

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Maja Farkaš

**UPORABA ANTIBIOTIKA I REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE U
DJECE ŠKOLSKE DOBI**

Doktorska disertacija

Split, 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Maja Farkaš

**UPORABA ANTIBIOTIKA I REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE U
DJECE ŠKOLSKE DOBI**

Doktorska disertacija

Split, 2023.

Rad je izrađen u sljedećim ustanovama:

Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije u Rijeci

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu

Ordinacije opće i obiteljske medicine, pedijatrijske ordinacije i ordinacije dentalne medicine u

Primorsko-goranskoj županiji (privatne i Dom zdravlja Primorsko-goranske županije)

Osnovne škole u Primorsko-goranskoj županiji

Mentorica: izv.prof.dr.sc. Arjana Tambić Andrašević, dr.med.

Zahvala:

1. SADRŽAJ

1.	SADRŽAJ	1
2.	POPIS OZNAKA I KRATICA	3
3.	PREGLED OBJEDINJENIH RADOVA	4
3.1	UVOD	5
3.1.1.	Antibiotici - važna uloga u suvremenoj medicini.....	5
3.1.2.	Rezistencija bakterija na antibiotike - globalni problem suvremene medicine....	5
3.1.3.	Praćenje širenja i kontrola rezistencije bakterija na antibiotike u Hrvatskoj.....	6
3.1.4.	Potrošnja antibiotika u izvanbolničkoj skrbi.....	7
3.1.5.	Kontrola širenja rezistentnih bakterija.....	7
3.1.5.1.	Rezervoari i putovi prenošenja rezistentnih bakterija.....	7
3.1.5.2.	Mjere za sprječavanje i suzbijanje širenja rezistentnih bakterija.....	8
3.1.6.	Cilj objedinjenih radova.....	9
3.2.	PREGLED METODOLOGIJE OBJEDINJENIH RADOVA	10
3.2.1.	Rad 1.: Kliconoštvo i osjetljivost na antibiotike najčešćih bakterijskih respiratornih patogena u školske djece.....	10
3.2.2.	Rad 2.: Znanje, stavovi i praksa roditelja u svezi uporabe antibiotika - usporedba urbanog i ruralnog dijela Primorsko-goranske županije (Hrvatska)...	12
3.2.3.	Rad 3.: Znanje, stavovi i praksa liječnika dentalne medicine Primorsko- goranske županije o propisivanju antibiotika i otpornosti bakterija na antibiotike (Hrvatska).....	13
3.3.	PREGLED REZULTATA OBJEDINJENIH RADOVA	14
3.3.1.	Rad 1.: Kliconoštvo i osjetljivost na antibiotike najčešćih bakterijskih respiratornih patogena u školske djece.....	14
3.3.2.	Rad 2.: Znanje, stavovi i praksa roditelja u svezi uporabe antibiotika - usporedba urbanog i ruralnog dijela Primorsko-goranske županije (Hrvatska)...	17
3.3.3.	Rad 3.: Znanje, stavovi i praksa liječnika dentalne medicine Primorsko-	

goranske županije o propisivanju antibiotika i otpornosti bakterija na antibiotike (Hrvatska).....	20
3.4. RASPRAVA KOJA OBJEDINJUJE RADOVE.....	23
3.5. ZNANSTVENI DOPRINOS OBJEDINJENIH RADOVA.....	26
3.6. SAŽETAK.....	27
3.7. SUMMARY.....	28
3.8. POPIS LITERATURE.....	29
3.9. ŽIVOTOPIS.....	33
4. PRESLIKE OBJEDINJENIH RADOVA.....	34

2. POPIS OZNAKA I KRATICA

AMZH = Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

EAAD = Europski dan svjesnosti o antibioticima (engl. European Antibiotic Awareness Day)

ECDC = Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. European Centre for Disease Prevention and Control)

ESBL = β -laktamaze proširenog spektra (engl. Extended-spectrum beta-lactamases)

EUCAST = Europski odbor za testiranje antimikrobne osjetljivosti (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

ISKRA = Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske)

MH-F = Mueller-Hinton Fastidious agar

MIK = minimalna inhibitorna koncentracija

MRSA = meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (engl. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

NZZJZ = Nastavni zavod za javno zdravstvo

PGŽ = Primorsko-goranska županija

SZO = Svjetska zdravstvena organizacija

SAD = Sjedinjene Američke Države

WAAW = Svjetski tjedan svjesnosti o antibioticima (engl. World Antibiotic Awareness Week)

3. PREGLED OBJEDINJENIH RADOVA

Ova doktorska disertacija temelji se na trima objedinjenim znanstvenim radovima:

1. Farkaš M, Čulina T, Sišul J, Pelčić G, Mavrinac M, Mićović V, Tambić Andrašević A. Impact of antibiotic consumption on the carriage of antibiotic-resistant bacteria by school children. *Eur J Public Health* 2020;30:265-9.
2. Farkaš M, Glažar Ivče D, Stojanović S, Mavrinac M, Mićović V, Tambić Andrašević A. Parental Knowledge and Awareness Linked to Antibiotic Use and Resistance: Comparison of Urban and Rural Population in Croatia. *Microb Drug Resist* 2019;25:1430-6.
3. Farkaš M., Ivančić Jokić N, Mavrinac M, Tambić Andrašević A. 2021. Antibiotic Prescribing Habits and Antimicrobial Resistance Awareness of Dental Practitioners in Primorsko-Goranska County, Croatia. *Microb Drug Resist* 2021;27:1482-8.

3.1. UVOD

3.1.1. Antibiotici - važna uloga u suvremenoj medicini

Visoke stope propisivanja antibiotika su veliki izazov za javno zdravstvo i kliničku medicinu u Hrvatskoj i svijetu. Zadnja dva desetljeća svjesni smo sve bržeg razvoja otpornosti (rezistencije) bakterija na antibiotike i sve sporije pojave novih antibiotika (1-3).

Antibiotici su lijekovi koji djeluju selektivno toksično na bakterije, posjeduju više mehanizama djelovanja poput ometanja sinteze staničnog zida, ometanja funkcije citoplazmatske opne, ometanja sinteze proteina i ometanja sinteze nukleinskih kiselina (4). Uvođenjem penicilina u kliničku praksu početkom 40-tih godina 20. stoljeća do danas, mnoga područja medicine su napredovala zahvaljujući antibioticima. Suvremena medicina postajala je sve invazivnija i odvažnija u mnogim dijagnostičkim i terapijskim postupcima znajući da postoji adekvatna profilaktička i terapijska djelotvornost antibiotika. Posljedično tomu, suvremena medicina nije održiva bez učinkovitih antibiotika. Svojim ponašanjem dovodimo u pitanje živote mnogih, posebno osjetljive populacije poput transplantiranih pacijenata, pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja, nedonoščadi, ukoliko pojedinci nastave ignorirati problem antimikrobne rezistencije i činjenice da je problem zajednički, svakoga od nas (1).

Antibiotici su posebni lijekovi, jer njihovom konzumacijom ne utječemo samo na pojedinca, već na cijelu zajednicu. Svakodnevno izmjenjujemo svoje bakterije s okolinom i moramo naučiti živjeti s njima, uz osobnu odgovornost da nam je obaveza što duže sačuvati djelotvornost postojećih antibiotika, dok čekamo pojavu novih antibiotika i druge načine liječenja infektivnih bolesti (1, 3).

3.1.2. Rezistencija bakterija na antibiotike - globalni problem suvremene medicine

Prekomjerna i neprimjerena uporaba antibiotika je jedan od glavnih pokretača za pojavu i širenje rezistencije bakterija na antibiotike, koja je ozbiljna globalna prijetnja javnom zdravstvu i kliničkoj medicini (3, 5, 6).

Rezistencija bakterija na antibiotike je prirodni fenomen kojim se bakterije adaptiraju na uvjete iz okoliša. Daleke 1945. g., *sir* Alexander Fleming je upozorio na problem razvoja rezistencije bakterija na antibiotike, i zaista otkriće penicilina i kasnije drugih antibiotika slijedila je i njihova antimikrobna rezistencija (7, 8). Bakterije koriste različite mehanizme rezistencije koji uključuju promjenu ciljnog mjesta, inaktivaciju antibiotika stvaranjem enzima, smanjenu propusnost stijenke za ulazanje antibiotika ili aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice (4). Međutim, velika većina društvene zajednice (od zdravstvenih djelatnika, građana i šire) je ignorirala ovaj rastući problem,

koji se najbolje opisuje kao „tihu tsunami“. Mnogi još uvijek nisu svjesni predviđanja da će u drugoj polovici 21. stoljeća od infekcija uzrokovanih multiplorezistentnim uzročnicima godišnje umirati 10 milijuna ljudi diljem svijeta. Za racionalnu primjenu antibiotika odgovorni su i oni koji antibiotike propisuju i oni koji ih konzumiraju (1, 3, 8).

Zadnjih godina svjedočimo velikom problemu pojave, kontrole i liječenja multiplorezistentnih bakterija (rezistentnih na više skupina antibiotika), kako u radu kliničkog mikrobiološkog laboratorija tako i u radu kliničara s pacijentom u bolnicama, ali i sve većem širenju takvih sojeva u izvanbolničku sredinu. Unatoč visokoj stopi izvanbolničke potrošnje antibiotika, antimikrobna rezistencija se najviše uočava u bolničkoj skrbi, naročito jedinicama intenzivnog liječenja, pojavom sojeva poput meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA) te gram-negativnih bakterija koje proizvode β -laktamaze proširenog spektra (ESBL) i/ili karbapenemaze (3, 9-11).

3.1.3. Praćenje širenja i kontrola rezistencije bakterija na antibiotike u Hrvatskoj

Hrvatska je već prije nekoliko desetljeća zahvaljujući brojnim stručnjacima, prepoznala problem antimikrobne rezistencije kao veliku prijetnju suvremenoj medicini na nacionalnoj i globalnoj razini (1). Davne 1996. g. započelo je sustavno praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Hrvatskoj, za što je zaslužan Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike, koji je osnovan pri Kolegiju javnog zdravstva Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Idejna začetnica i osnivačica Odbora prim.dr.sc. Tera Tambić već tada je prepoznala važnost praćenja rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj (12, 13).

Referentni centar Ministarstva zdravstva za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike osnovan je 2003. g. pri Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, s važnom ulogom pružanja laboratorijske podrške u testiranju sve zahtjevnijih, neuobičajenih, multiplorezistentnih sojeva i ostale podrške mikrobiološkim laboratorijima u cijeloj Hrvatskoj. Nadalje, 2006. g. osnovana je Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) pri Ministarstvu zdravstva Republike Hrvatske, koja koordinira sve aktivnosti predviđene Nacionalnim programom za kontrolu širenja otpornosti bakterija na antibiotike na području kontrole rezistencije na antibiotike u humanoj medicini, veterini i poljoprivredi. U skladu sa strategijama i preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Europske komisije, u Hrvatskoj se provodi kontinuirano praćenje rezistencije i potrošnje antibiotika, razvoj smjernica za racionalnu uporabu antibiotika, edukacija zdravstvenih djelatnika te edukacija građana kroz javne kampanje sa svrhom podizanja svjesnosti o antibioticima (3, 7).

U cilju skretanja pozornosti na ovaj gorući javnozdravstveni problem, 2008. g. Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC) proglasio je 18. studeni Europskim danom svjesnosti o

antibioticima (EAAD), a 2015. g. SZO taj cijeli tjedan Svjetskim tjednom svjesnosti o antibioticima (WAAW). Simpozij povodom Europskog dana svjesnosti o antibioticima, i kasnije Svjetskog tjedna svjesnosti o antibioticima organizira se svake godine u Zagrebu, prateći sve aktualnosti u svezi s uporabom antibiotika i problemom antimikrobne rezistencije (3).

3.1.4. Potrošnja antibiotika u izvanbolničkoj skrbi

Potrošnja antibiotika je najveća u izvanbolničkoj skrbi u Hrvatskoj i svijetu (3, 10). Više od 90% antibiotika u Hrvatskoj se potroši u izvanbolničkom sektoru, a liječnici dentalne medicine značajno doprinose ukupnom propisivanju antibiotika (7-11% potrošnje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti) (14-17).

Prema istraživanjima u Hrvatskoj, na listi najpropisivanijih antibiotika prvo mjesto i dalje uvjerljivo zauzima amoksisilin s klavulanskom kiselinom, slijede amoksisilin, cefuroksimaksetil, azitromicin te doksiciklin. U zemljama koje antibiotike ne troše racionalno, pa i u Hrvatskoj, uočava se veliki porast potrošnje u zimskim mjesecima, kada su infekcije gornjeg dišnog sustava učestalije, s obzirom na najčešće virusnu etiologiju ovih infekcija, što znači da se antibiotici uvelike troše i kod virusnih infekcija (14, 15).

Iako u Hrvatskoj postoje nacionalne ISKRA smjernice za grlobolju, koje kao lijek izbora navode fenoksimetilpenicilin i dalje se nastavlja trend najčešćeg propisivanja širokospektralnih penicilina, naročito amoksicilina s klavulanskom kiselinom (14, 15, 18). Činjenica je da se u mnogim zemljama antibiotici najviše koriste u djece predškolske dobi (19-22) te da je odabir antibiotika često neprimjeren. Najčešće se neracionalno propisuju širokospektralni antibiotici za stanja gdje bi i uskospaktralni antibiotici bili učinkoviti. Infekcije gornjeg dišnog sustava su najčešća indikacija za nepotrebno propisivanje antibiotika te čine najznačajnije područje za unapređenje propisivanja antibiotika (3, 19). Nadalje, liječnici dentalne medicine u svom svakodnevnom radu vrlo često propisuju antibiotike za stanja gdje je kirurški zahvat prvi izbor te mogu služiti kao važan posrednik u pojavi i širenju bakterija rezistentnih na antibiotike u zajednici (23-25).

3.1.5. Kontrola širenja rezistentnih bakterija

3.1.5.1. Rezervoari i putovi prenošenja rezistentnih bakterija

Kolonizirani ili inficirani pacijenti su važan rezervoar za prenošenje rezistentnih bakterijskih sojeva. Dodatni problem u kontroli pojave i širenja predstavlja činjenica da multiplerezistentni bakterijski

sojevi često koloniziraju pacijente i zdrave osobe, a da pri tome uglavnom nisu klinički vidljivi (3, 26).

Kolonizirani zdravstveni djelatnici i zdrave osobe najčešće na svojim rukama mogu prenositi rezistentne bakterije ukoliko se ne pridržavaju osnovnih higijenskih mjera (3, 26, 27). Kao važan rezervoar treba spomenuti kontaminiranu okolinu, a primjer su infekcije dišnog sustava kod kojih govorom, kihanjem i kašljanjem bakterijske čestice padaju na okolne površine i predmete (26).

3.1.5.2. Mjere za sprječavanje i suzbijanje širenja rezistentnih bakterija

Provođenje i poboljšanje higijenskih mjera desetljećima se navodi kao jedna od najvažnijih mjera za sprječavanje i suzbijanje antimikrobne rezistencije (1, 2, 26). Pravilna higijena ruku (pranje ruku i utrljavanje alkohola) dokazano je najdjelotvorniji način u prevenciji pojave i širenja infekcije i osnovni dio standardnih mjera predostrožnosti. Ostale mjere uključuju uporabu zaštitnih sredstava (maske, rukavice) kod rizika dodira s tjelesnim tekućinama te standardne higijenske mjere čišćenja i pospremanja. Kod pacijenata inficiranih ili koloniziranih multiplorezistentnim bakterijama dodatno treba primijeniti i mjere kontaktne izolacije. U sprječavanju širenja multiplorezistentnih bakterija bitnu ulogu ima i racionalizacija potrošnje antibiotika koja se može postići kroz edukaciju zdravstvenih djelatnika (nacionalne smjernice o propisivanju antimikrobne terapije, edukacija u sklopu stručnog usavršavanja), edukaciju građana kroz javne kampanje za promicanje ispravne uporabe antibiotika i edukaciju pacijenata intenzivnijom komunikacijom zdravstvenih djelatnika s pacijentima o problemu antimikrobne rezistencije (3, 18, 26-28).

3.1.6. Cilj objedinjenih radova

Opći cilj objedinjenih radova je detektirati prisutnost rezistentnih bakterijskih respiratornih patogena u djece školske dobi i istražiti stavove o primjeni antimikrobne terapije u roditelja i liječnika dentalne medicine u Primorsko-goranskoj županiji (PGŽ).

Specifični ciljevi objedinjenih radova:

1. Ispitati primjenu antibiotika u djece školske dobi.
2. Utvrditi povezanost između uporabe antibiotika i kliconoštva bakterijskih respiratornih patogena (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae*), posebno sojeva rezistentnih na antibiotike.
3. Utvrditi postoji li razlika između roditelja urbane i ruralne sredine u PGŽ u znanju, stavovima i praksi o uporabi antibiotika i svjesnosti o rezistenciji bakterija na antibiotike.
4. Utvrditi postoji li razlika između liječnika dentalne medicine dviju sredina u PGŽ u znanju, stavovima i praksi o uporabi antibiotika i svjesnosti o rezistenciji bakterija na antibiotike.
5. Podizanje svijesti o racionalnoj uporabi antibiotika u izvanbolničkoj populaciji.

3.2. PREGLED METODOLOGIJE OBJEDINJENIH RADOVA

3.2.1. Rad 1.: Kliconoštvo i osjetljivost na antibiotike najčešćih bakterijskih respiratornih patogena u školske djece

Istraživanje je provedeno u razdoblju od 29. siječnja do 16. lipnja i od 22. rujna do 4. studenog 2014. godine. U studiju su bile uključene dvije skupine djece u dobi od 6 do 15 godina, iz 31 osnovne škole Grada Rijeke i okolice, kojima su bakteriološki obrađeni obrisci ždrijela i nazofarinksa u mikrobiološkom laboratoriju Nastavnog zavoda za javno zdravstvo (NZZJZ) PGŽ u Rijeci. Prvu skupinu je sačinjavalo 225 zdrave djece, bez znakova infekcije dišnog sustava unazad zadnja dva tjedna. Drugu skupinu je uključivalo 225 izvanbolničkih pacijenata sa simptomima infekcije gornjeg dišnog sustava (poput povišene temperature, kihanja, šmrcanja, sekreta iz nosa, grlobolje, promuklosti, kašlja itd.), iz pedijatrijskih ordinacija, ordinacija opće i obiteljske medicine (privatne i Dom zdravlja PGŽ) Grada Rijeke i okolice. Obje skupine su bile sličnog socioekonomskog statusa. U istraživanje nisu bila uključena djeca s imunokompromitiranim stanjima (npr. na imunosupresivnoj terapiji i sl.) zbog njihove pojačane osjetljivosti prema infekcijama (naročite infekcije dišnog sustava).

Prije početka uzorkovanja obrisaka ždrijela i nazofarinksa kod djece, roditelji (zakonski zastupnici ili skrbnici) su potpisali suglasnost za sudjelovanje u istraživanju i ispunili upitnik o sociodemografskim podacima i uporabi antibiotika u školske djece unazad zadnjih šest mjeseci. Iz upitnika su analizirani i podatci o infekciji dišnog sustava (simptomi), dijagnoza infekcije i uzimanje antibiotika unazad zadnjih šest mjeseci. Uzorci zdrave djece prikupljeni su u suradnji s liječnikom školske i sveučilišne medicine NZZJZ PGŽ u Rijeci, a uzorci bolesne djece u ranije navedenim ordinacijama (pedijatrijske, opće i obiteljske medicine). Obrisci ždrijela i nazofarinksa transportirani su u Amies transportnoj podlozi (Venturi Transystem, Copan Italia S.p.A, Brescia, Italija) i dostavljeni u laboratorij unutar 12 sati od uzimanja. Uzorci su odmah nasadeni na Columbia agar s dodatkom 5% ovčje krvi (bioMérieux, Marcy l'Étoile, Francuska) i povučena crta *Staphylococcus aureus*. Ploče su inkubirane aerobno na 36°C uz 5% CO₂, a očitavane nakon 24 h i 48 h. Izolati *Streptococcus pyogenes* identificirani su prisustvom β-hemolize, gram preparatom, testom katalaze, bacitracinskim testom (BBL, Becton, Dickinson and Company, Sparks, MD, SAD) i latex aglutinacijskim testom (Slidex Strepto Plus, bioMérieux, Marcy l'Étoile, Francuska). Izolati *Streptococcus pneumoniae* dokazani su prisustvom α-hemolize, gram preparatom, testom katalaze, optohinskim testom (BBL, Becton, Dickinson and Company, Sparks, MD, SAD) i testom topivosti u žučnim solima. Izolati *Moraxella catarrhalis* identificirani su izgledom kolonija (γ-hemoliza), gram preparatom, testom oksidaze (Bio-Rad, Marnes-la Coquette, Francuska), testom katalaze,

testom redukcije nitrata (nitrate agar, HiMedia Laboratories Pvt. Ltd., Mumbai, Indija), testom produkcije deoksiribonukleaze (DNase) (DNase agar, Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, Engleska) te pojavom „znaka hokejaškog paka“. Izolati *Haemophilus influenzae* dokazani su izgledom kolonija (γ -hemoliza), gram preparatom, testom katalaze, satelit testom i detekcijom potrebe za X i V faktorima rasta (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, Engleska).

Osjetljivost na antibiotike testirana je metodom disk difuzije i određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) sukladno standardima Europskog odbora za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) (29), koristeći Mueller-Hinton Fastidious agar (MH-F) (bioMérieux, Marcy l'Étoile, Francuska) te antibiotske diskove (Bio-Rad, Marnes-la Coquette, Francuska) i E-testove (E-test, bioMérieux, Marcy l'Étoile, Francuska). Za *Streptococcus pyogenes* određena je antimikrobna aktivnost na eritromicin, klindamicin i penicilin. Za *Streptococcus pneumoniae* određena je osjetljivost na eritromicin, klindamicin, trimetoprim-sulfametoksazol i penicilin. Izolatima *Streptococcus pneumoniae* s zonom inhibicije oko oksacilinskog test diska manjom od 20 mm određen je MIK za penicilin, ampicilin, cefuroksim i ceftriakson. Za *Moraxella catarrhalis* određena je antimikrobna aktivnost na eritromicin, trimetoprim-sulfametoksazol, cefuroksim, ceftriakson, amoksicilin i amoksicilin s klavulanskom kiselinom. Za *Haemophilus influenzae* određena je osjetljivost na trimetoprim-sulfametoksazol, cefuroksim, ceftriakson, ampicilin i amoksicilin s klavulanskom kiselinom. Svi izolati *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae* testirani su na produkciju β -laktamaze s nitrocefinskim diskom (Cefinase, bioMérieux, Marcy l'Étoile, Francuska). U radu su korišteni bakterijski sojevi *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 i *Haemophilus influenzae* NCTC 8468, koji su predstavljali kontrolne sojeve u testu osjetljivosti.

Statistička obrada podataka učinjena je s pomoću računalne programske potpore Statistica 12.0.0 (StatSoft Inc., Tulsa, SAD) i programa za obradu podataka MedCalc 12.0.0 (MedCalc Software, MariaKerke, Belgija).

Podatci su prikazani apsolutnim i relativnim frekvencijama, omjerima izgleda i 95% granicama pouzdanosti. Razlika pojave bakterijskih respiratornih patogena i bakterija rezistentnih na antibiotike između djece školske dobi koja su uzimala antibiotike i one koja nisu, prikazana je omjerom izgleda i 95% granicom pouzdanosti. Razlike između frekvencija izračunate su Hi kvadrat testom, korištena je Yatesova korektura i po potrebi su računati Fischerov egzaktni test i test proporcije. Razina značajnosti postavljena je na $P < 0.05$ za sve statističke testove.

3.2.2. Rad 2.: Znanje, stavovi i praksa roditelja u svezi uporabe antibiotika - usporedba urbanog i ruralnog dijela Primorsko-goranske županije (Hrvatska)

Istraživanje je provedeno u razdoblju od 15. svibnja do 14. lipnja 2017. godine. U studiju su bile uključene dvije skupine roditelja djece školske dobi od petog do osmog razreda, iz 11 osnovnih škola PGŽ. Prvu skupinu je sačinjavalo 500 roditelja Grada Rijeke (urbano područje). Drugu skupinu je uključivalo 500 roditelja iz Gorskog kotara i Kvarnerskih otoka (Krk, Cres, Mali Lošinj i Rab) (ruralno područje). Roditelji (zakonski zastupnici ili skrbnici) su dobili obavijest o istraživanju i ispunjavanjem upitnika dali svoj informirani pristanak. Strukturirani upitnik o znanju, stavovima i praksi o uporabi antibiotika i rezistenciji bakterija na antibiotike roditelja djece školske dobi PGŽ, (pri čijem su sastavljanju korištene čestice validiranih upitnika iz sličnih istraživanja) je sadržavao 43 pitanja. Ispitanici su imali mogućnost upisivanja podataka, označavanja znakom x u polju ponuđene odgovore, kombiniranja odgovora (zaokružiti ponuđene odgovore i dopisati svoje), skaliranja odgovora, odnosno procjenjivanja slaganja s ponuđenim tvrdnjama na skali Likertova tipa (od -Uopće se ne slažem do -Potpuno se slažem).

Anketni upitnik je sadržavao pet cjelina: 1. podatke o ispitaniku (dob, spol, prebivalište, završena škola, ukupna mjesečna primanja u obitelji, rad u području uključenom u sustav zdravstva, radi li barem jedan član obitelji u području uključenom u sustav zdravstva) te podatke o djetetu (spol, dob i razred), 2. podatke o učestalosti uporabe antibiotika, 3. podatke o znanju o antibioticima, 4. podatke o svjesnosti o otpornosti bakterija na antibiotike i 5. podatke o stavovima i ponašanju u svezi uporabe antibiotika. Prije početka istraživanja upitnik je bio testiran na uzorku od 50 roditelja djece školske dobi od petog do osmog razreda osnovnih škola PGŽ.

Statistička obrada podataka učinjena je s pomoću računalne programske potpore Statistica 13.1 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, SAD) i programa za obradu podataka MedCalc 12.1.3 (MedCalc Software, MariaKerke, Belgija).

Kategorijske varijable prikazane su frekvencijama (apsolutnim i relativnim) i razlike među njima su izračunate Hi kvadrat testom. Kontinuirane varijable analizirane su Kolmogorov-Smirnovljevim testom za ispitivanje normalnosti raspodjele brojčanih podataka, s obzirom na to da su odstupale od normalnosti vrijednosti su prikazane medijanom i 5-tom i 95-tom percentilom, dok je dob prikazana medijanom i rasponom vrijednosti (minimalna dob – maksimalna dob). Kako bi se ispitale razlike u stavovima i znanja o uporabi antibiotika između različitih skupina korišten je Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke i Kruskal-Wallis test s post hoc analizom. Sveukupno znanje roditelja o antibioticima grafički je prikazano kutijom s brkovima (box and whisker). Za ispitivanje povezanosti između stavova, znanja i uporabe antibiotika korišten je Spearmanov koeficijent korelacije. Za predviđanje utjecaja kriterijskih varijabli na prediktor, korištena je multivarijatna

regresijska analiza kako bi se identificirali čimbenici povezani sa sveukupnim znanjem o antibioticima. Razina značajnosti postavljena je na $P < 0.05$ za sve statističke testove.

3.2.3. Rad 3.: Znanje, stavovi i praksa liječnika dentalne medicine Primorsko-goranske županije o propisivanju antibiotika i otpornosti bakterija na antibiotike (Hrvatska)

Istraživanje je provedeno u razdoblju od 4. lipnja do 5. rujna 2018. godine. U studiju je bilo uključeno 230 liječnika dentalne medicine (opći i specijalisti) PGŽ (privatni i Dom zdravlja PGŽ), 115 grada Rijeke i 115 ostalog dijela PGŽ (okolica Rijeke (manji gradovi i općine), Kvarnerski otoci (Krk, Cres, Mali Lošinj, Rab) i Gorski kotar). Liječnici dentalne medicine su dobili obavijest o istraživanju i ispunjavanjem upitnika dali svoj informirani pristanak. Strukturirani upitnik o znanju, stavovima i praksi o uporabi antibiotika i rezistenciji bakterija na antibiotike liječnika dentalne medicine PGŽ, (pri čijem su sastavljanju korištene čestice validiranih upitnika iz sličnih istraživanja) je sadržavao 24 pitanja. Ispitanici su imali mogućnost upisivanja podataka, označavanja znakom x u polju ponuđene odgovore, kombiniranja odgovora (zaokružiti ponuđene odgovore i dopisati svoje), skaliranja odgovora, odnosno procjenjivanja slaganja s ponuđenim tvrdnjama na skali Likertova tipa (od -Uopće se ne slažem do -Potpuno se slažem).

Anketni upitnik je sadržavao četiri cjeline: 1. podatke o ispitaniku (dob, spol, mjesto/grad ordinacije, tip ordinacije, stupanj obrazovanja), 2. podatke o znanju o antibioticima, 3. podatke o svjesnosti o otpornosti bakterija na antibiotike i 4. podatke o stavovima i ponašanju u svezi uporabe antibiotika. Prije početka istraživanja upitnik je bio testiran na uzorku od 20 liječnika dentalne medicine PGŽ.

Statistička obrada podataka učinjena je s pomoću računalne programske potpore Statistica 13.5.0.17 (TIBCO Software, Inc., Palo Alto, CA, SAD).

Kategorijske varijable prikazane su apsolutnim i relativnim frekvencijama i razlike su izračunate Hi kvadrat testom ili Fischerovim egzaktnim testom. Za izračunavanje trenda korišten je Hi kvadrat test trenda. Za post-hoc analizu korišteni su testovi proporcija. Kontinuirane varijable analizirane su Kolmogorov-Smirnovljevim testom za ispitivanje normalnosti raspodjele brojčanih podataka i ovisno o tome prikazane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili medijanom i interkvartilnim raspršenjem. Kako bi se ispitale razlike u stavovima između skupina korišteni su Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke i Kruskal-Wallis test s post hoc analizom. Za ispitivanje povezanosti između stavova, znanja i uporabe antibiotika korišten je Spearmanov koeficijent korelacije. Razina značajnosti postavljena je na $P < 0.05$ za sve statističke testove.

3.3. PREGLED REZULTATA OBJEDINJENIH RADOVA

3.3.1. Rad 1.: Kliconoštvo i osjetljivost na antibiotike najčešćih bakterijskih respiratornih patogena u školske djece

Respiratorni patogeni su bili češće izolirani kod djece školske dobi koja su upotrebljavala antibiotik u prethodnih šest mjeseci (Tablica 1.). Bakterije rezistentne na antibiotike su bile češće kod djece koja su bila izložena antibioticima (Tablica 2.).

Tablica 1. Povezanost između uporabe antibiotika i kliconoštva respiratornih patogena

	Uzimali	Nisu uzimali			
Respiratorni patogen	antibiotik	antibiotik	OR	95% CI	<i>P</i>
	(Br.=75)	(Br.=375)			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	23	2.35	(1.07-5.18)	0.048
<i>Streptococcus pyogenes</i>	15	33	2.59	(1.33-5.06)	0.007
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	12	3.61	(1.42-9.17)	0.010
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	14	1.84	(0.64-5.28)	0.339
Ukupno	38	82	3.67	(2.19-6.14)	<0.001

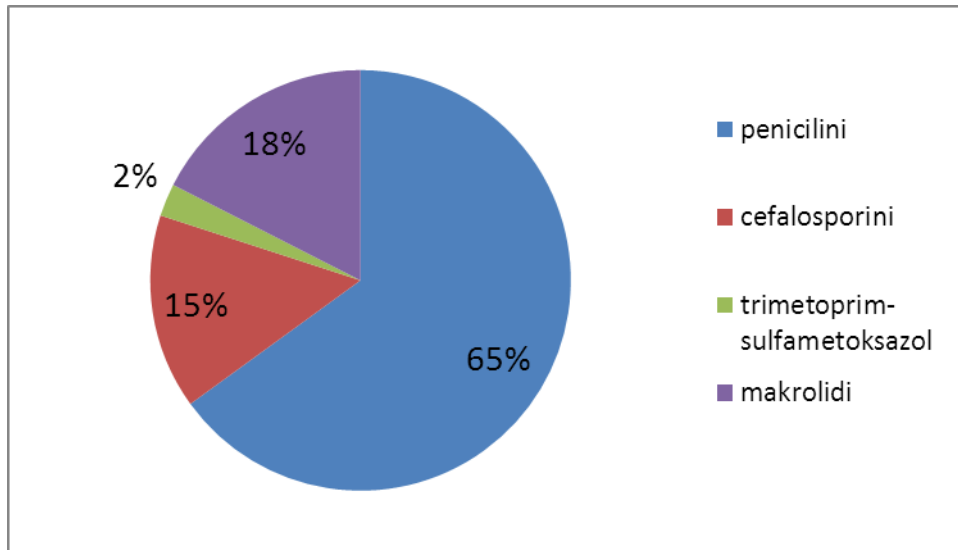
OR=omjer izgleda (engl.odds ratio); 95% CI =95-postotni interval pouzdanosti (engl. 95-percentage confidence interval); *P* vrijednost <0.05 se smatrala statistički značajnom (Fisherov egzaktni test).

Tablica 2. Povezanost između uporabe antibiotika i kliconoštva bakterija rezistentnih na antibiotike

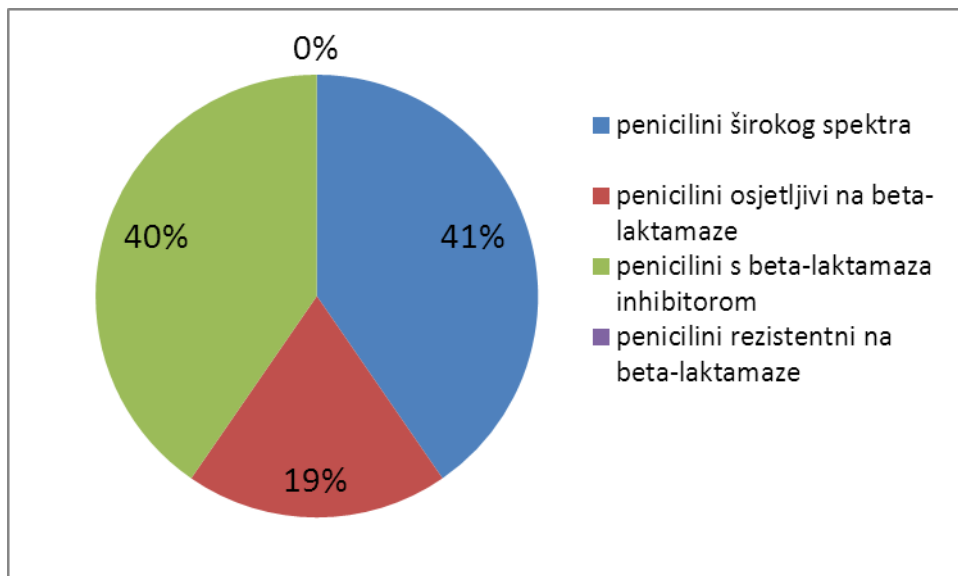
Respiratorni patogen	Uzimali	Nisu uzimali	OR	95% CI	P
	antibiotik (n=75)	antibiotik (n=375)			
Penicillin NS					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	3	7.04	(1.54-32.14)	0.017
Erythromycin NS					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	2	7.77	(1.28-47.34)	0.035
Erythromycin NS					
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8	5	8.84	(2.81-27.83)	<0.001
Amoxicillin R					
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	5	1.0	(0.12-8.68)	>0.999
Amoxicillin R					
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	10	2.61	(0.86-7.86)	0.086
Bilo koji od gore navedenih uzročnika	21	25	5.44	(2.85-10.40)	<0.001

NS = neosjetljiv; R = rezistentan; OR = omjer izgleda (engl. odds ratio); 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti (engl. 95-percentage confidence interval); P vrijednost <0.05 se smatrala statistički značajnom (Fisherov egzaktni test).

Penicilini širokog spektra i kombinacije s inhibitorom su najčešće upotrebljavani antibiotici među djecom školske dobi (Slika 1., Slika 2.).



Slika 1. Uporaba antibiotika u djece školske dobi



Slika 2. Uporaba penicilina u djece školske dobi

3.3.2. Rad 2.: Znanje, stavovi i praksa roditelja u svezi uporabe antibiotika - usporedba urbanog i ruralnog dijela Primorsko-goranske županije (Hrvatska)

Sveukupno znanje o antibioticima bilo je veće u roditelja gradske sredine (iako to nije utjecalo na potrošnju antibiotika), dok su roditelji u urbanoj i ruralnoj sredini uglavnom imali slična znanja i stavove o uporabi antibiotika kada su podijeljeni na pojedine izjave (Tablica 3., Tablica 4.).

Roditelji školske djece su imali visoko povjerenje u liječničku odluku o propisivanju antibiotika. Mediji masovnog priopćavanja (televizija, internet, novine) bili su više uključeni u informiranje roditelja o rezistenciji bakterija na antibiotike nego zdravstveni djelatnici.

Tablica 3. Znanje o antibioticima

Izjava	Odgovor**	Ukupno (Br.=651) Br. %	Urbano (Br.=253) Br. %	Ruralno (Br.=398) Br. %	P
Amoksicilin je antibiotik.	Ne slažem se	21 (3.2)	8 (3.2)	13 (3.3)	0.876
	Nemam mišljenje/Neutralan	72 (11.1)	31 (12.3)	41 (10.3)	
	Slažem se	558 (85.7)	214 (84.6)	344 (86.4)	0.810
Aspirin je antibiotik.	Ne slažem se	620 (95.2)	235 (92.9)	385 (96.7)	0.028*
	Nemam mišljenje/Neutralan	20 (3.1)	11 (4.3)	9 (2.3)	
	Slažem se	11 (1.7)	7 (2.8)	4 (1.0)	0.115
Paracetamol je antibiotik.	Ne slažem se	566 (86.9)	226 (89.3)	340 (85.4)	0.180
	Nemam mišljenje/Neutralan	29 (4.4)	12 (4.7)	17 (4.3)	
	Slažem se	56 (8.6)	15 (5.9)	41 (10.3)	0.100
Antibiotici su korisni za liječenje bakterijskih infekcija.	Ne slažem se	32 (4.9)	7 (2.8)	25 (6.3)	0.068
	Nemam mišljenje/ Neutralan	37 (5.7)	15 (5.9)	22 (5.5)	
	Slažem se	582 (89.4)	231 (91.3)	351 (88.1)	0.284
Antibiotici su korisni za liječenje virusnih infekcija.	Ne slažem se	477 (73.3)	184 (72.7)	293 (74.9)	0.634
	Nemam mišljenje/ Neutralan	62 (9.5)	23 (9.1)	39 (9.8)	
	Slažem se	112 (17.2)	46 (18.1)	66 (16.6)	0.567
Antibiotici mogu ubiti "dobre bakterije" u našem organizmu.	Ne slažem se	59 (9.1)	22 (8.7)	37 (9.3)	0.905
	Nemam mišljenje/ Neutralan	77 (11.8)	22 (8.7)	55 (13.8)	
	Slažem se	515 (79.1)	209 (82.6)	306 (76.9)	0.081
Antibiotici služe za skidanje povišene temperature.	Ne slažem se	567 (87.1)	221 (87.4)	346 (86.9)	0.948
	Nemam mišljenje/ Neutralan	38 (5.8)	14 (5.5)	24 (6.0)	
	Slažem se	46 (7.1)	18 (7.1)	28 (7.0)	0.914
Antibiotici mogu uzrokovati alergijske reakcije.	Ne slažem se	12 (1.8)	4 (1.6)	8 (2.0)	0.943
	Nemam mišljenje/Neutralan	35 (5.4)	12 (4.7)	23 (5.8)	
	Slažem se	604 (92.8)	237 (93.7)	367 (92.2)	0.572

*93% u odnosu prema 97% mogla bi biti statistički značajna razlika, ali u praksi oboje su >90%.

**Odgovor slažem se predstavlja zbroj u postotcima slažem se i potpuno se slažem odgovora. Odgovor ne slažem se predstavlja zbroj u postotcima ne slažem se i uopće se ne slažem odgovora.

Tablica 4. Stavovi o uporabi antibiotika

Izjava	Odgovor**	Ukupno	Urbano	Ruralno	<i>P</i>
		(Br.=651)	(Br.=253)	(Br.=398)	
		Br. %	Br. %	Br. %	
Liječnici u ordinaciji često imaju vremena objasniti kako i zašto treba uzimati antibiotik .	Ne slažem se	244 (37.5)	103 (40.7)	141 (35.4)	0.547
	Nemam mišljenje/ Neutralan	97 (14.9)	37 (14.6)	60 (15.1)	
	Slažem se	310 (47.6)	113 (44.7)	197 (49.5)	
Liječnici često propisuju antibiotike, jer pacijenti to očekuju.	Ne slažem se	290 (44.5)	107 (42.3)	183 (46.0)	0.742
	Nemam mišljenje/ Neutralan	144 (22.1)	62 (24.5)	82 (20.6)	
	Slažem se	217 (33.3)	84 (33.2)	133 (33.4)	
Liječnici često uzmu vremena da pažljivo razmotre je li antibiotik potreban ili nije.	Ne slažem se	229 (35.2)	93 (36.8)	136 (34.2)	0.553
	Nemam mišljenje/ Neutralan	134 (20.6)	43 (17.0)	91 (22.9)	
	Slažem se	288 (44.3)	117 (46.2)	171 (43.0)	
Ljekarnici Vam često kažu kako treba uzimati antibiotik.	Ne slažem se	199 (30.5)	66 (26.1)	133 (33.4)	0.060
	Nemam mišljenja/ Neutralan	45 (6.9)	16 (6.3)	29 (7.3)	
	Slažem se	407 (62.5)	171 (67.6)	236 (59.3)	
Liječnici često propisuju antibiotik “za svaki slučaj”.	Ne slažem se	364 (55.9)	141 (55.7)	223 (56.0)	0.345
	Nemam mišljenje/ Neutralan	100 (15.3)	34 (13.4)	66 (16.6)	
	Slažem se	187 (28.7)	78 (30.8)	109 (27.4)	

* statistički značajno, **Odgovor slažem se predstavlja zbroj u postocima slažem se i potpuno se slažem odgovora. Odgovor ne slažem se predstavlja zbroj u postocima ne slažem se i uopće se ne slažem odgovora.

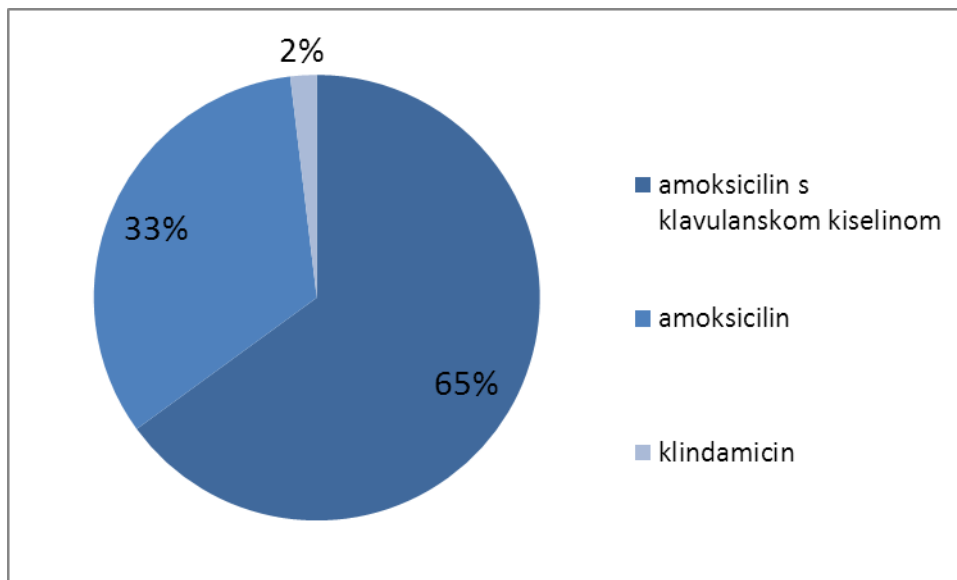
3.3.3. Rad 3.: Znanje, stavovi i praksa liječnika dentalne medicine Primorsko-goranske županije o propisivanju antibiotika i otpornosti bakterija na antibiotike (Hrvatska)

Nismo pronašli razliku u stavovima (Tablica 5.), znanju i praksi o uporabi antibiotika i rezistenciji bakterija na antibiotike liječnika dentalne medicine između dvije ispitane sredine u PGŽ. Prema anketi, liječnici dentalne medicine najčešće bi propisivali peniciline (širokog spektra i kombinacije s inhibitorom) unatoč njihovoj visokoj svjesnosti o rezistenciji bakterija na antibiotike. U stomatološkim ordinacijama antibiotici bi se često propisali za stanja gdje je kirurški zahvat prvi izbor (Slika 3., Slika 4.).

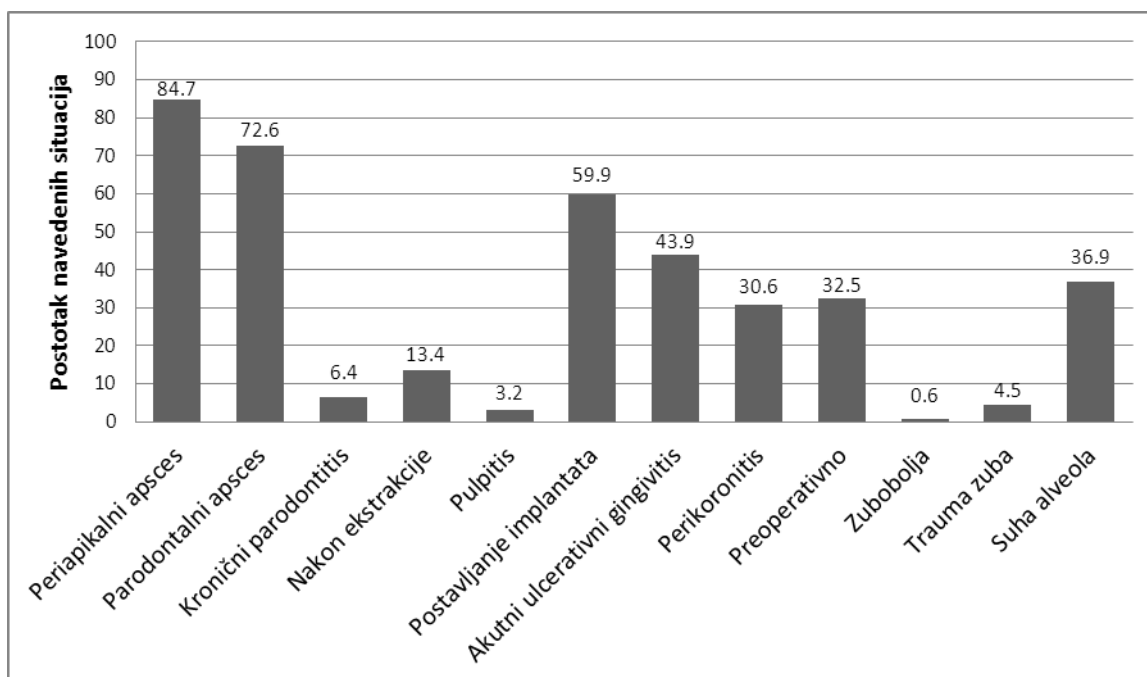
Tablica 5. Stavovi o uporabi antibiotika

Izjava	Odgovor	Ukupno (Br.=157) Br. %	Grad Rijeka (Br.=83) Br. %	Ostali dio PGŽ (Br.=74) Br. %	<i>p</i>
Liječnici dentalne medicine u ordinaciji često imaju vremena objasniti kako i zašto treba uzimati antibiotik .	Uopće se ne slažem/ Ne slažem se	15 (9.6)	6 (7.2)	9 (12.2)	0.561
	Nemam mišljenje/ Neutralan	14 (8.9)	8 (9.6)	6 (8.1)	
	Potpuno se slažem/Slažem se	128 (81.5)	69 (83.1)	59 (79.7)	
Liječnici dentalne medicine često propisuju antibiotike, jer pacijenti očekuju.	Uopće se ne slažem/ Ne slažem se	78 (49.7)	42 (50.6)	36 (48.7)	0.858
	Nemam mišljenje/ Neutralan	25 (15.9)	14 (16.9)	11 (14.9)	
	Potpuno se slažem/Slažem se	54 (34.4)	27 (32.5)	27 (36.5)	
Liječnici dentalne medicine često uzmu vremena da pažljivo razmotre je li antibiotik potreban ili nije.	Uopće se ne slažem/ Ne slažem se	30 (19.1)	18 (21.7)	12 (16.2)	0.323
	Nemam mišljenje/ Neutralan	27 (17.2)	11 (13.3)	16 (21.6)	
	Potpuno se slažem/Slažem se	100 (63.7)	54 (65.1)	46 (62.2)	
Ljekarnici Vam često kažu kako treba uzimati antibiotik.	Uopće se ne slažem/ Ne slažem se	23 (14.7)	13 (15.7)	10 (13.5)	0.860
	Nemam mišljenje/ Neutralan	42 (26.8)	23 (27.7)	19 (25.7)	
	Potpuno se slažem/Slažem se	92 (58.6)	47 (56.6)	45 (60.8)	
Liječnici dentalne medicine često propisuju antibiotik “za svaki slučaj”.	Uopće se ne slažem/ Ne slažem se	67 (42.7)	35 (42.2)	32 (43.2)	0.977
	Nemam mišljenje/ Neutralan	42 (26.8)	22 (26.5)	20 (27.0)	
	Potpuno se slažem/Slažem se	48 (30.6)	26 (31.3)	22 (29.7)	

PGŽ, Primorsko-goranska županija, * statistički značajno



Slika 3. Uporaba antibiotika u liječnika dentalne medicine



Slika 4. Situacije za koje bi liječnici dentalne medicine propisali antibiotike

3.4. RASPRAVA KOJA OBJEDINJUJE RADOVE

Prekomjerna i nepotrebna uporaba antibiotika je jedan od ključnih pokretača za razvoj rezistencije bakterija na antibiotike, koja predstavlja jedan od glavnih problema današnje medicine (3).

Infekcije gornjeg dišnog sustava još uvijek predstavljaju veliki javnozdravstveni problem zbog učestale pojave i propisivanja antibiotika, naročito u dječjoj populaciji. Usprkos činjenici da su najčešće virusne etiologije, pretjerana konzumacija antibiotika dovela je do razvoja rezistencije najvažnijih bakterijskih respiratornih patogena u djece. Najčešći, a ujedno i najvažniji potencijalni patogeni su *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae* u predškolskoj i školskoj dobi. Ukoliko je liječenje antibiotikom zaista neophodno, rezistencija može kompromitirati antibiotsko liječenje, s obzirom da je terapija često empirijska. Zbog ranije navedenog, empirijska terapija uz očekivane uzročnike mora uzeti u obzir i rasprostranjenost rezistencije na antibiotike u lokalnoj sredini. Uz činjenicu da je razvoj bakterijske rezistencije neizbježan i pri medicinski indiciranoj primjeni antibiotika, veliki problem predstavlja učestala i nepotrebna primjena antibiotika kod virusnih infekcija, te kolonizacije ili kliconoštva potencijalnih bakterijskih patogena (1, 19).

Potrošnja antibiotika u dječjoj populaciji značajno doprinosi pojavi rezistencije na antibiotike. Antibiotici se najviše koriste u djece predškolske dobi (19-22), koja su više osjetljiva i izložena infekcijama gornjeg dišnog sustava boraveći u ustanovama poput jaslica i vrtića, nego školska djeca. Ipak, u ovom radu smo dokazali da i djeca školske dobi često konzumiraju antibiotike i predstavljaju važan rezervoar rezistentnih patogena. Antibiotici su dragocjeni i posebni lijekovi, jer njihovom konzumacijom ne utječemo samo na pojedinca, već na cijelu zajednicu (1, 3).

Prijašnje studije su dokazale povezanost između uporabe antibiotika i pojave antimikrobne rezistencije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, koja je jače izražena u zemljama južne i istočne Europe (30-32). Naše istraživanje je potvrdilo češću pojavu bakterijskih respiratornih patogena i rezistentnih sojeva kod školske djece koja su upotrebljavala antibiotik u prethodnih šest mjeseci, te važnost racionalizacije uporabe antibiotika u djece školske dobi.

Iako u Hrvatskoj postoje nacionalne ISKRA smjernice za grlobolju koje kao lijek izbora navode fenoksimetilpenicilin (18), u našem radu u djece školske dobi najčešće su upotrebljavani penicilini širokog spektra i kombinacije s inhibitorom. Sličan obrazac propisivanja antibiotika imaju i mediteranske zemlje u našem okruženju Italija i Španjolska (33, 34). Nasuprot tomu, u Norveškoj i Švedskoj se u izvanbolničkoj populaciji vrlo često propisuje fenoksimetilpenicilin, stavljajući naglasak na očuvanje rezervnih širokospektralnih antibiotika (35-38). Nizozemska već tradicionalno

dugi niz godina ima najnižu stopu antimikrobne rezistencije i ako se liječnici odluče za propisivanje antibiotika u izvanbolničkoj skrbi, vrlo često je lijek izbora fenoksimetilpenicilin (10). Iako je fokus intervencija za racionalizaciju potrošnje antibiotika usmjeren na liječnike primarne zdravstvene zaštite, činjenica je da se od ukupne izvanbolničke potrošnje antibiotika 7-11 % odnosi na uporabu u dentalnoj medicini (16, 17). U Španjolskoj i Italiji liječnici dentalne medicine najčešće propisuju peniciline širokog spektra i kombinacije s inhibitorom (39, 40), kao i u našem radu. I liječnici dentalne medicine u PGŽ bi često propisali antibiotike za stanja gdje je kirurški zahvat prvi izbor te želimo naglasiti da u stomatologiji postoji značajan prostor za unapređenje propisivanja antibiotika, što navode i druge slične studije (24, 40, 41). Posljedično tomu, zemlje s visokom potrošnjom širokospektralnih antibiotika imaju i višu stopu rezistencije za razliku od zemalja koje vrlo često koriste uskospektralne antibiotike kao antimikrobnu terapiju (10, 11, 30).

Ključni izazov za liječnika je osigurati pacijentu pristup antibioticima koji će mu donijeti dobrobit, istovremeno vodeći računa da se antibioticima koriste odgovorno, kako bi se smanjila ili barem usporila antimikrobna rezistencija. Iako su antibiotici dragocjeni lijekovi, imaju i svoju dobru (izlječenje bakterijske infekcije) i lošu stranu (moguće neželjene učinke, tzv. nuspojave). Odluka o propisivanju antibiotika je kompleksan proces, tijekom kojeg je liječnik pod utjecajem različitih čimbenika, kliničkih (klinička slika, podatci utemeljeni na kliničkim dokazima, medicinska literatura, vlastito znanje i iskustvo, i dr.) i nekliničkih (kulturološki, socioekonomski i dr.) u svakodnevnoj komunikaciji s pacijentom (3, 23, 41-43).

Kao važan čimbenik za prekomjerno propisivanje antibiotika u ordinacijama, navodi se nedovoljno znanja i iskustva u praksi od strane liječnika, iz čega proizlazi nesigurnost u postavljanju dijagnoze i odluke o liječenju. U talijanskoj studiji (22), iskusniji liječnici s više godina radnog staža imali su manju vjerojatnost propisivanja antibiotika, sugerirajući problem nesigurne dijagnoze naročito kod mlađih liječnika, što je rezultiralo propisivanjem antibiotika druge linije, tj. rezervnih širokospektralnih antibiotika. U našem istraživanju smo uočili da trend propisivanja amoksicilina pada s godinama starosti liječnika dentalne medicine.

Nedostatak vremena u svakodnevnom radu predstavlja važnu kariku u odlučivanju o propisivanju antibiotika i intenzitetu komunikacije s pacijentom o korištenju antibiotika. Prezaposlenom liječniku u ordinaciji s puno pacijenata možda će biti lakše prepisati antibiotik na zahtjev pacijenta, nego odlučiti uzeti si vremena i objasniti pacijentu zašto antibiotici nisu primjereni za određeno zdravstveno stanje, infekciju koja ne zahtjeva antimikrobnu terapiju (42-45). I liječnici dentalne medicine u našoj studiji smatraju da nedostatak vremena u svakodnevnom radu utječe na češće propisivanje antibiotika.

Nedovoljno znanja, različiti stavovi i iskustvo u praksi roditelja o uporabi antibiotika mogu uvelike doprinijeti odluci liječnika da propiše antibiotik (46, 47). Poznato je da su pritisak i očekivanja pacijenata, naročito roditelja bolesne djece, jedan od glavnih pokretača propisivanja antibiotika u ordinacijama (19, 42-44), što navode i liječnici dentalne medicine u našem istraživanju. U literaturi se navodi da čak 32% pacijenata očekuje antibiotike za akutnu infekciju dišnog sustava (48), što dodatno stvara pritisak na odluku liječnika u svakodnevnom radu. Slično kao u švedskoj studiji (49), i u našem radu se pokazalo da roditelji školske djece u PGŽ imaju visoko povjerenje u liječničku odluku o propisivanju antibiotika i visoku svjesnost o rezistenciji bakterija na antibiotike. Međutim, za racionalnu primjenu antibiotika potrebna je intenzivnija komunikacija zdravstvenih djelatnika s pacijentima o ovom problemu. Već dugi niz godina brojni stručnjaci u Hrvatskoj i svijetu naglašavaju da liječnici propisivači antibiotika imaju važnu ulogu u racionalizaciji uporabe antibiotika i da trebaju prihvatiti činjenicu da su važan čimbenik u kontroli pojave i širenja antimikrobne rezistencije (3, 24, 41, 50, 51).

Kako se navodi i u drugim studijama koje ističu sličnu problematiku (23-25, 39, 41), izradom nacionalnih smjernica o propisivanju antimikrobne terapije u medicini i stomatologiji, i dodatnom edukacijom u sklopu stručnog usavršavanja, trebale bi se postaviti jasne indikacije za antimikrobno liječenje i promijeniti trend visokog propisivanja širokospektralnog amoksicilina s klavulanskom kiselinom. Uz sve spomenuto, liječnici dentalne medicine trebaju povezati visoku svjesnost o rezistenciji bakterija na antibiotike s većom osobnom odgovornošću da ne propisuju antibiotike za stanja gdje je kirurški zahvat prvi izbor, kako bi sačuvali djelotvornost postojećih antibiotika za stanja kada su zaista potrebni. Za racionalnu primjenu antibiotika odgovorni su i oni koji antibiotike propisuju i oni koji ih konzumiraju (1, 3), svi smo dio društvene zajednice prema kojoj imamo odgovornost da sačuvamo antibiotike za liječenje bakterijskih infekcija.

3.5. ZNANSTVENI DOPRINOS OBJEDINJENIH RADOVA

1. Ova istraživanja su ukazala da se intenzivna edukacija o racionalizaciji primjene antibiotika treba provoditi i u ciljnim populacijama koje nisu često povezane s problemom rezistencije bakterija na antibiotike (djeca školske dobi, liječnici dentalne medicine).
2. Iako se glavna pažnja posvećuje predškolskoj populaciji, u našem radu smo pokazali da školska djeca predstavljaju važan rezervoar bakterija rezistentnih na antibiotike u zajednici, te roditelje i zdravstvene djelatnike u čijoj su skrbi djeca ove dobne skupine treba uključiti u intenzivno obrazovanje o racionalnoj uporabi antibiotika, s ciljem sprječavanja pojave i širenja rezistentnih bakterija.
3. Naši rezultati su istaknuli potrebu za aktivnijim sudjelovanjem zdravstvenih djelatnika u komunikaciji s pacijentima o problemu uporabe antibiotika (naročito širokospektralnih) i pojavi rezistencije bakterija na antibiotike.
4. Liječnici dentalne medicine trebaju povezati visoku svjesnost o rezistenciji bakterija na antibiotike s većom osobnom odgovornošću, te spoznajom da uz ostale zdravstvene djelatnike predstavljaju važnu kariku u racionalizaciji uporabe antibiotika i očuvanju njihove djelotvornosti, naročito rezervnih širokospektralnih antibiotika.

3.6. SAŽETAK

Uvod: Neracionalna uporaba antibiotika je zasigurno složen problem kojem doprinosi više čimbenika, ali i jedan od glavnih pokretača za pojavu i širenje rezistencije bakterija na antibiotike.

Metode: U prospektivnom istraživanju obrađeni su obrisci ždrijela i nazofarinksa 450 djece školske dobi, 6-15 godina, Grada Rijeke i okolice. Dva presječna istraživanja su provedena pomoću strukturiranih upitnika o znanju, stavovima i praksi o uporabi antibiotika na 1000 roditelja djece osnovnih škola i 230 liječnika dentalne medicine Primorsko-goranske županije, Hrvatska.

Rezultati: Izloženost antibioticima u djece školske dobi u prethodnih šest mjeseci je bila povezana s pojavom bakterija rezistentnih na antibiotike. Uporaba uskospektralnih penicilina je bila rjeđa nego uporaba amoksicilina (26% školska djeca, 33.1% liječnici dentalne medicine) i amoksicilina s klavulanskom kiselinom (26% školska djeca, 65% liječnici dentalne medicine). Roditelji i liječnici dentalne medicine su imali visoku svjesnost o rezistenciji bakterija na antibiotike.

Zaključci: Uporaba antibiotika je povezana s višom stopom rezistencije u respiratornih patogena. Sociodemografske karakteristike roditelja nisu utjecale na uporabu antibiotika. Iako liječnici dentalne medicine posjeduju visoku svjesnost o rezistenciji bakterija na antibiotike, i dalje postoji prevelika uporaba antibiotika, naročito širokospektralnih te treba povećati osobnu odgovornost za racionalnu uporabu antibiotika.

3.7. SUMMARY

Antibiotic use and antimicrobial resistance in school children

Introduction: Irrational antibiotic use is certainly complex and multifactorial problem, but also one of the major drivers for the emergence and spread of antimicrobial resistance.

Methods: In prospective study throat and nasopharyngeal swabs from 450 school children, 6-15 years of age, from the city of Rijeka and the surrounding area, were processed. Two cross-sectional studies based on a structured questionnaire about knowledge, attitudes and practice regarding antibiotic use, that were given to 1000 parents of children attending elementary schools and 230 dental practitioners in outpatient settings of Primorsko-Goranska County, Croatia.

Results: Antibiotic exposure in school children in the previous six months was associated with the carriage of antibiotic-resistant bacteria. The use of narrow spectrum penicillins was less common than the use of amoxicillin (26% school children, 33.1% dental practitioners) and amoxicillin with clavulanic acid (26% school children, 65% dental practitioners). Parents and dental practitioners had a high awareness of antimicrobial resistance.

Conclusions: Antibiotic use is linked with higher resistance rates of respiratory tract pathogens. Parents' background did not influence the frequency of antibiotic use. Although there is a high level of antimicrobial resistance awareness among dental practitioners, there is still too much overuse of antibiotics, especially broad spectrum, and personal responsibility for rational antibiotic use should be increased.

3.8. POPIS LITERATURE

1. Tambić Andrašević A. Otpornost bakterija na antibiotike - vodeći problem medicine u 21. stoljeću. *Medicina* 2007;43:7-14.
2. Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. The essentials of control are already well known. *BMJ* 1998;317:613-4.
3. Tambić Andrašević A. Rezistencija na antibiotike - vodeći problem medicine 21. stoljeća. U: Kosalec I i sur., ur. Antimikrobna rezistencija - izazovi i rješenja. Samobor: Bones; 2021. str. 14-24.
4. Riedel S, Hobden JA. Antimicrobial Chemotherapy. U: Riedel S, Morse SA, Mietzner T, Miller S, ur. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 28 th New York: McGraw-Hill; 2019. str. 379-412.
5. Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:2857-76.
6. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health* 2015;109:309–18.
7. Tambić Andrašević A, Lucić S, Tambić T. Rezistencija na antibiotike u Hrvatskoj. *Medicina fluminensis* 2018;54:312-21.
8. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol* 2010;1:134.
9. van Duin D, Paterson D. Multidrug Resistant Bacteria in the community: Trends and lessons learned. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:377-90.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.
12. Tambić Andrašević A, Tambić T, Kalenić S, Janković V; Working Group of the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance. Surveillance for antimicrobial resistance in Croatia. *Emerg Infect Dis* 2002;8:14-8.
13. Tambić Andrašević A, Payerl Pal M. Dvadeset godina praćenja rezistencije bakterija na antibiotike u Hrvatskoj! Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj 20 godina. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2016. str. 3-6.
14. Payerl Pal M, Tambić Andrašević A. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2015. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2016. str. 155-76.

15. Payerl Pal M, Debelec D, Tambić Andrašević A. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2018. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2019. str. 163-96.
16. Smith A, Al-Mahdi R, Malcolm W, Palmer N, Dahlen G, Al-Haroni M. Comparison of antimicrobial prescribing for dental and oral infections in England and Scotland with Norway and Sweden and their relative contribution to national consumption 2010-2016. *BMC Oral Health* 2020;20:172.
17. Poveda Roda R, Bagán JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E. Antibiotic use in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E186-92.
18. Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D, i sur. Smjernice ISKRA za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup - hrvatske nacionalne smjernice. *Liječ Vjesn* 2009;131:181-91.
19. Tambić Andrašević A. Rezistencija na antibiotike najvažnijih bakterijskih patogena u dječjoj dobi. *Paediatr Croat* 2005;49(Supl 1):198-201.
20. Clavenna A, Sequi M, Bortolotti A, Merlino L, Fortino I, Bonati M. Determinants of the drug utilization profile in the paediatric population in Italy' s Lombardy Region. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:565-71.
21. Holstiege J, Schink T, Molokhia M, i sur. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatr* 2014;14:174.
22. Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, Davoli M, Fusco D. Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multilevel design for healthcare decision support. *BMC Public Health* 2017;17:886.
23. Segura-Egea JJ, Gould K, Hakan Şen B, i sur. Antibiotics in endodontics: a review. *Int Endod J* 2017;50:1169-84.
24. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Jiménez-Sánchez MC, Crespo-Gallardo I, Saúco-Márquez JJ, Velasco-Ortega E. Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic infections. *Int Dent J* 2017;67:197-205.
25. Perić M, Perković I, Romić M, i sur. The pattern of antibiotic prescribing by dental practitioners in Zagreb, Croatia. *Cent Eur J Public Health* 2015;23:107-13.
26. Damani N. Priručnik o prevenciji i kontroli infekcija. 4 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
27. Tartari E, Pires D, Pittet D. Clean Your Hands 5 th May 2017: "Fight antibiotic resistance - it's in your hands". *Antimicrob Resist Infect Control* 2017;6:39.
28. Uchil RR, Kohli GS, Katekhaye VM, Swami OC. Strategies to combat antimicrobial resistance. *J Clin Diagn Res* 2014;8:ME01-4.

29. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. [Internet] Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. Dostupno na: <http://www.eucast.org> (pristupljeno 07.03.2013.)
30. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
31. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014;14:13.
32. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effects of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c2096.
33. Llor C, Vilaseca I, Lehrer-Coriat E, i sur. Survey of Spanish general practitioners' attitudes toward management of sore throat: an internet-based questionnaire study. *BMC Fam Pract* 2017;18:21.
34. Bianco A, Papadopoli R, Mascaro V, Pileggi C, Pavia M. Antibiotic prescriptions to adults with acute respiratory tract infections by Italian general practitioners. *Infect Drug Resist* 2018;11:2199-205.
35. Benko R, Matuz M, Silva A, i sur. Cross-national comparison of paediatric antibiotic use in Norway, Portugal and Hungary. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;124:722-9.
36. Andersson K, van Driel M, Hedin K, Hollingworth S, Merlo G. Antibiotic use in Australian and Swedish primary care: a cross-country comparison. *Scand J Prim Health Care* 2022;40:95-103.
37. Al-Haroni M, Skaug N. Incidence of antibiotic prescribing in dental practice in Norway and its contribution to national consumption. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1161-6.
38. Lass J, Odland V, Irs A, Lutsar I. Antibiotic prescription preferences in paediatric outpatient setting in Estonia and Sweden. *SpringerPlus* 2013;2:124.
39. Alonso-Ezpeleta O, Martín-Jiménez M, Martín-Biedma B, i sur. Use of antibiotics by spanish dentists receiving postgraduate training in endodontics. *J Clin Exp Dent* 2018;10:e687-95.
40. Mazzaglia G, Arcoraci V, Blandino G, i sur. Antibiotic prescribing for dental conditions: a community-based study in southern Italy. *J Chemother* 2002;14:65-70.
41. Oberoi SS, Dhingra C, Sharma G, Sardana D. Antibiotics in dental practice: how justified are we. *Int Dent J* 2015;65:4-10.
42. Cadieux G, Tamblin R, Dauphinee D, Libman M. Predictors of inappropriate antibiotic prescribing among primary care physicians. *CMAJ* 2007;177:877-83.

43. Bansal R, Jain A, Goyal M, Singh T, Sood H, Malviya HS. Antibiotic abuse during endodontic treatment: A contributing factor to antibiotic resistance. *J Family Med Prim Care* 2019;8:3518-24.
44. Sturrock A, Landes D, Robson T, Bird L, Ojelabi A, Ling J. An audit of antimicrobial prescribing by dental practitioners in the north east of England and Cumbria. *BMC Oral Health* 2018;18:206.
45. Gjelstad S, Straand J, Dalen I, Fetveit A, Strøm H, Lindbæk M. Do general practitioners' consultation rates influence their prescribing patterns of antibiotics for acute respiratory tract infections? *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2425-33.
46. Bert F, Gualano MR, Gili R, i sur. Knowledge and attitudes towards the use of antibiotics in the paediatric age group: a multicenter survey in Italy. *Eur J Public Health* 2017;27:506-12.
47. Napolitano F, Izzo MT, Di Giuseppe G, Angelillo IF. Public knowledge, attitudes and experience regarding the use of antibiotics in Italy. *PLoS One* 2013;8:e84177.
48. Lauridsen GB, Sørensen MS, Hansen MP, Rathe JØ, Jarbøl DE. Consultation expectations among patients with respiratory tract infection symptoms. *Dan Med J* 2017;64:A5385.
49. André M, Vernby Å, Berg J, Stålsby Lundborg C. A survey of public knowledge and awareness related to antibiotic use and resistance in Sweden. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1292-6.
50. Tambić Andrašević A. Kontrola rezistencije bakterija na antibiotike u Hrvatskoj. *Infektološki glasnik* 2009; 29:145-50.
51. Tambić Andrašević A. U: Tambić Andrašević, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2019. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2020. str. 7-8.

3.9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 07. svibnja 1974. g. u Karlovcu. U Rijeci sam završila osnovnu i srednju školu i 1993. g. upisala Medicinski fakultet. Kao stažist radila sam u Kliničkom bolničkom centru u Rijeci. Kao doktor medicine radila sam u Turističkoj ambulanti Cres (pri Domu zdravlja "Dr. Dinko Kozulić" Mali Lošinj), Specijalističkoj internističkoj ordinaciji prim. dr. Jadranko Jelić (Rijeka), Ordinaciji opće medicine dr.med. Alemka Čajkovski (Kostrena) i Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć u Rijeci. Od 2004. g. radim na Mikrobiološkom odjelu Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije u Rijeci, najprije kao suradnik u laboratoriju, specijalizant, a sada specijalist medicinske mikrobiologije s parazitologijom.

Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu završila sam Specijalistički poslijediplomski studij Medicinska mikrobiologija s parazitologijom. Specijalistički ispit iz medicinske mikrobiologije s parazitologijom položila sam 2009. g. Sada sam koordinator aktivnosti dijagnostike respiratornih i sustavnih infekcija Mikrobiološkog odjela Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije u Rijeci.

Publikacije (CC radovi):

1. Farkaš M, Glažar Ivče D, Stojanović S, Mavrinac M, Mićović V, Tambić Andrašević A. Parental Knowledge and Awareness Linked to Antibiotic Use and Resistance: Comparison of Urban and Rural Population in Croatia. *Microb Drug Resist* 2019;25:1430-6.
2. Farkaš M, Čulina T, Sišul J, Pelčić G, Mavrinac M, Mićović V, Tambić Andrašević A. Impact of antibiotic consumption on the carriage of antibiotic-resistant bacteria by school children. *Eur J Public Health* 2020;30:265-9.
3. Farkaš M., Ivančić Jokić N, Mavrinac M, Tambić Andrašević A. 2021. Antibiotic Prescribing Habits and Antimicrobial Resistance Awareness of Dental Practitioners in Primorsko-Goranska County, Croatia. *Microb Drug Resist* 2021;27:1482-8.

4. PRESLIKE OBJEDINJENIH RADOVA

/