

Bakterijska rezistencija na antibiotike: uzroci i posljedice

Barth, Zorica

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, University of Split, Faculty of science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:166:058432>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-19**

Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Science](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU,
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET SPLIT
ODJEL ZA BIOLOGIJU

Zorica Barth

**Bakterijska rezistencija na antibiotike: uzroci i
posljedice**

Završni rad

Split, 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU,
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET SPLIT
ODJEL ZA BIOLOGIJU

Zorica Barth

**Bakterijska rezistencija na antibiotike: uzroci i
posljedice**

Završni rad

Split, 2020.

Ovaj rad, izrađen u Splitu, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ane Maravić, predan je na ocjenu Odjelu za biologiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnice biologije i kemije.

IZJAVA

kojom izjavljujem s punom materijalnom i moralnom odgovornošću da sam završni rad s naslovom „Bakterijska rezistencija na antibiotike: uzroci i posljedice“ izradila samostalno pod voditeljstvom izv. prof. dr. sc. Ane Maravić. U radu sam primijenila metodologiju znanstvenoistraživačkog rada i koristila literaturu koja je navedena na kraju završnog rada. Tuđe spoznaje, stavove, zaključke, teorije i zakonitosti koje sam izravno ili parafrazirajući navela u završnom radu na uobičajeni, standardan način citirala sam i povezala fusnotama s korištenim bibliografskim jedinicama. Rad je pisan u duhu hrvatskog jezika.

Studentica Zorica Barth
Zorica Barth, studentica

Temeljna dokumentacijska kartica

Završni rad

Sveučilište u Splitu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Odjel za Biologiju
Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

BAKTERIJSKA REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE: UZROCI I POSLJEDICE

Zorica Barth

SAŽETAK

Bakterijska rezistencija na antibiotike predstavlja veliki ekonomski i javnozdravstveni problem na globalnoj razini. Neki sojevi bakterija već su razvili rezistenciju na sve antibiotike u upotrebi. Prema procjenama, 2050. godine će godišnje umirati 10 milijuna ljudi od posljedica infekcije rezistentnim mikroorganizmima. Vodeći razlozi rastuće stope rezistencije su i dalje prekomjerna i iracionalna upotreba antibiotika u medicini i stočarstvu. Globalizacija, urbanizacija, migracija i raseljavanje omogućuju širenje rezistentnih sojeva između zemalja i kontinenata, zbog čega oni postaju pandemijski. Globalni problem antibiotske rezistencije još je i veći uzmemo li u obzir značajno smanjena ulaganja farmaceutske industrije u istraživanje i proizvodnju antibiotika novog načina djelovanja, koji bi bili djelotvorni protiv već rezistentnih sojeva.

Ključne riječi: multirezistentne bakterije, mehanizmi rezistencije, javnozdravstveni problem

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu

Rad sadrži: 26 stranica, 5 slika, 72 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Mentor: **Dr. sc. Ana Maravić**, *izvanredni profesor Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivica Šamanić**, *docent Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

Dr. sc. Željana Fredotović, *docent Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu*

Rad prihvaćen: **rujan, 2020.**

Basic documentation card

Thesis

University of Split
Faculty of Science
Department of Biology
Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS: CAUSES AND CONSEQUENCES

Zorica Barth

ABSTRACT

Bacterial resistance to antibiotics is a major economic and public health problem on a global scale. Some bacterial strains have already developed resistance to all antibiotics in use. It is estimated that by 2050, 10 million people will die annually from infections caused by antibiotic-resistant microorganisms. The leading reasons for the growing resistance rate still are the excessive and irrational use of antibiotics in medicine and animal husbandry. Globalization, urbanization, migration, and displacement allow the spread of resistant strains between countries and continents, making them pandemic. The global problem of antibiotic resistance is even greater if we consider the significantly reduced investment of the pharmaceutical industry in the research and production of new-acting antibiotics, which would be effective against already resistant strains.

Key words: multidrug resistant bacteria, resistance mechanisms, public health problem

Thesis deposited in library of Faculty of Science, University of Split

Thesis consists of: 26 pages, 5 figures and 72 references. Original language: Croatian

Mentor: *Ana Maravić, Ph.D. Associate Professor of Faculty of Science, University of Split*

Reviewers: *Ivica Šamanić, Ph.D. Assistant Professor of Faculty of Science, University of Split*

Željana Fredotović, Ph.D. Assistant Professor Professor of Faculty of Science, University of Split

Thesis accepted: **September, 2020**

SADRŽAJ

1.UVOD	1
2.RAZRADA TEME	5
2.1. Mehanizmi rezistencije bakterija na antibiotike	5
2.1.1. Sekundarna (stečena) rezistencija	5
2.2. Razlozi iz svakodnevnog života	8
2.2.1. Iracionalna upotreba antibiotika u medicini.....	9
2.2.2. Prekomjerna upotreba u stočarstvu	10
2.2.3. Problem otpadnih voda	11
2.2.4. Kako globalizacija doprinosi širenju rezistencije	12
2.3. Bakterije koje predstavljaju najveću opasnost.....	13
2.3.1. Gram-pozitivne bakterije	13
2.3.2. Gram-negativne bakterija.....	14
2.3.4. Globalna lista prioriteta.....	15
2.4. Posljedice.....	16
2.4.1. Smanjenje populacije	16
2.4.2. Nestanak medicine kakvu poznajemo.....	16
2.4.3. Ekonomski teret	17
3. SAŽETAK	19
4. LITERATURA	20

1.UVOD

Bakterijska rezistencija na antibiotike predstavlja veliki ekonomski i javnozdravstveni problem na globalnoj razini. Od 2012. Svjetska zdravstvena organizacija pokreće programe za praćenje i aktivno promiče svijest o potrebi smanjivanja upotrebe antibiotika kako bi smanjili pojavu i širenje antibiotske rezistencije. Ipak, ključni nadzorni podaci nedostaju u velikom dijelu svijeta, što otežava cjeloviti pregled situacije. Postojeći podaci ukazuju da stopa rezistencija raste velikom brzinom na globalnoj razini i s velikom razlikom između zemalja i kontinenta. U Hrvatskoj se od 1992. kontinuirano prati stopa rezistencije kod klinički najvažnijih patogena. Kao država članica Europske Unije podatke šaljeemo Europskoj mreži za nadzor rezistencije na antimikrobne lijekove (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net) pri Europskom centru za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC).

Određeni sojevi patogenih mikroorganizama su postali rezistentni na mnoge odobrene antibiotike ili čak sve koje koristimo u medicini. Postoji mnogo uzroka koji doprinose nastanku i širenju rezistencije, a kako bismo ih mogli detektirati i prevenirati ključno je poznavati mehanizme sekundarne rezistencije. Do sekundarne rezistencije može doći horizontalnim prijenosom gena ili raznim molekularnim mehanizmima (Kalenić, 2013). U bolnicama najčešće dolazi do horizontalnog prijenosa gena koji kodiraju za rezistenciju (von Wintersdorff, i dr., 2016). Rezistentni sojevi i njihovi geni rezistencije na antibiotike otpadnim vodama iz bolnica kontaminiraju prirodni okoliš, a također i autohtone bakterije iz okoliša koje su rezistentne na antibiotike mogu ući u bolničko okruženje. Globalizacija zatim omogućava lako širenje rezistentnih sojeva među kontinentima rezultirajući pandemijskim sojevima. Trenutna pandemija COVID-19 jasan je primjer toga, i upravo zato stručnjaci ističu kako je zdravlje pojedinca jednako važno kao i zdravlje čitave zajednice (Woolhouse, i dr., 2015).

Stočne farme su također veliki rezervoari gena koji kodiraju za rezistenciju na antibiotike. Radi rasta i sprječavanja infekcija, na farmama se zdrave životinje tretiraju velikom količinom antibiotika (Mathew, i dr., 2006). Industrija mesa jedna je od najvećih u svijetu i potreba za mesom se učtverostručila u zadnjih pedeset godina te dostiže visoku brojku od 320 milijuna tona proizvedenog mesa godišnje. Uzmemo li u obzir i industriju mlijeka i

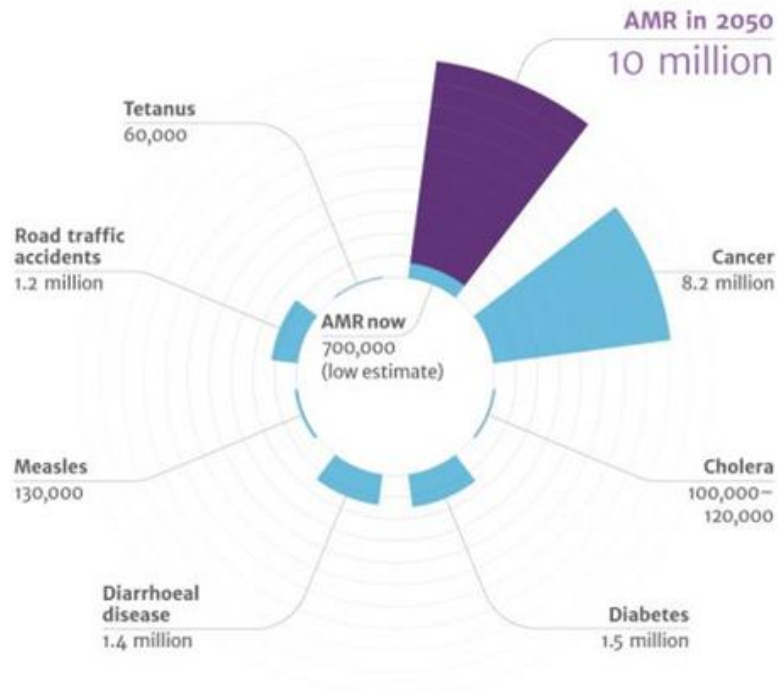
mliječnih proizvoda možemo opravdano reći da se većina ukupne upotrebe antibiotika koristi upravo u ovim industrijama i tvrditi da uvelike doprinose općoj rezistenciji (Ritchie, 2017).

Otpadne vode djeluju kao skoro savršeno okruženje bakterijama da šire i steknu sve oblike antimikrobne rezistencije (Karkman, i dr., 2018). Usprkos odgovarajućim tehnologijama obrade, kontaminiraju druge ekosustave i populacije (Luczkiewicz, i dr., 2010; Ferreira da Silva, i dr., 2007; Watkinson, i dr., 2007; Novo, i dr., 2010; Galvin, i dr., 2010).

Rezistencija se proširila među gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama, a najveću opasnost predstavlja bakterije koje su istovremeno rezistentne na više skupina antibiotika (*engl. multidrug resistant*, MDR), pa čak i na sve dostupne antibiotike (panrezistentni sojevi) (Golkar, i dr., 2014; CDC, 2013). Višestruko rezistentni sojevi *Staphylococcus aureus* (MRSA) proglašeni su globalnom pandemijom (Rossolini, i dr., 2014). Uz MRSA vrste iz roda *Enterococcus* i vrste *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* smatraju se najvećim prioritetima pri prevenciji i otkrivanju novih antibiotskih terapija i kao takvi uvršteni su na Globalnu listu prioriteta koju je objavila Svjetska zdravstvena organizacija 2017. (WHO, 2017).

Prije COVID-19 pandemije, procijenjeno je da rezistencija na antibiotike, godišnje u svijetu, ubija 700 000 ljudi. Ta brojka bi sada mogla i rasti, s obzirom na to da se mnogo antibiotika koristi za liječenje sekundarnih infekcija ili kako bi se spriječile infekcije kao posljedice boravka na respiratoru. Naime, blizu 15% hospitaliziranih pacijenata razvije bakterijsku upalu pluća, od čega su neke od tih infekcija uzrokovane bakterijama su rezistentnima na postojeće antibiotike (McKenna, 2020).

Znanstvenici procjenjuju da će broj umrlih kao posljedica antimikrobne rezistencije (odnosno posljedica antibiotske, antivirusne, antifungalne i antimalarijske rezistencije) porasti na svjetskoj razini, sa sadašnjih 700 000 na 10 milijuna do 2050. ako se odmah ne poduzmu odgovarajuće mjere u borbi protiv ove krize. U usporedbi s tim, godišnje od raka umre 8,2 milijuna ljudi (slika 1.) (ReAct, 2005).

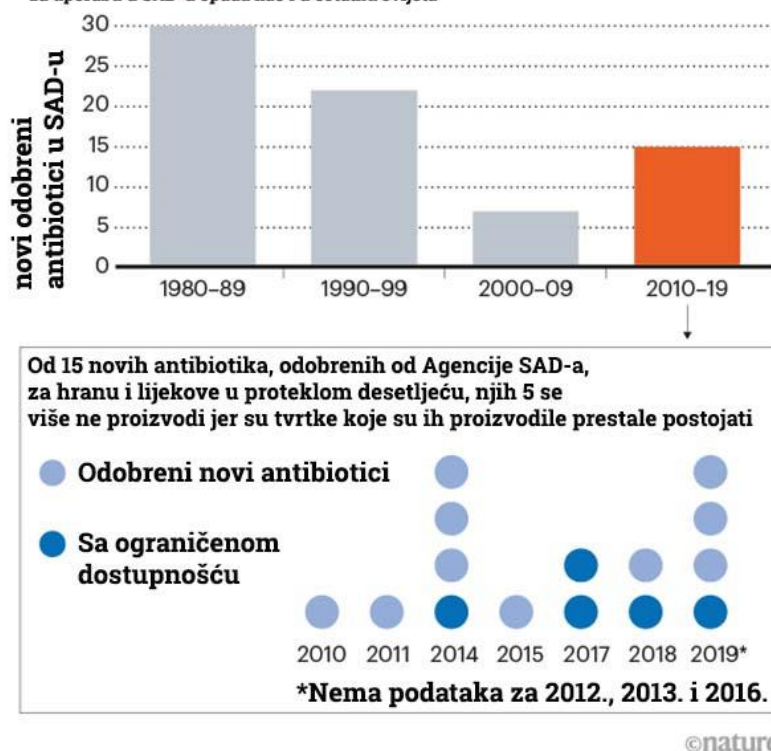


Slika 1. Broj umrlih kao posljedica antibiotske rezistencije u usporedbi sa brojem umrlih iz drugi vodećih razloga (izvor: ReAct, 2005).

U svjetlu globalnog problema antibiotske rezistencije, treba naglasiti potrebu pronalaska novih antibiotika koji će biti djelotvorni protiv već rezistentnih bakterija. Nažalost, farmaceutske kompanije, u odnosu na lijekove za primjerice dijabetes, krvožilne bolesti ili karcinome, iznimno malo ulažu u istraživanje i pronalaska novih antibiotika. Naime, farmaceutske kompanije nerado ulažu u pronalazak novog antibiotika s obzirom na to da njegov pronalazak zahtjeva prosječno 10-15 godina istraživanja i košta otprilike 1.5 milijardu američkih dolara, te vrlo teško vraća uloženi novac. Upravo zbog toga mnoge male biotehnoške tvrtke propadaju, a velike se preusmjeravaju na istraživanje drugih lijekova čiju djelotvornost i zaradu ne može ugroziti pojava rezistencije. Tako se kontinuirano smanjuje broj kompanija koje bi mogle pronaći antibiotike novog načina djelovanja, ali i ograničava opskrba tržišta odobrenim antibioticima (slika 2.) (McKenna, 2020).

TENDENCIJA PADA ANTIBIOTSKE INDUSTRIJE

U proteklih nekoliko desetljeća broj antibiotika odobreni za uporabu u SAD-u opada kao i u ostatku svijeta



Slika 2. (izvor: McKenna, 2020).

Posljedice rezistencije bakterija na antibiotike, koje susrećemo, vidljivo smanjuju kvalitetu života i životni vijek. Osim mortaliteta i morbiditeta kao važnu posljedicu treba navesti ekonomski teret koji će još dodatno smanjiti kvalitetu života i osiromašiti već siromašne zemlje (Davey, i dr., 2005) (WB,2017).

Cilj ovog rada je objasniti uzroke pojave antibiotske rezistencije, s posebnim naglaskom na činjenice kako moderan život doprinosi povećanju stope rezistencije i širenju rezistentnih sojeva. Također, cilj rada je i ukazati na veličinu problema s javnozdravstvenog i ekonomskog aspekta kroz primjere istraživanja pokazatelja trenutnog stanja bakterijske rezistencije na antibiotike u Hrvatskoj i svijetu. Dat je također i osvrt na procjenu rizika u budućnosti, naglašavajući pritom posljedice do kojih bi moglo doći ako se odmah ne poduzmu adekvatne i primjerene mjere na globalnoj razini. Od ključne je važnosti naglasiti da su antibiotici dar prijašnjih generacija i naša je moralna obaveza da osiguramo i očuvamo to svjetsko blago kako bi bilo dostupno našoj djeci i budućim generacijama (Gilbert, i dr., 2010).

2.RAZRADA TEME

2.1. Mehanizmi rezistencije bakterija na antibiotike

Bakterije imaju nevjerovatnu mogućnost adaptacije na široku lepezu nepovoljnih uvjeta okoliša, koja im omogućava da se obrane od raznih prijetnji uključujući i antibiotske molekule koje, njihovu egzistenciju, dovode u opasnost (Munita i Arias, 2016). Do rezistencije može doći zbog malih promjena u genomu (točkaste mutacije), gubitka transpozona (malog dijela DNA koji se može premještati na različite pozicije unutar genoma stanice) ili unosa vanjske DNA. Postoje dvije vrste rezistencije, mogu biti urođene ili primarne (intrinzične), te sekundarne ili stečene. Sekundarna rezistencija nastaje mutacijama u kromosomskim genima ili horizontalnim prijenosom gena (Kalenić, 2013). S obzirom na to da stečena rezistencija predstavlja glavni problem u modernoj medicini i svakodnevnom životu, nju ćemo obraditi u nastavku poglavlja.

2.1.1. Sekundarna (stečena) rezistencija

Sekundarna rezistencija se javlja kada mikroorganizam stekne rezistenciju na određeni antibiotik koji je prije na njega aktivno djelovao (Znidarčić, 2006). Osobine sekundarne rezistencije pronađene su u nekih sojeva bakterija (Payerl-Pal, 2009). Poznavanje molekularnih mehanizama i mehanizma horizontalnog prijenosa gena je neophodno kako bismo pobijedili u borbi protiv rezistencije.

2.1.1.1. Horizontalni prijenos gena

Rekombinacija u bakterija je izmjena genetičkog materijala između dvije homologne molekule DNA. Ako se izmjena genetičkog materijala događa između DNA različitih stanica (jedinki), odnosno vrsta, govorimo o horizontalnom prijenosu gena (Cooper i Hausman, 2004). Bakterija može unijeti strani genom u stanicu na tri glavna načina: transformacijom (unos gole DNA), transdukcijom (prijenos DNA posredstvom virusa) i konjugacijom (indirektni prijenos DNA tijekom spolnog razmnožavanja) (Munita i Arias, 2016). Od tri navedena mehanizma horizontalnog prijenosa gena, konjugacija se smatra najutjecajnijom na širenje gena koji kodiraju za rezistenciju na određeni antibiotik dok se transformacija i

transdukcija smatraju manje važnima. No, novija istraživanja sugeriraju da bi njihova uloga mogla biti veća nego što se prethodno smatralo (von Wintersdorff, i dr., 2016).

2.1.1.2. Molekularni mehanizmi

Molekularni mehanizmi su posljedice mutacija, a najčešći su: promjena ciljnoga mjesta, inaktivacija antibiotika stvaranjem enzima, smanjene propustljivost stijenke za ulazak antibiotika ili aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice (Opal i Medeiros, 2005).

a) Promjena ciljnog mjesta

Bakterija može promijeniti mjesto djelovanja antibiotika tako da štiti ciljno mjesto ili da modificira ciljno mjesto što rezultira smanjenim afinitetom prema toj molekuli antibiotika. Modifikacija može nastati kao rezultat točkastih mutacija u genima koji kodiraju ciljno mjesto, enzimatskim promjenama ciljnog mjesta (najčešće metiliranjem) i/ili zamjenom ili zaobilaskom ciljnog mjesta (bakterija stvara nova ciljna mjesta koja nisu inhibirana tom antibiotskom molekulom) (Munita i Arias, 2016).

b) Smanjena propusnost stijenke za antibiotik

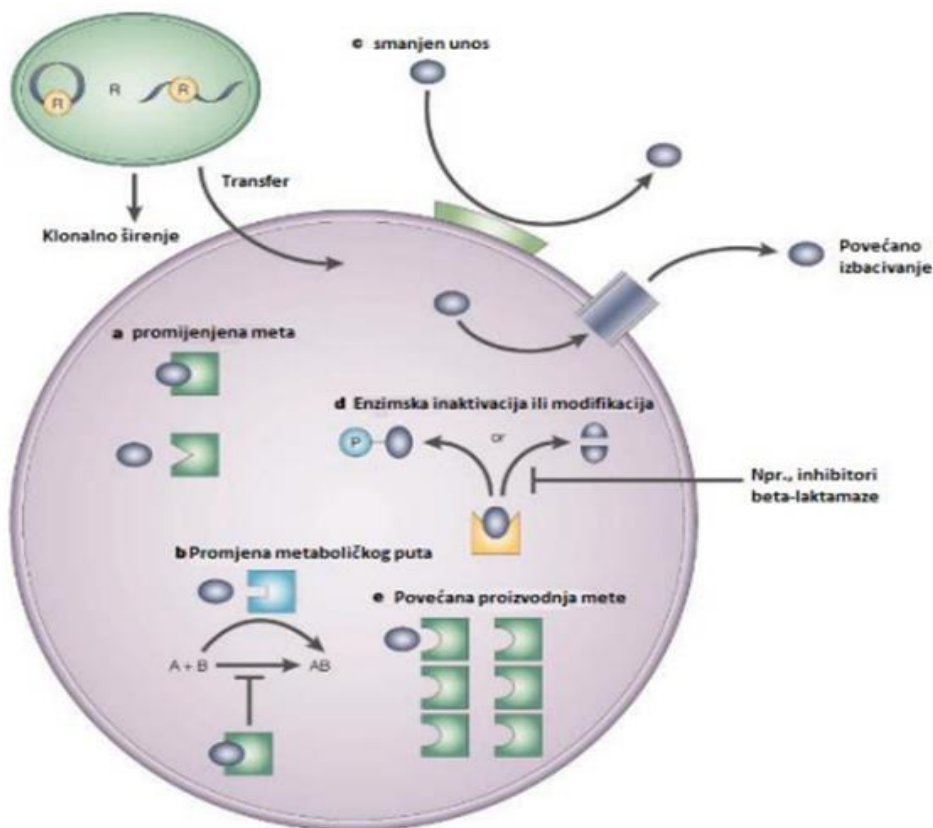
Mnogi antibiotici djeluju na unutarstanična ciljna mjesta ili u slučaju gram-negativnih bakterija ciljna mjesta koja su smještena u citoplazmatskoj membrani (unutarnja membrana). Iz ovog možemo zaključiti da antibiotik mora penetrirati vanjsku i/ili unutarnju citoplazmatsku membranu. U gram-negativnih bakterija ovaj mehanizam ima vrlo važnu ulogu jer vanjska membrana je prva linija obrane protiv antibiotika (Munita, i dr., 2016). (Pagès, i dr., 2008).

c) Pojačano izbacivanje antibiotika iz stanice pomoću efluks pumpi

Ovaj mehanizam aktivno uklanja antibiotika iz stanice bakterija i vrlo je učinkovit (Wright i Gerard, 2011). Puno vrsta efluks pumpi pronađeno je u Gram-negativnih i Gram-pozitivnih bakterija. Sustav može biti specifičan za određeni antibiotik ili može imati širu specifičnost koja obuhvaća nekoliko antibiotika (Poole, 2005).

d) Inaktivacija antibiotika stvaranjem enzima

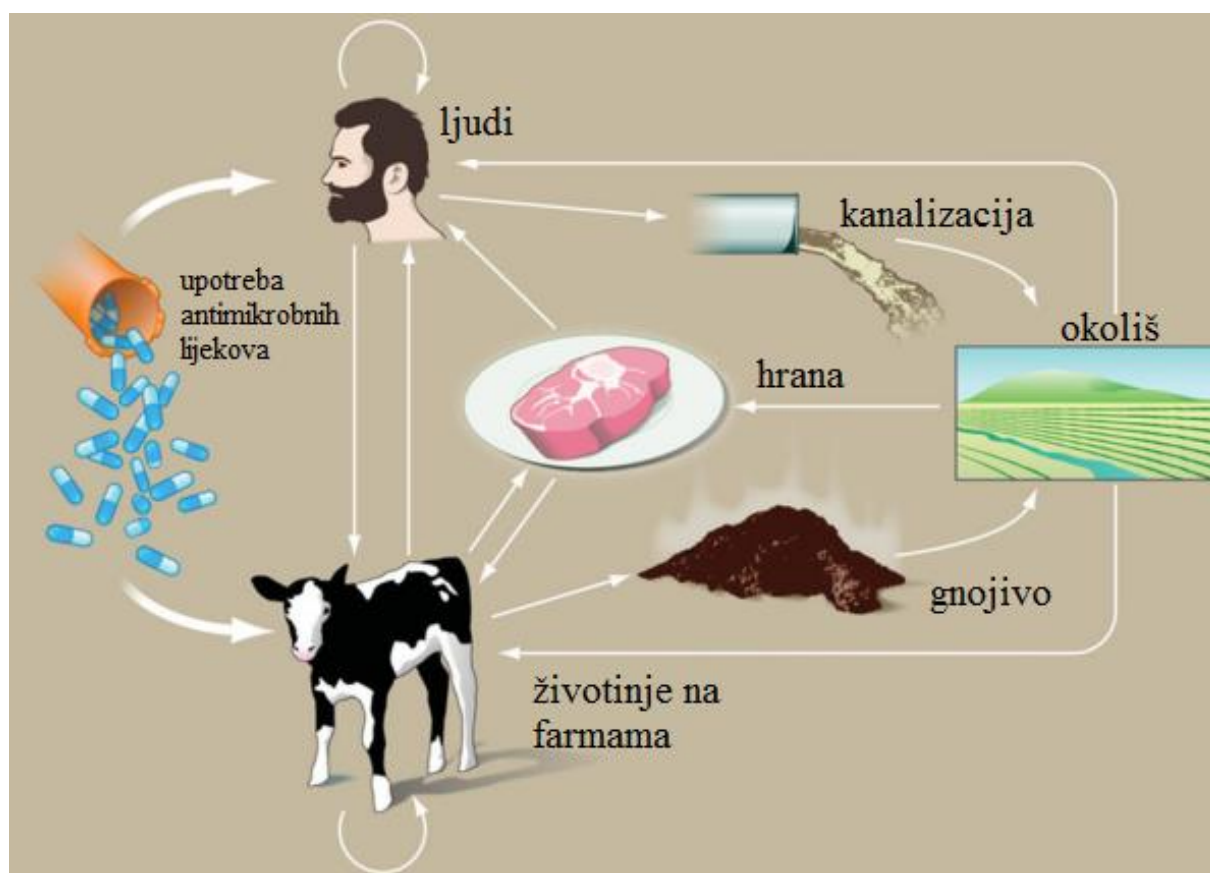
Jedan od najuspješnijih mehanizama koje su bakterije razvile u borbi protiv antibiotika je stvaranje enzima koji inaktiviraju antibiotik, tako da sintetiziraju specifičnu molekulu koja deaktivira molekulu antibiotika ili sintetiziraju kemijski spoj koji uništi samu molekulu antibiotika (Munita i Arias, 2016).



Slika 3. Molekularni mehanizmi sekundarne rezistencije bakterija na antibiotike (Izvor: Coates, i dr., 2002).

2.2. Razlozi iz svakodnevnog života

Alexander Fleming je najavio da će široko korištenje penicilina nužno dovesti do razvoja otpornosti bakterija na taj antibiotik. Danas su bakterije razvile mehanizme otpornosti na sve skupine antibiotika koji se sustavno koriste u humanoj medicini (Opal i Medeiros, 2005). Rezistencija u ljudi povezana je s rezistencijom u drugim populacijama, posebice u životinja koje uzgajamo na farmama, a povezana je i sa širim okolišem (slika 4.). Ako sagledamo ukupan broj bakterija, mali udio izaziva bolesti u ljudskoj populaciji. Rezistentni geni mogu prelaziti iz jedne populacije u drugu populaciju. Isti rezistentni geni mogu se pronaći u patogenim organizmima, normalnoj flori i tlu. Korištenje antibiotika u medicini, stočarstvu i ostalim granama industrije povećano doprinosi prirodnom procesu koji se događa od kad bakterija postoji, u kojem bakterije stječu rezistenciju prema svojim neprijateljima (Woolhouse, i dr., 2015).



Slika 4. Putevi širenja rezistencije bakterija na antibiotike između ljudi, životinja i šireg okoliša. (izvor: Woolhouse i Ward., 2013).

2.2.1. Iracionalna upotreba antibiotika u medicini

Mnogi invazivni dijagnostički i terapijski postupci razvili su se zahvaljujući mogućnosti profilakse i liječenja infektivnih komplikacija (Andrašević, 2007). Pacijenti se tretiraju antibioticima pri skoro svakoj manjoj ili većoj operaciji kao prevencija infekcije uzrokovane bakterijama. Velika upotreba antibiotika u bolnicama i mogućnost horizontalnog prijenosa gena među bakterijama čini bolnice domaćinima velikog broja rezistentnih bakterija (Beović, 2006). U bolnicama je velika koncentracija imunokompromitiranih i imunodeficientnih pacijenata u malom prostoru. To u kombinaciji s velikom upotrebom antibiotika čini savršenu podlogu za razvoj rezistencije i horizontalan prijenos gena (Ventola, 2015).

Konzumacija antibiotika bez prethodnog savjetovanja s liječnikom je najčešći razlog razvijanja rezistencije među humanim patogenima. Do iracionalne upotrebe dolazi zbog nedovoljnog znanja o antibioticima, njihovim neželjenim posljedicama, prikladnoj dozi i prekomjernoj upotrebi. Provođenjem neprikladne i netočne terapije kao posljedica neznanja pacijenta ili krive dijagnoze liječnika rezultira razvojem rezistencije (Michael, i dr., 2014).

Također, jedan od problema je i taj što se uvijek jedan dio antibiotika propiše neselektivno, odnosno za bolesti virusnog podrijetla kao što su npr. prehlada, gripa i bronhitis za koje su istraživanja pokazala da ne reagiraju na antibiotike (McDonnell Norms Group, 2008). Kod djece su najčešće bolesti dišnih puteva, upala krajnika i grla, upala pluća i dr. Ove bolesti su najčešće virusne, a tretiraju se kao bakterijske i upotreba antibiotika u ovim slučajevima nije opravdana (Cappelletty, 2008). Osim liječnika koji neprikladno prepisuju antibiotike, pacijenti također vrše pritisak na liječnika jer smatraju da ih jedino antibiotik može izliječiti. Potaknuti željom da zadovolje pacijenta iracionaliziraju svoju odluku (Cockburn i Pit., 1997).

Preduga i neprimjerena terapija također može u nekim slučajevima poticati rezistenciju (McDonnell Norms Group, 2008). Bakterije će pri predugoj terapiji ili terapiji koju ponavljamo više puta kroz kraći period vremena razviti toleranciju a zatim i rezistenciju na antibiotik (Stower, 2020).

U nerazvijenim zemljama antibiotici su dostupni bez recepta kojeg izdaje liječnik. Antibiotici su lako dostupni i jeftini što doprinosi njihovoj prekomjernoj upotrebi. Također mogućnost kupovine antibiotika preko interneta čini ih jako pristupačnim i laganim rješenjem za neobrazovane pacijente (Michael, i dr., 2014).

2.2.2. Prekomjerna upotreba u stočarstvu

Životinje koje uzgajamo za ljudsku prehranu na farmama tretiraju se s velikim brojem antibiotika (Woolhouse, i dr., 2015). Iako upotreba antibiotika osigurava očuvanje zdravlja životinja i smanjenje patogena u mesu, u velikom broju pridonosi razvoju opće rezistencije bakterija kako u životinja tako i u ljudi (Mathew, i dr., 2006).

Antibioticima se tretiraju farmske životinje zbog četiri glavna razloga: liječenje bolesnih životinja, kratkotrajno liječenje kako bi se prevenirala zaraza i širenje iste, tijekom razdoblja u životu životinje kada je podložna zarazama npr. prilikom transporta i kako bi se poboljšao rast životinja. Upotreba antibiotika u stočarstvu, pogotovo za boljitak rasta, pokazala se kao bitan faktor koji doprinosi povećanju rezistencije (Mathew, i dr., 2006).

Rezistentne bakterije sa životinja se mogu prenijeti na ljude tako da se putem njihovih izlučevina kontaminira prvo tlo i podzemne vode ili mogu direktno prijeći na čovjeka kontaktom sa živom životinjom te konzumacijom mikrobiološki neispravnih proizvoda životinjskog porijekla (Elliott, 2016; Johnson, i dr., 2006).

Kao primjer možemo uzeti Levyjevo istraživanje objavljeno još davne 1976. koje pokazuje direktnu vezu između tretiranja farmskih životinja antibioticima i širenja rezistencije na ljudsku populaciju. To istraživanje prati bakterije u životinja i ljudi na istoj farmi nakon što su se životinje počele tretirati tetraciklinom. Nakon 2 tjedna skoro sve bakterije u crijevima životinja su bile tetraciklin-rezistentne. U 6 mjeseci te bakterije su prešle na farmere. U njihovoj stolici više od 80% bakterija bile su tetraciklin-rezistentne u usporedbi s ljudima koji nisu bili na farmi u kojih je rezistencija bila oko 7%. 6 mjeseci nakon što se tetraciklin uklonio iz prehrane životinja tetraciklin-rezistentne bakterije su skoro pa nestale iz tijela farmera (Levy, i dr., 1976).

Također još jedan dokaz koji povezuje rezistenciju direktno s uporabom antibiotika pri uzgoju životinja je istraživanje u Kini koje prati rezistenciju na tetraciklin i kotrimoksazol u pacijenata. Budući da se ovi antibiotici ne upotrebljavaju u medicinske svrhe već preko 10 godina, rezistencija na njih se povezuje s konzumacijom peradi tretiranom na farmama s tim istim antibioticima (Yu, i dr., 2008).

Nedavno se također pomoću molekularnih metoda dokazalo da rezistentne bakterije u farmskim životinjama prelaze na konzumente njihovih mesnih produkata (Bartlett, i dr.,

2013). Do prijenosa dolazi tako da antibiotik ubija nerezistentne bakterije, a one koje su na njega otporne se razmnožavaju bez poteškoća, zbog čega rezistentne bakterije ostaju u mesu i njegovim proizvodima te se prenose na čovjeka (CDC, 2013; Barza i Gorbach, 2002; Levy, 2001).

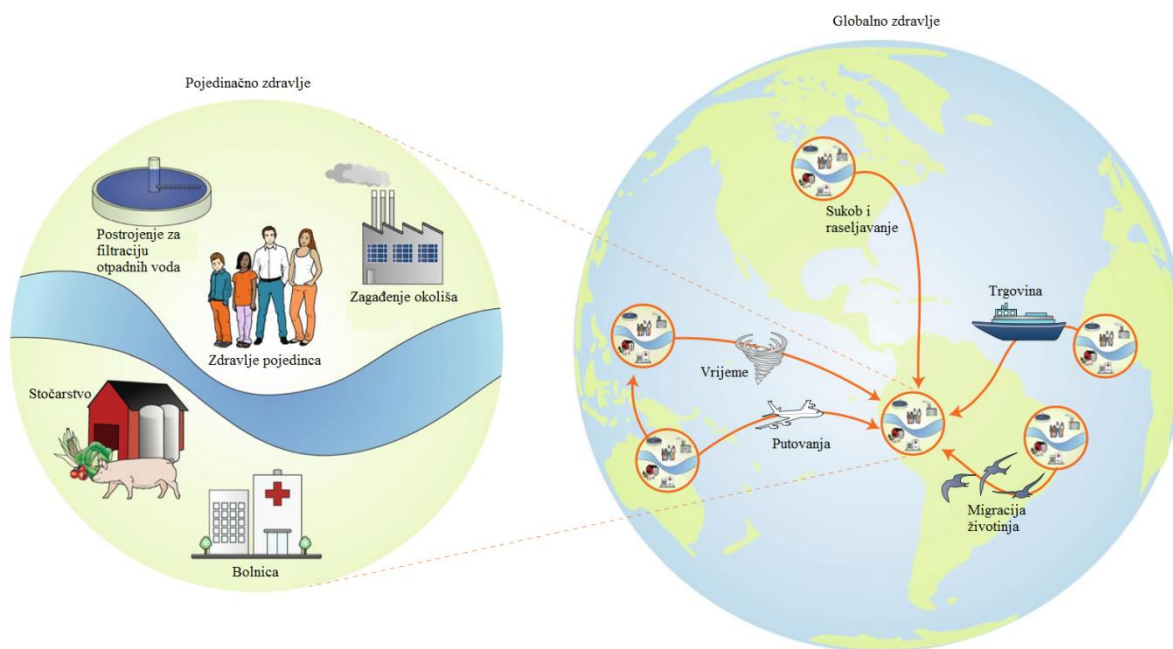
2.2.3. Problem otpadnih voda

Otpadne vode i biljke koje se tretiraju otpadnim vodama često se ponašaju kao rezervoari gena koji kodiraju bakterijsku rezistenciju na antibiotike. Također stvaraju pogodan okoliš za horizontalni prijenos gena koji omogućuje širenje rezistencije među različitim vrstama. Otpadne vode sadrže razne antibiotike, dezinficirajuća sredstva i metale koji zajedno predstavljaju selekcijski pritisak pogodujući tako stvaranju rezistencije, čak i pri malim koncentracijama (Karkman, i dr., 2018). Novija istraživanja pokazuju da se količina i raznolikost rezistentnih gena u vodama u okolišu povećava zabrinjavajućom brzinom. Stotine različitih rezistentnih gena pronađeno je u otpadnim vodama iz bolnica i s farmi, u kanalizaciji, podzemni vodama pa čak i u vodi za piće (Zhang, i dr., 2009). Također još jedan veliki problem je kada otpadne vode s farmi koje sadrže rezistentne bakterije dospiju na polja. Na tim poljima se uzgajaju biljke koje kasnije konzumiraju ljudi ili životinje koji se na taj način zaraze bakterijom (Accinelli, i dr., 2007). Biljke koje se tretiraju otpadnim vodama smatraju se žarištima širenja antibiotske rezistencije (Baquero, i dr., 2008; Martinez, 2009; Manaia, i dr., 2012).

Postoje tri glavna argumenta koji podržavaju ovu tezu. Prvi je da se rezistentne bakterije, rezistentni geni i ostale substance koje pogoduju nastanku rezistencije otpuštaju u kanalizaciju (Kim i Aga, 2007; Segura, i dr., 2009; Novo i Manaia, 2010; Luczkiewicz, i dr., 2010). Drugi argument su uvjeti u kojima se mikroorganizmi u otpadnim vodama nalaze, pogodni za razvoj rezistencije (Szczepanowski, i dr., 2009; Zhang, i dr., 2011). Treći je zapažanje da pročišćavanje otpadnih voda, bez obzira na korištenu tehnologiju obrade, ipak dovodi do stvaranja i otpuštanja u okoliš konačnih otpadnih voda koje sadrže bakterije otporne na antibiotike i njihove gene, ponekad i u većem postotku u odnosu na netretirane vode koje možemo naći u prirodi (Luczkiewicz, i dr., 2010; Ferreira da Silva, i dr., 2007; Watkinson, i dr., 2007; Novo, i dr., 2010; Galvin, i dr., 2010).

2.2.4. Kako globalizacija doprinosi širenju rezistencije

Bakterijska rezistencija na antibiotike ne poznaje granice država ni kontinenta i od 2012. priznata je kao globalni javnozdrastveni problem (WHO, 2012). Svijet kakvog poznajemo danas uvelike olakšava njen prijenos između različitih i međusobno udaljenih sredina i populacija kao što su farme, bolnice, otpadne vode, uzgajane biljke i prirodni okoliš općenito. Kontaminacija jednog sustava utječe na drugi sustav. Zdravlje pojedinca može utjecati na zdravlje cijele zajednice. Transmisija među ekosustavima može se dogoditi prilikom razmijene dobara, putovanja, migracije životinja, emigracije ljudi i kao takva može prelaziti kontinente (slika 5.) (Hernando-Amado, i dr., 2019).



Slika 5. Pojedinačno zdravlje je zdravlje cijele zajednice i konačno i zdravlje cijelog svijeta.

Urbanizacija i koncentracija ljudi u velikim gradovima znatno doprinosi širenju bilo kakve zaraze. Trenutna pandemija COVID-19 koju je uzrokovao SARS-CoV-2 virus vrlo je jasan primjer toga. Veliki broj ljudi koji živi na maloj udaljenosti daje priliku za brzo širenje infektivnih zaraza. Zbog povećane urbanizacije i povećanja populacije te mobilnosti koju

imamo danas možemo reći da su svi ljudi jedan biološka populacija. Ljudi mogu putovati s jednog kraja planeta na drugi u roku od 1 ili 2 dana. Tako mogu doći u doticaj s drugim ljudima i prenijeti svoje mikrobe i patogene na druge. Brzi način putovanja dozvoljava nam da dalje širimo zarazu bez da smo i sami razvili simptome i shvatili da smo bolesni. Prirodne i kontinentalne barijere kao takve nisu više prepreka bakterijama i ostalim patogenima (Michael, i dr., 2014).

Čitava ljudska populacija kao takva je izložena patogenima iz cijelog svijeta i iz svih okoliša s kojima čovjek dođe u kontakt. Čovječanstvo je danas velika i dostupna meta mikrobnim predatorima iz cijelog svijeta (WHO, 2014).

2.3. Bakterije koje predstavljaju najveću opasnost

2.3.1. Gram-pozitivne bakterije

Među gram-pozitivnim patogenima, višestruko rezistentni sojevi *Staphylococcus aureus* i vrste iz roda *Enterococcus* predstavljaju najveću opasnost te je širenje tih sojeva u populaciji, naročito onoj bolničkoj, proglašeno globalnom pandemijom (Rossolini, i dr., 2014). Naime, između 10 i 15% hospitaliziranih pacijenata razvije bolničku infekciju za vrijeme boravka u bolnici, a upravo su infekcije meticilin-rezistentnim sojevima *S. aureus* (MRSA) jedne od najčešćih bolničkih infekcija, s mortalitetom između 20-50% zbog razvoja sepse (CDC, 2014). Rezistencija na meticilin posljedica je promjene ciljnog mjesta djelovanja (PBP proteina) mutacijom u kromosomskom *mecA* genu bakterije, a prvi MRSA sojevi otkriveni su 1960. u bolnicama. Nakon toga, proširili su se u staračke domove te širu zajednicu diljem svijeta zbog čega danas govorimo o pandemijskim sojevima. Prema podacima, otprilike 1% zdravih ljudi nosi MRSA soj, najčešće u svojoj nosnoj šupljini, te predstavlja asimptomatskog prijenosnika i potencijalnog širitelja zaraze (CDC, 2014). Životinje, uključujući kućne ljubimce poput mački i pasa također mogu biti izvor MRSA sojeva.

Najveća učestalost MRSA sojeva (>50%) prijavljena je u Sjevernoj i Južnoj Americi, Aziji i na Malti. U Sjedinjenim Američkim državama godišnje se identificira blizu 90 000 infekcija uzrokovanim MRSA sojevima, od čega umre preko 11 000 ljudi, što je više nego od HIV/AIDS infekcija, Parkinsonove bolesti, emfizeme i samoubojstva zajedno (Golkar, i dr., 2014). Umjerena učestalost (25–50%) prijavljena je u Kini, Australiji, Africi i nekim europskim zemljama [Portugal (49%), Grčka (40%), Italija (37%) i Rumunjska (34%)]

(ECDC, 2018) (WHO, 2018). Prevalencija MRSA sojeva u Hrvatskoj je u usporedbi s prijašnjim godinama u porastu, i iznosi 16 % (Tambić Andrašević i dr. 2018).

Ovdje je bitno spomenuti i vankomicin-rezistentne enterokoke (VRE) u koje spadaju *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*. Iako oni imaju slabiji patogeni potencijal u odnosu na *S. aureus*, zabrinjavajuća je njihova rastuća pojavnost u bolničkoj populaciji, naročito *E. faecium*. Prema podacima Američkog centra za prevenciju i kontrolu bolesti, 30% enterokoka uzročnika bolničkih infekcija rezistentno je na vankomicin, a godišnje uzrokuju preko 50 000 bolničkih infekcija od čega je preko 5 000 sa smrtnim ishodom (CDC, 2017). U Hrvatskoj, prevalencija vankomicin-rezistentnih *E. faecium* sojeva u bolničkom okruženju je 17%, od čega 1% među invazivnim izolatima (iz krvi i likvora) (Tambić Andrašević i dr. 2018).

2.3.2. Gram-negativne bakterija

U gram-negativnih patogena nailazimo na veću učestalost pojave istovremene rezistencije na više skupina antibiotika (engl. *multidrug resistant*, MDR), pa čak i na sve dostupne antibiotike (panrezistentni sojevi) (Golkar, i dr., 2014; CDC, 2013). Rezistencija na više lijekova (MDR) u gram-negativnih bakterija utječe na modernu medicinu (Golkar, i dr., 2014). Od gram-negativnih bakterija, najčešći uzročnici bolničkih infekcija su pripadnici porodice *Enterobacteriaceae*, među kojima posebno *E. coli* i *Klebsiella pneumoniae*, zatim *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. (Rossolini, i dr., 2014).

Bolnički sojevi *Pseudomonas aeruginosa* spadaju među najrezistentnije patogene, a zahvaljujući istovremenom djelovanju različitih mehanizama u istom soju intrinzično su rezistentni na cijele skupine antibiotika. Karbapenem-rezistentni *P. aeruginosa* među najčešćim su uzročnicima bolničkih infekcija, i njihova se učestalost godišnje prati nacionalno i na razini Europske Unije. U većini zemalja EU pojavnost rezistencije na karbapeneme kod *P. aeruginosa* kreće se između 10 i 25% (ECDC, 2018). U Hrvatskoj je taj oblik rezistencije prisutan duže vrijeme te je u zadnjim godinama prisutan rast na 20% (Tambić Andrašević i dr. 2018).

Karbapenem-rezistentni sojevi *A. baumannii* imaju još veću učestalost rezistencije na karbapeneme, i ona se na europskoj razini najčešće kreće iznad 50% (ECDC, 2018). U Hrvatskoj se bilježi nagli rast rezistencije na karbapeneme kod *A. baumannii* nakon 2008.

godine i danas iznosi preko 80 % (Tambić Andrašević i dr. 2018). Ovako značajan porast učestalosti karbapenem-rezistentnih *A. baumannii* u Hrvatskoj posljedica je širenja novih klonova *A. baumannii* unutar najvećih hrvatskih bolnica (Tambić Andrašević i dr. 2018).

2.3.4. Globalna lista prioriteta

Svjetska zdravstvena organizacija 2017. objavila je globalnu listu prioriteta na kojoj se nalaze bakterije rezistentne na antibiotike koje trenutno predstavljaju najveći javnozdravstveni problem (WHO, 2017). Lista je sastavljena s namjerom da pomogne što hitnijem razvijanju novih i učinkovitih antibiotskih terapija.

Kriteriji po kojima je sastavljena lista prioriteta su sljedeći: smrtnost kao posljedica infekcije, zdravstvena zaštita i teret zajednice, prevalencija rezistencije, desetogodišnji trend rezistencije, prenosivost, preventivnost u bolnicama i zajednicama te izlječivost (WHO, 2017).

Lista je podijeljena u 3 dijela koji uključuju: prioritet 1 u koje spadaju patogeni od kritične važnosti, prioritet 2 patogeni velike važnosti i prioritet 3 patogeni srednje važnosti. Bakterije koje su proglašene onima od kritične važnosti su karbapenem-rezistentni *A. baumannii* i *P. aeruginosa* te vrste iz porodice *Enterobacteriaceae* koje su rezistentne na karbapeneme i/ili treću generaciju cefalosporina. Među njima su najučestalije vrste *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp* i *Morganella spp*. Bakterije od velike važnosti su vankomicin-rezistentni *E. faecium*, meticilin i vankomicin djelomično i potpuno rezistentan *S. aureus* i klaritromicin-rezistentan *Helicobacter pylori*. Nadalje, u ovu skupinu se ubrajaju još fluorokinolon-rezistentni *Campylobacter* i *Salmonella spp.* te *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na fluorokinolon i na treću generaciju cefalosporina. Na kraju, u treći dio liste prioriteta spadaju penicilin neosjetljiv *Streptococcus pneumoniae*, ampicilin-rezistentan *Haemophilus influenzae* i fluorokinolon-rezistentna *Shigella spp.* (WHO, 2017).

2.4. Posljedice

2.4.1. Smanjenje populacije

U svijetu godišnje prosječno umre 17 milijuna ljudi kao posljedica infekcije bakterijama (Butler i Buss., 2006). Bez ikakve sumnje, sve veća stopa rezistentnih bakterija utječe na povećanje stope morbiditeta i mortaliteta (Murray, 1994). Procjene su da najmanje 700 000 ljudi umire godišnje zbog nemogućnosti liječenja infekcija uzrokovanih bakterijama rezistentnima na antibiotike (McKenna, 2020).

Unatoč globalnoj strategiji borbe protiv širenja antibiotske rezistencije pokrenutoj od strane Svjetske Zdravstvene Organizacije 2012. godine, i dalje se bilježi rast rezistencije. Najveći pritisak je na ljudsku (modernu) medicinu i veterinu. Objavljeni su mnogi istraživački radovi koji potvrđuju i impliciraju na probleme s kojima se suočavamo zbog sve većeg broja rezistentnih patogena kako među ljudima tako i među životinjama (Golkar, i dr., 2014; Gould i Bal, 2013; Wright, 2014; Piddock, 2012). Uzimajući sve to u obzir, projekcije govore kako bi se, ako se negativni pokazatelji ne uspore, broj smrtnih slučajeva mogao povećati na 10 milijuna godišnje do 2050. godine.

2.4.2. Nestanak medicine kakvu poznajemo

Brojne terapije koje smo dosad koristili u medicini postaju upitne zbog rastućeg problema rezistencije bakterija na antibiotike koji se sustavno koriste u medicini. Problem rezistencije otežava terapiju i u nekim rijetkim slučajevima čini je nemogućom. Veličina problema i brzina širenja rezistencije navela je neke stručnjake da počnu pričati o današnjem vremenu kao početku postantibiotske ere (McGowan, 1983; Arnold i Straus, 2005).

Smith i Coast u svom radu razmatraju svijet bez antibiotika, odnosno povratak u eru bez antibiotika. Predviđaju scenarij koji bi se mogao desiti ako uzmemo u obzir široki spektar već postojećih rezistentnih bakterija i bakterija čija je rezistencija u usponu. Kao primjer u svom istraživanju koristili su antibiotsku profilaksu (kratko uzimanje antibiotika preventivno, prije operacije kako bi se spriječile infekcije) koja se koristi pri zamjeni kuka. Stopa infekcije pri ovim operacijama su oko 0,5-2%, većina pacijenata se oporavi bez infekcije, a oni koji se inficiraju najčešće se uspješno izliječe. Ovaj dvojac je procijenio da bez profilakse, odnosno u

slučaju nedjelotvornosti antibiotika, stopa inficiranih nakon operacije bila bi oko 40-50% od kojih bi 30% pacijenata umrlo. Nadalje, poznavajući ovaj rizik većina kirurga i pacijenata ne bi se odlučilo na operaciju, što bi smanjilo kvalitetu života ljudi te na kraju njihov životni vijek (Smith i Coast, 2013).

Njihov scenarij je pojednostavnjena analiza. Postoje još faktora koji preveniraju infekcije kao npr. ispravna higijena. Međutim istraživanje je htjelo ukazati na visoke razine postoperativnih infekcija i posljedice s kojima bismo se trebali nositi u slučaju potpune nedjelotvornosti antibiotika. Ako želimo održati zdravlje i kvalitetu života potrebno je razviti nove antibiotike koji će biti djelotvorniji, ali u društvu kapitalizma nailazimo na problem zarade. Od 18 najvećih farmaceutskih kompanija njih 15 je napustilo proizvodnju antibiotika (Bartlett, i dr., 2013). Industrija antibiotika više se ne smatra profitabilnom jer se antibiotici koriste u relativno kratkom periodu i jeftini su, dok se za kronične bolesti lijekovi koriste tijekom duljeg vremena kao kod npr. dijabetesa i astme, te je samim time i zarada veća. (Piddock, 2012; Bartlett, i dr., 2013). Možemo reći da industrija antibiotika polako umire, a sada više nego ikad su nam potrebni novi antibiotici i velika ulaganja u industriju (McKenna, 2020).

2.4.3. Ekonomski teret

Infekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama predstavljaju financijski teret bolnicama i društvu zbog dodatnih komplikacija tijekom liječenja i produljenja bolničkog liječenja, s potencijalnim teškim posljedicama za zdravlje pacijenata. Povećane stope mortaliteta i morbiditeta kao konačne posljedice imaju smanjenu sposobnost za rad, smanjenu produktivnost, smanjenje povjerenja u medicinsku skrb i sustav što rezultira okretanju drugim načinima liječenja, što sve zajedno podiže stopu inficiranih (Davey, i dr., 2005).

Svjetska banka napravila je izvješće u kojem je razmatrala sve aspekte antibiotske rezistencije. Istraživanje je uzelo u obzir blaži i gori scenarij. Pad GDP-a na svjetskoj razini bi do 2050. bio 1.1% kao posljedica blagog utjecaja rezistencije i 3.8% u slučaju veće stope opće rezistencije. Siromašne zemlje bi do 2050. doživjele pad od 5% u gorem scenariju. Dodatnih 28.3 milijuna ljudi upalo bi u teško siromaštvo kao posljedica antibiotske rezistencije do 2050. godine. Od istih, 26,2 milijuna bi već živjeli u siromašnim zemljama (WB, 2017).

U 2050. posljedice na globalnu trgovinu bi bile pad u izvozu dobara od 1.1% na svjetskoj razini u blažem scenariju i 3.8% u gorem scenariju. Porast troškova u zdravstvenom sustavu bi bio u rasponu od 300 bilijuna do 1 trilijuna američkih dolara godišnje do 2050. godine. Utjecaj na agrikulturu i stočarstvo bi bio pad proizvodnje od otprilike 2.6% do 7.5% godišnje (WB, 2017).

Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj (OECD) u svom izvješću iz 2017. godine također spominje ekonomski utjecaj rezistencije. Tvrdi se u izvješću da će se pacijentima morati pružiti intenzivnija i skuplja njega pri infekcijama i smještaj, u nekim slučajevima, u bolnicama. Bolnice će trošiti dodatnih između 10 000 do 40 000 američkih dolara za liječenje pacijenata zaraženih rezistentnim bakterijama (OECD, 2017).

3. SAŽETAK

Bakterijska rezistencija na antibiotike predstavlja veliki ekonomski i javnozdravstveni problem na globalnoj razini. Od 2012. Svjetska zdravstvena organizacija pokreće programe za praćenje i aktivno promiče svijest o ograničavanju upotrebe antibiotika kako bi smanjili pojavu i širenje antibiotske rezistencije. U Hrvatskoj se od 1992. kontinuirano prati stopa rezistencije kod klinički najvažnijih patogena, te smo kao država članica EU dio Europske mreže za nadzor rezistencije na antimikrobne lijekove (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net) pri Europskom centru za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC).

Alexander Fleming je prilikom stavljanja penicilina u širu upotrebu prvi upozorio da će neselektivno i pretjerano korištenje penicilina u konačnici rezultirati potpunom bakterijskom rezistencijom na penicilin. Određeni sojevi gram-pozitivnih i posebno gram-negativnih vrsta bakterija već su razvili rezistenciju na gotovo sve komercijalno dostupne antibiotike. Štoviše, danas ne postoji niti jedan antimikrobni lijek koji je u upotrebi, a da na kojega bakterije nisu već razvile rezistenciju.

Vodeći razlozi zbog kojih dolazi do sve veće stope rezistencije su i dalje prekomjerna i iracionalna upotreba antibiotika u medicini i stočarstvu. Antibiotici u konačnici završavaju u otpadnim vodama koje djeluju kao savršeni mediji za razvoj antimikrobne rezistencije. Globalizacija, urbanizacija, migracija i raseljavanje omogućuju daljnje širenje rezistentnih sojeva između kontinenta i zemalja, zbog čega oni postaju pandemijski. Globalni problem antibiotske rezistencije još je i veći uzmemo li u obzir značajno smanjena ulaganja farmaceutske industrije u istraživanje i proizvodnju antibiotika novog načina djelovanja, koji bi bili djelotvorni protiv već rezistentnih sojeva.

Prema nekim istraživanjima, uz trenutne pokazatelje rasta antibiotske rezistencije 2050. godišnje će umirati 10 milijuna ljudi od posljedica infekcije višestruko rezistentnim mikroorganizmima. Smanjenje svjetske populacije i ekonomski teret, koja će posebno pogoditi siromašne i nerazvijene zemlje i time još više produbiti jaz između bogatih i siromašnih, te kompromitiranje dostignuća moderne medicine koji su zaslužni za poboljšanje i kvalitetu ljudskog života među najvažnijim su negativnim posljedicama širenja bakterijske rezistencije na antibiotike.

4. LITERATURA

Accinelli C., Koskinen W.C., Becker J.M., Sadowsky M.J. (2007) Environmental Fate of two sulfonamide antimicrobial agents in soil. *J Agric Food Chem.*;55(7): str. 2677-2682.

Andrašević Tambić Arjana. 2007. Otpornost bakterija na antibiotike: vodeći problem medicine u 21. Stoljeću. *Medicina*; 43; str. 7-14.

Arnold S.R., Straus S.E. (2005). Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev.* (4) str. 1-65.

Baquero F., Martinez J.L. i Canton R. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current Opinion in Biotechnology Jun*;19(3): str. 260-5.

Bartlett J.G., Gilbert D.N., Spellberg B. (2013). Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis.*; 56(10): str. 1445-1450.

Barza M., Gorbach S., DeVincent S.j. (2002). The need to improve antimicrobial use in agriculture: ecological and human health consequences: a report of the facts about antibiotics in animals and the impact on resistance (FAAIR) projects-The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*; 34(Suppl 3): str. 71–2.

Beović B. (2006). The issue of antimicrobial resistance in human medicine. *Int J Food Microbiol.*; 112(3): str. 280-287.

Butler M.S. i Buss A.D. (2006). Natural products – the future scaffolds for novel antibiotics? *Biochem Pharmacol.* ;71(7): str. 919-929.

Cappelletty D.M. (2008). Lower respiratory tract infections. *Pharmacotherapy Principles & Practice.* McGraw-Hill Education.

Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013. On-Line

URL: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>. Pristupljeno 28.1.2015.

Coates A., Hu Y., Bax R., Page C. (2002). The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. *Nat Rev Drug Discov.*; 1(11): str. 895-910.

Cockburn J. i Pit S. (1997). Prescribing behaviour in clinical practice: patients expectations and doctors preceptions of patients expectations- a questionnaire study. *BMJ.*; 315(7107): str. 520-523.

Cooper G. M. i Hausman R. E. (2004). Stanica- molekularni pristup Zagreb: Medicinska naklada.

Davey P.G. Brown, Erwin Fenelon, Lynda Finch Roger. 2005. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003543.

Elliott K. (2015). Antibiotic on the farm: Agriculture's role in drug resistance. Center for Global Development policy paper 59.

European Centre for Disease Prevention and Control. (2018). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe: annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. *S. ECDC; Editor.*

Ferreira da Silva M., Vaz-Moreira I., Gonzalez-Pajuelo M., Nunes O.C., Manaia C.M.(2017). Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae isolated from an urban wastewater treatment plant. *FEMS Microbiology Ecology: Volume 60, Issue 1:* str. 166–176.

Galvin S., Boyle F., Hickey P., Vellinga A., Morris D., Cormican M. (2010) Enumeration and characterisation of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* bacteria in effluent from municipal, hospital, and secondary treatment facility sources. *Appl Environ Microbiol.*; 76(14): str. 4772-4779.

Gilbert D.N., Guidos R.J., Boucher H.W. 2010. Letter to the Editor. *Clin Infect Dis* 2010;51:754-5

Golkar Z., Bagazra O. i Pace D.G. (2014). Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *Journal of Infection in Developing Countries.*: Feb 13;8(2): str. 129-36.

Gould I.M. i Bal A.M. (2013). New antibiotic agents in the pipeline and how they can overcome microbial resistance. *Virulence*, 4(2), str. 185 - 191.

Hannah Ritchie (2017). Meat and Dairy Production. *Published online at OurWorldInData.org*. On-line URL: <https://ourworldindata.org/meat-production>

Hernando-Amado S., Coque T.M., Baquero F., Martínez J.L. (2019). Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nature Microbiology*.: 4, str. 1432–1442.

Johnson J.R., Kuskowski M.A., Menard M., Gajewski A., Xercavins M., Garau J. (2006). Similarity between human and chicken *Escherichia coli* isolates in relation to ciprofloxacin resistance status. *J Infect Dis.*; 194(1): str. 71-78.

Jonas, Olga B.; Irwin, Alec; Berthe, Franck Cesar Jean; Le Gall, Francois G.; Marquez, Patricio V.. 2017. Drug-resistant infections : a threat to our economic future (Vol. 2) : final report (English). HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative Washington, D.C. : World Bank Group. On-Line
URL: <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report>

Jose M.M. i Cesar A.A. (2016) Mechanism of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*. 4(2).

Kalenić S. (2013) *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada. str. 414 - 421.

Karkman A., ThuyDo T., FionaWalsh F., Virta M. (2018). Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water. *Trends in Microbiology: Volume 26, Issue 3*: str. 220-228.

Kim S. i Aga D.S. (2007). Potential ecological and human health impacts of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria from waste water treatment plants. *Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews*. 10. str. 559-573.

Kudva I.T., Cornick N.A., Plummer P.J., Zhang Q., Nicholson T.L., Bannantine J.P., Bellaire B.H.(ed). 2016 *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens, Fifth Edition*.

Laxminarayan R. (2014) Antibiotic effectiveness: balancing conservation against innovation. *Science* 345: Vol. 345, Issue 6202, str. 1299-1301.

Levy S.B. (2001) Antibiotic resistance: consequences of inaction. *Clin Infect Dis.*: Sep 15;33 Suppl 3: str. 124-129.

Levy S.B., FitzGerald G.B., Macone A.B. (1976). Spread of antibiotic-resistant plasmids from chicken to chicken and from chicken to man. *Nature*; 260(5546): str. 40-42.

Luczkiewicz A., Jankowska K., Fudala-Książek S., Olańczuk-Neyman K. (2010). Antimicrobial resistance of fecal indicators in municipal wastewater treatment plant. *Water Research*; 44(17): str. 5089-5097.

Manaia C.M., Vaz-Moreira I. i Nunes O.C. (2012). Antibiotic resistance in waste-and surface waters and human health implications. *The Handbook of Environmental Chemistry Series*, vol. 20/2012: str. 173-212.

Martinez J.L. (2009). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental Pollution: Vol. 157, Issue 11*, str. 2893-2902.

Mathew A. & C., Robin & Liamthong, S. (2007). Antibiotic Resistance in Bacteria Associated with Food Animals: A United States Perspective of Livestock Production. *Foodborne pathogens and disease*. 4: str. 115-133.

McDonnell Norms Group. (2008). Antibiotic Overuse: The Influence of Social Norms. *Journal of the American College of Surgeons*: Aug;207(2): str. 265-75. Stower H. Antibiotic tolerance leads to antibiotic resistance. *Nature Medicine* 2020: 26, 163 str. 200-204.

McGowan J. E.Jr. (1983). Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev. Infect. Dis.*;5(6): str. 1033-1048.

McKenna, M. (2020). The antibiotic paradox: why companies can't afford to create life-saving drugs. *Nature*, 584(7821), 338-341

Mendell G. L. (2005) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone.

Michael C.A., Dominey-Howes D., Maurizio L. (2014). The Antimicrobial Resistance Crisis: Causes, Consequences, and Management. *Frontiers in public health*; 2: str. 145.

Murray B.E. (1994). Can antibiotic resistance be controlled? *N. Engl. J. Med.*: 330: str. 1229-1230.

Novo A., Manaia C.M. (2010). Factors influencing antibiotic resistance burden in municipal wastewater treatment plants. *Appl Microbiol Biotechnol.*;87(3): str. 1157-1166.

- Office of Infectious Disease . 2013. Antibiotic resistance threats in the United States .
- Opal S.M. & Medeiros A.A. (2014). Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 1. str. 253-270.
- Organization for Economic Co-operation and Development. Antimicrobial resistance. 2017. On-line URL: <http://www.oecd.org/els/health-systems/antimicrobial-resistance.htm>. Pristupljeno: 15.8.2020.
- Pagès J.M., James C.E., Winterhalter M. (2008). The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol.*; 6(12): str. 893-903.
- Payerl-Pal M. (2009). Potrošnja antibiotika u hrvatskim bolnicama. *Infektološki glasnik*. 29(4), str. 157-164.
- Piddock L.J. (2012). The crisis of no new antibiotics--what is the way forward?. *Lancet Infect Dis*; 12(3): str. 249-253.
- Poole K. (2005) Efflux-mediated antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*: Volume 56, Issue 1, str. 20–51.
- ReAct (2005) The burden of antibiotic resistance. On-Line URL: <https://www.reactgroup.org/antibiotic-resistance/course-antibiotic-resistance-the-silent-tsunami/part-1/the-burden-of-antibiotic-resistance/>. Pristupljeno: 6. 9. 2020.
- Rossolini G.M, Arena F., Pecile P., Pollini S. (2014) Update on the antibiotic resistance crisis. *Curr Opin Pharmacol.*; 18: str. 56-60.
- Segura P.A., François M., Gagnon C., Sauvé S. (2009). Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. *Environ Health Perspect.*; 117(5): str. 675-684.
- Smith R., Coast J. (2013). The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ.*; 346: f1493.
- Szczepanowski R., Linke B., Krahn I., Gartemann K.H., Tim Gützkow T., Eichler W., Pühler A., Schlüter A. (2009). Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics. *Microbiology Jul*;155(Pt 7):2306-2319.

- Tambić Andrašević, A., Lucić, S. i Tambić, T. (2018). Rezistencija na antibiotike u Hrvatskoj. *Medicina Fluminensis*, 54 (3), 312-321.
- Watkinson A.J, Micalizzi G.B., Graham G.M., Bates J.B., Costanzo S.D. (2007) Antibiotic resistant E. coli in waste waters, surface waters, and oysters from an urban riverine system. *Applied and Environmental Microbiology*: Sep;73(17): str 5667-70.
- von Wintersdorff C. J. H., Penders J., van Niekerk J. M., Mills N. D., Majumder S., van Alphen L. B., Paul H. M. Savelkoul H. M., Petra F. G., Wolffs P. F. G. (2016) Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. *Front. Microbiol.* (objavljeno online 19. veljače 2016). Vol. 7 str 173.
- Woolhouse M.E., Ward M.J. (2013). Microbiology. Sources of antimicrobial resistance. *Science*; 341(6153): str. 1460-1461.
- Woolhouse M., Ward M., Van Bunnik B., Farrar J. (2015). Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 370: 20140083.
- World Health Organization (WHO). 2014. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance.
- World Health Organization (WHO). 2018. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance
- World Health Organization (WHO). 2012. The evolving threat of antimicrobial resistance – Options for action. WHO, Geneva..
- Wright G.D. (2004). Something old, something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery. *Can J Microbiol.*: Mar;60(3): str. 147-54.
- Wright GD. (2011). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Chem Commun (Camb)*. 47(14): str. 4055-4061
- Ventola C.L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.*; 40(4): str. 277-283.
- Yu S., Yao K., Shen X., Zhang W., Liu X., Yang Y. (2008). Serogroup distribution and antimicrobial resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* among

Beijing children with upper respiratory infections (2000-2005). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*; 27(8): str. 649-655.

Zhang X., Zhang T. i Fang H.H.P. (2009). Antibiotic resistance genes in water environment. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*: Mar;82(3):str. 397-414.

Zhang T., Zhang X. X. i Ye L. (2011). Plasmid metagenome reveals high levels of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements in activated sludge. *PLoS One.* 6(10): e26041.

Znidarčić Ž. (2006) *Medicinska etika 2*. Centar za Bioetiku Zagreb, Zagreb.