

Monocentrično istraživanje pojavnosti multirezistentnih mikroorganizama u sklopu Odjela za hematologiju

Vuksanović, Sofija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:491913>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-04**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)

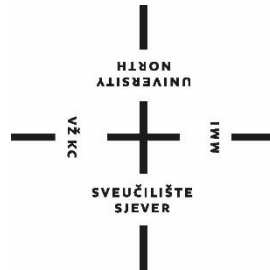


zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE SJEVER
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN



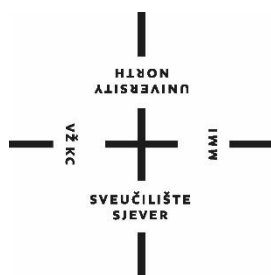
DIPLOMSKI RAD br.

**Monocentrično istraživanje pojavnosti
multirezistentnih mikroorganizama u sklopu odjela
za hematologiju**

Sofija Vuksanović

Varaždin, rujan 2023.

SVEUČILIŠTE SJEVER
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN
Studij Menadžment u sestrinstvu



DIPLOMSKI RAD br.

**Monocentrično istraživanje pojavnosti
multirezistentnih mikroorganizama u sklopu odjela
za hematologiju**

Student:

Mentor:

Sofija Vuksanović,1340/336D Izv.prof.dr. sc. Tomislav Meštrović,dr.med

Varaždin, rujan 2023.

Prijava diplomskog rada

Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestrinstvo		
STUDIJ	diplomski sveučilinski studij Sestrinstvo - menadžment u sestrinstvu		
PRISTUPNIK	Sofija Vuksanović	MATICNI BROJ	1340/336D
DATUM	21.07.2023.	KOLEGU	Infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi
NASLOV RADA	Monocentrično istraživanje pojavnosti multirezistentnih mikroorganizama u sklopu Odjela za hematologiju		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Monocentric research on the incidence of multiresistant microorganisms in the hematology department		
MENTOR	izv. prof. dr. sc. Tomislav Mestrovic	ZVANJE	Izvanredni profesor; visi znanstveni suradnik
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. doc. dr. sc. Ivan Milas, predsjednik Povjerenstva 2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Mestrovic, mentor 3. doc. dr. sc. Sonja Obranic, clanica 4. izv. prof. dr. sc. Rosana Ribić, zamjenski clanica 5. _____		

Zadatak diplomskog rada

BROJ 298/SSD/2023

OPIS

Multirezistentne bakterije su mikroorganizmi koji su razvili otpornost na više antimikrobnih lijekova, a takva otpornost može proizici iz različitih uzročnih čimbenika (uključujući pretjeranu i nepravilnu uporabu antibiotika). Zabrinjavajuće je što se procjenjuje da će do 2050. godine infekcije uzrokovane otpornošću na antimikrobne lijekove dovesti do deset milijuna smrtnih slučajeva godišnje, stvarajući financijski izrazito nepovoljne uvjete i pridonoseći ekstremnom siromastvu milijuna ljudi. Na odjelu za hematologiju multirezistentne infekcije su poseban izazov zbog imunokompromitiranosti pacijenata, posebice kod onih koji su prošli transplantaciju matičnih stanica, što predstavlja dodatan rizici čimbenik za širenje rezistentnih mikroorganizama te za tešku kliničku sliku takvih bolesnika. U tom kontekstu, prevencija infekcija igra ključnu ulogu u očuvanju zdravlja pacijenata. U cilju dubljeg razumijevanja ove problematike, provest će se retrospektivna case control studija o učestalosti multirezistentnih bakterija na odjelu za hematologiju u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Takvo istraživanje ima za cilj doprinijeti boljem razumijevanju situacije i pružiti smjernice za učinkovitiju prevenciju i upravljanje antimikrobnom rezistencijom na ovom odjelu. Također će se naglasiti uloga magistre/a sestrinstva u ovoj problematici.

ZADATAK URUČEN

28.07.2023.



ZAHVALA

Posebno se zahvaljujem svom mentoru, izv. prof. dr. sc. Tomislavu Meštoviću na strpljivosti, trudu i nesebičnoj pomoći koju mi je pružio tijekom izrade ovoga rada.

Zahvaljujem se svim profesorima na pruženom znanju tijekom studiranja.

Konačno od srca se zahvaljujem svom najvećem vjetru u leđa- svojoj obitelji.

Sažetak

Multirezistentne bakterije odnose se na mikroorganizme koji su razvili otpornost na više antimikrobnih lijekova. Ova otpornost je posebno zabrinjavajuća u kontekstu liječenja infekcija, jer smanjuje učinkovitost dostupnih terapija. Otpornost na antimikrobne lijekove može biti uzrokovana različitim faktorima, uključujući zloupotrebu antibiotika, nepravilnu primjenu lijekova, kao i međusobno širenje gena rezistencije. Takva otpornost predstavlja izazov u liječenju infekcija na odjelu za hematologiju.

Prevenција infekcija također ima ključnu ulogu u suzbijanju antimikrobne rezistencije, uključujući poboljšanje higijenskih mjera, kontrolu infekcija, odgovornu uporabu antibiotika i edukaciju zdravstvenih radnika. Pravovremena i odgovarajuća antimikrobna terapija ključna je u liječenju infekcija uzrokovanih MDR mikroorganizmima. Glavni izvori brige su *Staphylococcus aureus* (posebice MRSA), vankomicin-rezistentni *S. aureus*, MDR *Pseudomonas aeruginosa*, otporne na karbapenem *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*, vankomicin rezistentni enterokoki (VRE) i izrazito rezistentna na lijekove (XDR) *Mycobacterium tuberculosis*.

Provedeno je restrospektivno istraživanje o učestalosti multirezistentnih bakterija na odjelu za hematologiju u Kliničkom bolničkom Centru Zagreb koje ukazuje na visoku prevalenciju multirezistentnih izolata među pacijentima što je očekivano u usporedbi sa drugim europskim i svjetskim rezultatima.

U razdoblju od 01.01.2020. do 31.12.2020. analizirano je 560 pacijenata od ukupno 1012 hospitalizacija, od kojih je u 100 slučajeva zabilježen izolat, što čini prevalenciju izolata od otprilike 17.86%. Najčešća bakterija je VRE s udjelom od 31%.

Ovi rezultati sugeriraju značajan problem s multirezistentnim sojevima te navode na razmišljanje o novim strategijama prevencije za ovu skupinu pacijenata. Također, potrebno je daljnje istraživanje kako bi se bolje razumjelo širenje i mehanizmi rezistencije mikroorganizama, kao i razvili novi antibiotici i strategije liječenja.

Ključne riječi: hematologija, multirezistentne bakterije, VRE, antimikrobna rezistencija

Summary

Multi-drug resistant bacteria refer to microorganisms that have developed resistance to multiple antimicrobial drugs. This resistance is of particular concern in the context of treating infections, as it reduces the effectiveness of available therapies. Resistance to antimicrobial drugs can be caused by various factors, including the misuse of antibiotics, improper use of drugs, as well as the mutual spread of resistance genes. Such resistance represents a challenge in the treatment of infections in the hematology department.

Infection prevention also plays a pivotal role in combating antimicrobial resistance, including improving hygiene measures, infection control, responsible use of antibiotics and education of healthcare workers. Timely and appropriate antimicrobial therapy is essential in the treatment of infections caused by MDR microorganisms. The main sources of concern are *Staphylococcus aureus* (especially MRSA), vancomycin-resistant *S. aureus*, MDR *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, vancomycin-resistant enterococci (VRE) and (XDR) *Mycobacterium tuberculosis*.

A retrospective study was conducted on the frequency of multiresistant bacteria at the hematology department at the Zagreb Clinical Hospital Center, which indicates a high prevalence of multiresistant isolates among patients, which is expected in comparison with other European and global results.

In the period from January 1 2020 until December 31 2020, a total of 560 patients from a total of 1012 hospitalizations were analyzed, of which an isolate was recorded in 100 cases, which makes the prevalence of the isolate approximately 17.86%. The most common bacteria is VRE with a share of 31%.

These results suggest a significant problem with multidrug-resistant strains and lead to thinking about new prevention strategies for this group of patients. Also, further research is needed to better understand the spread and resistance mechanisms of microorganisms, as well as to develop new antibiotics and treatment strategies.

Key words: hematology, multiresistant bacteria, VRE, antimicrobial resistance

Popis korištenih kratica

AML akutna mijeloična leukemija

AMR antimikrobna rezistencija

AMP antimikrobni peptid

BHS-A Beta hemolitički streptokok grupe A

CVK centralni venski kateter

CA-MRSA infekcija meticilin rezistentni stafilokok u društvenom okruženju

CRAB karbapenem rezistentni *Acinetobacter baumannii*

ESBL Beta-laktamaze proširenog spektra

GISA Glikopeptidom (*vancomycinom*) djelomično osjetljivi *Staphylococcus aureus*

hGISA Heterorezistentni *GISA* (*hGISA*) Osjetljiv, ali s višom minimalnom inhibicijskom koncentracijom *vancomicina*

HA-MRSA infekcija meticilin rezistentni stafilokok u zdravstvenim ustanovama

LPS (lipopolisaharid)

MDR otpornost na više lijekova *eng. Multi drug resistant*

MDR-KP Klebsiella pneumoniae otporna na više lijekova

MIC Tolerancija na minimalnu baktericidnu aktivnost; minimalna inhibitorna koncentracija

MRSA meticilin rezistentne *S. aureus* (MRSA),

TBC tuberkuloza

UPEC uropatogena *E. coli*

VRE vankomicin rezistentni enterokoki (VRE)

VRSA vankomicin rezistentni *S.aureus* (VRSA)

XDR izrazito rezistentna na lijekove *eng. extensively drug-resistant* (XDR)

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA.....	3
2.1. Globalna izvješća o antimikrobnoj rezistenciji	4
2.2. Razlozi rezistencije na antibiotike.....	5
2.2.1. Genetska mutacija.....	6
2.2.2. Prijenos genetskog materijala.....	6
2.2.3. Selektivni pritisak	6
2.2.4. Netočna dijagnoza	6
2.2.5. Neodgovarajuće propisivanje antibiotika.....	6
2.2.6. Samoliječenje	7
2.2.7. Neadekvatna i prekomjerna uporaba antibiotika	7
2.2.8. Loše bolničko okruženje	7
2.2.9. Široka uporaba u poljoprivredi.....	7
2.2.10. Dostupnost nekoliko novih antibiotika	8
2.3. Mehanizam djelovanja antibiotika.....	8
2.3.1. Antimikrobni peptidi.....	10
3. Multirezistentne bakterije	12
3.1. Etiologija.....	12
3.1. Mehanizmi za izbjegavanje učinaka antibiotika	14
3.1.1. Efluksne pumpe	14
3.1.2. Smanjena propusnost LPS sloja,	14
3.1.3. Izlučivanje enzima	15
3.1.4. Promjena ciljnog mjesta.....	16
3.2. Meticilin rezistentne <i>S. aureus</i> (MRSA)	16

3.2.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi.....	17
3.3. Vankomicin rezistentna <i>S. aureus</i> (VRSA).....	18
3.3.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi.....	18
3.4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19
3.4.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi.....	19
3.5. Otporne na karbapenem <i>A. baumannii</i>	20
3.5.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi.....	21
3.6. <i>Escherichia coli</i>	21
3.6.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi.....	23
3.7. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	24
3.7.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi.....	24
3.8. Vankomicin rezistentni enterokoki (VRE)	25
3.8.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi.....	26
3.9. XDR <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	26
3.9.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi.....	27
3.10. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj	27
4. DIJAGNOSTIKA I NOVE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA	29
4.1. Druge mogućnosti terapije.....	30
4.1.1. Biljni metaboliti.....	30
4.1.2. Nanočestice	31
5. UNIVERZALNE MJERE PREVENCIJE NA ODJELU	33
6. MENADŽERSKI ASPEKT SESTRINSKIH INTERVENCIJA	34
7. Istraživački dio	35
7.1. Uzorak ispitanika	35
7.2. Metode obrade podataka.....	35
8. Rezultati	36

9. RASPRAVA	40
10. ZAKLJUČAK	48
11. LITERATURA	50
12. PRILOG	60
12.1 Popis tablica	60
12.2. Popis slika	60

1. UVOD

Otkriće antibiotika predstavlja glavno postignuće u liječenju zaraznih bolesti i uvelike je poboljšalo kvalitetu života i očekivani životni vijek u cijelom svijetu. Međutim, antimikrobna rezistencija (AMR) brzo se pojavila nekoliko godina nakon primjene antibiotika, a njezino kontinuirano širenje od tada je glavni zdravstveni problem [1]. Pojava bakterija otpornih na više lijekova eng. *multi-drug resistant bacteria* (MDR) prvi je put postala evidentna kada su stafilokoki naišli na prvi komercijalno proizvedeni antibiotik, penicilin, koji je proizveo enzim (penicilinazu) koji ga razgrađuje [2]. Sve veću uporabu antibiotika pokreću čimbenici kao što su starenje stanovništva, povećana pojava infekcija i veća prevalencija kroničnih bolesti koje zahtijevaju antimikrobno liječenje [3]. Era nerazumne upotrebe antibiotika i kod ljudi i kod životinja dovela je do pojave patogena otpornih na više lijekova, što je medicinskoj zajednici zauzvrat ostavilo ograničene terapijske mogućnosti [4]. Antimikrobna sredstva trenutno su glavni izvor liječenja bakterijskih infekcija širom svijeta, no zbog povećane upotrebe antimikrobnih sredstava u ljudskoj i životinjskoj medicini, patogeni su se sada razvili do te mjere da posjeduju visoku razinu rezistencije na više lijekova, što dovodi do širenja infekcija koje se teško liječe [5]. Rezistencija na više lijekova postala je globalizirana nakon prvih izvješća o njenom pojavljivanju u Indiji, a potom se proširila na Pakistan, Sjedinjene Države, Kanadu, Japan i Ujedinjeno Kraljevstvo [3]. Nekoliko sadašnjih antibakterijskih sredstava učinkovitih protiv gram-pozitivnih bakterija postat će beskorisni suočeni sa sve većom stopom rezistencije [6]. Glavni izvori brige su *S.aureus* (MRSA), vankomicin rezistentna *S.aureus*, MDR *P.aeruginosa*, otporne na karbapenem *A.baumannii*, *E. coli* i *K. pneumoniae*, vankomicin rezistentni enterokoki (VRE) i izrazito rezistentna na lijekove (XDR) *Mycobacterium tuberculosis*. Podaci Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti pokazuju da intrahospitalne infekcije uzrokuju više smrtnih slučajeva u Europi nego bilo koja druga zarazna bolest [7].

U području hematologije, MDR može predstavljati izazov u liječenju hematoloških maligniteta kao što su leukemija, limfom i mijelom. Ova otpornost na lijekove može proizaći iz različitih mehanizama, uključujući promjene u transportu lijekova unutar stanice, smanjenje unutarstanične akumulacije lijekova ili promjene u molekularnim ciljevima na koje lijekovi djeluju. MDR može biti stečen tijekom liječenja ili urođen, što dodatno otežava uspješno liječenje hematoloških bolesti. Razumijevanje mehanizama koji leže u osnovi MDR-a na hematologiji i razvoj novih terapijskih strategija za prevladavanje ove otpornosti predstavljaju važna područja

istraživanja. Identificiranje novih ciljeva i razvoj ciljanih terapija mogu pomoći u prevladavanju MDR-a i poboljšanju ishoda liječenja za pacijente s hematološkim malignitetima.

2. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA

Pojava MDR jedan je od najdramatičnijih kliničkih i bioloških fenomena identificiranih tijekom prošlog stoljeća [9]. Od otkrića antibiotika penicilina 1920-ih, svako uvođenje nove klase antibiotika bilo je popraćeno pojavom rezistencije, u ovom obliku ili onom, relativno brzo. Procjenjuje se da se u svijetu godišnje proizvede oko 100 000 tona antibiotika, a njihova je uporaba imala dubok utjecaj na život bakterija na Zemlji. Više sojeva patogena postalo je otporno na antibiotike, a neki su postali otporni na mnoge antibiotike i kemoterapeutske agense, što je fenomen rezistencije na više lijekova. Tijekom vremenskog razdoblja ere antibiotika, broj identificiranih mehanizama rezistencije i njihovo obilje porasli su alarmantnom brzinom. Tako su bakterije otporne na pojedine antibiotike primijećene ranije, jedan od prvih izvještaja o MDR bakterijama bio je *Shigella* rezistentna na sulfonamide, streptomycin, kloramfenikol i tetraciklin u Hong Kongu 1955 [11]. *Escherichia coli* povezanim profilima rezistencije također su izolirani u istoj okolini, pa čak i unutar istog pacijenta, što ukazuje na prenosivost MDR fenotipa, što je naknadno eksperimentalno dokazano. MRSA je kasnije opisana kao prva "superbakterija" u povijesti. Čak i tada, kliničari su prepoznali da pacijenti mogu biti istovremeno kolonizirani rezistentnom i osjetljivom *Shigellom* te da liječenje može potaknuti konsolidaciju otpornosti. Ova rana zapažanja istaknula su činjenicu da je MDR sama po sebi bila zarazna i imala potencijal da se brzo kreće kroz bakterijske vrste, pa čak i preko granica vrsta. Nakon prvog vala koji je signalizirao pojavu MDR-a, istraživači su brzo identificirali ključnu ulogu plazmida (tada nazvanih R faktori) kao agenata prijenosa MDR-a i započela je era biologije plazmida, gdje su te izvankromosomske molekule karakterizirane i genetski i molekularno [12]. Uloge konjugacije, transformacije i transdukcije u širenju MDR-a pokazane su kroz laboratorijske studije, identificirajući više potencijalnih mehanizama koji pokreću širenje MDR-a. Do ranih 1970-ih molekularne tehnologije poboljšale su se do točke da su plazmidi i determinante otpornosti postali podložni detaljnoj analizi. Upravo u ovoj točki identificirani su prenosivi geni zajedno s drugim oblicima mobilnih genetskih elemenata [13]. Dokaz da su "skakajući geni" stvarno postojali i da su kodirali otpornost na antibiotike imao je golem utjecaj i prijetnja otpornosti na antibiotike tada je shvaćena ozbiljno. Osim ovih plazmidskih i prenosivih gena za rezistenciju na antibiotike, identificirane su kromosomske mutacije koje usmjeravaju ekspresiju mehanizama rezistencije. Takve se mutacije događaju, na primjer, unutar gena koji kodiraju mete antibiotika, uključujući *gyrA* i *gyrB* za fluorokinolone i unutar gena koji utječu na efluksne pumpe ili porine koji utječu na unutarstanične razine antibiotika [14]. Akumulacija mutacija u takvim osnovnim genima ili sličnim regulatornim elementima tako značajno povećava potencijal otpornosti [15].

Pojava antimikrobne rezistencije značajno je povećala utjecaj zaraznih bolesti, broj infekcija, kao i dodatne troškove zdravstvene zaštite. Iako postoji jako velik broj antimikrobnih sredstava među kojima se mogu birati potencijalne terapije infekcije, postoji dokumentirana antimikrobna rezistencija na sve njih, a ta se rezistencija javlja ubrzo nakon što je novi lijek odobren za upotrebu. Ove su zabrinutosti potaknule WHO da 2015. godine pokrene Globalni akcijski plan o antimikrobnoj rezistenciji [16].

Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije iz 2019., AMR je odgovorna za smrt 700.000 ljudi, dok se procjenjuje da će do 2050. brojka porasti na 20 milijuna, što će koštati više od 2,9 trilijuna dolara [17]. Kao rezultat toga, to je postalo veliki problem, koji predstavlja ozbiljnu opasnost za naše živote i gospodarstvo. Uz visoke troškove istraživanja i rasta antibiotika, ubrzana evolucija AMR-a rezultirala je nižim povratom ulaganja u farmaceutsku industriju istraživanja i razvoja. Nekoliko farmaceutskih tvrtki već je odustalo od istraživanja antibiotika kao i od razvoja novih antibiotika [18].

2.1. Globalna izvješća o antimikrobnoj rezistenciji

Prema izvješćima i istraživanjima o otpornosti na antibiotike diljem svijeta, postoji ozbiljna prijetnja uzrokovana antimikrobnom rezistencijom. U Sjedinjenim Državama se svake godine pojavi više od 2,8 milijuna infekcija otpornih na antibiotike, što rezultira više od 35 000 smrtnih slučajeva [19]. U Indiji, svakih 9 minuta jedno dijete umre od bakterijske infekcije otporne na antibiotike, dok se više od 50 000 novorođenčadi suočava s mogućom smrtnošću od sepse uzrokovane mikrobima otpornim na uobičajene antibiotike [20].

Europska unija također bilježi promjene u učestalosti antimikrobne rezistencije među vrstama bakterija, klasama antibiotika i geografskim područjima [21]. Uobičajeno proučavane bakterije uključuju *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium* i *Acinetobacter spp.* Prema izvješću, MRSA (meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*) čini između 13% i 74% svih infekcija uzrokovanih *S. aureusom* u svijetu, s brojem smrtnih slučajeva od 19 832 samo u Sjedinjenim Državama [22].

Svjetska zdravstvena organizacija je putem Svjetskog antimikrobnog nadzornog sustava prijavila rasprostranjenost antimikrobne rezistencije među 500.000 ljudi s bakterijskim infekcijama u 22 zemlje. *E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* i *K. pneumoniae* su najčešće

identificirane otporne bakterije. Otpornost na antibiotike, poput ciprofloksacina koji se često koristi za infekcije mokraćnog sustava, varira od 8,4% do 92,9% za *E. coli* i od 4,1% do 79,4% za *K. pneumoniae*, dok je otpornost na penicilin raspona do 51% među zemljama [23].

Također, rezistencija na lijekove protiv tuberkuloze (TBC) predstavlja zabrinjavajući problem. Očekuje se da će 3,5% trenutnih slučajeva TBC i 18% prethodno liječenih slučajeva biti multirezistentni ili rezistentni na rifampicin [43]. Godine 2017., prijavljeno je oko 558.000 novih slučajeva multirezistentne/rezistentne TBC, od kojih je 230.000 završilo smrću [24].

Ukratko, antimikrobna rezistencija predstavlja ozbiljnu prijetnju globalnom zdravlju, uzrokujući stotine tisuća smrtnih slučajeva svake godine [25]. Ako se ovaj problem ne riješi adekvatno, predviđa se da će do 2050. godine biti milijuni smrtnih slučajeva [20]. Ova sve veća rezistencija na antibiotike zahtijeva hitne mjere u prevenciji, kontroli i racionalnom korištenju antimikrobnih lijekova kako bi se sačuvala njihova učinkovitost i zaštitilo javno zdravlje [20,25].

2.2. Razlozi rezistencije na antibiotike

Mikroorganizmi, poput bakterija, živi su organizmi koji se s vremenom prilagođavaju. Njihov glavni cilj je umnožavanje, preživljavanje i širenje što je brže moguće. Kao rezultat toga, mikrobi se prilagođavaju svojoj okolini i razvijaju na načine koji jamče njihovo daljnje postojanje [26]. Ako nešto zaustavi njihovu sposobnost rasta, poput antibiotika, mogu nastati genetske modifikacije, čineći bakterije imunima na lijekove i omogućujući im da prežive. To je prirodni proces bakterija da razviju otpornost na lijekove. Međutim, nekoliko elemenata ostaje trenutno na kocki u višestranj etilogiji rezistencije na antibiotike. To uključuje prekomjernu upotrebu i zlouporabu antibiotika, netočnu dijagnozu i nepravilno propisivanje antibiotika, gubitak osjetljivosti pacijenta i samoliječenje, loša zdravstvena sredina, loša osobna higijena i raširena uporaba u poljoprivredi [27].

AMR je prvenstveno uzrokovan promjenama unutar bakterija [28], a može se pojaviti na različite načine opisane u nastavku teksta.

2.2.1. Genetska mutacija

Promjene u nekoliko parova baza mogu se pojaviti tijekom replikacije bakterija (točkaste mutacije), što rezultira zamjenom jedne ili nekoliko aminokiselina u kritičnoj meti (enzim, stanična stijenka ili stanična struktura), kao i kontrolnih gena ili kromosomskih struktura, što rezultira novim rezistentnim sojevima. Novorazvijena obrana može učiniti antibiotike neučinkovitima, koji su trebali biti u stanju nositi se s organizmom godinama.

2.2.2. Prijenos genetskog materijala

Otpornost druge vrste ili roda može se akumulirati kod ranije osjetljivog soja. Većina gena za antibakterijsku rezistenciju prenosi se na plazmide i druge vrste mobilnih genetskih elemenata, koji se mogu i šire na bakterije različitih rodova i vrsta. Bakterije otporne na lijekove mogu prenijeti kopiju svojih gena drugim nerezistentnim bakterijama. Nerezistentne bakterije nakupljaju novu DNK i razvijaju otpornost na lijekove.

2.2.3. Selektivni pritisak

Selektivni pritisak može se definirati kao uvjeti okoliša koji omogućuju preživljavanje i proliferaciju organizama s novim mutacijama ili novorazvijenim karakteristikama. Kada se tretiraju antimikrobnim sredstvom, mikrobi su ili uništeni ili prežive, ako imaju gene otpornosti. Ovi preživjeli će se umnožiti, a otporni mikrobi koji su novorazvijeni, brzo će preći populaciju mikroba kao dominantan oblik.

2.2.4. Netočna dijagnoza

Dok dijagnosticiraju infekciju, zdravstveni radnici se ponekad oslanjaju na nepouzdana ili netočna znanja, prepisujući antibiotik "za svaki slučaj" ili antibiotik širokog spektra kada bi određeni antibiotik uskog spektra mogao biti prikladniji. Ove okolnosti pogoršavaju selektivni pritisak i ubrzavaju antimikrobnu rezistenciju.

2.2.5. Neodgovarajuće propisivanje antibiotika

Kad liječnicima nije jasno je li infekciju pogoršala bakterija ili virus, mogu propisati antibiotike. Antibiotici, s druge strane, ne djeluju protiv virusnih infekcija, pa se može razviti rezistencija.

2.2.6. Samoliječenje

U jugoistočnoj azijskoj regiji svijeta antibiotici se naširoko koriste bez liječničkog recepta. Samoliječenje antibioticima povezano je s mogućnošću nepravilne uporabe lijekova, što dovodi pacijente u opasnost od nuspojava na lijekove, prikrivanja znakova osnovnih bolesti i razvoja rezistencije mikroba na lijekove.

2.2.7. Neadekvatna i prekomjerna uporaba antibiotika

Ako osoba ne završi terapiju antibioticima, neke bakterije mogu napredovati i razviti otpornost na taj antibiotik. Opet, godine 1945., pronalazač antibiotika, Alexander Fleming, izdao je javno upozorenje protiv prekomjerne upotrebe antibiotika, jer je shvatio opasnosti povezane s neprikladnom uporabom ovih lijekova. Prečesto uzimanje antibiotika iz pogrešnih razloga može razviti modifikacije unutar bakterija da antibiotici ne djeluju protiv njih.

2.2.8. Loše bolničko okruženje

Tisuće pacijenata, osoblja i posjetitelja stižu u bolnice svaki dan, svaki sa svojim vlastitim skupom mikrobioma i kolonizirajućih bakterija na odjeći i na/u tijelu. Bakterije se mogu širiti ako bolnice nemaju odgovarajuće postupke i protokole za održavanje čistoće prostora. Kao rezultat toga, potpomognuta je pojava i širenje AMR-a.

2.2.9. Široka uporaba u poljoprivredi

I u industrijaliziranim dijelovima svijeta i u dijelovima svijeta u razvoju, antibiotici se koriste kao dodaci rastu i poticatelji rasta životinja. Tretiranje stoke nekim antibiotikom, slično kao i kod ljudi, rezultirat će pojavom bakterija otpornih na antibiotike. Bakterije otporne na antibiotike koje se nalaze u stoci mogu biti patogene za ljude, lako se šire na ljude hranidbenim lancima i naširoko cirkuliraju u ekosustavu životinjskim otpadom. Kod ljudi to može dovesti do složenih, neizlječivih i dugotrajnih infekcija .

2.2.10. Dostupnost nekoliko novih antibiotika

Izum farmaceutske industrije novih antibiotika, koji su prethodno bili učinkoviti u borbi protiv bakterija otpornih na antibiotike, uvelike je usporen zbog tehničkih izazova, nedostatka znanja, značajnih poteškoća u borbi protiv bakterijske fiziologije (npr. složena gram-negativna stanična stijenka) te financijske i regulatorne prepreke. Međutim, kada novi antibiotici postanu rašireni, razvoj rezistencije (i to u relativno kratkom vremenskom razdoblju) gotovo je neizbježan. Kao rezultat tog straha, liječnici često ograničavaju ove najnovije lijekove samo za najteža stanja, nastavljajući davati starije lijekove (često generičke lijekove) koji su pokazali sličnu učinkovitost, povećavajući vjerojatnost da će stariji lijekovi postati neučinkoviti zbog razvoja otpornost unutar bakterija.

2.3. Mehanizam djelovanja antibiotika

Antibakterijsko djelovanje obično se klasificira kao jedan od pet mehanizama [29]:

1. ometanje sinteze bakterijske stanične stijenke,
2. inhibicija biosinteze bakterijskih proteina,
3. inhibicija sinteze bakterijske nukleinske kiseline,
4. inhibicija metaboličkih putova,
5. i inhibicija funkcije bakterijske membrane.

Antibiotici koji inhibiraju sintezu stanične stijenke [29]:

1. β -laktamski antibiotici: Penicilin, cefalosporini, karbapenemi. Djeluju inhibirajući biosintezu peptidoglikana, oslabljujući staničnu stijenku bakterija.
2. Glikopeptidi: Vankomicin. Blokiraju sintezu stanične stijenke vezanjem na D-Ala-D-Ala terminal ekspanirajućeg peptidnog lanca, sprječavajući transpeptidazu i unakrsno povezivanje peptidoglikanskog lanca.

Antibiotici koji inhibiraju sintezu proteina:

1. Inhibitori 30S ribosomske podjedinice:

- Aminoglikozidi: Streptomycin, neomicin, gentamicin. Vežu se za 30S ribosomsku podjedinicu, pogrešno čitanje kodona, sprječavajući ispravnu sintezu proteina .
- Tetraciklini: Inhibiraju sintezu proteina blokiranjem vezanja tRNA na mRNA-ribosomski kompleks.

2. Inhibitori 50S podjedinice:

- Makrolidi: Azitromicin. Vežu se za 50S ribosomsku podjedinicu, sprječavajući transpeptidaciju ili translokaciju sinteze proteina.
- Kloramfenikol: Inhibira stvaranje peptidne veze i sintezu proteina, sprječava prijenos aminokiselina za proširenje peptidnih lanaca.
- Oksazolidinoni: Linezolid, tedizolid. Ometaju translaciju bakterijskih proteina, sprječavajući razvoj funkcionalnog 70S inicijacijskog kompleksa.

Antibiotici koji inhibiraju sintezu nukleinskih kiselina:

1. Rifampicin: Inhibira bakterijsku DNA-ovisnu RNA-polimerazu, blokirajući produljenu RNA.
2. Fluorokinoloni: Blokiraju sintezu DNA inhibicijom DNA giraze i topoizomeraze IV.

Inhibicija metaboličkih puteva:

1. Sulfonamidi: Natječu se s p-aminobenzoičnom kiselinom za vezanje na dihidrofolat sintetazu, inhibirajući sintezu tetrahidro-folne kiseline.
2. Trimetoprim: Inhibira dihidrofolat reduktazu, blokirajući pretvorbu dihidrofolata u tetrahidro-folnu kiselinu.

Inhibicija funkcije stanične membrane:

Polimiksini: Polimiksin B i E. Razgrađuju staničnu membranu bakterija, oštećujući lipopolisaharidni dio Gram-negativnih bakterija.

Tablica 2.3.1 prikazuje mehanizme djelovanja antimikrobnih lijekova.

Način djelovanja	Mete	Klasa lijekova	Primjer specifičnih lijekova

Inhibicija sinteze stanične stijenke	Protein koji veže penicillin	β -laktami	Penicilin G, amoksisilin i cefalosporin C
	Peptidoglikanske podjedinice	Glikopeptidi	Vankomicin
Inhibicija sinteze proteina	30 s podjedinica	Aminoglikozidi i tetraciklini	Streptomycin, gentamicin, neomicin, tetraciklin i doksiciklin
	50 s podjedinica	Makrolidi, kloramfenikol i oksazolidinoni	Eritromicin, azitromicin, kloramfenikol i linezolid
Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina	RNA	Rifamicin	Rifampin
	DNK	Fluorokinoloni	Ciprofloksacin i ofloksacin
Antimetaboliti	Enzimi za sintezu folne kiseline	Sulfonamidi i trimethoprim	Sulfametoksazol, dapson i trimetoprim.
Disruptori membrane	Lipopolisaharidi	Polimiksini	Polimiksin B i kolistin

Tablica 2.3 1 Mehanizmi djelovanja antimikrobnih lijekova

Izvor: K. Garima, S. Saurabh, E. Ashok *Action and resistance mechanisms of antibiotics: a guide for clinicians J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 34 (2018), pp. 46-50

2.3.1. Antimikrobni peptidi

U nedavnim izvješćima također su naznačeni slučajevi potpuno otpornih bakterijskih sojeva na sve dostupne antibiotike. Na primjer, opsežna upotreba kolistina, lijeka posljednje instance za liječenje MDR patogena poput *P. aeruginosa*, *A. baumannii* i *K.pneumoniae* i u humanoj medicini i u poljoprivredi, doveo je do pojave gena MCR-1 posredovanog plazmidom koji kodira za svoj otpor. Pojava rezistencije na više lijekova nekoliko dostupnih klasa antibiotika, poput penicilina, aminoglikozida, cefalosporina i fluorokinolona povećavao se godinama kao rezultat opsežne uporabe, osobito u jedinicama intenzivne njege. Gram-pozitivna *S. aureus* je još jedan važan bolnički patogen i prenosi se izravnim kontaktom sa zagađene površine, kliničkim otpadom, otvorenim ranama i putem kliničkog osoblja. To je glavni uzrok kožnih infekcija, sepse i upale pluća hospitaliziranih pacijenata, a posljednji podaci ukazuju na povećanje učestalosti infekcija *S. aureus* stečenih u zajednici zbog nepravilnog odlaganja bolničkog otpada, loše higijene i širenje rezistentnih gena u zajednicu. U posljednjih nekoliko godina enterokoki, koji su normalna flora crijeva i genitalnog trakta, postali su problematični bolnički patogeni i sve veće kliničke

neprilike. Ovaj trend je popraćen njihovom inherentnom otpornošću na nekoliko najčešće korištenih lijekova, uključujući penicilin, ampicilin, cefalosporin i klindamicin. Biofilm koji stvaraju organizmi poput *A. baumannii* i *P. aeruginosa* pokazuju iznimnu rezistenciju na gotovo sve antibiotike u usporedbi s mikroorganizmima koji ne stvaraju biofilm. Biofilmovi tvore zaštitni omotač oko bakterijskih stanica, čime se ometa ubijajuće djelovanje antibiotika. Antimikrobni peptidi ili obrambeni peptidi domaćina su značajna klasa spojeva urođenog imunološkog sustava s oboje mikrobiocidne i imunomodulacijske aktivnosti, pružajući prvu liniju obrane od patogene invazije. AMP su polipeptidi različite molekularne težine i aminokiselinski ostaci nalaze se u gotovo svim živim organizmima, od jednostavnih prokariota do složenih eukariota te igraju važnu ulogu u izravnom uništavanju uzročnika infekcije, virusa, bakterija, gljivica, i parazita te putem modulacije imunološkog procesa poput aktivacije i regrutiranja imunoloških stanica, zacjeljivanja rana, angiogeneze i upala. Kolistin je važan peptidni lijek u posljednjoj instanci koji se koristi protiv nekoliko MDR bolničkih patogena poput MRSA, MDR *P. aeruginosa*, i patogene otporne na karbapenem, iako je njegova upotreba donekle ograničena zbog svojih nuspojava. AMP -ovi mogu izravno ubiti mikroorganizme i igraju ulogu u imunomodulaciji kroz aktivaciju i regrutiranje imunoloških stanica tijekom infekcije. I u zemljama u razvoju i u razvijenim zemljama, bolnički stečene infekcije, obično se nazivaju i bolničke infekcije, rastuća su zabrinutost koja se često povezuje s produljenim boravkom u bolnici, povećanim mortalitetom i velikim ekonomskim teretom. Kontinuirano istraživanje o AMP -ovima donijelo je novu klasu visokopotentnih peptida nazvanih "selektivno ciljani AMP" (STAMP -ovi), koji pokazuju povećanu osjetljivost na metu patogena bez oštećenja normalne flore i povećane jačine i kinetike ubijanja bakterija [30].

3. Multirezistentne bakterije

MDR se obično nazivaju superbakterije, te su sojevi bakterija koji su razvili otpornost na više vrsta antibiotika. Ovaj fenomen predstavlja značajan izazov za zdravstvene sustave diljem svijeta, budući da umanjuje učinkovitost konvencionalnih tretmana za bakterijske infekcije. Pojava MDR predstavlja značajnu prijetnju zdravlju ljudi i zdravstvenom sektoru. Ranije su MDR sojevi bili ograničeni na infekcije stečene u bolnici, ali sada postaju sve češći. Trenutno, uobičajeno problematične MDR bakterije uključuju meticilin rezistentne *S.aureus* (MRSA), vankomicin rezistentni *S.aureus* (VRSA), MDR *P.aeruginosa*, otporne na karbapenem *A. baumannii*, *E. coli* i *K. pneumoniae*, vankomicin rezistentni enterokoki (VRE) i izrazito rezistentna na lijekove eng. *extensively drug-resistant* (XDR) *Mycobacterium tuberculosis*. Ova se otpornost često stječe prijenosom gena otpornosti putem plazmida. Sojevi bakterija koriste različite mehanizme za izbjegavanje učinaka antibiotika. Čimbenici koji pridonose porastu rezistencije na antibiotike uključuju široku upotrebu antibiotika, pretjerano iskorištavanje antibiotika, pretjeranu upotrebu lijekova širokog spektra i nedostatak ciljanih antimikrobnih sredstava [31,32].

3.1. Etiologija

Crijeva služe kao rezervoar patogena otpornih na više lijekova, posebno u bolesnika koji su primali intenzivne antibiotike ili imali duži boravak u bolnici [8]. Iako većina pacijenata koji postanu kolonizirani ne napreduju do simptomatske infekcije, određene populacije pacijenata posebno su osjetljive na infekcije otporne na više lijekova uključujući imunosupresivne pacijente, pacijente na odjelima intenzivne njege i one u ustanovama za dugotrajnu njegu [3]. Ipak je kod takvih slučajeva izloženost dugotrajna. Najveća je zabrinutost kada se ova pojava dogodi kod *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp.* koji zajedno tvore kraticu ESKAPE, koja naglašava sposobnost ovih mikroorganizama da izbjegnu djelovanje antimikrobnih sredstava. [3] Važno je napomenuti da se uz multirezistentne infekcije u zdravstvenom okruženju, koje trenutno predstavljaju glavnu problematiku, multirezistentni organizmi sve više identificiraju kod infekcija stečenih u zajednici, kao i kod životinja [4].

Iako su multirezistentni patogeni primarno povezani s bolničkim infekcijama, dokazi pokazuju da su bakterije poput *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL *Enterobacteriaceae* i MRSA sve češće izolirane od strane pacijenata s teškom upalom pluća stečenih u zajednici, što pokazuju Cillóniz i sur. što znači da je pretjerana upotreba antibiotika dovela do sveopćeg širenja otpornih patogena, utječući na ljude izravno i neizravno kroz prehrambeni lanac [1,4]. Predispozicija je općenito kombinacija osjetljivosti domaćina i virulencije određenog mikroorganizma [9].

Smatra se da su u bolničkom okruženju sljedeći potencijalni putovi prijenosa [10]:

- pacijent na zdravstvene djelatnike,
- pacijent na okolinu,
- zdravstveni djelatnici na pacijenta,
- okruženje na pacijenta i okruženje na zdravstvene djelatnike.

Vjerojatni primarni izvor je kolonizirani ili simptomatski pacijent, a takav pacijent može prenijeti patogene na zdravstvene djelatnike ili okoliš. Wilson i suradnici su tako izvijestili da je 65% pacijenata nedavno koloniziranih MRSA imalo slične sojeve MRSA izolirane iz svog okruženja, dok je prijenos sa zdravstvenih djelatnika na pacijente češći u uvjetima epidemije, iako Loftus i suradnici govore da su ruke zdravstvenih djelatnika primarni put prijenosa *S. aureusa* kroz 3 glavna američka bolnička centra u endemskim uvjetima [10]. Visoka stopa stjecanja multirezistentne infekcije može objasniti nekoliko čimbenika povezanih s pandemijom: nedostatak materijala, preopterećenost osoblja, prenatrpanost odjela, pojačanje manje stručnog osoblja, što dovodi do smanjenog pridržavanja mjera prevencije i kontrole infekcija [11]. Dokazana je i prisutnost sojeva *A. baumannii* prethodno zaraženih pacijenata u bolničkom zraku koji su nakon toga zarazili hospitalizirane pacijente 3 mjeseca kasnije [10]. Intrahospitalne infekcije često endogeno uzrokuju mezofilni, fakultativni patogeni mikroorganizmi, a javljaju se posebice kod umetanja implantata i medicinskih proizvoda koji tvore biofilm, invazivne medicinske intervencije i promjenjivog mikro-okruženja. Ključno je dodatno ojačati napore u prevenciji i kontroli infekcije u zdravstvenim ustanovama kako bi se osiguralo da svi pacijenti dobivaju najvišu moguću kvalitetu njege što je prvenstveno u rukama onih koji su u izravnom kontaktu sa pacijentima, a to su medicinske sestre.

3.1. Mehanizmi za izbjegavanje učinaka antibiotika

Sojevi bakterija koriste različite mehanizme za izbjegavanje učinaka antibiotika, uključujući [32]:

- efluksne pumpe,
- smanjenu propusnost LPS (lipopolisaharid) sloja,
- izlučivanje enzima
- i promjenu cilja.

3.1.1. Efluksne pumpe

Efluksne pumpe su posebne proteinske strukture koje se nalaze na staničnoj membrani bakterija. Njihova glavna funkcija je izbacivanje različitih tvari iz stanica, uključujući i antibiotike. One djeluju kao "transporteri" koji prenose antibiotike iz unutrašnjosti stanica prema vanjskom okruženju. Kada su prisutne efluksne pumpe na staničnoj membrani bakterija, one mogu djelovati kao barijera koja sprječava da antibiotici zadrže visoku koncentraciju unutar stanica. Na taj način, efluksne pumpe doprinose smanjenju djelotvornosti antibiotika jer ih brzo izbacuju iz bakterijskih stanica. Ovaj mehanizam otpornosti na antibiotike omogućuje bakterijama da prežive i razmnožavaju se čak i kada su izložene visokim koncentracijama antibiotika. To može otežati liječenje infekcija jer je potrebno koristiti veće doze antibiotika kako bi se postigla željena učinkovitost. Važno je napomenuti da efluksne pumpe mogu biti prisutne i kod različitih vrsta bakterija, uključujući one gram-pozitivne i gram-negativne. Ove pumpe mogu biti prirodno prisutne u bakterijskom genomu ili se mogu steći putem horizontalnog prijenosa gena iz drugih bakterijskih vrsta. Razumijevanje mehanizma djelovanja efluksnih pumpi omogućava znanstvenicima i istraživačima da razvijaju nove strategije za suzbijanje otpornosti bakterija na antibiotike. Jedan pristup uključuje razvoj inhibitora efluksnih pumpi koji bi mogli blokirati njihovu funkciju i povećati osjetljivost bakterija na antibiotike. Također se istražuju i druge metode ciljanja ovog mehanizma otpornosti kako bi se pronašle alternative za liječenje infekcija uzrokovanih multirezistentnim bakterijama [32].

3.1.2. Smanjena propusnost LPS sloja,

Smanjena propusnost LPS sloja predstavlja još jedan mehanizam kojim bakterije razvijaju otpornost na antibiotike. LPS je vanjski sloj stanične stijenke prisutan kod gram-negativnih

bakterija. Ovaj sloj ima važnu ulogu u održavanju strukture i zaštiti bakterijske stanice. Neke bakterije su razvile mehanizme kako bi smanjile propusnost LPS sloja. To znači da su promijenile svoju staničnu stijenku na način koji sprječava ili smanjuje ulazak antibiotika u bakterijske stanice. Ovaj mehanizam smanjene propusnosti otežava djelovanje antibiotika jer smanjuje količinu lijeka koja može prodrijeti u bakterijsku stanicu i ciljati molekule koje su važne za rast i razmnožavanje bakterija. Bakterije koje razvijaju smanjenu propusnost LPS sloja mogu biti otpornije na određene vrste antibiotika koji ciljaju komponente stanične stijenke ili intracelularne procese. Ovo stvara izazov u liječenju bakterijskih infekcija jer antibiotici imaju smanjenu sposobnost prodora u bakterijske stanice i ciljanja ključnih molekula koje su potrebne za njihov rast i preživljavanje. Smanjena propusnost LPS sloja nije jedini mehanizam otpornosti na antibiotike koji se javlja kod bakterija. Bakterije mogu razviti kombinaciju različitih mehanizama kako bi ostvarile otpornost na više vrsta antibiotika. Razumijevanje mehanizma smanjene propusnosti LPS sloja pomaže znanstvenicima i istraživačima u razvoju novih strategija za suzbijanje antibiotičke rezistencije. Pronalaženje načina da se ojača propusnost LPS sloja ili razviju alternativni putevi za prodor antibiotika u bakterijske stanice mogu biti perspektivne strategije za liječenje infekcija uzrokovanih otpornim bakterijama [32].

3.1.3. Izlučivanje enzima

Izlučivanje enzima je još jedan ključni mehanizam koji bakterije koriste za razvoj otpornosti na antibiotike. Bakterije mogu proizvoditi i izlučivati različite vrste enzima koji su sposobni deaktivirati ili modificirati strukturu antibiotika, čime smanjuju njihovu učinkovitost. Jedan od najpoznatijih primjera takvih enzima su beta-laktamaze. Ovi enzimi su sposobni razgraditi beta-laktamske antibiotike, kao što su penicilini i cefalosporini, koji su široko korišteni za liječenje bakterijskih infekcija. Beta-laktamaze djeluju tako što hidroliziraju beta-laktamski prsten prisutan u strukturi antibiotika, čime ih inaktiviraju i onemogućuju njihovo vezanje za ciljane molekule bakterija. Bakterije koje proizvode beta-laktamaze stječu rezistenciju na ove klase antibiotika i postaju otporne na njihovo djelovanje. Ovo je posebno problematično jer su beta-laktamski antibiotici široko korišteni u medicinskoj praksi. Kada bakterija proizvodi beta-laktamaze, antibiotik koji se primjenjuje može biti brzo inaktiviran, što smanjuje njegovu sposobnost da suzbije bakterijsku infekciju. Osim beta-laktamaza, postoje i drugi enzimi koji mogu mijenjati strukturu antibiotika ili ih uništiti. Na primjer, neke bakterije mogu proizvesti aminoglikozidaze, enzime koji modificiraju aminoglikozidne antibiotike, kao što su gentamicin i streptomycin, čime se smanjuje njihova sposobnost vezanja za bakterijske ribosome i inhibicije proteinske sinteze. Izlučivanje enzima predstavlja jedan od ključnih mehanizama otpornosti

bakterija na antibiotike. Razumijevanje ovog mehanizma omogućuje znanstvenicima da razvijaju nove strategije za borbu protiv bakterijske rezistencije. Na primjer, istražuje se razvoj inhibitora enzima ili modificiranih verzija antibiotika koji su otporni na djelovanje bakterijskih enzima [32].

3.1.4. Promjena ciljnog mjesta

Promjena cilja je još jedan važan mehanizam kojim bakterije razvijaju otpornost na antibiotike. Ovaj mehanizam uključuje genetske promjene u bakterijskim stanicama koje rezultiraju promjenom struktura ili funkcija ciljnih molekula na koje se antibiotici obično vežu. Kada bakterija promijeni svoje ciljne molekule, antibiotik više nije u mogućnosti da se učinkovito veže na njih i inhibira njihovu funkciju. To smanjuje učinkovitost antibiotika i omogućuje bakterijama da prežive i nastave rasti i razmnožavati se, čak i kada su izložene prisutnosti antibiotika. Jedan primjer promjene cilja je mutacija u enzimu DNA girazi. DNA giraza je ciljna molekula fluorokinolona, klase antibiotika koji djeluju inhibiranjem replikacije DNA u bakterijskim stanicama. Mutacija u genu koji kodira DNA girazu može rezultirati promjenom strukture enzima, što smanjuje sposobnost antibiotika da se veže za njega. Kao rezultat toga, bakterija postaje otporna na fluorokinolone antibiotike. Promjena cilja je složen mehanizam otpornosti i zahtijeva genetske promjene u bakterijskom genomu. Ova genetska promjena može biti nasljedna ili se može dogoditi putem horizontalnog prijenosa gena iz drugih bakterijskih vrsta. Razumijevanje mehanizma promjene cilja pomaže znanstvenicima i istraživačima u razvoju novih strategija za suzbijanje antibiotske rezistencije. Pronalaženje alternativnih ciljnih molekula ili modificiranje antibiotika kako bi se prepoznale promijenjene strukture ciljnih molekula mogu biti perspektivne strategije u razvoju novih antibiotika koji su učinkoviti protiv otpornih bakterijskih sojeva [32].

3.2. Meticilin rezistentne *S. aureus* (MRSA)

Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) je tip bakterije *S. aureus* koji je postao otporan na djelovanje meticilina i drugih sličnih antibiotika poznatih kao beta-laktamni antibiotici. *S. aureus* je uobičajena bakterija koja se može naći na koži i sluznicama ljudi, ali kod nekih ljudi može izazvati infekcije. MRSA se razvija kada *Staphylococcus aureus* stekne genetske promjene koje mu omogućuju da izbjegne djelovanje meticilina i drugih beta-laktamnih

antibiotika. To znači da tradicionalni antibiotici kao što su penicilin i cefalosporini nisu učinkoviti u liječenju infekcija uzrokovanih MRSA. Ova bakterija je posebno zabrinjavajuća jer se često javlja u bolničkim okruženjima i kod osoba s oslabljenim imunološkim sustavom. Infekcije MRSA mogu biti teške i ponekad otporne na liječenje, što može dovesti do ozbiljnih komplikacija i produženih hospitalizacija. MRSA je uzročnik mnogih bolesti širom svijeta. To uključuje bolničke infekcije poput upale pluća, spondilodiscitis, kolonizacija opekline i rane, endokarditis, te bubrežnih problema, od kojih su svi uvelike povećan broj smrtnih slučajeva u bolnicama [33]. Ukupni broj umrlih od meticilin otporne *S. aureus* (MRSA) sada su usporedivi s onima uzrokovane HIV –om [34].

MRSA se može širiti bliskim kontaktom sa zaraženim osobama. Može se prenijeti s predmeta koji sadrži MRSA na čovjeka ili s ljudskog nositelja na drugog čovjeka. Općenito, sve infekcije iz bolnica ili drugih zdravstvenih centara poznate su kao nozokomijalne infekcije. Infekcija MRSA koja se javlja u bolničkim/zdravstvenim ustanovama naziva se HA-MRSA. Infekcija MRSA koja se javlja u društvenim okruženjima poznata je kao CA-MRSA. Lako se može prenijeti između zdravih ljudi kontaktom koža na kožu. CA-MRSA može lako utjecati na starije ili oslabljene osobe koje žive u prenapučenim uvjetima [33].

3.2.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi

Liječenje infekcija MRSA (meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*) treba biti prilagođeno kliničkim karakteristikama i riziku od komplikacija. Kod nekomplikirane bakteremije uzrokovane *S. aureus*, preporučuje se kontinuirano liječenje antistafilokoknim antibioticima tijekom otprilike 14 dana. Kod komplicirane bakteremije, trajanje liječenja može biti produženo na 4 do 6 tjedana. Važan korak u upravljanju MRSA bakteremijom je identifikacija i uklanjanje izvora infekcije, kao što je uklanjanje intravaskularnog katetera ili drenaža rana. Važno je prilikom svakog rukovanja pridržavati se pravila asepsa i antisepsa te bi svaki takav postupak trebao biti pod kontrolom stručnog kadra kako bi se izbjegle moguće komplikacije. Prilikom odabira empirijske terapije za MRSA bakteremiju, treba uzeti u obzir lokalnu prevalenciju i profil rezistencije, prisutnost komorbiditeta i odgovor na prethodno primijenjene antibiotike. Najčešće preporučeni antibiotici za liječenje MRSA bakteremije su vancomicin ili daptomicin. Odabir antibiotika može ovisiti o primarnoj infekciji koja je dovela do bakteremije. Pravilno doziranje antibiotika, kao što je vancomicin, ima važnu ulogu u postizanju adekvatne učinkovitosti i smanjenju rizika od otpornosti i nefrotoksičnosti. Daptomicin se može koristiti kao alternativni prvi izbor za liječenje MRSA bakteremije, ali visoke vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za vancomicin mogu biti povezane s nižim uspjehom daptomicin terapije.

Ostali mogući antibiotici koji se razmatraju u liječenju MRSA bakteremije uključuju linezolid, teikoplanin i kinupristin/dalfopristin. Pored pojedinačnih antibiotika, istražuje se i primjena kombinacijske terapije. Trenutno se razvijaju alternative u liječenju MRSA infekcija, kao što su cjepiva usmjerena protiv *S. aureus* i nove antibakterijske opcije [35].

3.3. Vankomicin rezistentna *S. aureus* (VRSA)

Vankomicin rezistentni *Staphylococcus aureus* (VRSA) je soj bakterije *S. aureus* koji je razvio otpornost na vankomicin, jedan od ključnih antibiotika koji se koriste za liječenje infekcija uzrokovanih MRSA bakterijama. Razvoj VRSA predstavlja ozbiljan medicinski problem jer otežava liječenje infekcija uzrokovanih ovim sojem bakterije. VRSA infekcije mogu biti posebno teške jer su ograničene mogućnosti antibiotske terapije, što povećava rizik od komplikacija i smrtnosti. Pojava VRSA rezultat je prijenosa gena rezistencije na vankomicin iz drugih bakterijskih vrsta, poput vrste *Enterococcus*, na MRSA sojeve. Ovaj horizontalni prijenos gena rezistencije omogućuje MRSA da preživi i raste u prisutnosti vankomicina. Važno je istaknuti da je povijest rezistencije na vankomicin kod MRSA relativno nova. Prvi izvještaji o VRSA pojavili su se 1997. godine, a od tada se broj izolata s ovom vrstom rezistencije povećavao. Kako se VRSA proširio, postao je izazov za zdravstvene ustanove i zajednice širom svijeta [36].

3.3.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi

Kada glikopeptidi nisu dovoljno učinkoviti za liječenje životno ugroženih infekcija, osim ako se izolat vjerojatno u potpunosti osjetljiv na njih (Etest < 1,5 mg/L). U tom slučaju, treba dodatno primijeniti polusintetički penicilin kako bi se obuhvatilo liječenje MRSA infekcije u empirijskoj terapiji. Alternativno, monoterapija daptomicinom (8-10 mg/L) može se koristiti, ali MIC vrijednost treba što prije izmjeriti. Kontrola izvora infekcije i drenaža apscesa ili resekcija mjesta infekcije s visokim inokulumom indicirani su kako bi se smanjila mogućnost odabira rezistentnih izolata. Kod liječenja perzistentne MRSA bakteremije i neuspjeha liječenja vankomicinom preporučuje se daptomicin (10 mg/kg) u kombinaciji s gentamicinom, rifampicinom, linezolidom, trimethoprim/sulfamethoxazole ili beta-laktamskim antibioticima za perzistentnu MRSA bakteremiju i slučajeve neuspjeha liječenja vankomicinom. Kod hGISA i VRSA infekcija, daptomicin se može koristiti dok se ne izmjeri MIC vrijednost, eventualno u kombinaciji s rifampicinom ili gentamicinom. Moguće alternative su trimethoprim/sulfamethoxazole, ceftarolin ili linezolid. GISA često pokazuju rezistenciju na daptomicin, pa se kao moguće opcije spominju linezolid ili telavancin.

3.4. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa vodeći je uzročnik nozokomijalnih infekcija i odgovoran je za 10% svih bolničkih infekcija [37]. Infekcije uzrokovane *P. aeruginosa* često su teške i opasne po život te ih je teško liječiti zbog ograničene osjetljivosti na antimikrobna sredstva i visoke učestalosti pojave rezistencije na antibiotike tijekom terapije, što dovodi do ozbiljnih štetnih ishoda[38]. Problem rezistencije *P. aeruginosa* na antibiotike je u porastu [37]. Povišena razina rezistencije na lijekove rezultat je de novo pojave rezistencije u određenom organizmu nakon izlaganja antimikrobnim lijekovima, kao i širenja rezistentnih organizama s pacijenta na pacijenta. Akumulacija rezistencije nakon izlaganja različitim antibioticima i unakrsna rezistencija između agenasa može rezultirati multirezistentnom (MDR) *P. aeruginosa*. Ovo je stanje nađeno primarno u bolesnika s cističnom fibrozom, gdje trajna infekcija s *P. aeruginosa* dovodi do uzastopne pojave rezistencije na više antibiotika. Ove MDR *P. Aeruginosa* sojevi se mogu prenositi s pacijenta na pacijenta i ponekad dovesti do izbijanja bolesti među pacijentima s cističnom fibrozom koji posjećuju istu kliniku [39].

3.4.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi

U liječenju infekcija uzrokovanih bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*, ključno je primijeniti odgovarajuću antimikrobnu terapiju u pravom trenutku. Međutim, prirodna otpornost *P. aeruginosa* na mnoge antibiotike ograničava izbor učinkovitih lijekova. Ova otpornost obuhvaća antipseudomonasne peniciline (poput piperacilina i karbencilina), cefalosporine treće i četvrte generacije (kao što su ceftazidim, cefoperazon i cefepim), karbapeneme (imipenem, meropenem i doripenem), monobaktam aztreonam i fluorokinolone (poput ciprofloksacina, norfloksacina i levofloksacina). Korištenje aminoglikozida (kao što su amikacin, gentamicin, netilmicin i tobramicin) nije preporučljivo kao monoterapija, već se preporučuje kao dio kombinirane terapije u liječenju ozbiljnih infekcija uzrokovanih ovom bakterijom. U posljednjim godinama, zbog povećanja broja sojeva *P. aeruginosa* koji pokazuju višestruku otpornost, ponovno se koristi kolistin (polimiksin E) kao posljednja opcija u liječenju teških infekcija. Važno je naglasiti da je pravilan odabir antimikrobnih lijekova za liječenje infekcija uzrokovanih *P. aeruginosa* kompleksan proces koji zahtijeva pažljivo praćenje antimikrobne osjetljivosti i individualizirani pristup za svakog pacijenta. Ovi izazovi potiču daljnja istraživanja u razvoju novih terapijskih strategija za suzbijanje otpornosti *P. aeruginosa* i poboljšanje ishoda liječenja.

Ceftolozan-tazobaktam je nova kombinacija antimikrobnog i antipseudomonalnog djelovanja. Odobren je za komplicirane urinarne i intraabdominalne infekcije s in vitro djelovanjem protiv izolata *P. aeruginosa* uključujući izolate otporne na lijekove i višestruko rezistentne izolate. Sve se više preporučuje kao empirijska terapija u kombinaciji s aminoglikozidom u liječenju nozokomijalne pneumonije na jedinici intenzivnog liječenja kada postoje čimbenici rizika za *P. aeruginosa*, poznata kolonizacija *P. aeruginosa* ili visoka lokalna incidencija *P. aeruginosa*. Kada se ustanovi da je *P. aeruginosa* uzrokovala upalu pluća ili bakterijemiju, neki preporučuju monoterapiju ceftolozanom i tazobaktamom kao ciljanu antimikrobnu terapiju zbog rizika od neuspjeha od MDR patogena. Novi antimikrobici poput ceftolozan-tazobaktama, ceftazidim-avibaktama, imipenem-cilastatin-relebaktama i meropenem-vaborbaktama predstavljaju nove opcije za liječenje infekcija uzrokovanih MDR *Pseudomonas aeruginosa*. Ceftolozan-tazobaktam se često koristi kao monoterapija kod rezistentnih sojeva *P. aeruginosa*, dok se ceftazidim-avibaktam koristi za liječenje nozokomijalne pneumonije uzrokovane *P. aeruginosa*. Imipenem-cilastatin-relebaktam i meropenem-vaborbaktam također su dostupni za liječenje MDR *P. aeruginosa* infekcija. Dodatno, cefiderokol se pokazao kao neinferiorni izbor u liječenju bolničke pneumonije ili pneumonije povezane s ventilatorom uzrokovane gram-negativnim bakterijama. Rijetko se koriste plazomicin i kolistin, ali mogu se razmotriti u slučaju nedostatka drugih opcija. Odabir odgovarajućeg antimikrobnog lijeka temelji se na osjetljivosti izolata *P. aeruginosa*, dostupnosti lijeka i individualnim okolnostima. Važno je da bolnice ograničavaju upotrebu novih antimikrobnih lijekova kako bi se spriječilo daljnje razvijanje rezistencije [41].

3.5. Otporne na karbapenem *A. baumannii*

A. baumannii je evoluirao kao značajan bolnički patogen zbog svoje sposobnosti da se odupre isušivanju, dezinficijensima i glavnim antimikrobnim sredstvima. Danas je značajan udio ovih izolata *A. baumannii* (CRAB) otporan na karbapeneme, tj. ekstenzivno otporan na lijekove eng. *extra drug resistant* (XDR) ili potpuno-rezistentan *A. baumannii*. Stope rezistencije na karbapenem prelaze 90% u nekim dijelovima svijeta [42], a stope smrtnosti za najčešće CRAB infekcije, tj. bolničku pneumoniju i infekcije krvotoka, mogu se približiti 60% [43]. To je znatno više od stopa za infekcije *A. baumannii* osjetljive na karbapenem [44].

3.5.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi

Na temelju objavljenih studija i kliničkog iskustva, liječenje infekcija CRAB-om (*acinetobacter baumannii* otporan na karbapenem) može se voditi prema sljedećim općim smjernicama. Za manje ozbiljne CRAB infekcije kao što su infekcije krvotoka bez ozbiljne sepse/septičkog šoka, infekcije kože i mekog tkiva, intraabdominalne infekcije i infekcije mokraćnog sustava, monoterapija odgovarajućim antibiotikom je obično dovoljna. Opcije za infekcije krvotoka uključuju visoke doze ampicilin-sulbaktama, aminoglikozida ili polimiksina. U bolesnika s neutropenijom može biti potrebna kombinirana terapija s dva aktivna lijeka. Za infekcije mekog tkiva ili intraabdominalne infekcije, tigeciklin, minociklin ili visoke doze ampicilin-sulbaktama mogu se koristiti uz kontrolu izvora. Teške urinarne infekcije se mogu liječiti ampicilinom-sulbaktamom, trimetoprim-sulfametoksazolom, aminoglikozidom ili kolistinom. Za teške infekcije CRAB-om kao što je bolnička pneumonija, pneumonija povezana s ventilatorom i infekcija krvotoka teškom sepsom/septičkim šokom, preporučuje se kombinirana terapija s dva lijeka aktivna protiv CRAB-a. Opcije mogu uključivati visoku dozu ampicilin-sulbaktama, polimiksin, aminoglikozid, visoku dozu tigeciklina ili visoku dozu minociklina. Treba izbjegavati kombinacije polimiksina s aminoglikozidima zbog povećane nefrotoksičnosti. Studije sinergije in vitro mogu pomoći u određivanju najprikladnije sheme kombinacije ako dva aktivna agensa nisu dostupna. U slučajevima infekcija *A. baumannii* otpornih na sve lijekove, cefiderokol se može razmotriti kao milosrdna primjena. Ako cefiderokol nije dostupan, kombinacija trostrukog lijeka kolistina, visoke doze meropenema i visoke doze ampicilin-sulbaktama može pružiti neku terapijsku korist [45].

3.6. *Escherichia coli*

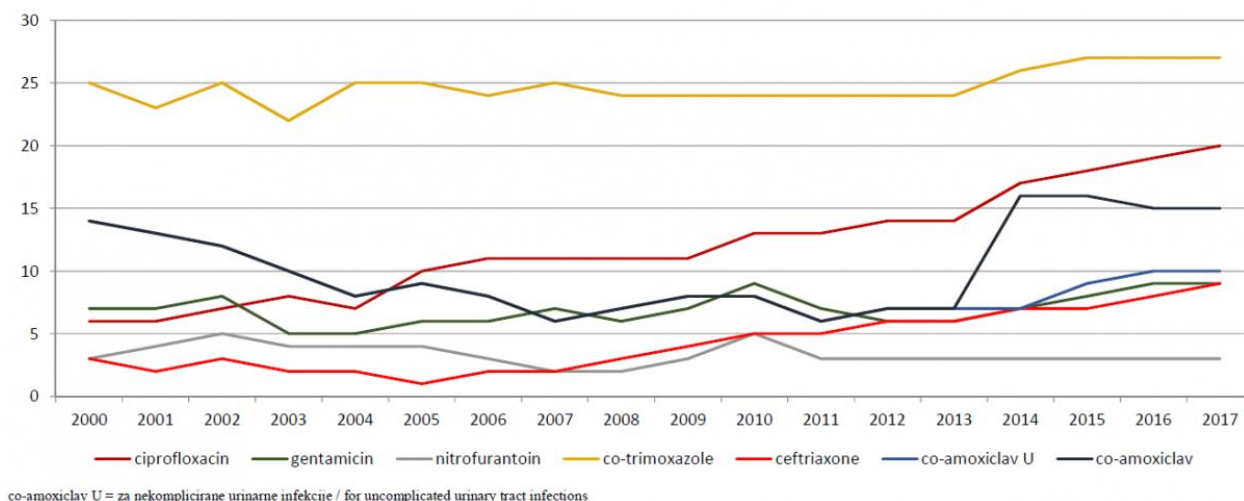
Escherichia coli, koja se obično naziva *E. coli*, je vrsta bakterije koja pripada obitelji *Enterobacteriaceae*. To je gram-negativna štapičasta bakterija koja je normalan stanovnik probavnog trakta ljudi i životinja. Dok je većina sojeva *E. coli* bezopasna i ima korisnu ulogu u crijevima, neki sojevi mogu uzrokovati bolest. Patogeni sojevi *E. coli* odgovorni su za razne infekcije, uključujući infekcije mokraćnog sustava, gastrointestinalne infekcije, infekcije dišnog sustava i infekcije krvotoka. Ozbiljnost infekcije može varirati od blagog gastroenteritisa do težih stanja kao što su infekcije mokraćnog sustava ili čak po život opasne sepse. Otpornost *E. coli* na antibiotike postala je značajan problem u zdravstvenim ustanovama i zajednici. Sojevi *E. coli* mogu steći otpornost na antibiotike kroz nekoliko mehanizama, uključujući mutaciju ili stjecanje

gena otpornosti horizontalnim prijenosom gena. Neodgovarajuća uporaba antibiotika, kako u zdravstvu tako i u poljoprivredi, pridonijela je pojavi i širenju sojeva otpornih na antibiotike. Sojevi *E. coli* mogu razviti otpornost na više antibiotika, uključujući antibiotike koji se često koriste kao što su fluorokinoloni, cefalosporini i trimetoprim-sulfameto liksazol. Ova otpornost može ograničiti mogućnosti liječenja i učiniti infekcije težim za liječenje. U nekim slučajevima, sojevi *E. coli* su preuzeli beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL) ili karbapenemaze, enzime koji mogu inaktivirati širok raspon beta-laktamskih antibiotika, dodatno komplicirajući mogućnosti liječenja.

Prosječna stopa rezistencije *E. coli* na antibiotike može se razlikovati ovisno o geografskom području, tipu uzorka i drugim faktorima. Ovdje su navedene neke općenite informacije o stopi rezistencije, ali važno je napomenuti da su ove stope promjenjive i da se mogu razlikovati u različitim istraživanjima i regijama. Jedno globalno istraživanje provedeno u različitim zemljama pokazalo je da je stopa rezistencije na ciprofloksacin kod *E. coli* izolata iz urinarnih infekcija bila oko 20% [46]. Studija provedena u Europi pokazala je da je stopa rezistencije na cefalosporine kod *E. coli* izolata iz urinarnih infekcija bila oko 15% [47]. Trimetoprim-sulfametoksazol, poznat i kao ko-trimoksazol, često se koristi za liječenje urinarnih infekcija uzrokovanih *E. coli*. Međutim, postoji povećana stopa rezistencije na ovaj lijek. Prema jednom istraživanju u Sjedinjenim Američkim Državama, stopa rezistencije *E. coli* na trimetoprim-sulfametoksazol iznosila je oko 20% [48].

Što se tiče otpornosti na lijekove, otkriveno je da je prevladavajuća otpornost bakterija na antibiotike posljedica proizvodnje mnogih toksina Gram-negativnih bakterija koji posebno pripadaju *Enterobacteriaceae*. Prema informacijama koje je pružila Europska mreža za nadzor antimikrobne rezistencije, glavni sustav nadzora Europske unije za MDR patogene izolirane iz infekcije u krvotoku iz mnogih zemalja, pronađene *E. coli* i *K. pneumoniae* bile su najčešći patogeni, pokazujući otpornost na najčešće klase antibakterijskih sredstava koja se koriste u klinikama; te se stoga ti lijekovi ne mogu koristiti za liječenje infekcija mokraćnog sustava. Što dovodi do razvoja rezistencije bakterijskih sojeva MDR na antibiotike s porastom smrtnosti zbog komplikacija povezanih s teškim urinarnim infekcijama [49].

„U Hrvatskoj je u 2017. 15% *E. Coli* bilo rezistentno na amoksisilin-klavulansku kiselinu. Rezistencija na cefalosporine treće generacije je u 2017. bila 6% do 9%, dok je rezistencija na karbapeneme i dalje izuzetno rijetka. Zabrinjava porast rezistencije na kinolone koja je dosegla 20% u 2017. (14% u 2012. i 2013.g.). Stope rezistencije *E. Coli* na ko-trimoksazol su bile 27%, gentamicin 9%, amikacin 1%, fosfomicin 1% i nitrofurantoin 3% u 2017.“ (grafikon 1) [50].



Slika 3.6. 1 Escherichia coli – neosjetljivost (R+I)* na antibiotike u RH, 2000. – 2017.
 Izvor: <https://www.zzjzdnz.hr/kampanje/antibiotici-danas-lijece-sutra-mozda-nece/1349>,
 dostupno 17.06.2023.

3.6.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi

Mogućnosti liječenja za višestruko rezistentne uropatogene Escherichia coli (UPEC) infekcije razlikuju se ovisno o vrsti uključenog mehanizma rezistencije. Ovdje su glavne mogućnosti liječenja za različite vrste UPEC infekcija otpornih na više lijekova. Tradicionalno, karbapenemi poput meropenema i imipenema preporučuju se za liječenje ESBL i AmpC infekcija koje proizvode UPEC. Terapija kombinacijama inhibitora β -laktam- β -laktamaze kao što su amoksisicilin-klavulanat i piperacilin-tazobaktam pokazala se obećavajućom alternativom karbapenemima, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdila njihova neinferiornost. Većina cefalosporina nije učinkovita protiv ESBL i AmpC koji proizvodi UPEC. Cefamicini poput cefoksitina i cefmetazola pokazali su usporedivu učinkovitost s karbapenemima u nekim studijama, no potrebni su dodatni klinički podaci. Temocillin je penicilinski antibiotik koji je pokazao potencijal u liječenju ESBL i AmpC koji proizvode UPEC, ali potrebna su dodatna istraživanja [51].

3.7. *Klebsiella pneumoniae*

Upravljanje antimikrobnom rezistencijom Gram-negativnih bakterija, uključujući *Klebsiella pneumoniae* (MDR-KP) otpornu na više lijekova, trenutno predstavlja veliki izazov u području zaraznih bolesti [52,53]. Europa, Italija, Grčka i Turska trenutno se smatraju "endemima" za *Enterobacteriaceae* koje proizvode karbapenemazu i stalno se suočavaju s teškim slučajevima infekcija primljenih iz autohtonih izvora. Suprotno tome, većina drugih europskih zemalja klasificirana je kao "epidemijska" i karakteriziraju ih sporadična izbijanja [54]. *Klebsiella pneumoniae* je gram-negativna bakterija koja pripada rodu *Klebsiella*, koji je dio porodice *Enterobacteriaceae*. *K. pneumoniae* je poznati uzročnik različitih infekcija u ljudi, uključujući respiratorne infekcije, urinarne infekcije, infekcije krvi (bakteremija), infekcije rane i infekcije u bolničkom okruženju. Ova bakterija se obično nalazi u crijevnom traktu i na koži, ali može izazvati bolest kada se probije u druge dijelove tijela ili kada je imunološki sustav oslabljen. *Klebsiella pneumoniae* je prilagodljiva bakterija i ima sposobnost razvijanja rezistencije na različite antibiotike. Ova rezistencija može biti prirodna ili stečena putem mutacija u bakterijskom genomu ili prenošenjem rezistencije putem plazmida, malih kružnih DNA molekula koje se mogu prenositi između bakterijskih stanica. Važno je napomenuti da neke vrste *K. pneumoniae* mogu proizvoditi enzime poznate kao karbapenemaze, koji im daju rezistenciju na karbapeneme, skupinu antibiotika koja se često koristi kao posljednja linija obrane protiv multirezistentnih bakterija. Ova rezistencija na karbapeneme čini *K. pneumoniae* posebno opasnom i teškom za liječenje. *Klebsiella pneumoniae* je također poznata po svojoj sposobnosti stvaranja sluzavih kolonija, što joj omogućuje da formira biofilme na površinama, kao što su kateteri ili respiratori, čime postaje otpornija na antimikrobnu terapiju i imunološki odgovor tijela [54].

3.7.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi

Odabir odgovarajućeg antibiotskog režima za liječenje infekcija uzrokovanih MDR sojevima *K. pneumoniae* predstavlja izazov za liječnike. Ove infekcije često dovode do ozbiljnih komplikacija, osobito kod kritično bolesnih pacijenata u jedinicama intenzivne njege i onih s više komorbiditeta. Trenutno su dokazi za antibiotsko liječenje MDR organizama, posebice patogena otpornih na karbapenem, još uvijek ograničeni. Kolistin je, unatoč svojim povijesnim ograničenjima zbog nefrotoksičnosti i neurotoksičnosti, ponovno dobio značaj u liječenju teških infekcija uzrokovanih MDR Gram-negativnim bakterijama, uključujući *K. pneumoniae*. In vitro osjetljivost i baktericidno djelovanje protiv MDR-KP čine kolistin ključnom komponentom u

kombiniranim antibiotskim režimima. Međutim, zabrinutost u vezi s toksičnošću kolistina i pojavom sojeva otpornih na kolistin ograničava njegovu upotrebu. Zabilježene su sve veće stope rezistencije na kolistin, a alternativne mogućnosti liječenja MDR-KP infekcija uključuju tigeciklin, gentamicin, fosfomicin, trimetoprim-sulfametoksazol i rifampin. Optimalno trajanje liječenja *K. Pneumoniae* koja prizvodi karbapenemazu infekcija još uvijek nije jasno, ali produljena liječenja općenito nisu potrebna. Čini se da je kombinirana terapija učinkovitija u kritično bolesnih pacijenata, dok stabilnim ili nekritično bolesnim pacijentima možda neće biti potrebna kombinirana terapija. Kontrola izvora, posebno za abdominalne infekcije, i primjena najmanje dva antibiotika s in vitro djelovanjem ključni su čimbenici za povoljne ishode pacijenata [55].

3.8. Vankomicin rezistentni enterokoki (VRE)

Enterococcus otporan na vankomicin (VRE) postao je izazov za liječenje u bolničkom okruženju. Enterokoki su fakultativni anaerobni gram-pozitivni koki u parovima/lancima koji žive u gastrointestinalnom traktu i obično funkcioniraju zajedno s ljudima. Međutim, mogu uzrokovati razne infekcije, najčešće infekciju mokraćnog sustava, intraabdominalnu infekciju, bakterijemiju ili endokarditis. Rijetko mogu uzrokovati meningitis, osteomijelitis, septički artritis ili upalu pluća. Dodatno, VRE često postoji kao kolonizacijski organizam koji ne pridonosi uvijek infekciji, što otežava određivanje kada i kako liječiti te infekcije [56].

VRE najčešće koloniziraju gastrointestinalni trakt i kožu i sposobni su preživjeti u okolišu. Trajanje kolonizacije može biti iznimno produljeno u rasponu od 7 tjedana do 3 godine. Iako je teško dokazati točne načine nozokomijalnog prijenosa VRE, molekularni, mikrobiološki i epidemiološki dokazi snažno ukazuju na širenje među pacijentima bez razlike između koloniziranih i zaraženih. Prijenos se može dogoditi izravnim kontaktom s koloniziranim ili zaraženim pacijentima ili neizravnim kontaktom preko ruku zdravstvenih radnika, ili putem kontaminirane opreme za njegu pacijenata ili površina u okolišu. Ostali čimbenici rizika za nozokomijalni prijenos VRE su: produljena hospitalizacija, uporaba antimikrobika širokog spektra, antacida, steroida, ozbiljnost osnovne bolesti.

3.8.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi

Liječenje VRE ovisi o vrsti infekcije i osjetljivosti organizma na lijekove. Monomikrobne infekcije zahtijevaju prilagođeni izbor antibiotika na temelju tkiva za penetraciju, kulture i lokalne rezistencije. Enterokokus otporan na vankomicin često može biti kolonizator u polimikrobnim infekcijama. Liječenje treba započeti na temelju kliničke sumnje ili neuspjeha prethodnih antibiotskih režima. Najčešći genetski uzroci otpornosti na vankomicin su VanA i VanB. Linezolid i daptomicin su glavni tretmani, slične su učinkovitosti. Alternativne opcije uključuju ampicilin, ceftriakson, tigeciklin ili kloramfenikol, ovisno o osjetljivosti i rezistenciji. Važno je praćenje nuspojava i pravovremeno praćenje kulture [56].

- Beta-laktami se mogu koristiti za liječenje infekcija uzrokovanih *Enterococcus faecalis* koji je osjetljiv na ove lijekove.
- Aminoglikozidise mogu koristiti za liječenje infekcija uzrokovanih *Enterococcus faecalis* koji je osjetljiv na ove lijekove.
- Linezolid je sintetski antibiotik koji djeluje sprječavajući stvaranje peptidne veze na ribosomu bakterije.
- Daptomicin djeluje uzrokujući depolarizaciju stanične membrane bakterije.
- Tigeciklin je gliciklinski antibiotik koji pokazuje dobru pokrivenost protiv određenih bakterija, ali treba pratiti moguće nuspojave.
- Kloramfenikol ima dobru penetraciju u tkiva, ali može izazvati ozbiljne nuspojave i treba ga koristiti s oprezom.

3.9. XDR *Mycobacterium tuberculosis*

Tuberkuloza otporna na više lijekova (MDR-TB) poznata je pojava, ali nedavno su tuberkuloza koja je izrazito otporna na lijekove (XDR) i pre-ekstenzivno rezistentna na lijekove postala područja sve veće zabrinutosti i predstavljaju prijetnju globalnim naporima kontrola tuberkuloze. XDR-TB se definira kao rezistencija barem na izoniazid i rifampicin (tj. MDR-TB), kao i daljnja rezistencija na bilo koji fluorokinolon i injekcijske lijekove druge linije (kanamicin, amikacin ili kapreomicin) U 2012., prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, XDR-TB je identificiran u 92 zemlje svijeta [57].

3.9.1. Trenutne terapijske strategije i postojeći lijekovi

Svjetska zdravstvena organizacija predlaže korištenje 6-mjesečnog režima liječenja koji se sastoji od bedakilina, pretomanida, linezolida (600 mg) i moksifloksacina umjesto 9-mjesečnog ili dužeg (18-mjesečnog) režima u bolesnika sa multirezistentnom ili rifampicin rezistentnom tuberkulozom [58].

Postoje vrlo ograničeni podaci o različitim kliničkim pristupima XDR-TB, a nedavni pregled ishoda liječenja pacijenata s XDR-TB nije mogao pronaći nikakve veze između bilo kojeg specifičnog lijeka ili režima i uspjeha; međutim, analiza je pokazala da je uspjeh u pacijenata s XDR-TB bio najveći ako je najmanje šest lijekova korišteno u intenzivnoj fazi i četiri u produžnoj fazi [59]. Različita meta-analiza daje empirijski dokaz da je uporaba fluorokinolona kasnije generacije značajno poboljšala ishode liječenja u bolesnika s XDR-TB, iako je rezultat testa osjetljivosti na lijekove pokazao otpornost na reprezentativni fluorokinolon. Dok su podaci o učinkovitosti i sigurnosti ograničeni, može se razmotriti uključivanje bedakilina u režime namijenjene liječenju XDR-TB [60].

3.10. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj

Prema Europskoj mreži za nadzor antimikrobne potrošnje, analizirani podaci o potrošnji antibiotika u Hrvatskoj pokazuju oscilacije tijekom razdoblja od 2000. do 2018. godine. Stopa vanbolničke potrošnje antibiotika bilježi uzlazni trend do 2008. godine, nakon čega se trend okreće silazno. Najčešće korišteni antibiotici u vanbolničkoj potrošnji u 2018. godini su beta-laktamski penicilini, koji čine 46,1% udjela, zatim makrolidi i linkozamidi s udjelom od 16,7%, te cefalosporini s udjelom od 14,8%. Potrošnja beta-laktamskih penicilina ima uzlazni trend od 2011. godine, dok se kod potrošnje cefalosporina, tetraciklina te sulfonamida i trimetoprima bilježi silazni trend.

Bolnička potrošnja antibiotika u Hrvatskoj u 2018. godini iznosi 1,8 definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika dnevno, što je nešto manje nego 2000. godine. Nakon postizanja najviše vrijednosti 2003. godine, slijedio je pad potrošnje do 2009. godine. Od 2010. godine prisutan je statistički značajan trend porasta potrošnje antibiotika u bolničkom okruženju. Kontinuirani uzlazni trend bilježi se kod potrošnje kinolona, karbapenema, beta-laktamskih penicilina te makrolida, linkozamida i streptogramina posljednjih deset godina [50].

Republika Hrvatska (RH) s visokim 11 mjestom i potrošnjom od 23 definirane dnevne doze/1000 stanovnika. U praćenju rezistencije u 2019.g. sudjelovalo je 38 centara u Hrvatskoj, otkriveno je da [61]:

- Beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A) još uvijek nije razvio rezistenciju na penicilin, stoga je penicilin prvi lijek izbora za liječenje streptokoknih infekcija.
- Međutim, rezistencija BHS-A na makrolide je prisutna, s stopama rezistencije od 9% u 2019. godini, što je slično prethodnim godinama. To znači da makrolidi mogu biti alternativa penicilinu u liječenju grlobolje kod osoba preosjetljivih na penicilin.
- Rezistencija BHS-A na klindamicin se nije bitno promijenila, s konstitutivnom rezistencijom od 4% i inducibilnom rezistencijom od 3%. Klindamicin se preporučuje u kombiniranoj terapiji s penicilinom kod teških nekrotizirajućih infekcija.
- Rezistencija pneumokoka na penicilin u Hrvatskoj je još uvijek niska, s stopama od 3% u 2019. godini. Parenteralni penicilin je još uvijek lijek izbora u liječenju pneumokoknih pneumonija, ali se preporučuje početi terapiju višim dozama penicilina kako bi se učinkovito djelovalo na pneumokoke koji pokazuju osjetljivost samo uz povećanu izloženost penicilinu.
- Rezistencija pneumokoka na druge antibiotike kao što su makrolidi, ko-trimoksazol i tetraciklin je prisutna, ali dugoročno gledajući, rezistencija na ko-trimoksazol pokazuje trend pada.
- Rezistencija pneumokoka na respiratorne kinolone je još uvijek niska, manje od 10%.

U Hrvatskoj je multirezistentnost prisutna kod nekih bakterija, poput BHS-A i pneumokoka, ali rezistencija na penicilin još uvijek ostaje relativno niska. Održavanje praćenja i kontrola rezistencije na antibiotike ključni su za pravilno liječenje bakterijskih infekcija.

4. DIJAGNOSTIKA I NOVE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Kako bi se dijagnosticirala infekcija ili kolonizacija, prilikom prijema pacijenta, a zatim jednom tjedno, potrebno je uzorkovati materijale za rutinske mikrobiološke testove (bris grla, bronhijalni sekret, urin, krv i rektalni bris) i dodatno, ovisno o sumnji na klinički oblik infekcije: krv, vrh venskog katetera, bris iz rane, tekućine iz tjelesnih šupljina ili cerebrospinalna tekućina. Testiranje osjetljivosti na antibiotike je ključni korak u suzbijanju infekcija i pravilnom upravljanju antibioticima, posebno u bolničkom okruženju. Ova vrsta testiranja omogućuje identifikaciju antibiotika koji su najučinkovitiji protiv određenih bakterijskih vrsta, što omogućuje liječnicima da donesu informirane odluke o odabiru odgovarajuće terapije. U bolnicama je važno identificirati pravilnu terapiju kako bi se smanjio rizik od širenja infekcija i liječili pacijenti na najbolji mogući način. Postoje različite metode testiranja osjetljivosti na antibiotike koje se koriste u bolnicama. Jedna od najčešćih metoda je tzv. disk difuzijski test, u kojem se papirni diskovi impregnirani antibioticima stavljaju na površinu uzgojne ploče s bakterijskom kulturom. Ako je bakterija osjetljiva na antibiotik, oko diska će se formirati zona inhibicije rasta, dok će otporna bakterija rasti blizu diska ili čak preko njega. Mjerenje veličine zone inhibicije omogućuje procjenu osjetljivosti bakterija na određeni antibiotik. Osim disk difuzijskog testa, postoje i druge metode kao što su metode mikrodilucije i E-test. Metode mikrodilucije koriste mikrotitracijske ploče s različitim koncentracijama antibiotika kako bi se odredila minimalna inhibitorna koncentracija (MIC). To je najmanja koncentracija antibiotika koja sprečava rast bakterija. E-test koristi trake impregnirane antibiotikom koje se stavljaju na površinu uzgojne ploče, a rezultati se očitavaju na spoju između trake i bakterijske kolonije. Testiranje osjetljivosti na antibiotike ne samo da pomaže u odabiru optimalne terapije, već također pridonosi praćenju pojave rezistencije na antibiotike. Informacije dobivene iz testiranja omogućuju zdravstvenim djelatnicima praćenje i identifikaciju trendova u otpornosti na antibiotike, što je ključno za razvoj strategija prevencije i suzbijanja rezistencije [62,63].

4.1. Druge mogućnosti terapije

Mikroorganizmi koji su postali otporni na više antibiotika postaju dijelom pacijentovog mikrobioma i mogu naknadno izazvati infekcije koje je teško ili čak nemoguće liječiti [9]. Probiotici mogu spriječiti rezistenciju na antibiotike izlučivanjem antibakterijskih kemikalija, umanjujući sposobnost bakterija da koloniziraju tijelo, smanjujući time uporabu antibiotika, a time i pojavu multirezistentnih bakterija [2]. Fagi su biološki proizvodi, a ne kemijski spojevi koji su poželjno primjenjivi za otvorene rane, otvorene prijelome i duboke čireve, poput gangrene [6].

Jedan od najspektakularnijih opisanih slučajeva je fagoterapija pacijenta Toma Pattersona sa sepsom *Acinetobacter baumannii* otpornom na više lijekova koja je dovela do sepse i kome, a koji se probudio nakon lokalnog i intravenskog ubrizgavanja faga. Jedan novi pristup je uporaba nanočestica metala poput srebra, koje mogu utjecati na bakterijski sustav disanja, inducirajući stvaranje reaktivnih vrsta kisika [3]. Russo i suradnici proveli su eksperimentalno istraživanje koristeći predatorske bakterije (*Bdellovibrio bacteriovorus*) protiv *Yersinia pestis* inokulirane u pluća miševa i pokazali da su tri doze *B. bacteriovorus* smanjile broj jedinica za stvaranje kolonija za 86% u roku od 24 sata od infekcije, predstavljajući tako drugu moguću terapijsku strategiju za ozbiljne gram negativne infekcije [4].

4.1.1. Biljni metaboliti

Nedavna istraživanja su istaknula neke terapijske mogućnosti u vezi s kontrolom MDR (multi-droga rezistentnih) patogena korištenjem sekundarnih biljnih metabolita., najvažnija saznanja o svakoj terapiji su [64]:

1. Sekundarni biljni metaboliti iz eteričnog ulja *Zingiber officinale* (đumbir) pokazali su značajna antibakterijska svojstva protiv različitih MDR patogena, uključujući *Klebsiella pneumoniae* i *Serratia marcescens* otporne na karbapenem i polimiksin.
2. Studija je pokazala da sekundarni metaboliti *Zingiber officinale* iz regije sjeverozapadne Himalaje, poput lariciresinola i berberina, imaju antibakterijsko djelovanje protiv MDR *Salmonella typhimurium* inhibicijom efluks pumpe.
3. Sekundarni metaboliti saponina i bromo-polifenola iz kore *Cassia fistule* pokazali su se učinkovitima protiv MDR patogena poput *Escherichia coli* i *Mycobacterium tuberculosis*.

4. Flavonoidi i polifenoli iz biljke *Vernonia auriculifera* Hiern imaju snažno antibakterijsko djelovanje protiv MDR patogena poput *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* i *S. aureus*.
5. Bergenin izoliran iz rizoma *Bergenia ligulata* pokazao je visoko antimikrobno djelovanje protiv MDR *E. coli* i *S. aureus*.
6. Pleuromutilin i njegovi derivati, poput valnemulina i retapamulina, imaju značajna antibakterijska svojstva protiv meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA).
7. Fitokemikalije poput indola epiditiodioksopiperazina, ketonskih derivata flavonoida i gvanidinskih alkaloida pokazale su značajnu aktivnost protiv MRSA.

4.1.2. Nanočestice

Nanotehnologija se pokazala obećavajućom u borbi protiv MDR (multirezistentnih) bakterija. Različite strategije liječenja uključuju upotrebu nanočestica koje pojačavaju afinitet lijeka prema bakterijskoj staničnoj membrani, poboljšavaju tkivnu difuziju, povećavaju omjer površine i volumena te imaju visoku sposobnost punjenja lijekom. Metalni i nanočestice na bazi metalnih oksida, poput nanočestica selena i cinkovog oksida, pokazuju antibakterijsko djelovanje zbog oksidativnog stresa, ograničavanja proizvodnje biofilma, kontakta sa staničnom stijenkom bakterija te interakcije s DNA i proteinima [64].

Primjeri učinkovitih nanočestica u liječenju rezistentnih bakterijskih infekcija uključuju:

- Nanočestice selena sintetizirane iz ekstrakta biljaka poput *Allium cepa*, *Malpighia emarginata* i *Gymnanthemum amygdalinum*, koje pokazuju antimikrobno djelovanje protiv gram-pozitivnih rezistentnih patogena.
- Nanočestice cinkovog oksida dobivene iz biljaka *Limonia acidissima*, koje pokazuju antibakterijsko djelovanje protiv rezistentnih patogena u urinarnom traktu.
- Nanočestice srebra konjugirane s aloe verom, koje imaju obećavajuću antibakterijsku aktivnost protiv gram-negativnih bakterija.
- Nanočestice srebra sintetizirane iz različitih izvora biljaka, poput *Mukia scabrella*, koje pokazuju antibakterijsko djelovanje protiv *Pseudomonas aeruginosa* i MRSA.
- Nanočestice željeznog oksida s magnetskom osjetljivošću, koje inhibiraju rast *E. coli* i mogu se kombinirati s antibioticima radi sinergijskog učinka.

- Nanočestice mezoporoznog silicijevog dioksida napunjene antibioticima, poput meropenema, koje pokazuju smanjenje minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) protiv karbapenem-rezistentnih enterobakterija.

Sve ove studije ukazuju na potencijal nanočestica u borbi protiv rezistentnih bakterijskih infekcija. Nanočestice biljnog podrijetla mogu biti ekološki prihvatljiva i isplativa alternativa za kontrolu MDR bakterija.

5. UNIVERZALNE MJERE PREVENCIJE NA ODJELU

Mjere kontrole infekcije igraju ključnu ulogu u sprječavanju širenja infekcija u bolničkom okruženju. Univerzalne mjere uključuju higijenu ruku i odgovarajuće čišćenje okoliša. Higijena ruku je temeljna i ključna praksa koja se mora provoditi redovito, uključujući i dezinfekciju ruku na bazi alkohola. To pomaže u sprječavanju prijenosa patogenih mikroorganizama s pacijenta na pacijenta, kao i sa zdravstvenog osoblja na pacijente. Odgovarajuće čišćenje okoliša također je važno jer bakterije i druge infektivne čestice mogu preživjeti na površinama i predmetima te se mogu prenijeti na pacijente putem dodira. Redovito čišćenje, dezinfekcija i sterilizacija opreme i prostora pomažu u smanjenju rizika od infekcija. Kada je riječ o prevenciji infekcija povezanih s centralnim venskim kateterima (CVK), primjenjuju se posebne mjere. To uključuje sterilno umetanje CVK-a i korištenje specijaliziranih timova za njegu CVK-a. Tijekom primjene CVK-a, rutinska antisepsa s klorheksidinom je važna mjera. Također, uklanjanje nepotrebnih CVK-ova smanjuje rizik od infekcija. Za učinkovitu kontrolu infekcija u bolničkom okruženju, ključno je poznavati lokalnu epidemiologiju i imati odgovarajuću povijest bolesti pacijenata. Probir za nositeljstvo otpornih na više lijekova (MDR) patogena pri prijemu je važan kako bi se identificirali pacijenti koji mogu biti izvor infekcija. Ovisno o specifičnim patogenima koji su uobičajeni u bolnici, mogu se provesti brisevi za otkrivanje patogena poput MRSA (*meticilin-rezistentni Staphylococcus aureus*), VRE (*vancomycin-rezistentni enterococcus*, ESBL-pozitivnih *Enterobacteriaceae*, MDR *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacteriaceae* otpornih na karbapeneme. Posebne mjere za prijenos MDR patogena uključuju izolaciju pacijenta u jednoj prostoriji ili kohortiranje pacijenata sličnim karakteristikama. Također se provodi kohortiranje osoblja koje skrbi o tim pacijentima. Upotreba jednokratnih rukavica i ogrtača, antiseptičko pranje cijelog tijela (npr. svakodnevno kupanje ručnicima natopljenim 2% klorheksidin glukonatom) i dekolonizacija nazalnim mupirocinom u slučaju nosioca MRSA su dodatne mjere koje se mogu provesti radi sprječavanja širenja infekcija. Važno je napomenuti da mjere kontrole infekcija moraju biti integrirane u svakodnevnu praksu zdravstvenih djelatnika te se redovito procjenjuju i ažuriraju u skladu s lokalnim uvjetima i novim saznanjima. Sveobuhvatan pristup i dosljedna primjena ovih mjera ključni su za sprječavanje i suzbijanje infekcija u bolničkom okruženju [65]. Mjere kontrole infekcije kamen su temeljac ograničavanja širenja MDR patogena u hematološkim jedinicama [66].

6. MENADŽERSKI ASPEKT SESTRINSKIH INTERVENCIJA

Provodeći intervencije na odjelu u svrhu zaštite pacijenata, naročito kada postoji problem sa multirezistentnim bakterijama medicinske sestre vode se primarno preporukama izdanim od strane Hrvatske komore medicinskih sestara. Visok rizik za infekciju i visok rizik za prijenos infekcije dijagnoze su koje povlače određene intervencije koje su osobe u direktnom kontaktu sa pacijentom dužne provoditi. Tako slijedi da se infekcija može prvenirati pravovremenom provedbom intervencija poput redovitog fizikalnog pregleda i kontrolom kože i sluznica, provjerom mogućih izvora infekcije poput katetera, kanila, drenova i sonda, pregledom laboratorijskih nalaza u vidu detekcije leukopenije kao dokaza oslabljenog imunološkog sustava, pregleda stanja svijesti i vitalnih znakova. Svaku promjenu koja odstupa od normalnog poželjno je prijaviti neposrednom nadređenom, najčešće je to magistra sestrinstva sa znanjem i iskustvom koja će izraditi plan daljnjeg postupanja te u suradnji za liječnikom pronaći najbolje rješenje za liječenje i oporavak pacijenta. Važno je redovito uzimanje mikrobioloških uzoraka. Također, magistra bi trebala voditi evidenciju o redovitosti uzimanja materijala i kontrolu pozitivnih nalaza. Ukoliko se pojavi pozitivan pacijent važno ga je smjestiti u izolaciju i koristiti standardne mjere za sprječavanje infekcija, a to su: pravilna higijena ruku, korištenje rukavica i druge zaštitne opreme te se svi materijali mogu smatrati potencijalno infektivnim [67]. Za odjel hematologije, zbog imunokompromitiranosti pacijenata i agresivnih dijagnoza te metoda liječenja trebala bi magistra provoditi kontrolu infekcija, odnosno idealno bi bilo da odjel, zavod samostalno provodi kontrole u dogovoru sa kontrolom intrahospitalnih infekcija.

7. Istraživački dio

Cilj provedenog istraživanja bio je analizirati prevalenciju najčešćih bakterijskih vrsta te utvrditi učestalost multirezistentnih bakterija (MDR) na odjelu za hematologiju u Kliničkom bolničkom Centru u Zagrebu.

Istražila se prevalencija multirezistentnih bakterija na odjelu za hematologiju kako bi se identificirale potencijalne razlike u učestalosti MDR izolata među različitim vrstama bakterija. Provedba istraživanja i analiza prikupljenih podataka omogućit će donošenje zaključaka o prisutnosti i rasprostranjenosti multirezistentnih bakterija na navedenom odjelu u bolnici.

7.1. Uzorak ispitanika

Istraživanje je provedeno retrospektivnom analizom Excel baze podataka za period od 1.1.2020. do 31.12.2020. Uključeno je ukupno 1012 prijema na odjelu za hematologiju tijekom navedenog vremenskog razdoblja. Od tog broja, identificirano je 560 pacijenata koji su podvrgnuti liječenju na spomenutom odjelu. Ustanovljeno je da je kod 100 pacijenata pronađen izolat multirezistentnih bakterija.

7.2. Metode obrade podataka

Podaci za istraživanje dobiveni su od Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb i prikupljeni su u obliku proračunske tablice. Za analizu podataka korišten je softver Microsoft Excel 2007, koji je omogućio pretvaranje prikupljenih podataka u grafikone. U istraživanju su primijenjene deskriptivne statističke metode radi prikaza i analize rezultata.

8. Rezultati

U istraživanje je uključeno ukupno 1012 prijema na odjelu za hematologiju tijekom navedenog vremenskog razdoblja. Od tog broja, identificirano je 560 pacijenata koji su podvrgnuti liječenju na spomenutom odjelu. Ustanovljeno je da je kod 100 (17.86%) pacijenata pronađen izolat multirezistentnih bakterija u prosjeku 14.3 dan od prijema.

Tablica 8.1 prikazuje pojedine dijagnoze hematoloških bolesti i postotak pacijenata s MDR za svaku od njih:

Dijagnoza	Broj pacijenata	Postotak MDR
Kronična limfocitna leukemija (KLL):	6	6%
Multipli mijelom (MM)	10	10%
Hodgkinov limfom (HL)	2	2%
Akutna limfoblastična leukemija (ALL)	6	6%
Akutna mijeloična leukemija (AML)	25	25%
Kronična mijeloična leukemija (KML)	1	1%
Non-Hodgkinov limfom (NHL)	24	24%
Akutna promijelocitna leukemija (APL)	4	4%

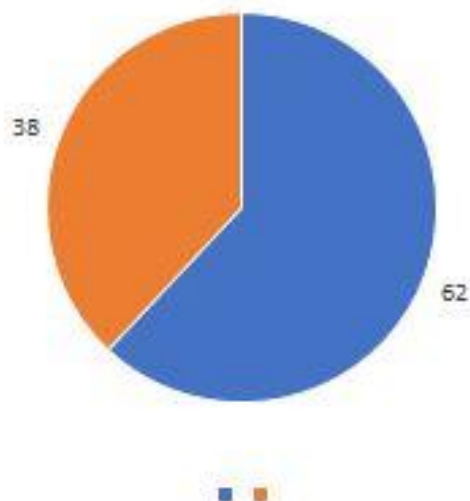
Tablica 8. 1 Pojedine dijagnoze hematoloških bolesti i postotak pacijenata s MDR

Izvor: Izrada autora

Ovi podaci pružaju uvid u raspodjelu MDR u okviru različitih hematoloških dijagnoza. Na primjer, najviši postotak MDR zabilježen je kod AML s 25%, dok je najniži postotak zabilježen kod KML 1%. Važno je napomenuti da se ovi postoci temelje na broju pacijenata s MDR u odnosu na ukupan broj pacijenata s određenom dijagnozom.

Većinski dio pacijenata tj. 62 (62%) je muškog spola (slika 8.1).

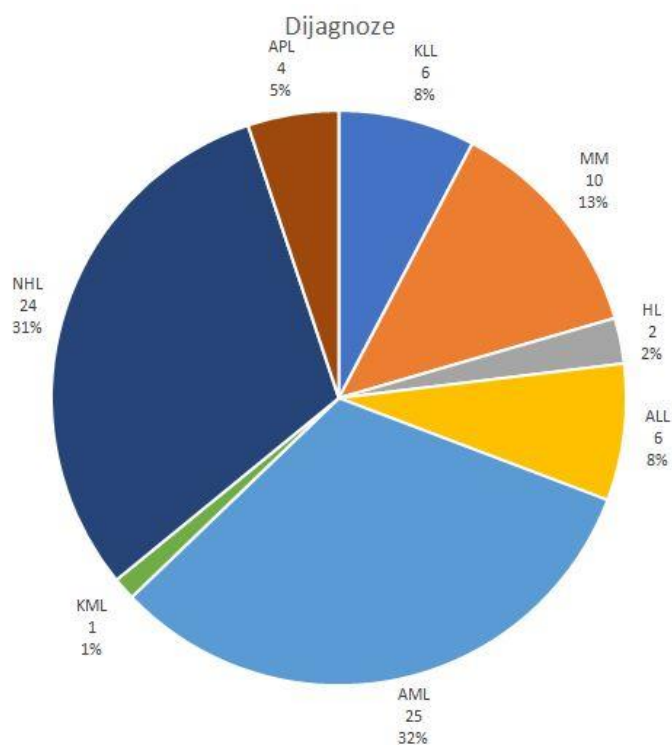
Tko više obolijeva muškarci ili žene?



Slika 8. 1 Raspodjela ispitanika prema spolu

Izvor: Izrada autora

Dijagnoza najčešće zahvaćena multirezistentnim mikroorganizmima je Akutna mijeloična leukemija AML kod 25 pacijenata (32%) (slika 8.2).



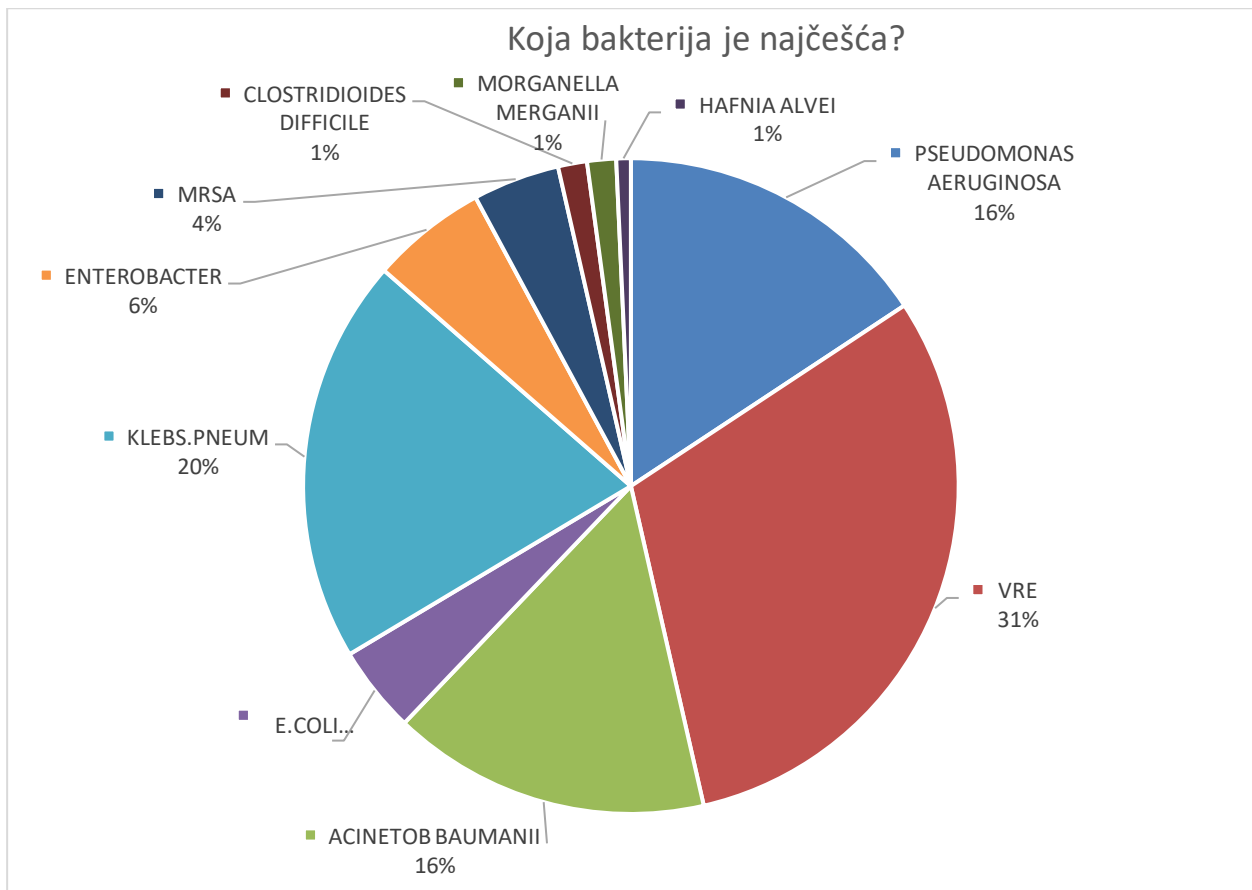
Slika 8. 2 Najčešće zahvaćena dijagnoza MDR

Izvor: Izrada autora

Na odjelu su evidentirane bakterije:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- VRE (*Vancomycin-resistant enterococci*)
- *Acinetobacter baumannii*
- *E. coli* ESBL
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterobacter spp.*
- MRSA
- *Clostridioides (Clostridium) difficile*
- *Morganella morganii*
- *Hafnia alvei*

Na slici 8.3 su prikazani postoci gdje je vidljivo da je VRE najčešća bakterija koja se javila u 43 (31%) slučajeva, zatim slijedi *Klebsiella pneumoniae* u 20% (28) slučajeva. Udio od 51% čine gram pozitivne bakterije.



Slika 8. 3 Zastupljenost pojedinih izolata na odjelu

Izvor: Izrada autora

Tablica prikazuje broj otpusta i exitusa za svaki način prijema:

Način prijema	Otpust	Exitus	Postotak exitusa
Hitni	41	18	30.51%
Redovni	27	4	12.90%
Premještaj	9	1	10.00%

Tablica 8. 2 Broj otpusta i exitusa za svaki način prijema

Izvor: izrada autora

9. RASPRAVA

Opisani rezultati istraživanja o učestalosti multirezistentnih bakterija (MDR) na odjelu za hematologiju u Kliničkom bolničkom Centru ukazuju na visoku prevalenciju MDR izolata među pacijentima što je očekivani rezultat s obzirom da se radi o imunokompromitiranoj skupini pacijenata. Analizirano je 560 pacijenata, od kojih je u 100 slučajeva zabilježen izolat, što čini prevalenciju izolata od otprilike 17.86%. Ovi rezultati sugeriraju značajan problem s MDR bakterijama na tom odjelu kao što isti predstavljaju problem u Europi i svijetu.

Daljnja analiza pokazuje da 25% pacijenata ima dijagnozu AML, dok 24% ima NHL. Ovo upućuje na činjenicu da su pacijenti s hematološkim malignitetima podložni MDR infekcijama, što može biti posljedica njihove oslabljene imunološke funkcije uslijed bolesti i imunosupresivne terapije, a dugotrajna neutropenija i mukozitis izazvan kemoterapijom čine bolesnike s hematološkim zloćudnim bolestima vrlo osjetljivima na bakterijemije [68]. Također, napomenuto je da je izolat zabilježen kod 62% muških pacijenata. Ova razlika može ukazivati na spolnu predispoziciju za razvoj MDR infekcija ili mogu biti posljedica razlika u eksponiranosti ili drugim čimbenicima.

MDR su se pojavili kao značajni patogeni u rastućoj populaciji hematologije i transplantacije hematopoetskih matičnih stanica [68]. Što se tiče identificiranih bakterija, rezultati s odjela za hematologiju pokazuju da je najčešći izolat VRE (*vancomycin-resistant enterococcus*) koji je zabilježen u 31% slučajeva, dok je *Klebsiella pneumoniae* izolirana u 20% slučajeva [68].

Sve veće stope stjecanja vankomicin-rezistentnih enterokoka (VRE) zabilježene su kod hematoloških pacijenata, pri čemu je VRE odgovoran za do 41,1% svih gram-pozitivnih bakterijemija [69,71]. Među čimbenicima koji su zajednički hematološkim populacijama, neutropenija, središnji venski pristup, produljena duljina boravka, prijam u jedinicu intenzivne njege, alogena transplantacija matičnih stanica, dijagnoza akutne mijeloične leukemije (AML) i antibiotska terapija prepoznati su kao čimbenici rizika za dobivanje VRE [72]. Utjecaj VRE infekcije je značajan, budući da je povezana s produljenim boravkom u bolnici, povećanim troškovima, morbiditetom i mortalitetom [71]. U bolesnika s neutropenijom i alogenično transplantiranih, VRE infekcija je povezana s lošijim ishodima, posebno ako je bakterijemija produljena ili se javlja rano u posttransplantacijskom razdoblju [70].

Multimodalne strategije koje uključuju higijenu ruku, čišćenje i dezinfekciju okoliša, izolaciju i nadzor čine temelj učinkovitih preventivnih programa [72]. Programi higijene ruku i

elektronički sustavi nadzora pokazali su se korisnima u hematološkim centrima za povećanje usklađenosti i postizanje značajnog smanjenja nozokomijalnog prijenosa organizama poput VRE [73,74]. Čišćenje temeljeno na izbjeljivaču pokazalo je značajno smanjenje incidencije novonastalih VRE, podržavajući prethodne uspjehe mjera intenzivne kontrole infekcija u sprječavanju stjecanja VRE [75,76]. Krpe impregnirane klorheksidinom povezane su sa smanjenom kolonizacijom VRE kod pacijenata na intenzivnoj njezi [77,78]. Iako jedna studija nije pokazala korist kod hematološko-onkoloških pacijenata [48], nedavno multicentrično randomizirano ispitivanje (uključujući pacijente alo-transplantirane) pokazalo je ukupno smanjenje višestruko rezistentnih mikroorganizama, ali ne i bakterijemije uzrokovane meticilin-rezistentnim *Staphylococcus aureus* MRSA/VRE, uz svakodnevnu upotrebu ručnika natopljenih klorheksidinom [79]. U svim navedenim segmentima važna je uloga magistre sestrinstva kao voditelja tima i adekvatne osobe za nadzor postupaka koji su usmjereni bržem i boljem oporavku pogođenih pacijenata.

U velikim bolnicama, faktori domaćina i izloženost antibioticima, a ne kršenje kontrole infekcije, povezani su s kolonizacijom VRE kod hematoloških pacijenata [80]. Stoga, antimikrobni programi upravljanja nadopunjuju strategije kontrole infekcija, a posebno su važni za hematološku populaciju. Smanjenje upotrebe antimikrobnih sredstava širokog spektra od vitalnog je značaja za smanjenje stjecanja *Clostridioides difficile* infekcija i VRE [81]. S obzirom na rizike od infekcije uzrokovane višestruko rezistentnim mikroorganizmima povezanim s terapijom vankomicinom [71], vankomicin treba prekinuti nakon 48 sati u odsutnosti sumnje na infekciju uzrokovanu gram-pozitivnim mikroorganizmima [82,83]. Timovi za upravljanje antimikrobnim lijekovima s predanim osobljem smanjuju propisivanje antibiotika širokog spektra, neodgovarajuću upotrebu vankomicina i otpornost na antibiotike kod gram-negativnih organizama. Poboljšano antimikrobno upravljanje, usmjereno na propisivanje visokorizičnih antibiotika poput cefalosporina treće generacije, klindamicina i fluorokinolona, značajno smanjuje incidenciju *Clostridioides difficile* infekcija. Empirijska terapija trebala bi se temeljiti na lokalnoj epidemiologiji, što može olakšati tim za upravljanje antimikrobnim lijekovima. Rutinska upotreba ciklusa antimikrobnih lijekova za neutropeničnu groznicu nije preporučljiva [84].

Ovi podaci ukazuju na potrebu praćenja i upravljanja MDR bakterijama, posebno u kontekstu rezistencije na važne antimikrobne lijekove poput vankomicina. Gram-negativne bakterije kao *K. pneumoniae* postaju sve češći patogeni u ovoj ranjivoj populaciji. Trenutačne smjernice i algoritmi za empirijsko liječenje febrilne neutropenije možda neće adekvatno pokriti MDR Gram-negativne bakterije i identifikacija ovih patogena kulturom obično traje 2-4 dana [85]. Dakle, pacijenti s neutropenijom i MDR Gram-negativnom infekcijom mogu imati duge odgode

dok ne prime odgovarajuću antimikrobnu terapiju, što zauzvrat može dovesti do loših ishoda. Istaknuti patogeni u ovoj obitelji uključuju *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i vrste *Enterobacter*. B-laktamaze su enzimi koji hidroliziraju i inaktiviraju b-laktamske antibiotike i najčešći su uzročnici rezistencije. ESBL su specifične b-laktamaze koje su sposobne hidrolizirati peniciline, cefalosporine proširenog spektra (npr. ceftriakson, ceftazidim i povremeno cefepim) i aztreonam, ali ne i karbapeneme [86].

Postoje brojna izvješća koja dokumentiraju pojavu bakterijemije uzrokovane ESBL *Enterobacteriaceae* u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima. Prema tim izvješćima, u mnogim dijelovima svijeta ESBL *Enterobacteriaceae* čine 17-37% svih bakterijemija uzrokovanih *Enterobacteriaceae* u ovoj populaciji, a taj se postotak povećava [85,87,88]. Čimbenici rizika za bakterijemiju uzrokovanu ESBL *Enterobacteriaceae* u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima uključuju nedavne hospitalizacije ili izlaganje antibioticima, prijeme u jedinicu intenzivne njege, produljeno trajanje hospitalizacije i neutropeniju [87]. Dobiveni rezultati provedenog istraživanja podudaraju se s rezultatima drugih istraživanja provedenih u sličnim populacijama.

Prema trenutačnim smjernicama za liječenje početne vrućice i neutropenije kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, preporučuje se empirijska terapija cefepimom, piperacilin-tazobaktamom, meropenemom ili imipenemom [85]. Neki centri također koriste ceftazidim kao primarnu empirijsku terapiju. Iako su ESBL *Enterobacteriaceae* tipično osjetljivi na karbapeneme, većina je rezistentna na ceftazidim, 30-40% je rezistentno na cefepim, a 5-30% je rezistentno na piperacilin-tazobaktamom [89]. Čak i kada je ESBL *Enterobacteriaceae* osjetljiv na cefepim ili piperacilin-tazobaktam, klinički podaci kod neneutropeničnih pacijenata sugeriraju da infekcije uzrokovane ESBL *Enterobacteriaceae* možda neće tako dobro reagirati na ove agense u usporedbi s karbapenemima. Opservacijska studija ESBL *Enterobacteriaceae* bakterijemije koja je potvrdila tu sklonost otkrila je da su pacijenti koji su liječeni cefepimom imali veću vjerojatnost kliničkog ili mikrobiološkog neuspjeha i 30-dnevnu smrtnost u usporedbi s pacijentima koji su primali terapiju karbapenemom [90].

P. aeruginosa ostaje drugi ili treći najčešći uzrok bakterijemija u bolesnika s hematološkim zloćudnim tumorima [66, 91,92]. kao i u provedenom istraživanju na odjelu za hematologiju.

Nažalost, mnoge *P. aeruginosa* bakterije su razvile otpornost na preporučene antipseudomonalne beta-laktamske antibiotike za liječenje vrućice i neutropenije kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima. Ova otpornost je posredovana različitim mehanizmima, uključujući proizvodnju beta-laktamaza, promjene u porinima koji kontroliraju prolaz beta-

laktama kroz bakterijsku vanjsku membranu te efluksne pumpe koje uklanjaju beta-laktame i druge antibiotike iz različitih klasa [66].

S obzirom na ove obrasce rezistencije i ishode, empirijska terapija infekcija uzrokovanih *Pseudomonas aeruginosa* kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima vjerojatno bi trebala uključivati antipseudomonalni beta-laktam i aminoglikozid (ili fluorokinolon ako se fluorokinoloni koriste profilaktički) prije nego što budu dostupni podaci o osjetljivosti tih bakterija na antibiotike. Nakon što se utvrdi osjetljivost, terapija se često može prilagoditi samo jednom djelotvornom beta-laktamu, budući da većina opservacijskih studija nije pokazala dobrobit kombinirane terapije za bakterijemiju uzrokovanu *Pseudomonas aeruginosa* kod pacijenata s rakom [93]. Važno je napomenuti da se otpornost *Pseudomonas aeruginosa* na terapiju razvija u otprilike 10% slučajeva [66].

Od sveukupnih izolata 16 posto na odjelu za hematologiju čini *A. Baumannii*, slično kao u studijama na pacijentima s hematološkim malignostima provedima u New Yorku i Turskoj [68, 94]. Kombinirane terapije temeljene na polimiksinu i minociklinu često se koriste za liječenje ovih infekcija, a ampicilin-sulbaktam (aktivan je samo dio sulbaktama) i tigecklin također su potencijalne terapije [95]. Međutim, optimalne terapije za MDR *A. baumannii* nisu razjašnjene.

Preporučene strategije prevencije infekcija koje su najrelevantnije za sprječavanje dobivanja višestruko otpornih (MDR) gram negativnih bakterija uključuju strogo pridržavanje higijene ruku, prakse čišćenja okoliša i dekontaminacije, korištenje mjera predostrožnosti za kontakt s pacijentima kod kojih je poznato da su kolonizirani ili zaraženi MDR gram negativnim bakterijama te posebno smještanje visokorizičnih pacijenata, poput primatelja hematopoetskog matičnog staničnog presađivanja, u jednokrevetne sobe [96,97]. Iako nije jasna učinkovitost svake od ovih strategija u prevenciji MDR gram negativnih infekcija na odjelima hematološke onkologije, čini se da su učinkovite kada se provode zajedno kao kombinirane intervencije [98]. Aktivni nadzor, koji uključuje probir pacijenata na prisutnost kolonizacije MDR gram negativnim bakterijama te primjenu mjera opreza u slučaju potvrđene kolonizacije, predstavlja još jedan alat za smanjenje prijenosa. Ovaj pristup je uspješno primijenjen u nehematološkim okruženjima kako bi se smanjila učestalost gram negativnih bakterija otpornih na karbapeneme [99,100].

Antimikrobno upravljanje također igra važnu ulogu u prevenciji infekcija uzrokovanih višestruko otpornim (MDR) gramnegativnim bakterijama u populaciji bolesnika s onkološkim bolestima. Upotreba širokog spektra antimikrobnih sredstava, posebno beta-laktama, dosljedno se identificira kao neovisni faktor rizika za MDR gram negativne infekcije kod onkoloških bolesnika [101]. Učinkovito antimikrobno upravljanje u onkološkim programima zahtijeva blisku suradnju

između onkologa, infektologa, mikrobiologa, kliničkih farmaceuta i stručnjaka za prevenciju infekcija [102]. Lokalna epidemiologija i multidisciplinarna stručnost trebaju se koristiti za razvoj i implementaciju protokola i algoritama liječenja za uobičajene scenarije, kao što su febrilna neutropenija ili sepsa. Ostale preporučene prakse uključuju smanjenje spektra antibakterijskog liječenja nakon identifikacije ne-MDR patogena, optimizaciju doziranja antibakterijskih lijekova i dnevno procjenjivanje potrebe za kontinuiranom antibakterijskom terapijom [96].

Hematološko- onkološki centri s visokim stopama infekcija uzrokovanih MDR *Enterobacteriaceae* mogu razmotriti provedbu programa probira za gastrointestinalnu kolonizaciju ovim organizmima i modificiranje empirijske terapije koloniziranih pacijenata [66].

Također, prosječno vrijeme pojave izolata tijekom hospitalizacije iznosi 14.3 dana, što sugerira da postoji određeni period inkubacije prije nego što se razvije infekcija uzrokovana MDR bakterijama. Ovo je važno za praćenje i implementaciju preventivnih mjera kako bi se smanjila incidencija takvih infekcija.

Napomenuto je da trećina hitnih prijema na odjelu za hematologiju je završila smrtnim ishodom, pri čemu je zabilježen izolat. Ovo je zabrinjavajući podatak koji ukazuje na ozbiljnost MDR infekcija kod hitnih slučajeva i potrebu za brzim i adekvatnim liječenjem. U bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, uključujući one koji primaju transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica, bakterijske infekcije čest su uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta, osobito tijekom neutropenije. Zapravo, infekcije krvotoka uzrokuju do 50% epizoda febrilne neutropenije u ovom okruženju, s teškom sepsom koja pogađa 20-30% ovih bolesnika [68].

U usporedbi s drugim sličnim istraživanjima, rezultati provedenog istraživanja na odjelu za hematologiju pokazuju slične trendove u prevalenciji MDR izolata među pacijentima hematoloških bolesti.

Ovi nalazi naglašavaju važnost kontinuiranog praćenja MDR infekcija na odjelu za hematologiju i potrebu za primjenom preventivnih mjera kako bi se smanjila njihova učestalost i rizik od smrtnih ishoda. Učinkovita kontrola infekcija, rana identifikacija MDR izolata i primjena odgovarajućeg antimikrobnog liječenja ključni su za smanjenje tereta MDR infekcija u ovoj populaciji pacijenata [103].

Istraživanja vezana uz MDR na odjelu za hematologiju ukazuju [103]:

- Najvažniji patogeni otporni na više lijekova (MDR) u hematoloških bolesnika: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*).
- Značajne razlike u prevalenciji MDR-a među hematološkim centrima.
- Potreba za ažuriranim epidemiološkim podacima u svakom centru.
- U nedostatku aktivnih antibiotika, kolonizacija panrezistentnim bakterijama može onemogućiti neke mogućnosti liječenja, poput intenzivne kemoterapije ili transplantacije.

Liječenje MDR infekcije u hematologiji [103]:

- Kontrola infekcije je ključna i uključuje identifikaciju i izolaciju bolesnika s MDR sojevima kako bi se spriječile nozokomijalne epidemije.
- Probir na kolonizaciju MDR bakterijama je temeljan, ali izbor na što treba probirati treba se temeljiti na lokalnoj epidemiologiji.
- Razvijaju se nova načela o liječenju febrilne neutropenije, temeljena na riziku infekcije rezistentnim sojem i težini kliničke slike.
- Strategija deeskalacije preporučuje se za hematološke pacijente koji su pod rizikom od infekcije MDR bakterijama i nalaze se u teškim kliničkim stanjima.
Kamen temeljac je kombinirana terapija, obično s aminoglikozidima i/ili kolistinom.
- Posebnu pozornost treba posvetiti odgovarajućoj dozi kolistina, na temelju različitih dostupnih formulacija i farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka.
- Antimikrobno upravljanje, s ciljem optimizacije upotrebe dostupnih molekula, treba biti uspostavljeno u svim hematološkim jedinicama.
- Nove mogućnosti liječenja uglavnom se temelje na novim inhibitorima β -laktamaza (npr. avibaktam) i pokrivaju prošireni spektar proizvodnje β -laktamaza i nekih karbapenemaza, iako ne inhibiraju metalo- β -laktamaze koje su često prisutne u nefermentirajućim štapićima kao što je *P. aeruginosa* ili *Acinetobacter*.

Rezultati istraživanja ukazuju da je učestalost multirezistentnih bakterija (MDR) na odjelu za hematologiju u Kliničkom bolničkom Centru u Zagrebu visoka. Analizirano je 560 pacijenata, od kojih je u 100 slučajeva zabilježen MDR izolat, što čini prevalenciju izolata od otprilike 17.86%. Ovi rezultati ukazuju na visoku prevalenciju MDR izolata među pacijentima na odjelu za hematologiju.

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti MDR izolata između različitih vrsta bakterija na odjelu za hematologiju u Kliničkom bolničkom Centru Zagreb. Rezultati istraživanja ukazuju na različite vrste bakterija koje su izolirane na odjelu za hematologiju. Najčešći izolat je VRE koji je zabilježen u 31% slučajeva, dok je *Klebsiella pneumoniae* izolirana u 20% slučajeva. Ovi rezultati sugeriraju postojanje razlika u učestalosti MDR izolata među različitim vrstama bakterija na odjelu za hematologiju.

Uzimajući u obzir sve ove rezultate, može se zaključiti da je učestalost multirezistentnih bakterija visoka na odjelu za hematologiju u KBC-u, te da postoji statistički značajna razlika u učestalosti MDR izolata između različitih vrsta bakterija. Ovi nalazi naglašavaju potrebu za primjenom preventivnih mjera i praćenjem MDR infekcija radi smanjenja njihovog širenja i poboljšanja ishoda liječenja pacijenata.

Prednosti provedenog istraživanja su jedinstvenost podataka jer provedeno istraživanje pruža vrijedne podatke o prevalenciji i karakteristikama MDR izolata bakterija na odjelu za hematologiju u Hrvatskoj. Budući da nema sličnih istraživanja u Hrvatskoj, dobiveni podaci mogu biti jedinstveni i pružiti nov uvid u ovu specifičnu populaciju pacijenata. Istraživanje se provodi u kontekstu hrvatskog zdravstvenog sustava, što pruža lokalnu perspektivu i relevantnost rezultata za zdravstvene stručnjake, donositelje odluka i pacijente u Hrvatskoj. Specifičnosti lokalnog zdravstvenog sustava, praksi i politikama mogu biti od velike važnosti u razumijevanju problema MDR infekcija. Provedeno istraživanje može pružiti vrijedne informacije o učestalosti, vrstama i rezistenciji MDR izolata bakterija na odjelu za hematologiju. Takvi podaci mogu imati izravan utjecaj na kliničku praksu, politike prevencije infekcija i upravljanje antibioticima u toj specifičnoj populaciji pacijenata. Rezultati istraživanja mogu pomoći u usmjeravanju prioriteta i razvoju specifičnih strategija prevencije i kontrole infekcija. Budući da je malo sličnih istraživanja provedeno diljem svijeta, ova studija može doprinijeti globalnom znanju o MDR infekcijama u hematološkoj populaciji. Rezultati mogu biti korisni za usporedbu s drugim istraživanjima i mogu pridonijeti širem razumijevanju problema rezistencije na antibiotike. Provedeno istraživanje može postaviti temelje za daljnja istraživanja u području MDR infekcija na odjelu za hematologiju stvarajući temelj za daljnje napredovanje u prevenciji, dijagnostici i liječenju MDR infekcija.

Na temelju prikupljenih podataka i rezultata istraživanja, mogu se dati sljedeće preporuke za buduća istraživanja: buduća istraživanja trebala bi uključiti veći broj pacijenata kako bi se dobile pouzdanije informacije o prevalenciji MDR izolata na odjelu za hematologiju. Veći uzorak omogućuje bolje razumijevanje učestalosti i distribucije MDR bakterija među pacijentima. Važno je provesti detaljniju analizu vrsta bakterija prisutnih na odjelu za hematologiju. Također, treba

provesti usporednu analizu učestalosti MDR izolata između različitih vrsta bakterija kako bi se utvrdile eventualne statistički značajne razlike. Buduća istraživanja trebala bi istražiti faktore rizika povezane s pojavom MDR izolata na odjelu za hematologiju. To može uključivati istraživanje učinka imunosupresivne terapije, trajanja hospitalizacije, specifičnih dijagnoza hematoloških maligniteta i drugih čimbenika koji mogu doprinijeti pojavi MDR bakterija. Važno je pratiti ishode pacijenata zaraženih MDR bakterijama kako bi se utvrdio utjecaj tih infekcija na njihovo zdravlje i oporavak. Ovo može uključivati praćenje smrtnosti, duljine boravka u bolnici, učestalosti komplikacija i drugih relevantnih ishoda. Buduća istraživanja trebala bi istražiti učinkovitost i primjenjivost različitih intervencija za prevenciju MDR infekcija. To može uključivati procjenu učinka programa higijene ruku, protokola za dezinfekciju okoliša, strategija upravljanja antimikrobnim lijekovima i drugih preventivnih mjera. Kontinuirano praćenje rezistencije na antibiotike među MDR bakterijama na odjelu za hematologiju važno je za identifikaciju novih rezistentnih sojeva i praćenje promjena u uzorcima rezistencije tijekom vremena. Istraživanje je provedeno u godini obilježenoj Covid infekcijama te bi za daljnje istraživanje bilo dobro napraviti usporedbu navedene godine i godine izlaska iz epidemijske krize.

10. ZAKLJUČAK

Multirezistentni patogeni prisutni su širom svijeta, a terapijske mogućnosti kroz godine znatno smanjene. Potrebno je racionalizirati upotrebu antibiotika, kako u bolničkim uvjetima, tako i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti jer je dokazana sve veća pojava otpornih patogena i u zajednici. Kako su intrahospitalne infekcije primarno skladište multirezistentnih patogena, važna je trajna edukacija zdravstvenih djelatnika u prevenciji i kontroli najrizičnijih takozvanih „ESKAPE“ bakterija. Magistra sestrinstva u ovom dijelu odigrala bi veliku ulogu kao edukator i kontrolor provedbe preporučenih smjernica. Također, potreba je za razvojem novih antibiotika ili drugih metoda liječenja, a postoje naznake da bi poboljšana stara antimikrobna sredstva ponovno mogla zaživjeti. Do novih otkrića, sa trenutnim stanjem obrambenih sredstava i pandemijom koja nema kriterija pri odabiru žrtve, zdravstveni djelatnici moraju se osloniti na dosadašnja znanja i spoznaje te uz pridržavanje mjera prevencije i kontrole infekcija raditi ono što najbolje znaju: čuvati ljudski život.

Liječenje MDR infekcija u hematoloških pacijenata sve je složeniji problem koji uključuje farmakološku i nefarmakološku prevenciju i strategije intervencije. Teret bolesti koji proizlazi iz MDR gram-negativnih patogena, VRE i *C. difficile* širi se brže nego što terapije postaju dostupne. Povećana uporaba novijih antimikrobnih sredstava, kao što su daptomicin i linezolid, u kombinaciji sa starijim antibioticima i kombiniranim režimima učinkovite su strategije liječenja. Ključna načela koja bi trebala poduprijeti multidisciplinarne usluge koje pružaju liječnici zarazne bolesti, farmaceuti, konzultanti za kontrolu infekcija i hematolozi uključuju: ograničavanje fluorokinolonske profilakse, bolje razumijevanje mikrobioloških komplikacija dnevne preporučene doze prije rutinske uporabe, provedba učinkovitih strategija za prevenciju infekcije, procjena uloge ESBL probira i utjecaja na empirijsku antibiotsku terapiju, antimikrobni programi usmjereni na smanjenje nepotrebne uporabe cefalosporina, vankomicina i karbapenema kako bi se ograničilo daljnje pojavljivanje gram-negativnih *C. difficile*, VRE i drugih MDR te razumna uporaba novih učinkovitih antimikrobnih lijekova (fidaksomicin, linezolid, daptomicin) protiv MDR mikroorganizama u hematoloških bolesnika, te povratak na starije antimikrobne lijekove za MDR organizme (fosfomicin i pristinamicin) i istraživanje novih kombiniranih terapija koje uključuju kolistin za rezistentne gram-negativne bakterije. Važan je multidisciplinarni tim, dobra strategija stručnjaka i bolje praćenje infekcija na samom odjelu sa predispozicijom za širenje MDR infekcije. Uz dosadašnju prevenciju i kontrolu infekcija, za imunokompromitiranu skupinu pacijenata trebalo bi uvesti dodatne smjernice prevencije i kontrole kako bi se potencijalno bolje

zaštitila ova rizična skupina te samim time smanjili troškovi liječenja i oporavka. S obzirom na sve veći broj visoko educiranih medicinskih sestara, odnosno magistra sestrinstva takva bi ideja mogla zaživjeti.

11. LITERATURA

- [1] A. Simons, K. Alhanout, R.E. Duval. Bacteriocins, antimicrobial peptides from bacterial origin: Overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms*. 2020; 8(5): 639.
- [2] A.A. Khan, K.N. Manzoor, A. Sultan, M. Saeed, M. Rafique, S. Noushad, A. Talib, S. Rentschler, H.P. Deigner. Pulling the Brakes on Fast and Furious Multiple Drug-Resistant (MDR) Bacteria. *International journal of molecular science*. 2021; 22(2): 859.
- [3] R. Lima, F. Sa Del Fiol, V.M. Balcao. Prospects for the use of new technologies to combat multi-drug resistant bacteria. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 10: 692.
- [4] D. Koulenti, P.C. Fragkou, S. Tsiodras. Editorial for Special Issue “Multidrug-Resistant Pathogens”. *Microorganisms*. 2020; 8(9): 1383.
- [5] D. Koulenti, E. Xu, A. Song, I.Y. Sum Mok, D.E. Karageorgopoulos, A. Armaganidis, S. Tsiodras, J. Lipman. Emerging treatment options for infections by multidrug-resistant gram-positive microorganisms. *Microorganisms*. 2020; 8(2): 191.
- [6] K. Moelling. Phages needed against resistant bacteria. *Viruses*. 2020; 12(7): 743.
- [7] C. Pacífico, M. Hilbert, D. Sofka, N. Dinhopl, I.J. Pap, C. Aspöck, F. Hilbert. Characterization of bacteria and inducible phages in an intensive care unit. *Journal of clinical medicine*. 2019; 8(9): 1433.
- [8] J.A. Trubiano, L.J. Worth, K.A. Thursky, and M.A. Slavin. Multiresistant organisms in haematology. *Br J Clin Pharmacol*, 2015. 79: 195-207. <https://doi.org/10.1111/bcp.12310>.
- [9] AMR Review. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014.
https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- [10] H. Nikaido. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:119-46. doi: 10.1146/annurev.biochem.78.082907.145923. PMID: 19231985; PMCID: PMC2839888.
- [11] T. Watanabe. Infectious drug resistance in enteric bacteria. *N Engl J Med*. 1966;275:888–894.

- [12] G. Guédon, V. Libante, C. Coluzzi, S. Payot, N. Leblond-Bourget. The obscure world of integrative and mobilizable elements, highly widespread elements that pirate bacterial conjugative systems. *Genes (Basel)*. 2017;8:E337.
- [13] R.W. Edges, A.E. Jacob. Transposition of ampicillin resistance from RP4 to other replicons. *Mol Gen Genet*. 1974;132:31–40.
- [14] A. Fàbrega, S. Madurga, E. Giralt, J. Vila. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microb Biotechnol*. 2009;2:40–61.
- [15] J.M. Munita, C.A. Arias. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4.
- [16] World Health Organization (WHO). Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
- [17] R.R. Watkins, R.A. Bonomo. Overview: global and local impact of antibiotic resistance. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:313-322.
- [18] K.I. Mohr. History of antibiotics research. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;358:3-32.
- [19] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019.
- [20] G. Subramaniam, M. Girish. Antibiotic resistance - a cause for reemergence of infections. *Indian J Pediatr*. 2020;87:937-944.
- [21] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2019. n.d.
- [22] A. Shahriar, T. Akter, A.T. Kobra, T.B. Emran, J. Mallick, M. Dutta. Isolation of pathogenic and non-pathogenic microbial strains from different types of sea fish samples and their quality assessment with antibiogram properties. *J Adv Microbiol*. 2019;19:1-10.
- [23] World Health Organization (WHO). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). 2020.
- [24] J.G. de Ballesteros, J.M. Garcia, V.R. Bollela, A. Ruffino-Netto, M.M.P. Dalcolmo, A.C.S. Moncaio, et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis: main recommendations of the Brazilian guidelines. *J Bras Pneumol*. 2020;46:1-9.

- [25] M. Woolhouse, C. Waugh, M.R. Perry, H. Nair. Global disease burden due to antibiotic resistance - state of the evidence. *J Glob Health*. 2016;6.
- [26] A. MacGowan, E. Macnaughton. Antibiotic resistance. *Med*. 2017;45:622-628.
- [27] J.M. Munita, C.A. Arias. Mechanisms of antibiotic resistance. In: *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*. American Society of Microbiology; 2016. p. 48-511.
- [28] C.L. Ventola. The antibiotic resistance crisis: causes and threats - part 1. *Pharm Ther*. 2015;40:277-283.
- [29] K. Garima, S. Saurabh, B. Ashok. Action and resistance mechanisms of antibiotics: a guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018;34:46-50.
- [30] J. Mwangi, X. Hao, R. Lai, Z.Y. Zhang. Antimicrobial peptides: new hope in the war against multidrug resistance. *Zool Res*. 2019;40:488-505.
- [31] W.A. Adedeji. The treasure called antibiotics. *Ann Ibadan Postgrad Med*. 2016;14:56–57.
- [32] A.J. Alanis. Resistance to antibiotics: Are we in the post-antibiotic era?. *Arch Med Res*. 2005;36:697–705.
- [33] R.R. Watkins, R.A. Bonomo. Overview: Global and local impact of antibiotic resistance. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:313–322.
- [34] A.P. Magiorakos, A. Srinivasan, R.B. Carey, Y. Carmeli, M.E. Falagas, C.G. Giske, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268–281.
- [35] A. Hassoun, P.K. Linden, B. Friedman. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations - a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care*. 2017;21:211.
- [36] I.M. Gould. Treatment of bacteraemia: meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA). *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(Suppl 1):S17-S21.
- [37] A.J. Morrison Jr, R.P. Wenzel. Epidemiology of infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis*. 1984;6(Suppl 3):S627-S642.

- [38] Y. Carmeli, N. Troillet, A.W. Karchmer, M.H. Samore. Health and economic outcomes of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med*. 1999;159:1127-1132.
- [39] L. Saiman, F. Mehar, W.W. Niu, H.C. Neu, K.J. Shaw, G. Miller, A. Prince. Antibiotic susceptibility of multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates for transplantation. *Clin Infect Dis*. 1996;23:532-537.
- [40] M. Gužvinec, I. Butić, M. Jelić, S. Bukovski, S. Lucić, A. Tambić Andrašević. Rezistencija na antibiotike u bakterije *Pseudomonas aeruginosa*. *Infektološki glasnik*. 2012;32:71-80.
- [41] D. Reynolds, M. Kollef. (2021). The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. *Drugs*, 81, 2117–2131. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01635-6>
- [42] World Health Organization. (2017). WHO CAESAR Annual Report 2017. Retrieved from http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/354434/WHO_CAESAR_AnnualReport_2017.pdf?ua=1
- [43] D. Wong, T.B. Nielsen, R. Bonomo, P. Pantapalangkoor, B. Luna, B. Spellberg, (2017). Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(2), 409–447.
- [44] J.S. Esterly, M. Griffith, C. Qi, M. Malczynski, M.J. Postelnick, M.H. Scheetz. (2011). Impact of carbapenem resistance and receipt of active antimicrobial therapy on clinical outcomes of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(9), 4844–4849.
- [45] E.T. Piperaki, L.S. Tzouveleki, V. Miriagou, G.L. Daikos. (2019). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(8), 951–957. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.014>
- [46] S. Ny, P. Edquist, U. Dumpis, K. Gröndahl-Yli-Hannuksela, J. Hermes, A.M. Kling, ... NoDARS UTI Study Group. (2019). Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 17, 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.004>
- [47] D. Skurnik, A. Le Menac'h, D. Zurakowski, D. Mazel, P. Courvalin, E. Denamur, R. Ruimy. (2005). Integron-associated antibiotic resistance and phylogenetic grouping of *Escherichia coli*

isolates from healthy subjects free of recent antibiotic exposure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(7), 3062–3065. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.3062-3065.2005>

[48] K. Gupta, D.F. Sahn, D. Mayfield, & W.E. Stamm. (2001). Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 33(1), 89–94. <https://doi.org/10.1086/320880>

[49] M.B. Jalil, M.Y.N. Al Atbee. The prevalence of multiple drug resistance *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with urinary tract infections. *J Clin Lab Anal*. 2022; 36:e24619. doi: 10.1002/jcla.24619

[50] <https://www.zzjzdnz.hr/kampanje/antibiotici-danas-lijece-sutra-mozda-nece/1349>

[51] M.M. Walker, J.A. Roberts, B.A. Rogers, P.N.A. Harris, F.B. Sime. Current and Emerging Treatment Options for Multidrug Resistant *Escherichia coli* Urosepsis: A Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Dec 15;11(12):1821. doi: 10.3390/antibiotics11121821. PMID: 36551478; PMCID: PMC9774639.

[52] Y. Doi, R.A. Bonomo, D.C. Hooper, et al. Gram-Negative Committee of the Antibacterial Resistance Leadership Group (ARLG). Gram-Negative Bacterial Infections: Research Priorities, Accomplishments, and Future Directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clin Infect Dis*. 2017;64(suppl_1):S30-S35.

[53] J.J. De Waele, M. Akova, M. Antonelli, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. *Intensive Care Med*. 2018 Feb;44(2):189-196. doi:10.1007/s00134-017-5036-1. Epub 2017 Dec 29. PubMed PMID: 29288367

[54] H. Grundmann, C. Glasner, B. Albiger, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:153-163

[55] M. Bassetti, E. Righi, A. Carnelutti, E. Graziano, A. Russo. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention, and infection control. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2018., 14787210.2018.1522249–. doi:10.1080/14787210.2018.1522249

- [56] M. Levitus, A. Rewane, T.B. Perera. Vancomycin-Resistant Enterococci. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513233/>
- [57] http://www.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf
- [58] WHO consolidated guidelines on tuberculosis
- [59] D. Falzon, N. Gandhi, G.B. Migliori, G. Sotgiu, H.S. Cox, T.H. Holtz, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *European Respiratory Journal*. 2013;42(1):156–168.
- [60] The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013. pp. 1–64
- [61] A. Tambić i sur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2019. Zagreb Akademija medicinskih znanosti Hrvatske.2020. <https://iskra.bfm.hr/wp-content/uploads/2020/11/Knjiga-2019.za-web-converted.pdf>
- [62] A. Litwin, O. Fedorowicz, W. Duszynska. Characteristics of microbial factors of healthcare-associated infections including multidrug-resistant pathogens and antibiotic consumption at the university intensive care unit in Poland in the years 2011–2018. *International journal of environmental research and public health*. 2020; 17(19): 6943
- [63] E.A. Idelevich, K. Becker. How to accelerate antimicrobial susceptibility testing. *Clinical microbiology and infection*. 2019; 25(11): 1347-1355
- [64] T.M. Uddin i sur. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies, and future prospects. *Journal of Infection and Public Health* Volume 14, Issue 12, December 2021, Pages 1750-1766
- [65] P. Tatarelli, M. Mikulska. Multidrug-resistant bacteria in hematology patients: emerging threats. *Future Microbiology*, 2016; 11(6), 767–780.
- [66] T.M. Baker, M.J. Satlin. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*, 2016; 1–14.
- [67] https://www.hkms.hr/data/1316431501_827_mala_sestrinske_dijagnoze_kopletno.pdf

- [68] O. Penack, C. Becker, D. Buchheidt et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol.* 2014; 93(7), 1083–1095 (2014).
- [69] E. Castagnola, I. Caviglia, L. Pescetto, F. Bagnasco, R. Haupt, R. Bandettini. Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. *Future Microbiol* 2015; 10:357-64; PMID:25812459;
- [70] E.J. Bow. There should be no ESKAPE for febrile neutropenic cancer patients: the dearth of effective antibacterial drugs threatens anticancer efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:492-5;
- [71] D. Heidenreich, S. Kreil, F. Nolte, M. Reinwald, W.K. Hofmann , S.A. Klein. Allogeneic hematopoietic cell transplantation without fluconazole and fluoroquinolone prophylaxis. *Ann Hematol* 2016; 95:287-93;
- [72] P. Sood, T. Seth, A. Kapil, V. Sharma, A. Dayama, S. Sharma, S. Kumar, A.K. Singh, P. Mishra, M. Mahapatra. Emergence of multidrug-resistant acinetobacter bloodstream infections in febrile neutropenia patients with hematological cancers and bone marrow failure syndromes. *J Indian Med Assoc* 2012; 110:439-44;
- [73] K.V. Rolston, G.P. Bodey, A. Safdar. Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity. *Clin Infect Dis* 2007; 45:228-33;
- [73] E.M. Trecarichi, L. Pagano, A. Candoni, D. Pastore, C. Cattaneo, R. Fanci, A. Nosari, M. Ca4ra, A. Spadea, A. Busca, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:337-43;
- [75] M.J. Satlin, D.P. Calfee, L. Chen, K.A. Fauntleroy, S.J. Wilson , S.G. Jenkins, E.J. Feldman, G.J. Roboz, T.B. Shore, D.C. Helfgott, et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2013; 54:799-806;
- [76] B. Albiger, C. Glasner, M.J. Struelens, H. Grundmann, D.L. Monnet. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill* 2015; 20:1-18;

- [77] C. Kjellander, M. Bjorkholm, H. Cherif, M. Kalin, C.G. Giske. Hematological: Low all-cause mortality and low occurrence of antimicrobial resistance in hematological patients with bacteremia receiving no antibacterial prophylaxis: a single-center study. *Eur J Haematol* 2012; 88:422-30;
- [78] C. Gudiol, J. Ayats, M. Camoez, M.A. Dominguez, C. Garcia-Vidal, M. Bodro, C. Ardanuy, M. Obed, M. Arnan, M. Antonio, et al. Increase in bloodstream infection due to vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* in cancer patients: risk factors, molecular epidemiology and outcomes. *PLoS One* 2013; 8:e74734
- [79] S.H. Kim, J.C. Kwon, S.M. Choi, D.G. Lee, S.H. Park, J.H. Choi, J.H. Yoo, B.S. Cho, K.S. Eom, Y.J. Kim, et al. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum β -lactamase production and its impact on outcome. *Ann Hematol* 2013; 92:533-41; P
- [80] M. Giannella, E.M. Treccarichi, F.G. De Rosa, V. Del Bono, M. Bassetti, R.E. Lewis, A.R. Losito, S. Corcione, C. Saffiotti, M. Bartoletti, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:1357-62; PMID:24980276;
- [81] L.Y. Hsu, D.G. Lee, S.P. Yeh, D. Bhurani, B.Q. Khanh, C.Y. Low, L. Norasetthada, T. Chan, Y.L. Kwong, A.K. Vaid, et al. Epidemiology of invasive fungal diseases among patients with hematological disorders in the Asia-Pacific: a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:594.e7-.e11;
- [82] D.M. Livermore. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:283-94; PMID:22386741; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.12.012>
- [83] M. Paul, Y. Dickstein, S. Borok, L. Vidal, L. Leibovici. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:Cd003914; PMID:24425445
- [84] A. Gassas, R. Grant, S. Richardson, L.L. Dupuis, J. Doyle, U. Allen, O. Abla, L. Sung. Predictors of viridans streptococcal shock syndrome in bacteremic children with cancer and stem-cell transplant recipients. *J Clin Oncol* 2004; 22:1222-7; PMID:15051769; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.09.108>
- [85] S. Ahn, Y.S. Lee, K.S. Lim, et al. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2013;21:2303–2308.

- [86] T.M. Baker, M.J. Satlin. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*, 2016; 1–14. doi:10.1080/10428194.2016.1193859
- [87] K. Abeyama, D.M. Stern, Y. Ito, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. *J Clin Invest*. 2005;115:1267–1274
- [88] A. Afshari, J. Wetterslev, J. Brok et al. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(3):CD005370
- [89] E. Azoulay, M. Darmon, C. Delclaux, et al. Deterioration of previous acute lung injury during neutropenia recovery. *Crit Care Med*. 2002;30:781–786.
- [90] E. Azoulay, G. Thiery, S. Chevret, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:360–370.
- [91] L. Nesher, K.V. Rolston. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy-related neutropenia. *Infection* 2014; 42:5-13;
- [92] C. Cattaneo, F. Antoniazzi, S. Casari, G. Ravizzola, M. Gelmi, C. Pagani, M. D'Adda, E. Morello, A. Re, E. Borlenghi, et al.. *P. aeruginosa* bloodstream infections among hematological patients: an old or new question? *Ann Hematol* 2012; 91:1299-304
- [93] C. Gudiol, J. Ayats, M. Camoez, M.A. Dominguez, C. Garcia-Vidal, M. Bodro, C. Ardanuy, M. Obed, M. Arnan, M. Antonio, et al.. Increase in bloodstream infection due to vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* in cancer patients: risk factors, molecular epidemiology, and outcomes. *PLoS One* 2013; 8:e74734;
- [94] H. Gedik, F. Simsek, A. Kanturk, T. Yildirmak, D. Arica, D. Aydin, N. Demirel, O. Yokus. Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal - cancer or resistant pathogens? *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10:743-52;
- [95] T. Khawcharoenporn, N. Pruetpongpun, P. Tiamsak, et al. Colistin-based treatment for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(4):378–382
- [96] M. Ruhnke, R. Arnold, P. Gastmeier. Infection control issues in patients with hematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):e606–e619.

- [97] J.A. Trubiano, L.J. Worth, K.A. Thursky, M.A. Slavin. The prevention and management of infections due to multidrug-resistant organisms in haematology patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(2):195–207
- [98] E. Tacconelli, M.A. Cataldo, S.J. Dancer, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 1):1–55.
- [99] S. Kochar, T. Sheard, R. Sharma, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(5):447–452.
- [100] D.Ben-David, Y. Maor, N. Keller, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(6):620–626.
- [101] C. Gudiol, L. Calatayud, C. Garcia-Vidal, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology, and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(2):333–341.
- [102] I.C. Gyssens, W.V. Kern, D.M. Livermore. ECIL-4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS and ESGICH of ESCMID. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica*. 2013;98(12):1821–1825.
- [103] M. Mikulska, C. Viscoli, C. Orasch, D. Livermore, D. Averbuch, C. Cordonnier, M. Akova. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *Journal of Infection*, 2014; 68(4), 321–331.

12. PRILOG

12.1 Popis tablica

Tablica 2.3 1 Mehanizmi djelovanja antimikrobnih lijekova	10
Tablica 8. 1 Pojedine dijagnoze hematoloških bolesti i postotak pacijenata s MDR.....	36
Tablica 8. 2 Broj otpusta i exitusa za svaki način prijema.....	39

12.2. Popis slika

Slika 3.6. 1 Escherichia coli – neosjetljivost (R+I)* na antibiotike u RH, 2000. – 2017.....	23
Slika 8. 1 Raspodjela ispitanika prema spolu.....	37
Slika 8. 2 Najčešće zahvaćena dijagnoza MDR	38
Slika 8. 3 Zastupljenost pojedinih izolata na odjelu	39



IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smije koristiti dijelovi tuđih radova (knjige, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora i interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnog rada. Sukladno navedenom studenti su dužni popuniti izjavu o autorstvu rada.

Ja, SOFIJA VUKADOMIC (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obitni nepotrebiti) rada pod naslovom MODERNIZACIJA INOVATIVNE PROMISLENOSTI UNIVERZITETA (ispisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedovoljan način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica

(ispisati ime i prezime)

Vukadomic S.

(vlastoručni potpis)

Sukladno čl. 80. Zakona o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička obrazovanja objavljuju se na odgovarajući način.

Sukladno čl. 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonit kojim se uređuje znanstvena i umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB
Z A G R E B, Kišpatičeva 12

Etičko povjerenstvo

Klasa: 8.1.-21/148-1
Broj: 02/21 JG

Zagreb, 14. lipnja 2021.

Sofija Vuksanović, bacc.med.techn.
Klinika za unutarnje bolesti

Predmet: Suglasnost za provođenje istraživanja

Na 184. redovnoj sjednici Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb održanoj 07. lipnja 2021. godine razmotrena je Vaša zamolba za odobrenje istraživanja pod nazivom: „Multirezistentni mikroorganizmi u hematologiji“ u svrhu izrade diplomskog rada.

Istraživanje će se provesti u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Etičko povjerenstvo suglasno je sa provođenjem navedenog istraživanja, s obzirom da se isto ne kosi s etičkim načelima.

Predsjednik Etičkog povjerenstva

Prof. dr. sc. Darko Marčinko

Prof. dr. sc. Darko Marčinko
Predsjednik Etičkog povjerenstva
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatičeva 12
10000 Zagreb