Utjecaj liječnika obiteljske medicine na prevenciju bakterijske rezistencije

Babić, Suzana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:147407

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Suzana Babić

UTJECAJ LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE NA PREVENCIJU BAKTERIJSKE REZISTENCIJE

Diplomski rad

Akademska godina 2017./2018.

Mentor:

Prof. dr. sc. Rosanda Mulić

Split, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Suzana Babić

UTJECAJ LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE NA PREVENCIJU BAKTERIJSKE REZISTENCIJE

Diplomski rad

Akademska godina 2017./2018.

Mentor:

Prof. dr. sc. Rosanda Mulić

Split, srpanj 2018.

SADRŽAJ

1. UVOD.....1
1.1. Povijest antibiotika.....2
1.2. Podjela antibiotika.....3
1.2.1. Antibiotici koji inhibiraju sintezu stanične stijenke.....4
1.2.2. Antibiotici koji inhibiraju sintezu proteina.....9
1.2.3. Antibiotici koji djeluju na metabolizam folne kiseline.....10
1.2.4. Inhibitori DNA giraze.....10
1.2.5. Inhibitori DNA ovisne RNA polimeraze.....10
1.3. Rezistencija bakterija na antibiotike.....10
1.3.1. Mehanizmi bakterijske rezistencije.....12
1.3.2. Rezistentne bakterije.....13
1.3.3. Prekomjerna uporaba antibiotika.....16
1.3.4. Novi pristupi u rješavanju problema bakterijske rezistencije.....19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....21
3. MATERIJALI I METODE.....23
3.1. Ustroj i protokol istraživanja.....24
3.2. Uzorak varijabli.....24
3.3. Uzorak ispitanika.....24
3.4. Metode obrade podataka.....24
4. REZULTATI.....25
5. RASPRAVA.....38
6. ZAKLJUČCI.....42
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....44
8. SAŽETAK.....50
9. SUMMARY.....52
10. ŽIVOTOPIS.....54
11. PRILOZI.....56

1. UVOD

1.1. Povijest antibiotika

Početak antibiotskog doba obično se povezuje s dvama imenima: Paul Erlich i Alexander Fleming (1). Začetci razvoja antibiotika temelje se na Erlichovoj teoriji o „čarobnim metcima“. Naime, Erlich je smatrao da postoje tvari koje specifično ciljaju određeni patogen, a da pritom ne oštećuju stanice domaćina (2). Teoriju je temeljio na zapažanju da anilin i druge sintetske boje mogu obojiti samo neke mikroorganizme. Potaknut vlastitom idejom, 1904. godine udružio je snage s japanskim bakteriologom Sahachirom Hatom i njih su dvojica odlučili potražiti lijek za tada endemičnu, spolno prenosivu bolest - sifilis. Sifilis, prouzrokovan spirohetom *Treponemom pallidum*, dotad se liječio solima žive koje nisu pokazivale dobre rezultate, a uzrokovale su puno neželjenih pojava (1). Nakon pet godina opsežnog istraživanja i traganja za lijekom za sifilis, Paul Erlich i Sahachiro Hata napokon su postigli uspjeh. Otkrili su da tvar broj 606 u seriji njihovih pokusa ima stanovitu sposobnost izliječenja zečeva zaraženih *Treponemom pallidum*. Svoje su otkriće objavili 1910. godine, a do kraja iste godine Hoechst kompanija je uvela lijek na tržište pod imenom Salvarsan. Taj je lijek danas poznat pod nazivom arsfenamin (2). Salvarsan i njegova manje toksična verzija, Neosalvarsan, držali su status najpropisivanijih lijekova sve do 1940-ih kada njihovo mjesto preuzima penicilin (1).

Otkriće penicilina povezujemo s Alexandrom Flemingom, bakteriologom jedne londonske bolnice. Provodeći istraživanja na stafilokoku 1928. godine, Fleming je blizu prozora ostavio otvorenu Petrijevu zdjelicu s bakterijama. Ubrzo je uočio da se u Petrijevoj zdjelici namnožila plijesan roda *Penicillium notatum*, a da u blizini te plijesni bakterije umiru. Proizvod te plijesni nazvao je penicilin. Svoja je zapažanja objavio u jednom britanskom časopisu. Flemingovo otkriće poslužilo je kao temelj oksfordskim znanstvenicima Howardu Floreyu i Ernestu Chainu za istraživanja na novim antibioticima. Odlučili su uzgajati gljivice i proizvesti onoliko penicilina koliko je dovoljno za izvođenje pokusa na miševima. Do 1941. godine već su imali dovoljno materijala i za klinička istraživanja na ljudima. Fleming, Florey i Chain su 1945. godine dobili Nobelovu nagradu (3). Prilikom dodjele nagrade Fleming je održao govor u kojem je naglasio važnost razumne primjene antibiotika i upozorio na mogućnost razvoja rezistencije. Usprkos tome, antibiotici su ubrzo ušli u široku uporabu (4). Prvi znaci rezistencije zabilježeni su već 1940. godine kada je uočeno da je *Escherichia coli* sposobna proizvesti penicilinazu koja inaktivira penicilin (3).

Otkriće Salvarsana i penicilina bilo je temelj za daljnja istraživanja. Najviše je antibiotika otkriveno u periodu od 1950-ih do 1970-ih. Zabrinjavajuće je da nakon tog „zlatnog doba“ nije otkriven nijedan novi razred antibiotika. Preinaka postojećih antibiotika postala je glavni pristup u borbi protiv rezistencije. Doduše, samo je pitanje vremena kada će bakterije steći rezistenciju na te jedine antibiotike koji su nam preostali (1).

1.2. Podjela antibiotika

Antibiotici pripadaju raznovrsnoj skupini antimikrobnih lijekova, a koriste se u sprječavanju i liječenju bakterijskih bolesti (5). Većina postojećih antibiotika nastala je polusintetskom preinakom nekih prirodnih tvari. Tako je, primjerice, nastala najpoznatija skupina antibiotika: beta-laktami. S druge strane, neke su skupine, kao npr. sulfonamidi, nastale isključivo kemijskom sintezom (6). Antibiotici se mogu podijeliti na one užeg i one šireg spektra djelovanja (7). Antibiotici užeg spektra djelovanja propisuju se kada je patogeni uzročnik poznat. Koji će antibiotik biti odabran, obično ovisi o novčanim mogućnostima. Antibiotici šireg spektra djelovanja primjenjuju se u empirijskom liječenju kada postoji sumnja na zaraznu bolest, ali se još uvijek ne zna koji je patogen uzrokovao tu bolest (8). Prema njihovom utjecaju na bakterije, antibiotici se mogu podijeliti na bakteriostatike i baktericide. Antibiotici koji sprječavaju bakterijski rast nazivaju se bakteriostatici, a oni koji ubijaju bakterije baktericidi (7). Neki antibiotici mogu imati sinergističan učinak. To znači da njihova kombinacija dovodi do jačeg antimikrobnog učinka nego kada bi svaki od tih lijekova djelovao zasebno (9). Primjer su takvog sinergizma sulfametoksazol i trimetoprim (7), kombinacija poznata pod tvorničkim imenom Sinersul (5).

Djelujući na osnovne metaboličke procese u stanici, antibiotici onemogućuju bakteriji normalan životni ciklus (7).

Ciljna mjesta djelovanja antibiotika mogu biti (Slika 1.):

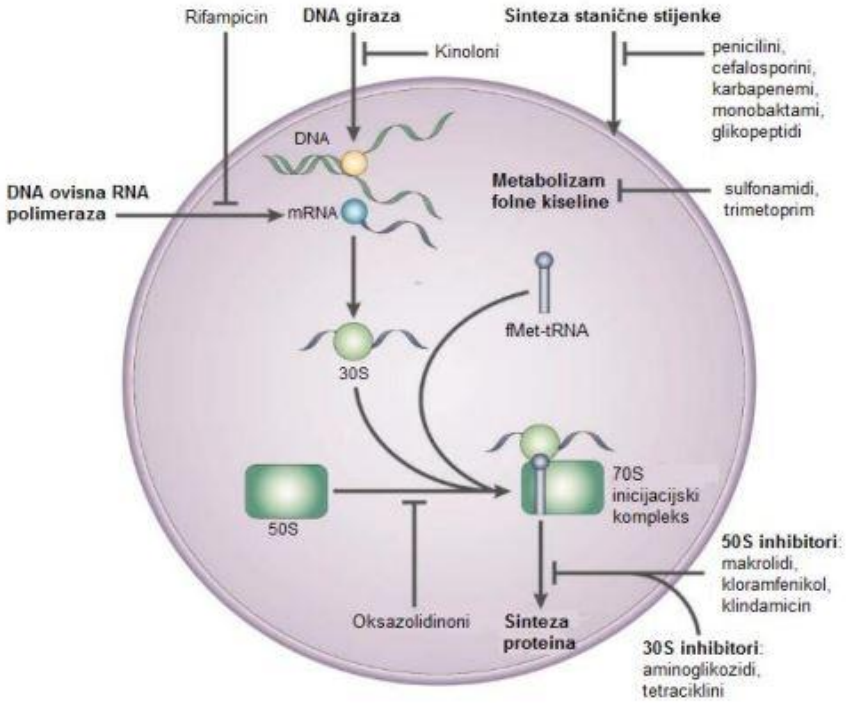
a) sinteza stanične stijenke;

b) sinteza proteina;

c) metabolizam folne kiseline;

d) DNA giraza;

e) DNA ovisna RNA polimeraza (7).



Slika 1. Ciljna mjesta djelovanja antibiotika u bakterijskoj stanici (7)

1.2.1. Antibiotici koji inhibiraju sintezu stanične stijenke

Većina bakterija posjeduje čvrsti vanjski sloj koji se naziva stanična stijenka (10). Stanična stijenka ima dvojaku ulogu: služi kao građevni materijal koji stanici daje oblik te sprječava bubrenje stanica uslijed ulaska vode (10,11). Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije različito su građene. Stanična stijenka Gram-pozitivnih bakterija sastoji se od više slojeva peptidoglikana i teikoične kiseline (12). Peptidoglikan (murein) je spoj koji sačinjavaju poprječno povezani polisaharidni lanci (13). Gram-negativne bakterije imaju puno tanju stijenku koja se sastoji od samo nekoliko slojeva peptidoglikana okruženog lipidnom membranom. Građena od lipopolisaharida i lipoproteina (12), lipidna membrana čini Gram-negativne bakterije rezistentnima na brojne antibiotike (14).

U skupinu antibiotika koji inhibiraju sintezu stanične stijenke ubraja se prvenstveno najkorištenija skupina antibiotika na svijetu: beta-laktami (15). Beta-laktamski spojevi dobili su naziv po svom jedinstvenom četveročlanom prstenu. Toj skupini pripadaju: penicilini, cefalosporini, karbapenemi, monobaktami i inhibitori beta-laktamaza. Djeluju na način da se vežu za aktivno mjesto na PBP enzimu (engl. *penicillin-binding protein*), inaktiviraju ga i onemogućuju mu da izvrši poprječno povezivanje peptidoglikanskih lanaca. Još uvijek nije u

potpunosti poznat mehanizam bakterijske stanične smrti, ali posve je sigurno da taj proces uključuje autolitičke enzime i prekid bakterijskog rasta (5).

Peniciline možemo podijeliti u tri glavne skupine: prirodni penicilini, antistafilokokni penicilini i penicilini širokog spektra (Tablica 1.). Potonji se dalje dijele na aminopeniciline, karboksipeniciline i ureidopeniciline (5).

Tablica 1. Klasifikacija penicilina (16)

Penicilini	**Najvažniji predstavnici**	**Antimikrobni spektar**
Prirodni penicilini	Benzilpenicilin (penicilin G) Fenoksimetilpenicilin (penicilin V)	*S. pneumoniae*, β-laktamaza neg. stafilokoki i gonokoki, *N. meningitidis*, aktinomicete, *C. diphteriae*, *B. anthracis*, *Clostridium* spp. (osim *C. difficile*, *T. pallidum*, *Borreliae*, *Leptospirae*), fuzobakterije, peptokoki, peptostreptokoki, *Bacteroides* spp. (osim *B. fragilis*)
Polusintetički penicilini otporni na beta-laktamazu	Meticilin Oksacilin Kloksacilin Flukloksacilin Nafcilin	Stafilokoki (*S. aureus* i *S. epidermidis*), osim MRSA, streptokoki, pneumokoki, gonokoki, *Bacteroides* spp. (osim *B. fragilis*)
Penicilini širokog spektra		
Aminopenicilini	Ampicilin Amoksacilin	Streptokoki, enterokoki, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis* (β-laktamaza neg. spojevi), *E. coli*, *P. mirabilis*, salmonele, šigele, Listeria, *Clostridium* spp.
Karboksipenicilini	Karbenicilin Karfenicilin Tikarcilin	*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*
Ureidopenicilini	Mezlocilin Azlocilin Piperacilin	*P. aeruginosa*, *E. coli*, *P.mirabilis*, salmonele, šigele, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, streptokoki, pneumokoki, enterokoki, osim *E. faecium*
Kombinacije beta-laktama i inhibitora beta-laktamaza	Amoksicilin/ klavulanska kiselina Ampicilin/sulbaktam Piperacilin/tazobaktam	Na β-laktamazu pozitivni sojevi stafilokoka, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *E. Coli*, *K. pneumoniae* i *P. mirabilis* koji proizvode ESBL

Cefalosporini duguju svoj širok spektar djelovanja rezistenciji na beta-laktamaze, većoj no što je imaju penicilini. Doduše, nedavna pojava sojeva *Klebsiella* i *E. Coli* koji stvaraju beta-laktamaze proširenog spektra djelovanja umanjuje učinkovitost ovih lijekova. Prema spektru antimikrobne aktivnosti, cefalosporini se mogu podijeliti u četiri skupine (Tablica 2.). Ne djeluju na soj *Listeria monocytogenes* ni na enterokoke (5).

Tablica 2. Klasifikacija cefalosporina (16)

Generacije cefalosporina	**Najvažniji predstavnici**	**Antimikrobni spektar**
1. generacija	cefalotid cefaloridin cefaleksin cefaklor	*S. pneumoniae*, stafilokoki, streptokoki, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*
2. generacija	cefuroksim cefamandol cefotiam cefamicini: cefoksitin i cefotetan	*S. pneumoniae*, stafilokoki, streptokoki, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, salmonele, šigele
3. generacija	Parenteralni: ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson, cefoperazon Oralni: ceftibuten, cefiksim, cefetamet	*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, salmonele, šigele, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providentia*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.
4. generacija	cefepim cefpirom	*N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, salmonele, šigele, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.
Cefalosporini aktivni prema MRSA	ceftobirpol ceftarolin	*S. aureus*, MRSA, enterokoki, *Enterobacteriaceae*

Karbapenemi su izrazito učinkoviti lijekovi koji se najčešće čuvaju kao posljednja linija terapije u liječenju infekcija uzrokovanih multirezistentnim bakterijama (17). Djeluju na širok spektar Gram-pozitivnih i još širi spektar Gram-negativnih bakterija. Važni su u liječenju infekcija uzrokovanih sojevima *Klebsiella pneumoniae* i *E. Coli* koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra djelovanja i zbog toga su rezistentni na cefalosporine (18). U tu skupinu ubrajamo imipenem, meropenem, ertapenem i doripenem. Imipenem se u praksi primjenjuje s inhibitorom bubrežne dehidropeptidaze, cilastatinom. Uzrok je tome inaktivacija imipenema dehidropeptidazama u bubrežnim tubulima i posljedično niska koncentracija u mokraći (5). Nažalost, bakterijska rezistencija nije zaobišla ni karbapeneme te pojedine bakterije, kao što su neki sojevi *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacteriaceae*, dovode do smrtnih slučajeva jer su rezistentne na sve postojeće antibiotike (19).

Monobaktami su jedina skupina beta-laktama čiji je spektar ograničen samo na Gram-negativne bakterije. Jedini monobaktam dostupan na tržištu je aztreonam (5). Djelotvoran je u liječenju infekcija uzrokovanih bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* (20)**.**

Među inhibitore beta-laktamaza ubrajaju se klavulanska kiselina, sulbaktam i tazobaktam. Iako imaju jako slab antibakterijski učinak, ovi spojevi imaju sposobnost inhibicije brojnih bakterijskih beta-laktamaza i na taj ih način sprječavaju da inaktiviraju razne penicilinske spojeve (5). Na tržištu su dostupni samo u kombinaciji s beta-laktamskim spojevima sličnog poluvremena života (21). Najvažniju ulogu imaju u liječenju infekcija uzrokovanih Gram-negativnim patogenima jer upravo ti patogeni stječu rezistenciju produkcijom beta-laktamaza (22).

Glikopeptidni antibiotici inhibiraju sintezu stanične stijenke tako što se vežu za D-alanin-D-alanin, komponentu peptidoglikanskog lanca, i na taj način sprječavaju poprječno povezivanje peptidoglikanskih lanaca. U glikopeptide ubrajamo vankomicin i teikoplanin (5). Vankomicin se koristi kao posljednja linija terapije u liječenju životno ugrožavajućih infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim bakterijama (23). Velike glikopeptidne molekule ne mogu proći lipidnu membranu Gram-negativnih bakterija i zato su iste intrinzički rezistentne na ove antibiotike (24). Raširena uporaba vankomicina dovela je do rastućeg problema rezistencije na taj antibiotik. Prvi vankomicin rezistentni soj pojavio se 1987. godine i to su bili enterokoki (25). Do danas je opisano i nekoliko slučajeva vankomicin-rezistentnog *Staphylococcus aureusa* (VRSA). U Hrvatskoj još nije zabilježen nijedan takav slučaj, a vankomicin-rezistentni enterokoki (VRE) javljaju se sporadično (26).

1.2.2. Antibiotici koji inhibiraju sintezu proteina

Bakterijski ribosomi nastaju spajanjem manje podjedinice 30S, koja veže mRNA, i veće 50S podjedinice. Nastali 70S ribosom vrši translaciju mRNA u proteine (27). Aminoglikozidi i tetraciklini vežu se za 30S, a klindamicin, kloramfenikol i makrolidi za 50S podjedinicu ribosoma (28). Na taj način inhibiraju različite faze translacije (29).

U skupinu aminoglikozida ubrajaju se amikacin, gentamicin, neomicin, netilmicin, streptomicin i dr (5). To su baktericidni lijekovi koji djeluju na Gram-negativne bakterije (30), primjerice na *Acinetobacter* i *Pseudomonas*. Upravo je streptomicin poznat kao prvi djelotvorni antituberkulotski lijek (31). Zbog izrazite ototoksičnosti i nefrotoksičnosti ovih lijekova (32), a i rastućeg problema rezistencije Gram-negativnih bakterija (33), liječnici ih često oklijevaju propisati (32).

U skupinu tetraciklina spadaju doksiciklin, minociklin, tigeciklin i dr. Ovi antibiotici djeluju bakteriostatski na širok spektar Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija (5). Prvenstveno se koriste u liječenju dišnih, crijevnih i mokraćnih infekcija, ali im uporaba nije više toliko raširena kao prije zbog porasta bakterijske rezistencije (34). Danas se većinom koriste kao zamjenski lijekovi u bolesnika koji imaju alergijsku reakciju na beta-laktame i makrolide (34,35).

Klindamicin spada u skupinu linkozamida (36). Uvršten je u listu lijekova esencijalnih za ljudsko zdravlje koju je izradila Svjetska zdravstvena organizacija (37). Djeluje i na Gram-negativne i na Gram-pozitivne bakterije, a nerijetko je učinkovit u liječenju meticilin-rezistentnih sojeva *S. aureusa* (5). Primjena klindamicina značajno povisuje rizik za kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile* (38).

Kloramfenikol je snažan bakteriostatski antibiotik učinkovit u liječenju širokog spektra bakterijskih uzročnika (5). Zbog izrazite toksičnosti na koštanu srž, izbjegava se njegova primjena, osim u slučaju nedostatka sigurnijih učinkovitih antibiotika (39).

Među makrolide ubrajaju se azitromicin, eritromicin, klaritromicin i dr. Imaju samo blago širi antimikrobni spektar od penicilina i zato često služe kao zamjenska terapija u bolesnika alergičnih na penicilin (40). Rastuća rezistencija soja *Streptococcus pneumoniae* na makrolide i česti klinički neuspjesi dovode se u vezu s prekomjernom uporabom ovih antibiotika u liječenju infekcija dišnih puteva (41).

1.2.3. Antibiotici koji djeluju na metabolizam folne kiseline

Sulfonamidi su bakteriostatski antibiotici koji djeluju i na Gram-pozitivne i na Gram-negativne bakterije. Najčešće se upotrebljavaju u kombinaciji s drugim antibioticima. Primjerice, sulfametoksazol se koristi u kombinaciji s trimetoprimom. Dok pojedinačno djeluju bakteriostatski, u sinergizmu djeluju baktericidno (5).

1.2.4. Inhibitori DNA-giraze

DNA giraza bakterijski je enzim koji spada u skupinu topoizomeraza, a vrši relaksaciju dvolančane DNA tijekom odmatanja helikazom (42).

Najpoznatiji inhibitori DNA-giraze su kinoloni. Skoro svi postojeći kinoloni u svojoj kemijskoj strukturi sadržavaju atom fluora te se zbog toga nazivaju fluorokinoloni. Djeluju i na Gram-pozitivne i na Gram-negativne bakterije, a zasigurno jedan od najpoznatijih i najkorištenijih antibiotika iz ove skupine jest ciprofloksacin (43). Od drugih kinolona, poznati su levofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin i dr (5). Fluorokinoloni su djelotvorni u liječenju bolničkih mokraćnih infekcija (44), čak i kad su uzročnici multirezistentne bakterije (5). S druge strane, izvanbolnička im je primjena ograničena zbog rastućeg problema antibiotske rezistencije (44).

1.2.5. Inhibitori DNA ovisne RNA polimeraze

Rifampicin se u kliničkoj praksi primjenjuje uglavnom u liječenju mikobakterijskih infekcija, osobito tuberkuloze (5).

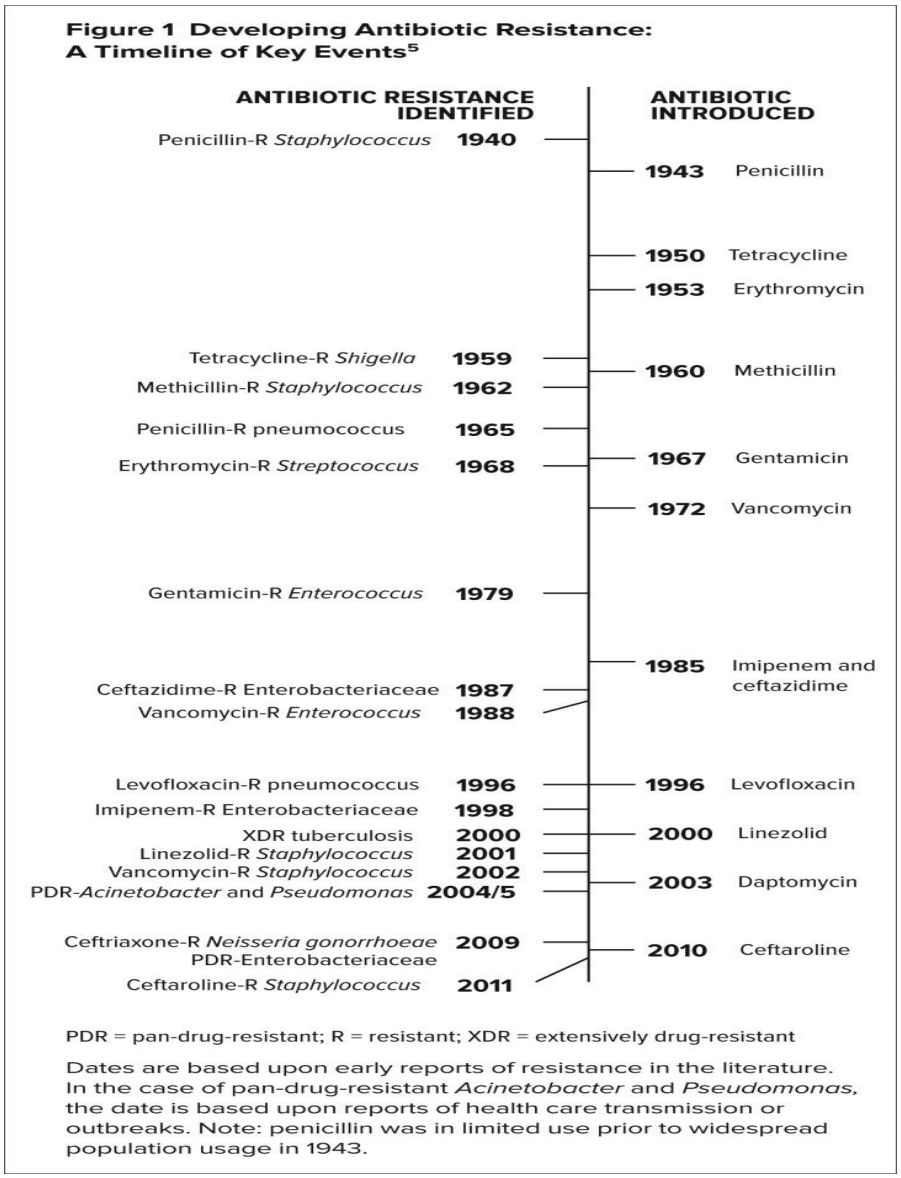
1.3. Rezistencija bakterija na antibiotike

Kada je penicilin pušten na tržište 1940-ih, vladalo je pretjerano povjerenje u antibiotski učinak (7). Penicilin je imao ključnu ulogu u kontroli bakterijskih infekcija u Drugom svjetskom ratu. Zajedno s drugim antibioticima, otvorio je vrata brojnim medicinskim strukama, primjerice kirurgiji i transplantaciji organa. U zemljama niskog higijenskog standarda, antibiotici još uvijek utječu na smanjenje pobola i pomora (19). Iako je Fleming još 1945. godine predvidio da je rezistencija bakterija neminovna budu li se antibiotici pretjerano koristili, činilo se da nitko nije shvatio upozorenje zaozbiljno (3). Činjenica da uzročnik sifilisa ni nakon 40 godina liječenja arsenima nije stekao rezistenciju na njih potakla je optimistično uvjerenje da se ni na penicilin neće javiti rezistencija. Nažalost, iako je *Treponema pallidum* zadržala svoju osjetljivost na penicilin, mnoge druge bakterije

nisu (1). Danas se zna da je izrazito teško stvoriti antibiotike koji će uništiti bakterije, a pritom ne oštetiti ljudski organizam (26). Zato nije iznenađujuće da od otkrića nalidiksične kiseline 1962. godine do razvoja linezolida 2000. godine nije stvoren niti jedan novi razred antibiotika (Slika 2.). Većina antibiotika koji su izašli na tržište nakon "zlatnoga doba" nastala je preinakom postojećih antibiotika. Preinakom, koja se naziva još i "molekularni rulet", nastaju zapravo derivati matičnih antibiotika. Kao takva, preinaka otvara put križnoj reaktivnosti (7). Prije ili kasnije, bakterije će steći rezistenciju i na te derivate (1).

Nadalje, istraživanje novih antibiotika nije financijski mudro (19), zato su mnoge farmaceutske kompanije odustale ili smanjile istraživanja na minimum (7). Antibiotici su izrazito jeftini lijekovi, razdoblje do pojave rezistencije na njih jako je kratko, a čak i kad su izvrsni, obično se čuvaju kao posljednja linija terapije, a propisuju se postojeći lijekovi (19). Farmaceutska industrija zato radije ulaže u razvoj skupih lijekova za ublažavanje neizlječivih kroničnih bolesti (14,19).

Neiscrpna mogućnost bakterijske prilagodbe na nove antibiotike i stalni porast rezistencije, umanjili su nadu u mogućnost da se rezistencija nadvlada (1,14). Doduše, iako je rezistencija bakterija na antibiotike postala jedan od vodećih problema 21. stoljeća i prijeti nam povratak u preantibiotsko doba (26), postoji način na koji bismo taj problem mogli staviti pod kontrolu, a to je korištenje postojećih antibiotika s puno više opreza nego dosad (14). Borba protiv te globalne zdravstvene prijetnje postala je zadaća svih nas (1,45), a i jedan od prioriteta Svjetske zdravstvene organizacije (26).



Slika 2. Povijesni razvoj antibiotika i antibiotske rezistencije (19)

1.3.1. Mehanizmi bakterijske rezistencije

Živeći već tri milijarde godina na Zemlji, bakterije su se još davno susrele s brojnim prirodno nastalim antibioticima koje su stvorili drugi mikroorganizmi, primjerice prethodno spomenuta plijesan *Penicillium notatum*. S obzirom na nepresušan izvor mehanizama rezistencije koje su morale razviti da bi preživjele (7), nije čudno da zadnjih 20 godina svjedočimo silnom porastu bakterijske rezistencije diljem svijeta (14). Najjednostavnije rečeno, rezistencija može nastati manjim ili većim promjenama u genomu te unosom izvanjske DNA. Novonastali rezistentni gen može biti smješten na kromosomu i na plazmidu. Geni smješteni na kromosomu većinom se šire vertikalno, a oni na plazmidu horizontalno. Vertikalno ili klonalno širenje nastaje dijeljenjem bakterija, a horizontalno prijenosom

izvanjske DNA s jedne bakterije na drugu (46). Podlogu za križnu reaktivnost tvori horizontalni prijenos koji omogućuje širenje rezistentnih gena između različitih vrsta bakterija (19,46). Bakterije ne poštuju granice ekoloških odjeljaka: jednom kada rezistentni geni dospiju u bakterije koje čine mikrobiom ljudskog ili životinjskog organizma, te bakterije vrlo lako mogu dospjeti u okoliš, početi se umnažati i tako širiti gene odgovorne za rezistenciju (1). Nadalje, antibiotici mogu prispjeti u okoliš mokraćom i stolicom životinja koje su tretirane potonjima. Na taj se način okolišne nepatogene i oportunističke bakterije izlažu antibioticima i mogu postati izvor rezistentnih gena (3). Stanje je tim gore što antibiotici ne razlikuju patogene od nepatogenih bakterija i tijekom liječenja rezistenciju mogu razviti i bakterije normalne flore (46). Poseban problem predstavljaju Gram-negativne bakterije koje posjeduju vanjsku lipopolisaharidnu membranu koja čini prirodnu zapreku prodoru antibiotika (14).

1.3.2. Rezistentne bakterije

Dramatični porast apsolutnog broja multirezistentnih bakterija donio je visoke troškove svakako već financijski preopterećenom zdravstvenom sustavu (19,45). U Europskoj uniji svake se godine za liječenje infekcija uzrokovanih multirezistentnim bakterijama izdvaja prosječno 1,5 milijardi eura (1,45). Prethodno spomenute infekcije najčešće ne odgovaraju na terapiju uobičajenim antibioticima pa su liječnici često primorani koristiti skuplje antibiotike zadnje linije. Bolesnici koji boluju od takvih infekcija često dulje borave u bolnici i oporavak je sporiji, a to, dakako, utječe na troškove liječenja (19,45). Iako je danas gotovo svaka bakterija otporna na barem jedan antibiotik, postoji nekoliko osobito problematičnih bakterija, a to su*: Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella species*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli* (4).

Staphylococcus aureus (poznat i kao zlatni stafilokok) je Gram-pozitivna bakterija koja u 20-30% ljudi može činiti normalnu floru nosnog vestibula, dišnog trakta i kože (47). Već je krajem 1940-ih stekao rezistenciju na penicilin (26), a prvi meticilin-rezistentni soj (MRSA) javio se već 1962. godine u Ujedinjenom Kraljevstvu. Doduše, tek se 1980-ih počeo širiti po bolnicama (19). Gensku podlogu za meticilin-rezistentne sojeve čini *mecA* gen koji kodira nastanak PBP2a molekule koja ima smanjen afinitet za peniciline i druge beta-laktame (3,26). Iz tog su razloga MRSA sojevi rezistentni na sve beta-laktame. Zaprepaštava činjenica da MRSA ubije više Amerikanaca godišnje nego Parkinsonova bolest, HIV/AIDS, emfizem i ubojstvo skupa (19). Rezervoar MRSA obično čine kronični bolesnici koji dugo boraveći u

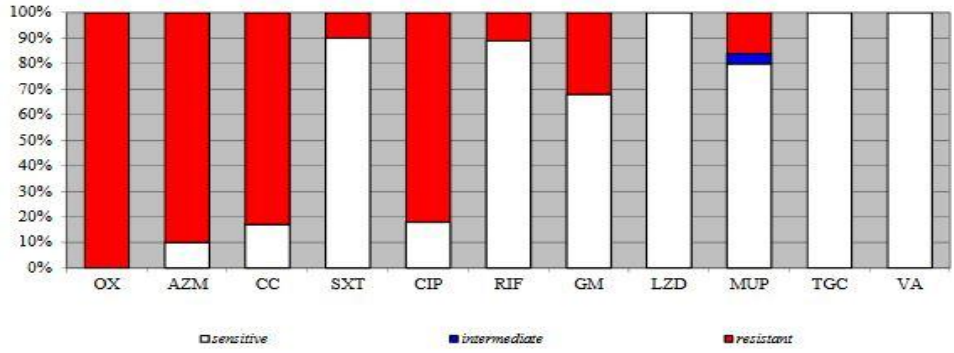
bolnici koriste antibiotike, a nakon otpusta iz bolnice ostanu kliconoše MRSA (26). Danas se u liječenju infekcija uzrokovanih MRSA sojevima najčešće koriste glikopeptidi (vankomicin, teikoplanin) i linezolid (19). Zbog povećane uporabe vankomicina (26), danas su već poznati sojevi *S. aureusa* koji pokazuju rezistenciju na vankomicin (VRSA) (7,26). U Hrvatskoj još nije zabilježen nijedan slučaj VRSA (26, Slika 3.).

***Staphylococcus aureus* / MRSA**

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2016.,
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH /
antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2016,
summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK / *ANTIBIOTIC*	Broj izolata / *No. of isolates*	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / *% of resistant (% of intermediate) isolates*	Raspon lokalnih rezultata* / *Range of local results**
Cefoxitin/ Methicillin	712	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
Azithromycin	706	90 (0)	85 (0) - 100 (0)
Co-trimoxazole	710	10 (0)	0 (0) - 41 (5)
Clindamycin	706	83 (0)	85 (0) - 100 (0)
constitutive		55	3 - 85
inducible		28	0 - 97
Ciprofloxacin	705	82 (0)	26 (0) - 100 (0)
Rifampicin	702	11 (0)	0 (0) - 100 (0)
Gentamicin	706	32 (0)	2 (0) - 75 (0)
Linezolid	708	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Mupirocin	575	16 (4)	0 (0) - 55 (0)
Tigecycline	552	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Vankomicin	617	0 (0)	0 (0) - 0 (0)

*rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir /
results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration



Slika 3. Rezistencija MRSA na antibiotike u Hrvatskoj 2016. g. (preuzeto s: *http://iskra.bfm.hr*)

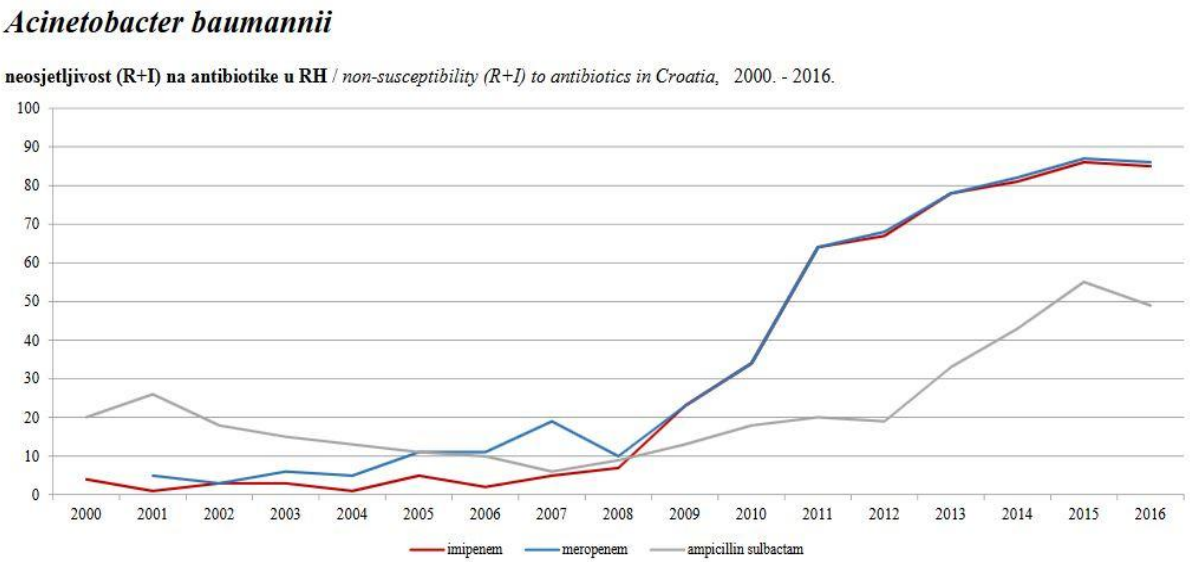
Enterococcus faecium je Gram-pozitivna bakterija koja čini normalnu floru probavnog sustava čovjeka. Može uzrokovati infekcije kirurških rana, endokarditis i infekcije mokraćnog sustava. Klinički je najvažnija rezistencija *E. faecium* na vankomicin (48).

Streptococcus pneumoniae (pneumokok) glavni je uzročnik bakterijskih upala pluća, upala moždanih ovojnica i sinusa te upala uha u djece. Neke od tih upala mogu biti ozbiljne i životno ugrožavajuće (19). Najugroženije su osobe mlađe od 4 godine i starije od 65 godina

(26). Nazofarinks djece čest je rezervoar rezistentnih pneumokoka (49). Zahvaljujući razvoju cjepiva protiv pneumokoka, mogao bi se smanjiti udio rezistentnih sojeva u tim dobnim skupinama (26). *S. pneumoniae* razvio je rezistenciju na penicilin još 1967. godine (3). Podlogu rezistencije čini njegova sklonost uklapanju strane DNA iz okoline u vlastiti genom. Tako nastaju "mozaični geni" koji kodiraju izmijenjene PBP molekule (26). Osobit problem predstavlja razvoj rezistencije na makrolide koja je u stalnom porastu (19). U Hrvatskoj je 1997. godine rezistencija na azitromicin iznosila 11,8% (46)**,** a prema podatcima iz 2010. godine 38% izoliranih sojeva pneumokoka bilo je rezistentno na makrolide (50).

Klebsiella species i *Escherichia coli* posjeduju beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended spectrum beta lactamases*, ESBL) koje uzrokuju rezistenciju na sve peniciline i cefalosporine. Geni koji kodiraju ESBL nalaze se na plazmidima i lako se šire između sojeva iste i različitih vrsta (26). Rezistencija *E. Coli* na cefalosporine proširenog spektra postaje problem širokih razmjera jer su ti antibiotici inače jako korisni u liječenju infekcija probavnog trakta (14). Posljednjih godina stanje postaje tim gore što su se pojavili neki sojevi *E. coli* koji izlučuju karbapenemaze i tako bivaju otporni na karbapeneme koji se inače čuvaju kao posljednja linija terapije u liječenju infekcija uzrokovanih rezistentnim bakterijama (19). Prema podatcima iz 2016. godine, u Hrvatskoj je manje od 10% izoliranih sojeva *E. Coli* bilo rezistentno na cefalosporine, a karbapenem-rezistentnih sojeva nije bilo (51).

Acinetobacter baumannii važan je bolnički patogen koji se povezuje s upalama pluća u teško bolesnih na mehaničkoj ventilaciji (19). Rezistencija te Gram-negativne bakterije na antibiotike prvi je put praćena 1999. godine. Već su tada sojevi u 50 do 89% slučajeva bili rezistentni na sve antibiotike, osim na netilmicin, amikacin i imipenem. Dok je rezistencija na imipenem tada iznosila svega 1% (46), danas se susrećemo s nekim vrstama koje su postale rezistentne na gotovo sve antibiotike pa tako i karbapeneme (19). Prema podatcima iz 2016. godine, u Hrvatskoj je 85% izoliranih sojeva bilo rezistentno na imipenem, a 86% na meropenem (51, Slika 4.).



Slika 4. Rezistencija *A. baumannii* na antibiotike u Hrvatskoj, 2000. - 2016. g. (preuzeto s: *http://iskra.bfm.hr*)

Pseudomonas aeruginosa bolnički je oportunistički patogen iznimne kliničke važnosti time što uzrokuje ozbiljne i životno ugrožavajuće infekcije u imunokompromitiranih bolesnika (52), osobito onih s cističnom fibrozom (53), te u onih s opeklinama (54). Uzimajući u obzir visok stupanj rezistencije ove bakterije na mnoge antibiotike, često se kao lijek izbora za liječenje pseudomonasnih infekcija koriste karbapenemi (55). Zabrinjava činjenica da je već 1999. godine rezistencija *P. aeruginosa* na imipenem u Hrvatskoj iznosila 11% (46). Godine 2016. u Hrvatskoj je izolirano 18% sojeva rezistentno na imipenem (51). Karbapenemi su glavni štit u borbi protiv patogena kao što su *P. Aeruginosa* i *A. baumannii*. Kontinuirano povećanje rezistencije na te antibiotike predstavlja ogromnu prijetnju budućnosti čovječanstva (14).

1.3.3. Prekomjerna uporaba antibiotika

Više je istraživanja dokazalo da povećana uporaba antibiotika povisuje stupanj antibiotske rezistencije (1,3). Primjerice, povećana uporaba cefalosporina dovodi se u vezu s povećanjem rezistencije roda *Enterobacteriaceae* na iste (14). Nadalje, povećano korištenje antibiotika u južnim i istočnim zemljama Europe (npr. Francuska, Slovenija) izravno utječe na povećanje rezistencije na pojedine antibiotike, što osobito vrijedi za *Streptococcus pneumoniae* (3). Unatoč upozorenjima, antibiotici se i dalje prekomjerno propisuju diljem svijeta (19). Od ukupne potrošnje antibiotika, 90% ih se koristi izvanbolnički, a 10% bolnički (26). Istraživanje provedeno u SAD-u analiziralo je podatke o propisanim antibioticima u

razdoblju od 2010. do 2011. godine. Rezultati su pokazali da je čak 30% propisanih oralnih antibiotika u tom jednogodišnjem razdoblju potpuno nepotrebno (3). Glavni je izvor neopravdane potrošnje antibiotika u bolničkoj sredini kirurška antibiotska profilaksa koja obično traje predugo i provodi se neprimjerenim antibioticima (26).

Antibiotici se često pogrešno propisuju za stanja koja uopće ne zahtijevaju njihovu uporabu (7). Najčešće su to samoograničavajuće virusne infekcije dišnih puteva ili prvi napad infekcije srednjeg uha u djece mlađe od 2 godine (7,26). Neprimjereno propisani antibiotici izlažu bolesnika mogućim komplikacijama, a često im je učinkovitost upitna (19). U praksi se nerijetko događa da liječnici popuštaju pod pritiskom bolesnika koji zahtijevaju propisivanje antibiotika, najčešće zbog virusnih infekcija. Tim bi bolesnicima liječnici trebali objasniti da za antibiotikom u takvim stanjima uistinu nema potrebe (1). Nadalje, u mnogim su zemljama diljem svijeta antibiotici lako dostupni bez recepta (19). Veliki problem predstavlja i loša suradljivost bolesnika koji često na svoju ruku prijevremeno prestanu s antibiotskim liječenjem jer se osjećaju bolje. To obično dovodi do reinfekcije i selekcije rezistentnih sojeva bakterija (49).

Pretjerana uporaba antibiotika osobit je problem u zemljama južne Europe. Prema podatcima Europskog programa za praćenje potrošnje antibiotika u Europi (engl. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*) u razdoblju od 2007. do 2009. godine Republika Hrvatska nalazi se na 11. mjestu, dok 1. mjesto drži Grčka (50). Problem ne leži samo u ordinacijama obiteljske medicine, već i u pretjeranoj dostupnosti antibiotika te ponašanju i mentalitetu ljudi koji često koriste iste bez savjetovanja sa liječnikom (26,45). Prema izvješću Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje iz 2009. godine (Slika 5.), tri najpropisivanija antibiotika u Hrvatskoj bila su: amoksicilin-klavulanska kiselina, amoksicilin i azitromicin (50).

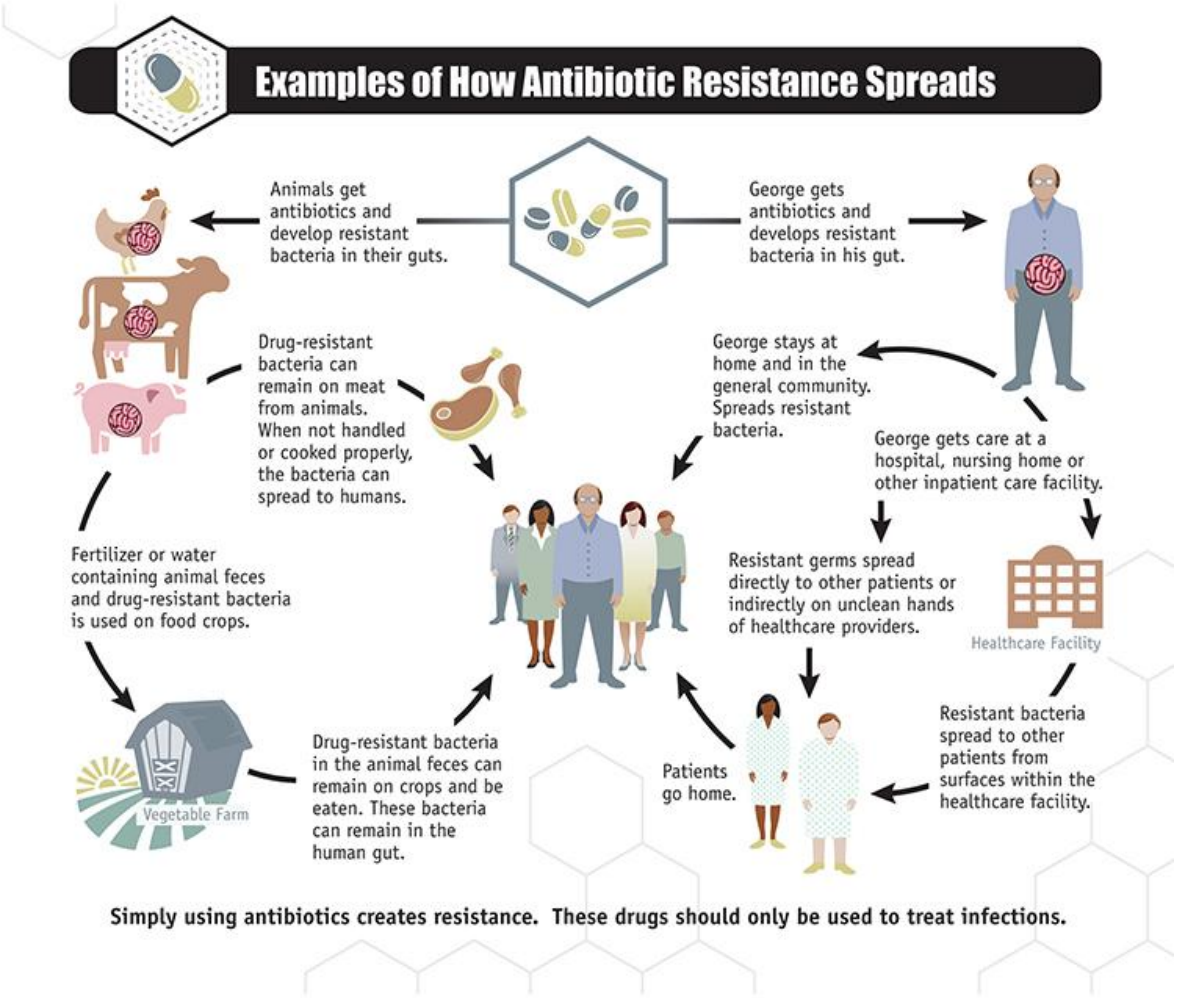
Generičko ime lijeka	Broj pakiranja		
	2007	2008	2009
Amoksicillin + Klavulanska kis.	1 097,990	1 080,957	1 004,187
Amoksicillin	813,727	743,471	615,323
Cefaleksin	617,080	521,516	385,420
Azitromicin	552,218	537,782	567,957
Sulfametoksazol - trimetoprim	309,144	267,018	224,776
Doksiciklin	241,454	216,353	185,283
Klaritromicin	217,476	215,717	179,396
Benzatin-Fenoksimetilpenicillin	214,241	202,659	172,472
Cefuroksim	199,269	343,702	364,630
Norfloksacin	134,358	127,511	107,182

Izvor; Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje 2010.

Slika 5. Broj izdanih pakiranja antibiotika na recept iz PZZ u hrvatskim ljekarnama (preuzeto s: *http://www.hdod.net*)

Iznenađuje podatak da se čak 50% antimikrobnih lijekova koristi u granama koje ne pripadaju ljudskoj medicini, posebice u agrikulturi i veterini (7). Sve do početka 21. stoljeća, antibiotici su se dodavali u životinjsku hranu kao promotori rasta (1). Najčešće su to bile niske doze antibiotika tijekom duljeg razdoblja, a upravo je takav način korištenja antibiotika osobito opasan. Naime, 1976. godine prvi je put ustanovljena izravna veza između subdoziranja antibiotika i povećanja rezistencije bakterija na antibiotike. Nadalje, antibiotici koji se koriste u veterini obično pripadaju istom razredu kao i antibiotici koji se koriste u humanoj medicini (14), a takva praksa vrlo brzo dovodi do križne reaktivnosti (45). Posve je sigurno da rezistentni sojevi bakterija mogu izravno prijeći sa životinja na ljude putem hranidbenog lanca (3, Slika 6.). Taj je prijenos prvi put zamijećen prije više od 35 godina kada je u crijevnoj flori farmera i životinja na farmama pronađen visok stupanj rezistencije (19). Iz tog je razloga Svjetska zdravstvena organizacija odredila koji su antibiotici ključni za ljudsko zdravlje i upravo bi te antibiotike trebalo ograničiti samo na ljudsku vrstu (45). Primjer su takvih antibiotika karbapenemi i vankomicin (14). Široka uporaba antibiotika u veterini nedvojbeno je jedan od važnih izvora rezistencije i zato bi se trebali organizirati edukacijski programi za sve veterinare, farmere i ljude koji rukuju hranom (45). Kad bi se uporaba antibiotika u veterini i agrikulturi uspjela smanjiti te kad bi se postojeći antibiotici

koristili ispravno, pojava rezistencije bakterija na antibiotike koji su nam preostali mogla bi se značajno odgoditi (7,14).



Slika 6. Načini širenja antibiotske rezistencije (preuzeto s: *http://www.cdc.gov*)

1.3.4. Novi pristupi u rješavanju problema bakterijske rezistencije

S obzirom na činjenicu da bakterije vrlo brzo razviju rezistenciju na antibiotike nastale preinakom postojećih antibiotika (1), vodeći pristup u rješavanju problema rezistencije je potraga za potpuno novim antibioticima (7). Problem s većinom trenutnih antibiotika je taj što gotovo svi djeluju na iste stanične procese kao i njihovi prethodnici (1). Postojeći antibiotici djeluju uglavnom na bakterije u fazi umnažanja, a bakterije koje se nalaze u klinički latentnom stanju prežive i nerijetko su uzrok povratka bolesti. Takve bakterije obično produljuju trajanje terapije i zahtijevaju jako dobru suradljivost bolesnika. Primjer za to je *Mycobacterium tuberculosis*. U zaraženom ljudskom organizmu, ta se bakterija nalazi u oba oblika: brzo umnažajućem i latentnom. Dok antibiotici brzo ubiju bakterije u fazi umnažanja,

latentne prežive. Zato se antibiotici u slučaju tuberkuloze trebaju koristiti 6 mjeseci što za sobom često povlači lošu suradljivost, povratak bolesti i širenje rezistencije na druge ljude. Kad bi se pronašao način da se novi antibiotici usmjere na bakterije u latentnom stanju, moglo bi se skratiti trajanje liječenja i znatno poboljšati suradljivost bolesnika (7).

S obzirom na neizbježan porast antibiotske rezistencije i nezainteresiranost farmaceutske industrije za potragom novih lijekova, potrebno je pronaći alternativne metode borbe s otpornošću (3). Primjerice, usmjeriti istraživanja na razvoj novih cjepiva. Dokazano je da je razvoj cjepiva za *Haemophilus influenzae* tip B značajno smanjio pojavu ove bolesti u djece (7). Drugi način sprječavanja nastanka i širenja zaraznih bolesti jest bolja higijena ljudi i čišći okoliš (3). Nadalje, čest je uzrok antibiotske rezistencije neprimjereno empirijsko propisivanje antibiotika uslijed nesigurne dijagnoze (1). Za pravodobno i usmjereno propisivanje antibiotika ključan je razvoj brze mikrobiološke dijagnostike (3,26,45). Konačno, vrlo je važno uspostaviti i usavršiti mjere za kontrolu širenja zaraznih bolesti (45). Bitno je i poboljšati osobnu higijenu zdravstvenih djelatnika jer su i oni vrlo važan izvor multirezistentnih patogena. Više je istraživanja pokazalo da se pranjem ruku zdravstvenih djelatnika značajno smanjuje učestalost MRSA infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja (14). Kako su zdravstveni djelatnici obično u žurbi, higijenske mjere često bivaju zanemarene i zapostavljene (26). Čak ni nošenje rukavica ne može zamijeniti tu jednostavnu radnju pranja ruku i zato su ključne korjenite promjene u ponašanju zdravstvenih djelatnika (14). U Republici Hrvatskoj svaka zdravstvena ustanova ima svoje Povjerenstvo za bolničke infekcije koje vodi brigu o sprječavanju širenja bolničkih infekcija u toj ustanovi (26).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovog istraživanja ispitati znanje opće populacije Splitsko-dalmatinske županije o antibioticima te svjesnost o problemu bakterijske rezistencije. Ključan aspekt istraživanja upravo je odnos liječnik - pacijent. Promatrajući taj odnos ustanovit će se razina povjerenja pacijenata u liječnike primarne zdravstvene zaštite prilikom odluke o propisivanju antibiotika i naglasiti bitna uloga liječnika u sprječavanju zlouporabe antibiotika i podizanju svijesti o problemu bakterijske rezistencije.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Istraživanje je podijeljeno u tri faze. U prvoj su fazi anonimnim upitnikom *"Ispitivanje javnosti o svjesnosti o antibioticima"* prikupljeni podaci o znanju i stavovima opće populacije Splitsko-dalmatinske županije te je prikupljena odgovarajuća literatura. U drugoj su fazi podaci obrađeni odgovarajućim statističkim metodama. Konačno, treća faza obuhvaća analizu prethodno navedenih podataka te korištenje istih u izradi diplomskoga rada.

3.2. Uzorak varijabli

Istraživanje se temelji na anonimnom upitniku pod nazivom *"Ispitivanje javnosti o svjesnosti o antibioticima"*. Ovo je upitnik zatvorenog tipa (ponuđeni odgovori na Likertovoj ljestvici od 3 stupnja: 0 - ne slažem se; 1 - nisam siguran/a; 2 - slažem se), a sastoji se od 54 pitanja. Upitnik je sastavljen za istraživanje provedeno u Švedskoj 2010. godine (56).

3.2. Uzorak ispitanika

Prikupljanje upitnika provedeno je elektronički (putem društvenih mreža) i u ambulantama obiteljske medicine. Od 300 osoba kojima je upitnik poslan, njih 247 odazvalo se na poziv (82,3%). Svi ispitanici nisu zdravstveni radnici (kriterij isključenja) te imaju više od 21 godinu (kriterij uključenja).

3.4. Metode obrade podataka

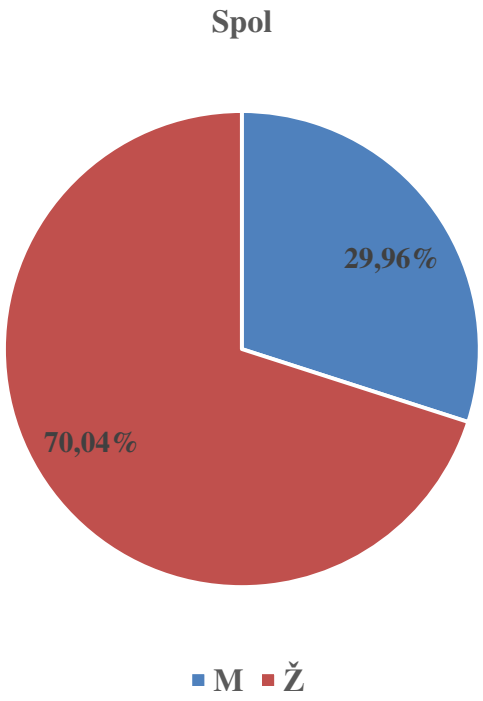
Metode obrade podataka uključivale su izračun deskriptivnih parametara svih varijabli korištenog upitnika te zbirnih varijabli dimenzija *Opće znanje o antibioticima*, *Znanje i svjesnost o problemu rezistencije na antibiotike* te *Odnos liječnik - pacijent*. U izračun su uključene apsolutne i relativne učestalosti odgovora. Kompletna statistička obrada izvršena je računarnim paketom *STATISTICA, Ver.13.00* (2015. g., Dell Software, Round Rock, Texas). Rezultati su interpretirani na razini značajnosti $P<0,05$.

4. REZULTATI

Subjekt istraživanja predstavlja slučajni uzorak od 247 ispitanika opće populacije Splitsko-dalmatinske županije podijeljen prema spolu, dobi i stupnju obrazovanja. Sve navedeno vidljivo je u Tablici 3., 4. i 5. te na Slikama 7., 8. i 9. Stopa odgovora iznosi 82,3%.

Tablica 3. Apsolutne i relativne učestalosti varijable spol, N=247

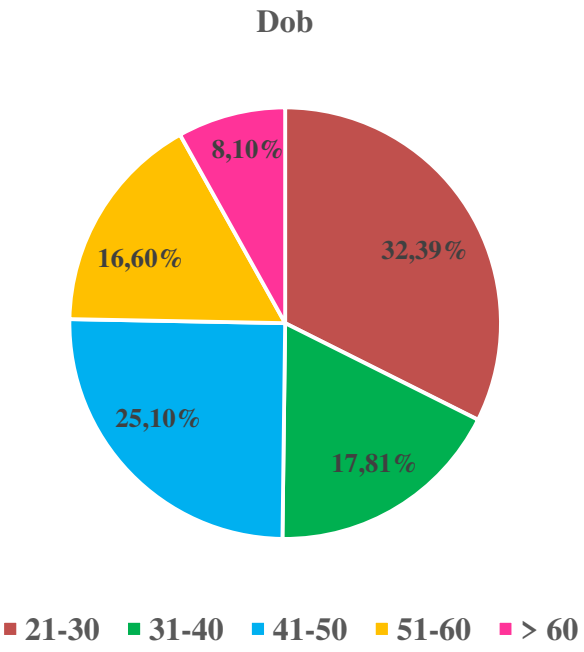
Odgovori	Učestalost	Relativna učestalost	Kumulativna relativna učestalost
žensko	173	70,04	70,04
muško	74	29,96	100,00
Ukupno	247	100,00	100,00



Slika 7. Uzorak ispitanika podijeljen prema spolu

Tablica 4. Apsolutne i relativne učestalosti varijable dob, N=247

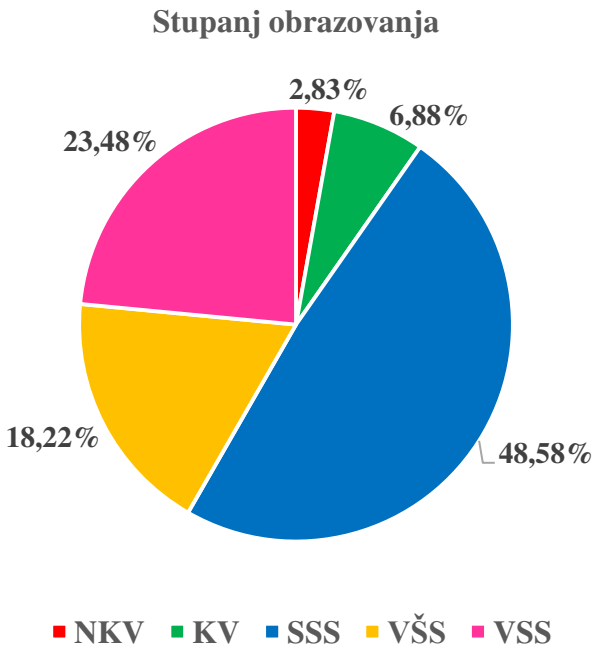
Odgovori	Učestalost	Relativna učestalost	Kumulativna relativna učestalost
21-30	80	32,39	32,39
31-40	44	17,81	50,20
41-50	62	25,10	75,30
51-60	41	16,60	91,90
> 60	20	8,10	100,00
Ukupno	247	100,00	100,00



Slika 8. Uzorak ispitanika podijeljen prema kronološkoj dobi

Tablica 5. Apsolutne i relativne učestalosti varijable stupanj obrazovanja, N=247

Odgovori	Učestalost	Relativna učestalost	Kumulativna relativna učestalost
NKV	7	2,83	2,83
KV	17	6,88	9,72
SSS	120	48,58	58,30
VŠS	45	18,22	76,52
VSS	58	23,48	100,00
Ukupno	247	100,00	100,00

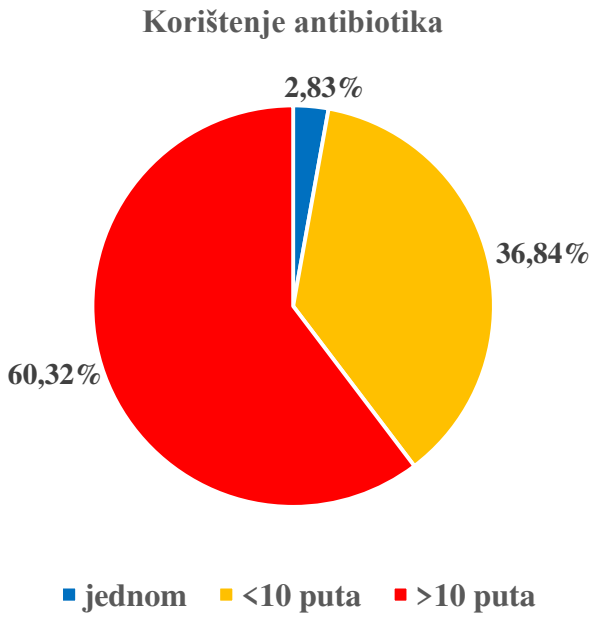


Slika 9. Uzorak ispitanika podijeljen prema stupnju obrazovanja

U Tablici 6. te pomoću Slike 10. prikazane su apsolutne i relativne učestalosti korištenja antibiotika dosad u životu kod ukupnog uzorka ispitanika.

Tablica 6. Apsolutne i relativne učestalosti varijable korištenje antibiotika, N=247

Odgovori	Učestalost	Relativna učestalost	Kumulativna relativna učestalost
jednom	7	2,83	2,83
< 10 puta	91	36,84	39,68
> 10 puta	149	60,32	100,00
Ukupno	247	100,00	100,00



Slika 10. Učestalost korištenja antibiotika ukupnog uzoraka ispitanika

Iz Tablice 6. i Slike 10. vidljivo je da je 60,32% ispitanika koristilo antibiotike više od 10 puta dosad.

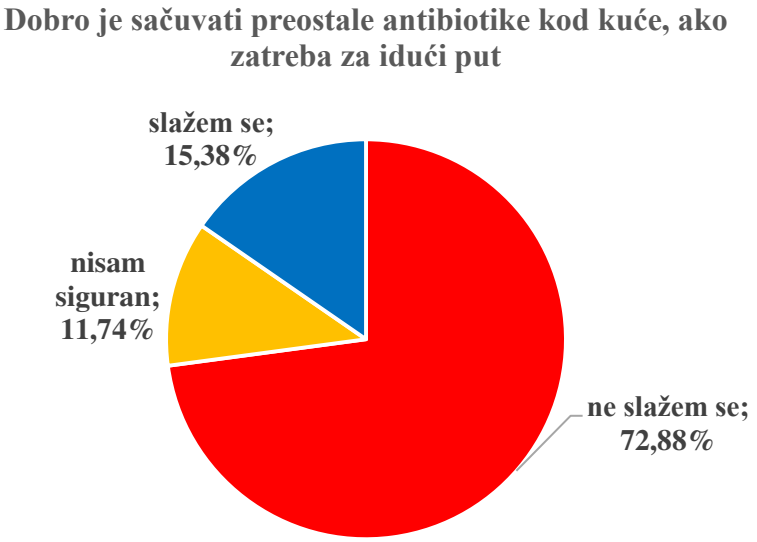
Kvantitativna obrada matrice entiteta i varijabli temelji se na dobivenim odgovorima na kvalitativno definirane tvrdnje upitnika.

Prva tvrdnja glasi: *Dobro je sačuvati preostale antibiotike kod kuće ako zatreba za idući put*. Ispitanici su iznijeli svoj stav na definirani navod te su ponudili sljedeće odgovore koji su vidljivi u Tablici 7. i na Slici 11.

Tablica 7. Apsolutne i relativne učestalosti varijable *Dobro je sačuvati preostale antibiotike kod kuće ako zatreba za idući put,* N=247

Odgovori	Učestalost	Relativna učestalost	Kumulativna relativna učestalost
Ne slažem se	180	72,88	72,88
Nisam siguran	29	11,74	84,62
Slažem se	38	15,38	100,00
Ukupno	247	100,00	100,00

Analizom Tablice 7. vidljivo je da se 180 ispitanika ne slaže s prethodnim navodom, odnosno 27,12% ispitanika se slaže ili nije sigurno je li dobro sačuvati preostale antibiotike kod kuće ako zatreba za idući put.



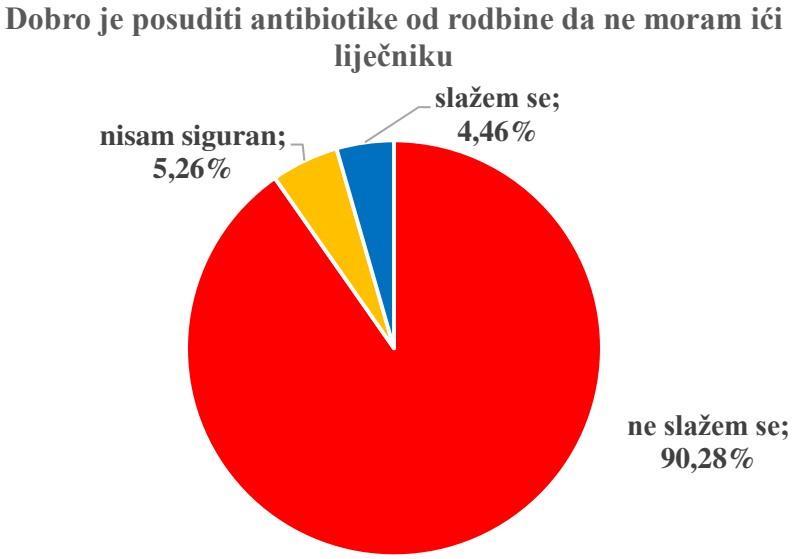
Slika 11. Učestalost varijable *Dobro je sačuvati preostale antibiotike kod kuće ako zatreba za idući put,* N=247

U Tablici 8. te na Slici 12. prikazane su apsolutne i relativne učestalosti varijable *Dobro je posuditi antibiotike od rodbine da ne moram ići liječniku*.

Tablica 8. Apsolutne i relativne učestalosti varijable *Dobro je posuditi antibiotike od rodbine da ne moram ići liječniku,* N=247

Odgovori	Učestalost	Relativna učestalost	Kumulativna relativna učestalost
Ne slažem se	223	90,28	90,28
Nisam siguran	13	5,26	95,54
Slažem se	11	4,46	100,00
Ukupno	247	100,00	100,00

Analizom Tablice 8. vidljivo je da se 9,72% ispitanika slažu ili nisu sigurni u vezi tvrdnje *Dobro je posuditi antibiotike od rodbine da ne moram ići liječniku*, a 223 ispitanika (90,28%), od ukupno njih 247, svjesni su važnosti i uloge liječnika pri korištenju antibiotika.



Slika 12. Učestalost varijable *Dobro je posuditi antibiotike od rodbine da ne moram ići liječniku*, N=247

U Tablici 9. prikazane su apsolutne i relativne učestalosti varijabli koje definiraju dimenziju *Opće znanje o antibioticima* koja uključuje 7 tvrdnji upitnika na ukupnom uzorku od 247 ispitanika (N=247).

Tablica 9. Apsolutne i relativne učestalosti dimenzije *Opće znanje o antibioticima*, N=247

Tvrdnje	Ne slažem se Učestalost (%)	Nisam siguran Učestalost (%)	Slažem se Učestalost (%)
Antibiotici su korisni u liječenju bakterijskih infekcija.	16 (6,48%)	44 (17,81%)	187 (75,71%)
Antibiotici su korisni protiv virusa.	147 (59,51%)	53 (21,46%)	47 (19,03%)
Prehladu uzrokuju bakterije.	122 (49,39%)	70 (28,34%)	55 (22,28%)
Prehladu uzrokuju virusi.	25 (10,12%)	53 (21,46%)	169 (68,42%)
Antibiotici ubrzavaju oporavak kod prehlade.	147 (59,51%)	44 (17,81%)	56 (22,68%)
Antibiotici mogu poremetiti normalnu bakterijsku floru kod čovjeka.	12 (4,85%)	49 (19,84%)	186 (75,31%)
Ako se osjećamo bolje već nakon uzimanja pola antibiotika, možemo prestati uzimati antibiotike.	224 (90,69%)	14 (5,67%)	9 (3,64%)

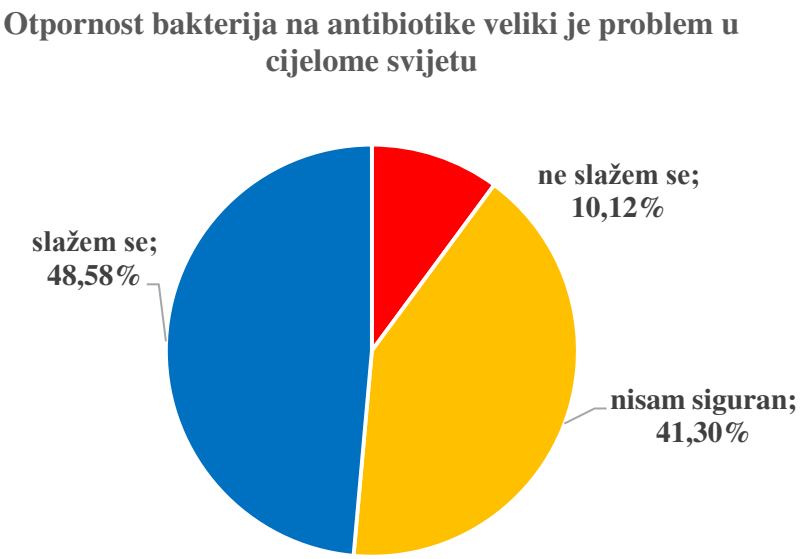
Analizom Tablice 9. vidljivo je da u ispitanika Splitsko-dalmatinske županije postoji osrednja razina *Općeg znanja o antibioticima* koja je kvantitativno određena s 68,37%. Ispitanici su iskazali najviše znanja pri tvrdnji *Ako se osjećamo bolje već nakon uzimanja pola antibiotika, možemo prestati uzimati antibiotike* na koju je više od 90% ispitanika odgovorilo ispravno. Više od 75% ispitanika dalo je točne odgovore na tvrdnje: *Antibiotici su korisni u liječenju bakterijskih infekcija* i *Antibiotici mogu poremetiti normalnu bakterijsku floru kod čovjeka*. Najmanja sigurnost i znanje iskazani su pri netočnoj tvrdnji *Prehladu uzrokuju bakterije* na koju je manje od 50% ispitanika dalo ispravan odgovor.

U Tablici 10. prikazane su apsolutne i relativne učestalosti manifesnih varijabli koje definiraju dimenziju *Znanje i svjesnost o problemu rezistencije na antibiotike* koja uključuje 10 tvrdnji upitnika na ukupnom uzorku od 247 ispitanika (N=247).

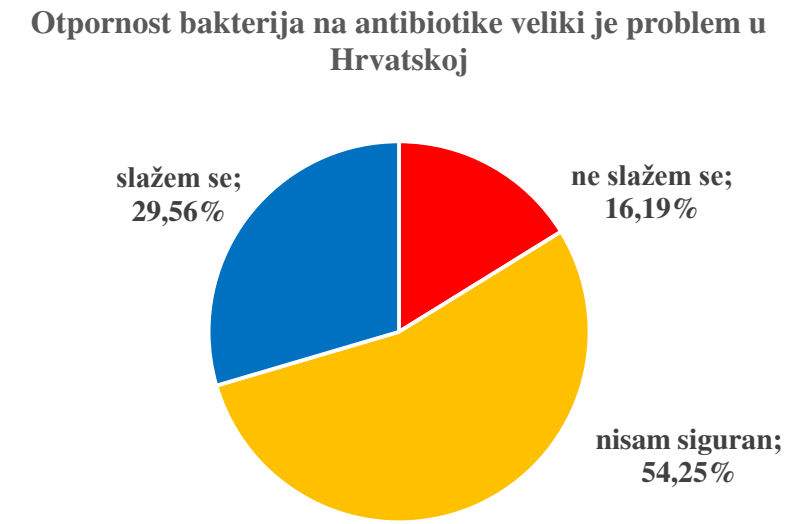
Tablica 10. Apsolutne i relativne učestalosti dimenzije *Znanje i svjesnost o problemu rezistencije na antibiotike*, N=247

Tvrdnje	Ne slažem se Učestalost (%)	Nisam siguran Učestalost (%)	Slažem se Učestalost (%)
Ljudi mogu steći otpornost na antibiotike.	12 (4,86%)	34 (13,77%)	201 (81,37%)
Uporaba antibiotika može povećati otpornost bakterija na antibiotike.	18 (7,30%)	52 (21,05%)	180 (71,65%)
Bakterije mogu biti otporne na antibiotike.	12 (4,86%)	45 (18,22%)	190 (76,92%)
Uporaba antibiotika može povećati otpornost virusa na antibiotike.	71 (28,75%)	104 (42,11%)	72 (29,15%)
Virusi mogu biti otporni na antibiotike.	39 (15,79%)	74 (29,96%)	134 (54,25%)
Uporaba antibiotika kod životinja može smanjiti učinak antibiotika kod ljudi.	64 (25,91%)	126 (51,02%)	57 (23,07%)
Otpornost bakterija na antibiotike može se prenijeti sa životinja na ljude.	78 (31,58%)	124 (50,20%)	45 (18,22%)
Otpornost bakterija na antibiotike može se prenijeti s čovjeka na čovjeka.	108 (43,73%)	97 (39,27%)	42 (17,00%)
Otpornost bakterija na antibiotike veliki je problem u Hrvatskoj.	40 (16,19%)	134 (54,25%)	73 (29,56%)
Otpornost bakterija na antibiotike veliki je problem u cijelome svijetu.	25 (10,12%)	102 (41,30%)	120(48,58%)

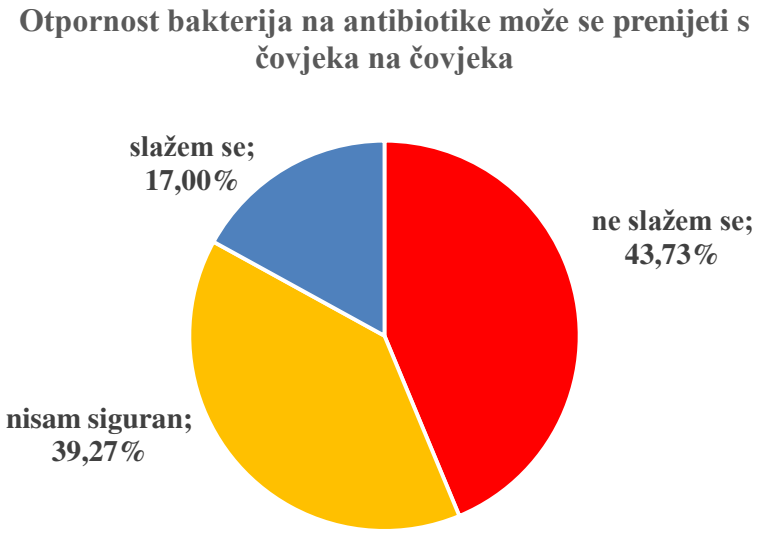
Analizom Tablice 10. vidljivo je da u ispitanika opće populacije Splitsko-dalmatinske županije postoji niska razina *Znanja i svjesnosti o problemu rezistencije na antibiotike* jer je kvantitativno određena s 41,21%. Ispitanici su iskazali najviše *Znanja i svjesnosti o problemu rezistencije na antibiotike* pri tvrdnji *Ljudi mogu steći otpornost na antibiotike* na koju je više od 80% ispitanika dalo ispravan odgovor. Više od 75% ispitanika složilo se s ispravnom tvrdnjom da *Bakterije mogu biti otporne na antibiotike*. U čak tri navoda dimenzije *Znanje i svjesnost o problemu rezistencije na antibiotike* vidljiva je izrazita nesigurnost u odgovorima. Više od 50% ispitanika odgovorilo je "Nisam siguran" na tvrdnje: *Otpornost bakterija na antibiotike veliki je problem u Hrvatskoj* (54,25%) (Slika 14.), *Uporaba antibiotika kod životinja može smanjiti učinak antibiotika kod ljudi* (51,02%) te *Otpornost bakterija na antibiotike može se prenijeti sa životinja na ljude* (50,20%). Manje od 50% ispitanika složilo se s tvrdnjom *Otpornost bakterija na antibiotike veliki je problem u cijelome svijetu* (Slika 13.). Izrazito niska razina znanja utvrđena je kod tvrdnje *Otpornost bakterija na antibiotike može se prenijeti s čovjeka na čovjeka*. Samo 17% ispitanika je znalo da je prethodno navedena tvrdnja ispravna (Slika 15.)



Slika 13. Učestalost varijable *Otpornost bakterija na antibiotike veliki je problem u cijelome svijetu*, N=247



Slika 14. Učestalost varijable *Otpornost bakterija na antibiotike veliki je problem u Hrvatskoj*, N=247



Slika 15. Učestalost varijable *Otpornost bakterija na antibiotike može se prenijeti s čovjeka na čovjeka*, N=247

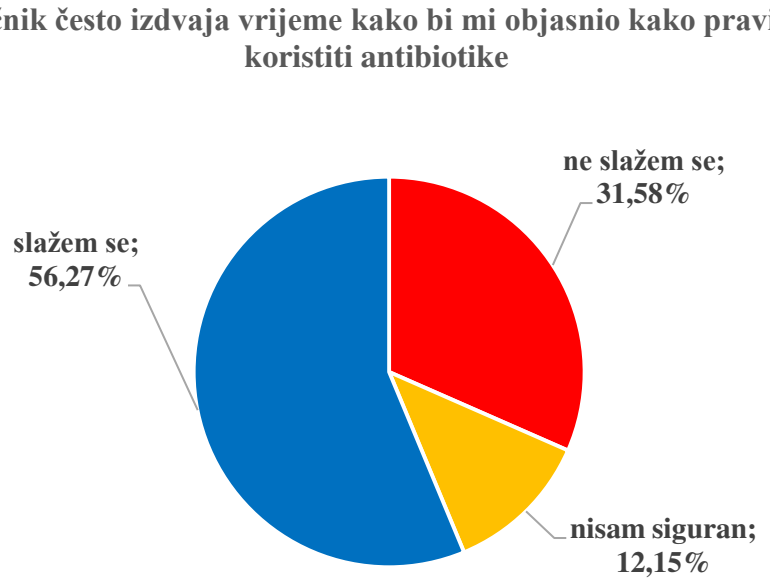
U Tablici 11. prikazane su apsolutne i relativne učestalosti manifesnih varijabli koje definiraju dimenziju *Odnos liječnik - pacijent* koja uključuje 8 tvrdnji upitnika na ukupnom uzorku od 247 ispitanika (N=247).

Tablica 11. Apsolutne i relativne učestalosti dimenzije *Odnos liječnik - pacijent*, N=247

Tvrdnje	Ne slažem se Učestalost (%)	Nisam siguran Učestalost (%)	Slažem se Učestalost (%)
Prije propisivanja antibiotika, liječnik uzme dovoljno vremena da razmotri propisati li ga ili ne.	80 (32,39%)	51 (20,65%)	116 (46,96%)
Liječnici često propisuju antibiotike jer pacijenti to očekuju.	78 (31,58%)	40 (16,19%)	129 (52,23%)
Vjerujem liječniku kada mi prepiše antibiotike jer je to potrebno.	39 (14,17%)	44 (17,81%)	168 (68,02%)
Liječnik često izdvaja vrijeme kako bi mi objasnio kako pravilno koristiti antibiotike.	78 (31,58%)	30 (12,15%)	139 (56,27%)
Ljekarnik mi objašnjava kako pravilno koristiti antibiotike.	31 (12,56%)	22 (8,90%)	194 (78,54%)
Bez obzira na objašnjenje kako uzimati antibiotik, znam kako se pravilno uzima.	98 (39,68%)	55 (22,27%)	94 (38,05%)
Često i sam znam jesu li mi potrebni antibiotici i prije nego odem kod liječnika.	118 (47,77%)	57 (23,08%)	72 (29,15%)
Vjerujem liječniku kada odluči da mi antibiotici nisu potrebni.	17 (6,88%)	27 (10,93%)	203 (82,19%)

Analizom Tablice 11. vidljiva je prosječna razina dimenzije *Odnos liječnik - pacijent* u ispitanika opće populacije Splitsko-dalmatinske županije. Međutim, ispitanici su iskazali visoko povjerenje u liječnika prilikom njegove odluke o potrebi korištenja antibiotika. Čak njih 203 (82,19%) dalo je potvrdan odgovor na tvrdnju *Vjerujem liječniku kada odluči da mi antibiotici nisu potrebni*. Ispitanici su ujedno iskazali pozitivan stav prema ljekarniku (78,54%). Više od polovice ispitanika smatra da liječnici često propisuju antibiotike jer

pacijenti to očekuju, a njih 38,05% vjeruje u ispravnost vlastitog korištenja antibiotika bez prethodnog stručnog pojašnjenja. Manje od 50% ispitanika se slaže s tvrdnjom *Prije propisivanja antibiotika, liječnik uzme dovoljno vremena da razmotri propisati li ga ili ne*, a čak njih 43,73% nije sigurno ili se ne slaže s tvrdnjom da liječnik izdvaja vrijeme kako bi pacijentu objasnio pravilnu uporabu antibiotika (Slika 16.).



Slika 16. Učestalost varijable *Liječnik često izdvaja vrijeme kako bi mi objasnio kako pravilno koristiti antibiotike*, N=247

5. RASPRAVA

Ovo je istraživanje utvrdilo osrednju razinu općeg znanja populacije Splitsko-dalmatinske županije o antibioticima. Pokazano je nepotpuno razumijevanje i znanje o predmetu istraživanja. Primjerice, dok je oko 40% ljudi dalo odgovor "Slažem se" ili "Nisam siguran" na pitanje o djelotvornosti antibiotika na viruse, čak 60% njih nije bilo sigurno ili su se složili s pretpostavkom da uporaba antibiotika može povećati otpornost virusa na iste. Suradljivost osoba starijih od 60 godina bila je izrazito niska iz razloga što mnogi od njih nisu bili upoznati s pojmovima "antibiotik" i "otpornost na antibiotike".

Nadalje, svjesnost i znanje o problemu antibiotske rezistencije na zabrinjavajuće je niskoj razini. Naime, manje od polovice ispitanika smatra da je rezistencija bakterija na antibiotike globalni javnozdravstveni problem, a samo 17,2% ispitanika zna da je čovjek važan čimbenik u širenju antibiotske rezistencije te da se potonja može prenositi među ljudima. Čak i kad prepoznaju problem, ne razumiju u potpunosti što ga uzrokuje i što kao pojedinci mogu učiniti po tom pitanju.

Istraživanje je pokazalo se da je potrebno uložiti još mnogo truda u jačanje odnosa liječnik - pacijent. Više od polovice ispitanika smatra da liječnik često propisuje antibiotike sukladno pacijentovim zahtjevima i očekivanjima, a ne po vlastitom nahođenju, a čak 44% njih se ne slaže ili nije sigurno izdvaja li liječnik dovoljno vremena da bi ih uputio kako pravilno koristiti propisane antibiotike.

Iako opće znanje o antibioticima u SDŽ nije loše, edukacijskim bi se programima moglo dodatno usavršiti. Potrebno je i neumorno raditi na podizanju svijesti stanovništva o ovom globalnom problemu te poticati u ljudima osjećaj odgovornosti i brige za buduće generacije.

S obzirom na to da je antibiotska rezistencija jedan od najvećih problema današnjice, provode se brojna istraživanja sličnog karaktera koja pokušavaju utvrditi povezanost nedovoljnog znanja i prekomjerne uporabe antibiotika s porastom stupnja rezistencije. Jedno takvo istraživanje provela je Svjetska zdravstvena organizacija 2015. godine. U istraživanju su sudjelovala 9 772 ispitanika iz 12 zemalja diljem svijeta: Nigerija, Južnoafrička Republika, Barbados, Meksiko, Indija, Indonezija, Rusija, Srbija, Egipat, Sudan, Kina i Vijetnam. Istraživanje je pokazalo značajnu povezanost stupnja obrazovanja i razine svijesti o problemu antibiotske rezistencije. S činjenicom da je antibiotska rezistencija jedan od najvećih globalnih problema složilo se 64% ispitanika. Postojale su, doduše, velike geografske razlike u odgovoru na prethodno pitanje. Najbolje su rezultate postigle zemlje istočne Azije gdje je

više od 70% ispitanika bilo svjesno problema s kojim se svijet suočava. U Srbiji i Barbadosu se s ovom činjenicom složilo manje od 35% ljudi. Čak 64% njih vjerovalo je da se prehlada može liječiti antibioticima. Samo 44% ispitanika znalo je da se rezistentne bakterije mogu širiti s osobe na osobu i da antibiotska rezistencija nije prijetnja samo onim pojedincima koji često koriste antibiotike. Zabrinjava činjenica da je čak 57% ispitanika smatralo da pojedinci ne mogu ništa učiniti po pitanju problema rezistencije (57).

U Švedskoj postoji trend kontinuiranog pada antibiotske rezistencije zahvaljujući dugogodišnjem programu za racionalno korištenje antimikrobnih lijekova i praćenje antibiotske rezistencije. Istraživanje provedeno u Švedskoj 2010. godine ukazalo je na visok stupanj znanja stanovništva o antibioticima i problemu rezistencije bakterija na iste. Više od 80% ispitanika iskazalo je povjerenje u liječnike, a čak 95,5% njih znalo je da se antibiotska terapija ne smije prekidati prije kraja (56).

Iako antibiotska rezistencija kontinuirano raste, razvoj novih antibiotika u drastičnom je padu. Da bi se spriječio povratak u preantibiotsko doba, postojeći se antibiotici moraju koristiti s puno više opreza nego dosad. Jedan od ključnih posrednika između antibiotika i rezistentnih bakterija su liječnici, osobito oni u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Oni se često nalaze između dvije vatre. S jedne strane, žele pružiti najbolju zdravstvenu skrb svojim pacijentima i često im preventivno propisuju antibiotike onda kada to uopće nije potrebno. S druge strane, liječnička ih odgovornost poziva na brigu o budućim generacijama i svjesni su opasnosti neprimjerenog propisivanja antibiotika (14), kao što su povećanje pobola i pomora stanovništva od infekcija uzrokovanih multirezistentnih bakterijama. Doduše, premalo je liječnika svjesno problema sporog razvoja novih antibiotika. Čak 70% svih antibiotika propisanih u ordinacijama obiteljske medicine služi za liječenje samoograničavajućih i bezazlenih akutnih respiratornih infekcija (50). Najčešći razlog neprimjerenog propisivanja antibiotika širokog spektra jest nedovoljno znanje liječnika (14), ali i nedostatak vremena. Zato se svakoj zemlji, pa tako i Hrvatskoj, nameće potreba kvalitetnije edukacije liječnika (50), kao i izrada nacionalnih smjernica za propisivanje antibiotika. U Hrvatskoj od 2006. godine postoje smjernice koje je izradila Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) (26). Najvažnije smjernice u obiteljskoj medicini zasigurno su one za liječenje grlobolje i mokraćnih infekcija. Nažalost, još se uvijek premalo liječnika služi nacionalnim smjernicama, kako u Hrvatskoj, tako i u ostatku svijeta (50). Primjerice, u Francuskoj samo 21% liječnika opće medicine slijedi smjernice kada propisuje antibiotike za infekcije mokraćnog sustava (14). Korisno bi bilo usavršiti računalne i mobilne aplikacije

kojima bi se liječnicima neprestano osiguravali najnoviji podatci o promjenama trenda regionalne bakterijske rezistencije te novostima u smjernicama za liječenje raznih bolesti (45,50).

Od iznimne je važnosti i edukacija pacijenata koji često zbog nedostupnosti točnih informacija vrše pritisak na liječnike, osobito prestrašenih roditelja koji pod svaku cijenu traže antibiotike za svoju djecu (50), obično nesvjesni golemog problema rezistencije koji prijeti našoj vrsti (45). Najčešće je u pozadini straha nepovjerenje u liječnike i zdravstveni sustav, zato je također potrebno jačati odnos liječnik - pacijent. Skandinavske zemlje imaju najmanju potrošnju antibiotika u Europi, a taj status dijelom duguju i usmjerenosti medija promociji zdravlja i promjeni percepcije o antibioticima te širokoj dostupnosti informacija o štetnosti prekomjerne uporabe antibiotika. Važno je naglasiti ulogu osiguravajućih društava i resorsnog ministarstva. Dok osiguravajuća društva sudjeluju u podizanju kvalitete rada u ordinacijama obiteljske medicine, osiguravajući liječnicima dijagnostičku opremu i dovoljno vremena za kvalitetan rad, resorsno ministarstvo prati trend porasta/pada bakterijske rezistencije i na temelju rezultata organizira edukaciju liječnika i pacijenata. Republika Hrvatska u budućnosti mora još poprilično poraditi na edukaciji liječnika (50), te još važnije, na podizanju svijesti o problemu antibiotske rezistencije među građanima koja je u potpunosti zapostavljena (26).

6. ZAKLJUČCI

U ovom su istraživanju dobiveni sljedeći zaključci:

1. Među stanovništvom Splitsko-dalmatinske županije utvrđena je osrednja razina općeg znanja o antibioticima (68,37%).

2. Znanje i svijest stanovništva Splitsko-dalmatinske županije o problemu bakterijske rezistencije u svijetu i u Hrvatskoj na izrazito je niskoj razini (41,21%).

3. U Splitsko-dalmatinskoj županiji vlada visoko povjerenje u liječnike prilikom odluke o propisivanju antibiotika (82,19%).

4. Prema mišljenju opće populacije Splitsko-dalmatinske županije, liječnici bi trebali izdvajati više vremena kako bi pacijentu objasnili pravilnu uporabu antibiotika.

5. Prema mišljenju opće populacije Splitsko-dalmatinske županije, liječnici često propisuju antibiotike jer pacijenti to očekuju (52,23%).

6. U Splitsko-dalmatinskoj županiji vlada nepotpuno razumijevanje predmeta istraživanja i konfuzija kada su u pitanju pojmovi "bakterije" i "virusi".

Rezistencija bakterija na antibiotike jedan je od najvećih javnozdravstvenih problema i prioritet Svjetske zdravstvene organizacije. Da bi se spriječio povratak u preantibiotsko doba, iznimno je važno neprestano i neumorno raditi na edukaciji liječnika i javnosti te na podizanju odgovornosti i svijesti o ovom globalnom problemu.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. Front Microbiol. 2010;1:134-40.

2. Valent P, Groner B, Schumacher U, Superti-Furga G, Busslinger M, Kralovics R, i sur. Paul Ehrlich (1854-1915) and his contributions to the foundation and birth of translational medicine. J Innate Immun. 2016;8(2):111-20.

3. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future. Yale J Biol Med. 2017;90(1):135-45.

4. Högberg LD, Heddini A, Cars O. The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. Trends Pharmacol Sci. 2010;31(11):509-15.

5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

6. Von Nussbaum F, Brands M, Hinzen B, Weigand S, Häbich D. Antibacterial natural products in medicinal chemistry - exodus or revival? Angew Chem Int Ed Engl. 2006;45(31):5072-129.

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

8. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clin Proc. 2011;86(2):156-67.

9. Ocampo PS, Lázár V, Papp B, Arnoldini M, Abel zur Wiesch P, Busa-Fekete R, i sur. Antagonism between bacteriostatic and bactericidal antibiotics is prevalent. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(8):4573-82.

10. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Jawetz, Melnick & Adelberg medicinska mikrobiologija. Split: Placebo; 2015.

11. Howland JL. The surprising archaea: discovering another domain of life. Oxford: Oxford University Press; 2000.

12. Hugenholtz P, Rogozin IB, Grishin NV, Tatusov RL, Koonin EV. Exploring prokaryotic diversity in the genomic era. Genome Biol. 2002;3(2):1-8.

13. Van Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan. Glycobiol. 2001;11(3):25-36.

14. Lee CR, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to minimize antibiotic resistance. Int J Environ Res Public Health. 2013;10(9):4274-305.

15. Elander RP. Industrial production of beta-lactam antibiotics. Appl Microbiol Biotechnol. 2003;61(5-6):385-92.

16. Kalenić S i sur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.

17. Sneader W. Drug discovery: a history. New York: John Wiley & Sons; 2005.

18. Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, Saux MC, Boselli E. Carbapenems. J Chemother. 2013;25(1):1-17.

19. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P&T. 2015;40(4):277-83.

20. Yu Q, Griffin EF, Moreau-Marquis S, Schwartzman JD, Stanton BA, O'Toole GA. In vitro evaluation of tobramycin and aztreonam versus Pseudomonas aeruginosa biofilms on cystic fibrosis-derived human airway epithelial cells. J Antimicrob Chemother. 2012;67(11):2673-81.

21. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. Clin Microbiol Rev. 2010;23(1):160-201.

22. Georgopapadakou NH. Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to beta-lactams. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37(10):2045-53.

23. Lundstrom TS, Sobel JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin and linezolid. Infect Dis Clin North Am. 2000;14(2):463-74.

24. Quintiliani R, Courvalin P. Mechanisms of resistance to antimicrobial agents. U: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, ur. Manual of clinical microbiology. Washington DC: ASM Press; 1995. str. 1319-78.

25. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, i sur. Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus: Glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus working group. N Engl J Med. 1999;340(7):493-501.

26. Andrašević AT. Rezistencija bakterija na antibiotike-vodeći problem medicine na početku 21. stoljeća. Medicina. 2007;43:7-14.

27. Gold L, Pribnow D, Schneider T, Shinedling S, Singer BS, Stormo G. Translational initiation in prokaryotes. Annu Rev Microbiol. 1981;35:365-403.

28. Levinson W. Review of medical microbiology and immunology. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.

29. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(12):3251-5.

30. Davis BD. Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. Microbiol Rev. 1987;51(3):341-50.

31. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(4):727-37.

32. Durante-Mangoni E, Grammatikos A, Utili R, Falagas ME. Do we still need the aminoglycosides? Int J Antimicrob Agents. 2009;33(3):201-5.

33. Falagas ME, Grammatikos AP, Michalopoulos A. Potential of old-generation antibiotics to address current need for new antibiotics. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008;6(5):593-600.

34. Sloan B, Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines. Expert Opin Drug Saf. 2008;7(5):571-7.

35. Van Kasteren M, Kullberg BJ, van der Meer JW. Management and choice of antibiotics for patients with an allergy to penicillin. Ned Tijdschr Geneeskd. 1999;143(23):1239-40.

36. Pechère JC. Lincosamides. Pathol Biol. 1986;34(2):119-28.

37. 19th WHO Model List of Essential Medicines [Internet]. WHO. 2015 [datum pristupa: 2. lipnja 2018]. Dostupno na: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf

38. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile-associated diarrhoea: a systematic review. J Antimicrob Chemother. 2003;51(6):1339-50.

39. Wiest DB, Cochran JB, Tecklenburg FW. Chloramphenicol toxicity revisited: a 12-year-old patient with a brain abscess. J Pediatr Pharmacol Ther. 2012;17(2):182-8.

40. Giguere S, Prescott JF, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Ames: Blackwell Publishing; 2006.

41. Schroeder MR, Stephens DS. Macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae. Front Cell Infect Microbiol. 2016;6:98-104.

42. Reece RJ, Maxwell A. DNA gyrase: structure and function. Crit Rev Biochem Mol Biol. 1991;26(3-4):335-75.

43. Heeb S, Fletcher MP, Chhabra SR, Diggle SP, Williams P, Cámara M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. FEMS Microbiol Rev. 2011;35(2):247-74.

44. Liu H, Mulholland SG. Appropriate antibiotic treatment of genitourinary infections in hospitalized patients. Am J Med. 2005;118 Suppl 7A:S14-20.

45. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen J, i sur. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. New Microbes New Infect. 2015;6:22-9.

46. Kalenić S. Rezistencija bakterija na antibiotike. Medicus. 2000;9(2):149-53.

47. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms and associated risks. Clin Microbiol Rev. 1997;10(3):505-20.

48. Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: The nature of the problem and an agenda for the future. Emerg Infect Dis. 1998;4(2):239-49.

49. Cizman M. The use and resistance to antibiotics in the community. Int J Antimicrob Agents. 2003;21(4):297-307.

50. Soldo D, Katić M. Racionalno propisivanje antibiotika u obiteljskoj medicini [Internet]. Zagreb: HDOD; 2012 [Datum pristupa: 21. svibnja 2018]. Dostupno na: http://www.hdod.net/rad_drustva/Rac_propis_antib_u_OM.pdf

51. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016 [Internet]. ISKRA. Zagreb: AMZH; 2016 [Datum pristupa: 7. lipnja 2018]. Dostupno na: http://iskra.bfm.hr/upload/Rezistencije%20knjiga%202016%20za%20web.pdf

52. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infection on patient outcomes. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2010;10(4):441-51.

53. Davies JC. Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: pathogenesis and persistance. Paediatr Respir Rev. 2002;3(2):128-34.

54. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev. 2006;19(2):403-34.

55. Meletis G, Exindari M, Vavatsi N, Sofianou D, Diza E. Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa. Hippokratia. 2012;16(4):303-7.

56. André M, Vernby A, Berg J, Lundborg CS. A survey of public knowledge and awareness related to antibiotic use and resistance in Sweden. J Antimicrob Chemother. 2010;65(6):1292-6.

57. Antibiotic resistance: Multi-country public awareness study [Internet]. WHO. 2015 [Datum pristupa: 29. lipnja 2018]. Dostupno na: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22245en/s22245en.pdf

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je ispitati znanje i stavove opće populacije Splitsko-dalmatinske županije o antibioticima i problemu bakterijske rezistencije te ustanoviti razinu povjerenja pacijenata u liječnike prilikom propisivanja antibiotika.

Materijali i metode: Ovo kvantitativno, presječno istraživanje temelji se na anonimnom upitniku zatvorenog tipa pod nazivom *"Ispitivanje javnosti o svjesnosti o antibioticima"*. Subjekt istraživanja predstavlja slučajni uzorak od 247 ispitanika opće populacije Splitsko-dalmatinske županije. Upitnikom su prikupljeni podaci o znanju i stavovima o uporabi antibiotika i rastućoj rezistenciji na iste.

Rezultati: Stopa odgovora iznosila je 82,3%. U populaciji Splitsko-dalmatinske županije utvrđena je osrednja razina općeg znanja o antibioticima koja je kvantitativno određena s 68,37%. Ispitanici su najviše znanja iskazali pri tvrdnji da se antibiotska terapije ne smije prekidati prije kraja (90,69%). Samo 49,39% ispitanika znalo je da prehladu ne uzrokuju bakterije. Svijest i znanje o problemu rezistencije na antibiotike bili su na izrazito niskoj razini (41,21%). Samo 17% ispitanika dalo je ispravan odgovor na tvrdnju da se bakterijska rezistencija može prenijeti s jedne na drugu osobu. Ispitanici su iskazali visoko povjerenje u liječnika prilikom njegove odluke o potrebi korištenja antibiotika (82,19%). Prema mišljenju ispitanika, liječnici često propisuju antibiotike jer pacijenti to očekuju (52,23%) i trebali bi izdvajati više vremena kako bi pacijentima objasnili pravilnu uporabu antibiotika.

Zaključak: Potrebno je uložiti još puno truda u edukaciju liječnika i javnosti i u podizanje svijesti o globalnom problemu antibiotske rezistencije te poticati u ljudima osjećaj odgovornosti i brige za buduće generacije.

9. SUMMARY

Thesis Title: The role of family medicine physicians in prevention of antibiotic resistance

Objectives: To examine the level of knowledge and views about antibiotic treatment and awareness of antibiotic resistance as well as level of trust in doctors among the general public in Split-Dalmatia County.

Materials and methods: A quantitative, cross-sectional interview study based on a structured questionnaire *"Examination of antibiotic awareness among the public"*. The sample comprised 247 randomly selected individuals in Split-Dalmatia County. Data about knowledge and views regarding antibiotic use and resistance were provided by the respondents.

Results: The response rate was 82.3%. The population of Split-Dalmatia County showed average level of general antibiotic knowledge (68.37%). A high proportion, 90.69%, agreed that the antibiotic therapy must not be interrupted. Only 49.39% of the respondents knew that bacteria do not cause common colds. Antibiotic resistance awareness was on a low level (41.21%). Only 17% of the respondents agreed that the antibiotic resistance could be spread among people. Trust in doctor's prescribing decision was high (82.19%). According to respondents opinion, doctors often prescribe antibiotics because patients expect them to (52.23%) and should take more time for antibiotic usage explanations.

Conclusion: It is necessary to invest much more effort in education and raisement of awareness about antibiotic resistance problem as well as stimulate people's feelings of responsibility and care for future generations.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Suzana Babić

Datum i mjesto rođenja: 10. travnja 1994. godine, Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Sv. Mihovila 6, 21000 Split

Broj telefona: +385 99 850 1305

E-mail adresa: suzanababic104@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2000. - 2008. g. Osnovna škola "Kamen-Šine", Split

2008. - 2012. g. Opća gimnazija "Marko Marulić", Split

2012. - 2018. g. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

STRANI JEZICI:

Engleski jezik (aktivno)

Njemački jezik (aktivno)

Španjolski jezik (aktivno)

11. PRILOZI

Prilog 1. Upitnik

Ispitivanje javnosti o svjesnosti o antibioticima

1. Spol

__ muški __ ženski

2. Koji ste stupanj obrazovanja završili?

__ NKV __ KV __SSS __ VŠS __ VSS

NKV - nekvalificirani radnik (sa ili bez završene osnovne škole)
KV - kvalificirani radnik (3-godišnja srednja škola)
SSS - srednja stručna sprema (4-godišnja srednja škola)
VŠS - viša stručna sprema (završena viša škola)
VSS - visoka stručna sprema (završen fakultet)

3. Jeste li ikada čuli za penicilin?

__ Da __ Ne __ Ne znam

4. Jeste li ikada koristili antibiotike?

__ Da __ Ne __ Ne znam

5. Koliko ste puta do sada koristili antibiotike?

__ Jednom __ Manje od 10 puta __ Više od 10 puta

6. Kada ste zadnji put koristili antibiotike?

__ Unutar 12 mjeseci __ Prije više od 12 mjeseci __ Prije više od 10 godina

7. Koliko je djece između 3 i 6 godina u Vašem domaćinstvu?

__ niti jedno __ jedno __ dvoje __ tri ili više

8. Jeste li ikada djetetu dali antibiotik?

__ Da __ Ne __ Ne znam

9. Koliko je puta Vaše dijete pilo antibiotik u svom životu?

__ Jednom __ Manje od 10 puta __ Više od 10 puta

10. Kada je Vaše dijete zadnji put pilo/primilo antibiotik?

__ Unutar mjesec dana __ Unutar 12 mjeseci __ Prije više od 12 mjeseci

11. Jeste li ikada bili na nekom obliku zdravstvene zaštite? (tečaj, edukacija)?

__ Da __ Ne

11.1. Ako da, koju?

_____

12. Koliko imate godina?

__ 21-30 __ 31-40 __ 41-50 __ 51-60 __ više od 60

Pročitajte navedene tvrdnje te označite je li se slažete, ne slažete ili niste sigurni.

	Slažem se	Ne slažem se	Nisam siguran
13. Dobro je sačuvati preostale antibiotike kod kuće, ako zatreba za idući put.	_____	_____	_____
14. Dobro je posuditi antibiotike od rodbine, da ne moram ići liječniku.	_____	_____	_____
15. Dobro je kad mogu kupiti antibiotike preko interneta, da ne moram ići liječniku.	_____	_____	_____
16. Bilo bi dobro kada bi antibiotike mogli kupiti bez recepta.	_____	_____	_____
17. Antibiotici su korisni u liječenju bakterijskih infekcija.	_____	_____	_____
18. Antibiotici su korisni protiv virusa.	_____	_____	_____
19. Prehladu uzrokuju bakterije.	_____	_____	_____
20. Prehladu uzrokuju virusi.	_____	_____	_____
21. Antibiotici ubrzavaju oporavak kod prehlade.	_____	_____	_____
22. Ako je iscjedak iz nosa obojen, često trebamo koristiti antibiotike kako bi se riješili prehlade.	_____	_____	_____
23. Ako kašalj traje dulje od tjedan dana, trebamo antibiotike kako bi nam pomogli riješiti se kašlja.	_____	_____	_____
24. Ispravno je koristiti antibiotike kad nas boli grlo kako ne bi oboljeli od nečeg ozbiljnijeg.	_____	_____	_____
25. Ispravno je koristiti antibiotike kod upale mandula kako ne bi oboljeli od nečeg ozbiljnijeg,	_____	_____	_____
26. Upala uha kod djeteta starosti između 3 i 6 godina uvijek se mora tretirati antibioticima.	_____	_____	_____
27. Upala mjehura kod žena može se liječiti bez antibiotika.	_____	_____	_____
28. Koristeći antibiotike možete izbjeći otvaranje bolovanja.	_____	_____	_____
29. Različiti antibiotici potrebni su za različite bolesti.	_____	_____	_____
30. Antibiotici ubijaju sve bakterije u našem organizmu.	_____	_____	_____
31. Ako imate reakcije na koži nakon korištenja antibiotika, taj antibiotik ne bi trebalo ponovno uporabiti.	_____	_____	_____
32. Antibiotici mogu poremetiti normalnu bakterijsku floru kod čovjeka.	_____	_____	_____
33. Ako se za vrijeme liječenja antibioticima pojave neželjene pojave, liječenje treba obustaviti istog trena.	_____	_____	_____
34. Ako se osjećamo bolje već nakon uzimanja pola antibiotika, možemo prestati uzimati antibiotike.	_____	_____	_____
35. Uporaba antibiotika može smanjiti sposobnost vlastitog organizma da se uspješno odupre infekciji.	_____	_____	_____

36. Ljudi mogu steći otpornost na antibiotike. _____ _____ _____

37. Uporaba antibiotika može povećati otpornost bakterija na antibiotike. _____ _____ _____

38. Bakterije mogu biti otporne na antibiotike. _____ _____ _____

39. Uporaba antibiotika može povećati otpornost virusa na antibiotike. _____ _____ _____

40. Virusi mogu biti otporni na antibiotike. _____ _____ _____

41. Uporaba antibiotika kod životinja može smanjiti učinak antibiotika kod ljudi. _____ _____ _____

42. Otpornost bakterija na antibiotike može se prenijeti sa životinja na ljude. _____ _____ _____

43. Otpornost bakterija na antibiotike može se prenijeti s čovjeka na čovjeka. _____ _____ _____

44. Otpornost bakterija na antibiotike veliki je problem u Hrvatskoj. _____ _____ _____

45. Otpornost bakterija na antibiotike veliki je problem u cijelom svijetu. _____ _____ _____

46. Prije propisivanja antibiotika, liječnik uzme dovoljno vremena da razmotri da li ga propisati ili ne. _____ _____ _____

47. Liječnici često prepisuju antibiotike jer pacijenti to očekuju. _____ _____ _____

48. Vjerujem liječniku kada mi prepiše antibiotike jer je to potrebno. _____ _____ _____

49. Liječnik često izdvaja vrijeme kako bi mi objasnio kako pravilno koristiti antibiotike. _____ _____ _____

50. Ljekarnik mi objašnjava kako pravilno koristiti antibiotike. _____ _____ _____

51. Bez obzira na objašnjenje kako uzimati antibiotik, znam kako se pravilno uzima. _____ _____ _____

52. Često i sam znam jesu li mi potrebni antibiotici i prije nego odem kod liječnika. _____ _____ _____

53. Vjerujem liječniku kada odluči da mi antibiotici nisu potrebni. _____ _____ _____

54. Liječnik koji ne propisuje antibiotik kada pacijent smatra da je to potrebno loš je liječnik. _____ _____ _____