ANTIBIOTICI I REZISTENCIJA

Antibiotska rezistencija predstavlja složen fenomen s ozbiljnim globalnim izazovima. Razumijevanje mehanizama rezistencije, faktora koji pridonose njezinom širenju te važnost prepoznavanja ovog problema su ključni koraci u borbi protiv antibiotske rezistencije. Pacijenti se često tretiraju antibioticima kao preventivom pri operacijama, što, uz visoku koncentraciju imunokompromitiranih i imunodeficijentnih pacijenata na malom prostoru, stvara idealno okruženje za razvoj rezistencije i horizontalni prijenos gena. Bakterijska rezistencija na antibiotike ne poznaje granice država ni kontinenata i od 2017. priznata je kao globalni javnozdravstveni problem (WHO, 2017).

Antibiotici su ključni u suzbijanju bakterijskih infekcija, budući da mogu ubiti bakterije (baktericidi) ili inhibirati njihov rast (bakteriostatici). Antibiotici mogu biti prirodni, polusintetski ili sintetski spojevi, a selektivna toksičnost omogućuje im ciljano djelovanje na bakterije, minimizirajući štetne učinke na domaćina. Od otkrića penicilina 1928. godine do "zlatnog razdoblja" antibiotika u 1950-ima i 1960-ima, antibiotici su postali nezamjenjivi u medicinskoj praksi. Međutim, iako većina mutacija u genomu bakterija može biti neutralna ili čak štetna za njihovu vitalnost, u prisustvu antibiotika, mutacije koje pružaju otpornost na te lijekove postaju povoljne. Kroz takav kontinuirani selektivni pritisak antibiotika potiče se evolucijski odabir otpornih sojeva. Prisutnost rezistentnih bakterija može dovesti do produženih hospitalizacija, veće stope smrtnosti i povećanih troškova zdravstvene skrbi, zbog čega je nužno razviti nove strategije prevencije i liječenja bakterijskih infekcija kako bi se sačuvala učinkovitost antibiotika. Bakterije razvijaju različite mehanizme otpornosti na antibiotike, što ih čini neučinkovitima u suzbijanju bakterijskih infekcija. Osnova antibiotičke rezistencije leži u genetskoj informaciji koja se može razviti evolucijom, nasumičnom mutacijom i genskom varijabilnosti. Postoje dva osnovna tipa rezistencije: primarna (urođena) i sekundarna (stečena). Sekundarna rezistencija, koja proizlazi iz mutacija ili horizontalnog prijenosa gena nakon izlaganja antibioticima, predstavlja puno veći problem od urođene rezistencije. Horizontalni prijenos gena igra ključnu ulogu u širenju antibiotske rezistencije među bakterijama, a geni za rezistenciju na antibiotike mogu se nalaziti na različitim genetičkim elementima poput plazmida, transpozona ili integrona. Međutim, samo širenje gena za rezistenciju nije dovoljno da bakterije postanu otporne na antibiotike. Pored horizontalnog prijenosa gena, bakterije moraju također imati razvijene mehanizme koji omogućuju izražavanje i funkcioniranje tih gena u prisustvu antibiotika. To uključuje enzimatsku modifikaciju antibiotika, promjenu u molekularnoj strukturi ciljnog mjesta (mete) za antibiotik, promjenu propusnosti bakterijske vanjske membrane te ubrzano izbacivanje antibiotika iz stanice. Enzimatska modifikacija antibiotika je mehanizam koji se temelji na sposobnosti bakterija da proizvode enzime koji će razgraditi ili inaktivirati (promjenom njegove strukture, npr. acetilacija) antibiotike. Promjena u molekularnoj strukturi ciljnog mjesta za antibiotik (npr. mutacija u genu koji kodira ciljno mjesto ili enzimske modifikacije ciljnog mjesta) može rezultirati smanjenjem afiniteta antibiotika za njegovo ciljno mjesto, čime se smanjuje učinkovitost antibiotika. Promjena propusnosti bakterijske vanjske membrane je karakteristična za gram-negativne bakterije i omogućuje im da smanje ulazak antibiotika u stanicu uslijed smanjene sinteze, promjene ili potpunog gubitka porina. Konačno, ubrzano izbacivanje antibiotika iz stanice putem transportnih crpki (efluks pumpe) omogućuje bakterijama da aktivno izbacuju antibiotik iz stanice brže nego što se on može nakupiti u stanici da bi dostigao djelotvornu koncentraciju. Glavni faktori odgovorni za razvoj rezistentnosti su prekomjerna uporaba i zlouporaba antibiotika (eng. *overuse and misuse*) u ljudskom i veterinarskom sektoru. Vraćanje u "eru bez antibiotika" ili post-antibiotsku eru, predstavlja ozbiljan globalni problem jer se javljaju infekcije koje je sve teže liječiti, a koje su učestale poput gonoreje, upale pluća i tuberkuloze.

Buduće strategije za borbu protiv antibiotske rezistencije moraju uključivati smanjenje neprimjerene uporabe antibiotika, promicanje edukacije o pravilnoj uporabi antibiotika, poticanje razvoja novih terapijskih opcija te jačanje suradnje između zdravstvenih ustanova, istraživačkih institucija i farmaceutskih tvrtki. Samo integrirani pristup može omogućiti efikasnu kontrolu antibiotske rezistencije i očuvanje učinkovitosti antibiotika za buduće generacije. Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je 18. studenog Europskim danom svjesnosti o antibioticima s ciljem podizanja svjesnosti o njihovoj racionalnoj upotrebi. Terapija bakteriofagima predstavlja obećavajuću alternativu u borbi protiv rezistentnih bakterija. Specifičnost (ciljaju određene bakterijske vrste, a često čak sojeve) njihovog djelovanja omogućuje selektivno uništavanje patogenih bakterija. Ova specifičnost može biti od vitalnog značaja u očuvanju ravnoteže mikrobioma i smanjenju nuspojava koje su često povezane s upotrebom antibiotika širokog spektra. Unatoč izazovima u području identifikacije i regulacije, fagoterapija pruža nadu u suočavanju s rastućom otpornošću bakterija. Razvoj i uvođenje novih antibiotika je dugotrajan proces, pa se istraživanje usmjerava i na tzv. ARBs (*antibiotic resistance breakers*) - lijekove koji mogu savladati bakterijsku rezistenciju u kombinaciji s postojećim antibioticima. Iako je rezistencija prirodna pojava, svatko od nas ima mogućnost i obvezu pridonijeti usporavanju njenog širenja.