcija i konjugacija). Mehanizmi djelovanja sekundarne rezistencije su enzimatska modifikacija antibiotika, promjena u molekularnoj strukturi ciljnog mjesta za antibiotik, promjena propusnosti bakterijske vanjske membrane i ubrzano izbacivanje antibiotika iz stanice.

Bakterije predstavljaju glavne protagoniste ovog fenomena zbog kojih ljudi trpe direktne negativne posljedice koje dovode do infekcija kao što su: gonoreja, pneumonija, tuberkuloza itd., koje mogu dovesti do komplikacija. Zbog toga je važno znati zašto i na koji način bakterije postaju sve otpornije na antibiotike. Cilj ovog rada je ukratko predstaviti antibiotsku rezistenciju, a potom ukazati na važnost prepoznavanja istog, sve opasnijeg problema te predložiti neke strategije pomoću kojih bi se on u budućnosti mogao reducirati. Kako bi se problem antibiotske rezistencije u budućnosti smanjio, potrebno je poduzeti određene mjere poput smanjenja upotrebe antibiotika, edukacije stanovništva, poticanja istraživanja u svrhu boljeg razumijevanja mehanizama antibiotske rezistencije i razvijanja novih, učinkovitijih antibiotika na koje bakterije neće biti otporne.

1.UVOD

Antibiotici su spojevi koji mogu potpuno uništiti patogene mikroorganizme ili inhibirati proces rasta i razmnožavanja bakterija. Osnovna karakteristika antibiotika je selektivna toksičnost što znači da su toksični za bakterije, a malo ili nikako toksični za domaćina. Selektivna toksičnost je obično relativna, a ne apsolutna, što znači da antibiotik u koncentracijama koje domaćin toleriše može uništiti bakteriju (1). Antibiotici mogu biti prirodni (spojevi nekih bakterija i gljiva), polusintetski (tvari koje su nastale prirodnim putem, ali su hemijski djelimično izmijenjene)

Autor za korespondenciju:

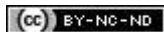
**Rusmira Hasandić-Mehmedagić dipl.
Ing. MLD**

Kantonalna bolnica Zenica

Služba za mikrobiologiju

E-mail rusmira.hasandic@hotmail.com

Tel: 0038761/ 368-214



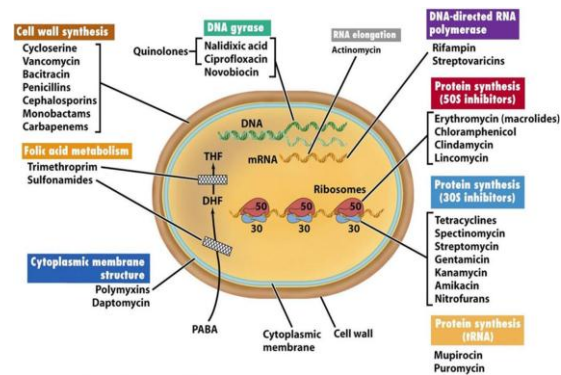


ili sintetski (tvari koje su sintetizirane potpuno umjetnim putem) spojevi (2). Prvi antibiotik otkriven je 1928. godine kada je škotski bakteriolog Alexander Fleming uočio da je Petrijeva zdjelica na kojoj su bile uzgojene kolonije bakterije *Staphylococcus aureus*, kontaminirana plijesni. U području oko plijesni nisu rasle bakterijske kolonije stafilokoka što je navodilo na zaključak da plijesan, koja je identificirana kao *Penicilium notatum*, u medij ispušta određenu tvar koja inhibira rast i razvoj bakterija. Ta tvar antibakterijskog učinka nazvana je penicilin. Sljedeći važni koraci bili su pročistiti penicilin, proizvesti ga u velikim količinama te dokazati njegov potencijal za kliničku primjenu što su u konačnici i postigli znanstvenici Ernst Boris Chain i Howard Walter Florey. Godine 1945. Alexander Fleming, Ernst Boris Chain i Howard Walter Florey osvojili su Nobelovu nagradu za „otkriće penicilina i primjenu njegovih ljekovitih svojstava u različitim infektivnim bolestima. Do razdoblja Drugog svjetskog rata, penicilin je ušao u široku upotrebu, a u to vrijeme su ga nazivali „čudotvornim lijekom“. Nakon otkrića penicilina, u vremenskom periodu između 1950-ih i 1960-ih, uslijedilo je „zlatno razdoblje“ antibiotika u kojem je otkrivena polovica antibiotika koji su danas u upotrebi (2).

Mehanizmi djelovanja antibiotika na bakterije

Antibiotici mogu djelovati na različite procese u bakterijskoj stanici i na taj način mogu utjecati na strukturni integritet bakterijske stanice (inhibicija sinteze stanične stijenke i inhibicija funkcije citoplazmatske membrane) ili mogu prekinuti osnovne metaboličke

aktivnosti (inhibicija sinteze nukleinskih kiselina, proteina i bitnih metabolita). Specifična aktivnost antibiotika, kao i njegov način djelovanja, određeni su biološkim svojstvima bakterija (7).



Slika 1. Mehanizmi djelovanja antibiotika na bakterijsku stanicu (Izvor:internet)

Inhibicija sinteze stanične stijenke

Stanična stijenka je ovojnica koja okružuje bakterijsku stanicu te joj osigurava stalan oblik i zaštitu od negativnih vanjskih utjecaja kao što su mehaničke ozljede i promjena osmotskog pritiska (4). Bakterijska stanična stijenka je građena od peptidoglikana, odnosno od linearni polisaharidnih lanaca koji su unakrsno povezani kratkim peptidima. Na temelju građe stanične stijenke, bakterije dijelimo na Gram-pozitivne, one koje se oboje bojom kristal violet i sadrže veći udio mureina, i Gram-negativne, one koje se ne oboje bojom kristal violet i sadrže manji udio mureina u sastavu stanične stijenke. Neke bakterije, poput mikoplazmi, nemaju staničnu stijenku (11).

Dvije skupine antibiotika koji inhibiraju sintezu bakterijske stanične stijenke su β -laktamski antibiotici i glikopeptidni antibiotici. Beta-laktamski antibiotici se



vezuju na proteine koji vežu penicilin i na taj način, preko procesa transpeptidacije, inhibiraju sintezu stanične stijenke. β -laktamski antibiotici uključuju peniciline, cefalosporine, monobaktame i karbapeneme (5). Glikopeptidni antibiotici se vezuju na D-alanil D-alanin u peptidnom lancu prekursora jedinice peptidoglikana. Jedan od najpoznatijih glikopeptidnih antibiotika je vankomicin. Velika prednost antibiotika koji inhibiraju sintezu stanične stijenke je to što se primjenom ovih antibiotika postiže relativno visoka selektivna toksičnost jer eukariotske stanice ne sadrže peptidoglikan pa antibiotici ciljano djeluju na bakterijske stanice. Upravo se iz tog razloga ova skupina antibiotika vrlo često koristi (4).

Inhibicija funkcije stanične membrane

Citoplazma bakterijske stanice okružena je staničnom membranom koja služi kao selektivna permeabilna barijera, vrši aktivni transport i regulira unutarjni sastav bakterijske stanice (5). Antibiotici ove skupine mogu djelovati na različite načine, a samo neki od brojnih su narušavanje funkcionalnog integriteta stanične membrane, promjena permeabilnosti stanične membrane, djelovanje antibiotika na spojeve koji su karakteristični za građu bakterijske stanične membrane. Najpoznatiji primjer antibiotika iz ove skupine su polimiksini koji dovode do povećane propusnosti stanične membrane što u konačnici može rezultirati oštećenjem ili smrću bakterijske stanice. Antibiotici koji inhibiraju funkcije membrane

bakterijskih stanica pokazuju visoku selektivnu toksičnost koja se temelji na razlici u građi stanične membrane eukariotske i prokariotske stanice (16).

Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina

Nukleinske kiseline su biološke makromolekule, odnosno polimeri nukleotida čija je osnovna funkcija pohrana genetičke informacije te njezina ekspresija. U svim stanicama postoje dva osnovna tipa nukleinskih kiselina: deoksiribonukleinska kiselina (DNA) i ribonukleinska kiselina (RNA) (5). Kinoloni i rifampicin su najpoznatiji antibiotici koji djeluju preko inhibicije sinteze nukleinskih kiselina. Fluorokinoloni (fluorirani kinoloni) inhibiraju bakterijsku topoizomerazu II (DNA girazu) i topoizomerazu IV. Inhibicijom topoizomeraze II onemogućena je relaksacija pozitivno zavijene DNA što je potrebno za replikaciju i transkripciju, dok se inhibicijom topoizomeraze IV postiže sličan, ali sporiji učinak. Fluorokinoloni mogu pri visokim koncentracijama inhibitorno djelovati na topoizomeraze u ljudskim stanicama. Rifampicin inhibira DNA-ovisnu RNA polimerazu i na taj način sprječava sintezu RNA te dovodi do smrti bakterijske stanice (9).

Inhibicija sinteze proteina

Proteini su biološke makromolekule, građene od aminokiselina čiji je slijed u proteinu određen slijedom nukleotida u DNA, koje su važne za strukturu, funkciju i regulaciju stanica (15).

Najpoznatiji antibiotici koji djeluju preko inhibicije sinteze proteina su aminoglikozidi, tetraciklini, kloramfenikol, makrolidi, streptogramin i



Linkozamidi (10). Aminoglikozidi se vezuju na 30S podjedinicu ribosoma i mogu inhibirati sintezu proteina na više načina: sprječavanjem nastajanja inicijacijskog kompleksa, pogrešnim čitanjem genetičkog koda što u konačnici rezultira sintezom nefunkcionalnih proteina ili nastankom monosoma koji ne mogu vršiti sintezu proteina. Tetraciklini se vezuju na 30S podjedinicu ribosoma i blokiraju vezanje aminoacil-tRNA te na taj način inhibiraju sintezu proteina. Kloramfenikol se vezuje na 50S podjedinicu ribosoma i inhibira sintezu proteina na način da sprječava peptidil-transferaznu aktivnost ribosoma. Makrolidi se vezuju na 50S podjedinicu i sprječavaju translokaciju aminoacila. Makrolidi, streptogramini B i linkozamidi imaju sličan mehanizam djelovanja (21).

Inhibicija sinteze važnih metabolita

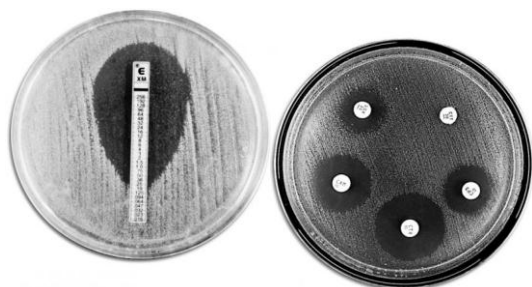
Dva najpoznatija primjera antibiotika iz ove skupine su sulfonamidi i trimetoprim. Oba antibiotika inhibiraju određene korake u metabolizmu folne kiseline koja je važna za sintezu bakterijskih nukleinskih kiselina (3). Prirodni supstrat za enzim dihidropteroat sintazu je paraaminobenzojeva kiselina, koja je dio metaboličkog puta folne kiseline, ali se sulfonamidi većim afinitetom vežu na enzim i na taj ga način kompetitivno inhibiraju. Trimetoprim inhibira bakterijsku dihidrofolat reduktazu. Istodobna primjena sulfonamida i trimetoprima daje sinergistički učinak, odnosno učinak kombinacije tih dvaju antibiotika nadmašuje aditivni učinak pojedinih komponenti (6).

Antibiotska rezistencija

Antibiotska rezistencija je otpornost bakterija na djelovanje antibiotika odnosno sposobnost rasta bakterija u prisutnosti antibiotika. Antibiotska rezistencij je prvi put zabilježena 1940. godine kada su biohemičari Edward Penley Abraham i Ernst Boris Chain uočili soj bakterije *Escherichia coli* koji je sintetizirao penicilinaze i na taj način inaktivirao penicilin. Od tog trenutka nadalje, otkrivao se sve veći broj slučajeva otpornosti na različite skupine antibiotika što je u konačnici dovelo do toga da je antibiotska rezistencija smatrana „modernim fenomenom“ koji se javio kao rezultat korištenja antibiotika (18). Znanstvenici su 2011. godine proveli istraživanje u kojem su analizirali uzorke DNA prikupljenih na području kanadskog Yukona- područja „vječnog leda“ koji potječe iz razdoblja kasnog pleistocena. Cilj istraživanja bio je ispitati podrijetlo antibiotske rezistencije, odnosno odrediti je li ona doista „moderni fenomen“ ili je postojala i davno prije samih početaka ljudske upotrebe antibiotika. Sekvenciranjem bakterijskih genoma utvrđeno je da su bakterije, stare približno 30 000 godina, sadržavale gene za otpornost na β -laktame, tetracikline i glikopeptidne antibiotike. Prema tome, te su bakterije bile otporne na mnoge prirodne antibiotike kao i na polusintetičke antibiotike slične strukture. Dakle, antibiotska rezistencija nije „moderni fenomen“ već drevni prirodni fenomen, a geni za otpornost na antibiotike su prethodili ljudskoj upotrebi antibiotika (3). Razvoj bakterijske otpornosti na antibiotike je klasičan primjer prirodne selekcije gdje prisutnost antibiotika predstavlja selektivni pritisak,



a samo one bakterije koje posjeduju gene za otpornost na taj antibiotik će preživjeti. Prema tome, možemo definirati antibiotski rezistom kao zajednički naziv za sve gene odgovorne za rezistenciju koje pronalazimo u okolišu, a za očekivati je da će se zastupljenost i tip rezistencije mijenjati ovisno o različitim okolišima. Postoje dva tipa rezistencije: primarna (urođena ili intrinzična) te sekundarna (stečena). Primarna (urođena ili intrinzična) rezistencija je prirodno nasljedno svojstvo nepostojanja ciljnog mjesta za antibiotik u mikroorganizmu. Primjer prirodne rezistencije je otpornost mikoplazmi na β -laktamske antibiotike. Mikoplazme su rod bakterija čija je karakteristika nepostojanje stanične stijenke i to ih svojstvo čini prirodno otpornima na β -laktamske antibiotike (14).



Slika 2. Antibioticska rezistencija (preuzeto sa https://www.pig333.com/articles/antibiotic-resistance-frequently-asked-questions-1-of-2_12497/)

Tabela 1. Prikaz početka primjene određenih antibiotika te identifikacija bakterija otpornih na određene antibiotike (Prilagođeno prema <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>)

Antibiotik	Početak primjene antibiotika	Bakterija otporna na antibiotik	Identifikacija bakterije otporne na antibiotik
Penicilin	1941.	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1942. 1967. 1976
Vankomicin	1958.	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	1988. 2002.
Meticilin	1960.	<i>Staphylococcus aureus</i>	1960.
Treća generacija cefalosporina	1980. (cefotaksim)	<i>Escherichia coli</i>	1983.
Azitromicin	1980.	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2011.
Imipenem	1985.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1996.
Ciprofloksacin	1987.	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2007.
Daptomicin	2003.	<i>Staphylococcus aureus</i>	2004.
Ceftazimid/ avibaktam	2015.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2015.



Sekundarna rezistencija

Kada bakterija koja je bila osjetljiva na antibiotik postane otporna javlja se sekundarna ili stečena rezistencija. Sekundarna rezistencija se može razviti kao posljedica: mutacije bakterijskog genoma ili horizontalnog prijenosa gena (transformacija, transdukcija i konjugacija) (12). Iako je transformacija najjednostavniji mehanizam horizontalnog prijenosa gena, samo mali broj klinički značajnih bakterija može steći gene za otpornost na antibiotike prirodnom transformacijom. Transformacija je glavni put širenja rezistencije na penicilin u *Streptococcus pneumoniae* stvaranjem „mozaičnih gena za PBP“. „Mozaični geni za PBP“ kodiraju proteine koji imaju smanjeni afiniteta vezivanja na β -laktamske antibiotike. Transdukcija je proces u kojem bakteriofagi, virusi koji inficiraju bakterije, prenose gene iz jedne bakterije u drugu. Budući da se bakteriofagi vezuju na specifične receptore na površini bakterijske stanice, transdukcija je visoko specifičan proces. Transdukcija je glavni mehanizam kojim *Staphylococcus aureus* prima gene za rezistenciju. Konjugacija je proces prijenosa plazmida ili transpozona iz jedne bakterije u drugu koji zahtijeva direktan kontakt između dvije stanice. Istraživanja pokazuju da je učestalost konjugacije u prirodnim uvjetima puno veća nego učestalost konjugacije u laboratorijskim uvjetima. Iako je konjugacija glavni mehanizam horizontalnog prijenosa gena, novija istraživanja pokazuju da je značaj transformacije i transdukcije, u kontekstu stjecanja antibiotske rezistencije kod

bakterija, puno veći nego što se dosad mislilo (19).

Kako bi se bakterije zaštitile od djelovanja antibiotika, kod njih su razvijeni brojni mehanizmi rezistencije koji se dijele u četiri kategorije: enzimatska modifikacija antibiotika, promjena u molekularnoj strukturi ciljnog mjesta za antibiotik, promjena propusnosti bakterijske vanjske membrane te ubrzano izbacivanje antibiotika iz stanice (10). U bakterijskoj stanici može u isto vrijeme biti aktivno nekoliko mehanizama rezistencije što dovodi do rezistencije visokog stepena (17).

Enzimatska modifikacija antibiotika temelji se na sposobnosti bakterija da sintetiziraju enzime kojima će razgraditi ili inaktivirati antibiotike (13). Najčešće biohemijske reakcije koje kataliziraju antibiotike su: adenilacija, acetilacija ili fosforilacija antibiotika čime se smanjuje afinitet antibiotika za ciljnu molekulu. Enzimatska modifikacija antibiotika je najznačajniji mehanizam bakterijske rezistencije na β -laktamske antibiotike, aminoglikozide i kloramfenikol. Rezistencija na β -laktamske antibiotike nastaje uglavnom zbog stvaranja β -laktamaza, enzima koji kidaju amidnu vezu u β -laktamskom prstenu i na taj način inaktiviraju antibiotike. *Staphylococcus aureus* je bakterija kod koje je primjećen ovaj tip mehanizma rezistencije na penicilin i cephalosporin (26).

Promjena u molekularnoj strukturi ciljnog mjesta za antibiotik predstavlja mehanizam kod kojeg antibiotik ulazi u stanicu i dolazi do ciljnog mjesta ali ne



može djelovati na njega zbog promjene ciljnog mjesta. Ovaj mehanizam antibiotske rezistencije se javlja za β -laktamske antibiotike, tetracikline, makrolide, linkozamide, streptogramine i kinolone (22).

Promjena propusnosti bakterijske vanjske membrane predstavlja mehanizam kojim gram-negativne bakterije sprečavaju ulazak antibiotika u stanicu. Ovaj mehanizam je karakterističan za gram negativne bakterije jer gram pozitivne bakterije nemaju vanjsku membranu koja ima ulogu permeabilne barijere koja sprečava ulazak velikih hidrofobnih molekula, dok je ulazak hidrofilnih antibiotika osiguran postojanjem porina (proteinskih kanala koji su ispunjeni vodom). Ovaj je mehanizam izražen pri rezistenciji gram negativnih bakterija na β -laktamske antibiotike, aminoglikozide, kloramfenikol (24).

Ubrzano izbacivanje antibiotika iz stanice predstavlja mehanizam koji omogućava bakterijama da kroz transportne crpke aktivno izbacuju antibiotik iz stanice brže nego što se on može nakupiti u stanici da bi dostigao djelotvornu koncentraciju. Ovaj tip mehanizma rezistencije prisutan je kod bakterija koje su otporne na tetracikline i makrolide (26).

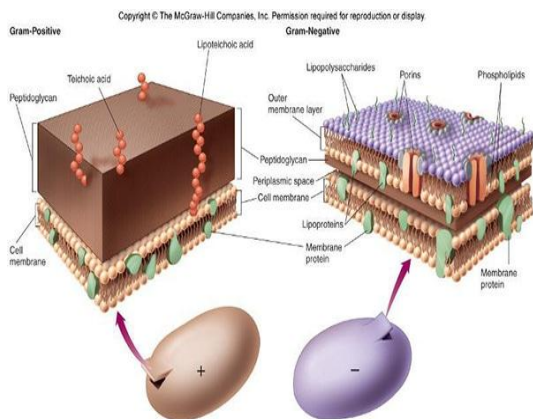
2. METODE TESTIRANJA

Metode koje se bave ispitivanjem osjetljivosti bakterija na antibiotike imaju za cilj predvidjeti da li će bakterija reagirati na primijenjeni antibiotik. Cilj metoda je prikupljene podatke usmjeriti ka sprečavanju širenja otpora bakterija na antibiotike i na taj način olakšati liječenje raznih infekcija. Neki primjeri metoda testiranja osjetljivosti antibiotika su: (18)

a. METODA RAZRJEĐENJA

Metoda razrjeđivanja bujona uključuje podvrgavanje izolata bakterije nizu različitih koncentracija antibiotika u bujonskoj sredini. Dvije su vrste bujon metode razrjeđivanje i kod obje najniža koncentracija kod koje je izolat potpuno inhibiran označava se kao minimalna inhibitorska koncentracija ili MIC (27).

Metoda razrjeđivanja agara je slična razrjeđivanju bujona. Postupak razrjeđivanja agara slijedi princip uspostavljanja najniže koncentracije razrijeđenog antibiotika, odnosno koncentracije gdje je rast bakterije još uvijek inhibiran (27).



Slika 3. Razlika u građi stanične stijenke Gram-negativnih i Gram-pozitivnih bakterija (Preuzeto sa <https://microbiologyinfo.com/differences-between-gram-positive-and-gram-negative-bacteria/>)



b. DISK-DIFUZIJSKA METODA

Mueller-Hinton agar obično se koristi kao medij za rast i on se prvo uniformno zasijava kroz ploče sa izolatom razrijeđenim u standardnu koncentraciju. Prethodno impregnirani standardnom koncentracijom određenog antibiotika, te komercijalno pripremljeni diskovi su raspršeni i lagano utisnuti na površinu agara. Test započinje odmah s raspršivanjem od diska, stvaranjem istovremeno gradijent antibiotičkih koncentracija tako da se najviša koncentracija nalazi najbliže disku. Nakon nekog vremena promatra se rast bakterija na pojedinačnim diskovima. Ako je izolat osjetljiv na antibiotik oko određenog diska uočava se zona bez rasta koja se naziva zona inhibicije jer označava minimalnu koncentraciju antibiotika dovoljnu da spriječi rast bakterija. Primjer *Escherichia coli* ima zonu inhibicije 10.1mm oko ampicilina (25).

b. E-TEST

Test koji koristi plastičnu test traku s postepeno padajućom vrijednosti koncentracije određenog antibiotika. Na traci se nalazi numerička vrijednost koncentracije antibiotika., te se tako ovim testom osigurava kvantitativne rezultate antibiotske rezistencije kliničkih izolata (20).

c. AUTOMATIZIRANA METODA

Osiguravaju pripremljene i oblikovane ploče za mikrodiluciju, instrumentaciju i automatsko očitavanje ploča. Većina takvih automatiziranih sustava za ispitivanje osjetljivosti na antibiotike

osigurava i automatsku inokulaciju, čitanje te tumačenje. Velika im je prednost što su brzi, ali velika je mana što su skupi (28).

e. TESTOVI SPECIFIČNI ZA MEHANIZAM REZISTENCIJE

Test se obavlja na temelju otkrivenog prisutnog mehanizma rezistencije. Kao što se detekcija beta laktamaza može provesti upotrebom kromogenog testa cefalosporinaze (29).

f. GENOTIPSKE METODE KAO ŠTO SU PCR I DNA HIBRIDIZACIJSKE METODE

Često rezistencija ovisi i rezistentnim genima stoga postoji metoda testiranja koja koristi takve specifične gene (29).

Neke od najčešćih molekularnih tehnika za otkrivanje otpornosti na antibiotike:

a. PCR je jedna od najčešće upotrebljavanih molekularnih tehnika za detekciju određene DNA sekvence. U tu je tehniku uključeno nekoliko ciklusa denaturacije uzorka DNA, žarenje specifičnih početnica na ciljnu sekvencu, i produživanje tih sekvenci olakšano termostabilnim polimerazama dovodeći do replikacije i duplikacije DNA sekvenci (29).

b. DNA hibridizacija temelji se na specifičnim parovima purina i pirimidina u DNA. Stoga se sonda označena s poznatim slijedom baza može spariti sa denaturanom DNA iz uzorka. Pojavom ove hibridizacije sonda se označava sa signalnim radioaktivnim izotopom ili enzimom, a ukoliko nema ciljnu sekvencu ili izolat ne sadrži specifični gen ne dolazi do otkrivanja signala (29).



3. ZAKLJUČAK

Prije otkrića antibiotika mnoga zarazna oboljenja su bila teško izlječiva, pa i neizlječiva. Sa pronalaskom antibiotika mnoga infektivna oboljenja postala su izlječiva. Međutim, zbog dugotrajnog i nepravilnog upotrebljavanja antibiotika došlo je do pojave veoma visokog procenta sojeva različitih vrsta mikroorganizama otpornih na jedan antibiotic ili na više antibiotika (2).

Antibiotska rezistencija je prirodni fenomen koji predstavlja otpornost bakterija na antibiotike, odnosno njihova sposobnost rasta u prisustvu antibiotika (3). Razvoj antibiotske rezistencije primjer je prirodne selekcije pri čemu prisutnost antibiotika predstavlja selektivni pritisak, a samo one bakterije koje posjeduju gene za otpornost na antibiotik će preživjeti (14). Razvoj bakterijske otpornosti na antibiotike je klasičan primjer prirodne selekcije gdje prisutnost antibiotika predstavlja selektivni pritisak, a samo one bakterije koje posjeduju gene za otpornost na taj antibiotik će preživjeti. Prema tome, možemo definirati antibiotski rezistenciju kao zajednički naziv za sve gene odgovorne za rezistenciju koje pronalazimo u okolišu, a za očekivati je da će se zastupljenost i tip rezistencije mijenjati ovisno o različitim okolišima (18).

Antimikrobna rezistencija kod bakterijske patogenosti je svjetski izazov povezan s visokim morbiditetom i mortalitetom. Obrasci rezistentnosti na više lijekova kod gram-pozitivnih i -negativnih bakterija doveli su do infekcija koje se teško liječe ili čak neizlječive konvencionalnim antimikrobnim lijekovima. Budući da

nedostaje rana identifikacija uzročnika mikroorganizama i njihovih obrazaca osjetljivosti na antimikrobne lijekove kod pacijenata s bakteremijom i drugih ozbiljnih infekcija (10). U mnogim zdravstvenim ustanovama antibiotici širokog spektra se slobodno i uglavnom nepotrebno koriste. Dolazi do dramatičnog povećanja otpornosti u nastajanju i, u kombinaciji sa lošom praksom kontrole infekcija, rezistentne bakterije se lako mogu prenijeti na druge pacijente i okolinu. Dostupnost ažuriranih epidemioloških podataka o antimikrobnoj rezistenciji kod bakterijskih patogena koji se često susreću bit će korisna ne samo za donošenje odluka o strategijama liječenja, već i za osmišljavanje učinkovitog programa upravljanja antimikrobima u bolnicama. Postoje izazovi u borbi protiv bakterijskih infekcija i pratećih bolesti i trenutni nedostatak učinkovitih lijekova, nedostatak uspješnih mjera prevencije i samo nekoliko novih antibiotika u kliničkom procesu zahtijevat će razvoj novih opcija liječenja i alternativnih antimikrobnih terapija (28).

Pronalaženje strategija protiv razvoja rezistencije na antibiotike glavni je globalni izazov za zajednicu prirodnih nauka i za javno zdravlje.



4. LITERATURA

1. Wise R, Piddock LJV. British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). The BSAC Working Party on the Urgent Need Regenerating Antibacterial Drug Discovery Development. <http://antibiotic-action.com/wp-content/uploads/2011/07/TUN-Report.pdf> (6 September 2015, date last accessed).
2. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009;64 Suppl 1: i29–36.
3. Department of Health. Annual Report of the Chief Medical Officer. Volume 2. Infections and the Rise of Antimicrobial Resistance. Department of Health, 2011. <http://media.dh.gov.uk/network/357/files/2013/03/CMOAnnual-Report-Volume-2-20111.pdf> (6 September 2015, date last accessed).
4. Livermore D. Can better prescribing turn the tide of resistance? *Nat Rev Microbiol* 2004;2:73–8.
5. ECDC: The bacterial challenge: time to react. A Call to Narrow the Gap Between Multidrug-Resistant Bacteria in the EU and the Development of New Antibacterial Agents. ECDC/EMA Joint Technical Report, 2009. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_T Rev. 2010;74\(3\):417-433](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_T Rev. 2010;74(3):417-433).
6. Davies J. Where have All the Antibiotics Gone?. *Can J Infect Dis Med Microbiol.*, 2006;17(5):287-290.
7. D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477(7365):457-461.
8. Demain AL. Antibiotics: natural products essential to human health. *Med Res Rev.* 2009;29(6):821-842.
9. Epanand RM, Walker C, Epanand RF, Magarvey NA. Molecular mechanisms of membrane targeting antibiotics. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858(5):980-98.
10. Fief CA, Hoang KG, Phipps SD, Wallace JL, Dewese JE. Examining the Impact of Antimicrobial Fluoroquinolones on Human DNA Topoisomerase II α and II β . *ACS Omega.* 2019;4(2):4049-4055.
11. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health.* 2017;10(4):369-378.
12. González-Bello C, Antibiotic adjuvants-A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics, *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 2017 vol.27;18 pp.4221-4228.
13. Haaber J, Penadés JR, Ingmer H. Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 2017;25(11):893-905.
14. Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(9):a025320.
15. Kantar Public Brussels. Special Eurobarometer 478 – Wave EB90.1 –
16. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33(3):300-305.
17. Klein YE, Van Boeckel PT, Martinez M.E, Pant S, Gandra Sumanth, Levin A.S, Goossens H, Laxminarayan R, 2018. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115.



18. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future?, *Yale Journal of Biology and Medicine* 90 (2017), pp. 135-145.
19. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;16(1):27.
20. Martinez JL, Baquero F. Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(7):1771-1777.
21. Munita JM, Arias CA, Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2).
22. Normark BH, Normark S. Evolution and spread of antibiotic resistance. *J Intern Med*. 2002;252(2):91-106.
23. Öztürk H, Ozkirimli E, Özgür A Classification of Beta-Lactamases and Penicillin Binding Proteins Using Ligand-Centric Network Models, 2015. *PLoS ONE* 10(2):e0117874.
24. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003543.
25. Abel Zur Wiesch P, Kouyos R, Abel S, et al. Cycling empirical antibiotic therapy in hospitals: meta-analysis and models. *PLoS Pathog* 2014;10:e1004225.
26. Public Health England. Start Smart—Then Focus. Antimicrobial Stewardship Toolkit for English Hospitals. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/417032/Start_Smart_Then_Focus_FINAL.PDF (6 September 2015, date last accessed).
27. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9: CD007498.
28. Drobniowski FA, Watterson SA, Wilson SM, et al. A clinical, microbiological and economic analysis of a national UK service for the rapid molecular diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Med Microbiol* 2000;49:271–8.
29. Greatorex J, Ellington MJ, Köser CU, et al. New methods for identifying infectious diseases. *Br Med Bull* 2014;112:27–35.



ANTIBIOTIC RESISTANCE AS A RISK IN INFECTION PREVENTION

Hasandić-Mehmedagić R.

ABSTRACT

Antibiotic resistance is a natural phenomenon that represents the resistance of bacteria to antibiotics, ie their ability to grow in the presence of antibiotics. The development of antibiotic resistance is an example of natural selection where the presence of antibiotics represents selective pressure, and only those bacteria that possess antibiotic resistance genes will survive.

There are two types of resistance: primary, which results from the absence of an antibiotic target site in the bacterium, and secondary, which results from a mutation in the bacterial genome or horizontal gene transfer (transformation, transduction and conjugation). The mechanisms of action of secondary resistance are enzymatic modification of the antibiotic, change in the molecular structure of the target site for the antibiotic, change in the permeability of the bacterial outer membrane, and accelerated ejection of the antibiotic from the cell.

Bacteria are the main protagonists of this phenomenon due to which people suffer direct negative consequences that lead to infections such as gonorrhoea, pneumonia, tuberculosis, etc. which can lead to complications. That is why it is important to know why and in what way bacteria are becoming more and more resistant to antibiotics. The aim of this paper is to briefly present antibiotic resistance, and then point out the importance of recognizing this increasingly dangerous problem and suggest some strategies by which it could be reduced in the future. In order to reduce the problem of antibiotic resistance in the future, certain measures need to be taken such as reducing antibiotic use, educating the population, encouraging research to better understand the mechanisms of antibiotic resistance and developing new, more effective antibiotics that bacteria will not resist.

Corresponding author:

*Rusmira Hasandić-Mehmedagić
B.Sc. Ing. MLD
Cantonal Hospital Zenica
Department of Microbiology
Email rusmira.hasandic@hotmail.com
Tel: 0038761 / 368-214*