

# Rezistentnost bakterija kao odgovor na zagađenje tla i vode antibioticima

---

Bićanić, Tonija

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:362852>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK**

**REZISTENTNOST BAKTERIJA KAO ODGOVOR NA ZAGAĐENJE  
TLA I VODE ANTIBIOTICIMA**

**BACTERIAL RESISTENCE AS A RESPONSE TO SOIL AND  
WATER CONTAMINATION WITH ANTIBIOTICS**

**SEMINARSKI RAD**

**Tonija Bićanić  
Preddiplomski studij Znanosti o okolišu  
(Undergraduate Study of Environmental Science)  
Mentor: prof. dr. sc. Mirjana Pavlica**

Zagreb, 2020.

## Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....   | 2  |
| 2. ANTIBIOTICI I GENI REZISTENTNOSTI NA ANTIBIOTIKE U PRIRODNIM BAKTERIJSKIM EKOSUSTAVIMA ..... | 4  |
| 3. ONEČIŠĆENJE ANTIBIOTICIMA I GENIMA REZISTENTNOSTI NA ANTIBIOTIKE .....                       | 6  |
| 4. OTPUŠTANJE I UČINCI ANTIBIOTIKA I GENA ZA NJIHOVU OTPORNOST .....                            | 7  |
| 4.1. Antibiotici .....  | 7  |
| 4.2. Geni za rezistentnost na antibiotike .....   | 7  |
| 5. MEHANIZMI ZA REZISTENTNOST I ZA ODRŽAVANJE GENA ZA REZISTENTNOST NA ANTIBIOTIKE .....        | 9  |
| 5.1. Smanjeni unos antibiotika zbog nepropusnosti membrane .....                                | 10 |
| 5.2. Efluks .....   | 10 |
| 5.3. Modifikacija ciljnog mjesta .....  | 10 |
| 5.4. Enzimi koji razaraju ili modificiraju antibiotike .....                                    | 10 |
| 5.5. Stjecanje novog ciljnog mjesta .....   | 10 |
| 5.6. Održavanje gena za rezistentnost na antibiotike .....                                      | 11 |
| 6. REZISTENTNOST NA ANTIBIOTIKE.....  | 13 |
| 6.1. Rezistentnost na beta-laktamske antibiotike .....  | 13 |
| 6.2. Lijekovi koji selektivno inhibiraju sintezu proteina.....                                  | 13 |
| 6.3. Selektivno toksični lijekovi koji ometaju sintezu folne kiseline.....                      | 14 |
| 7. RJEŠAVANJE PROBLEMA NASTALIH ONEČIŠĆENJEM ANTIBIOTICIMA .....                                | 16 |
| 8. ZAKLJUČAK .....  | 18 |
| 9. LITERATURA .....   | 19 |
| 10. SAŽETAK .....   | 25 |
| 11. SUMMARY .....   | 25 |

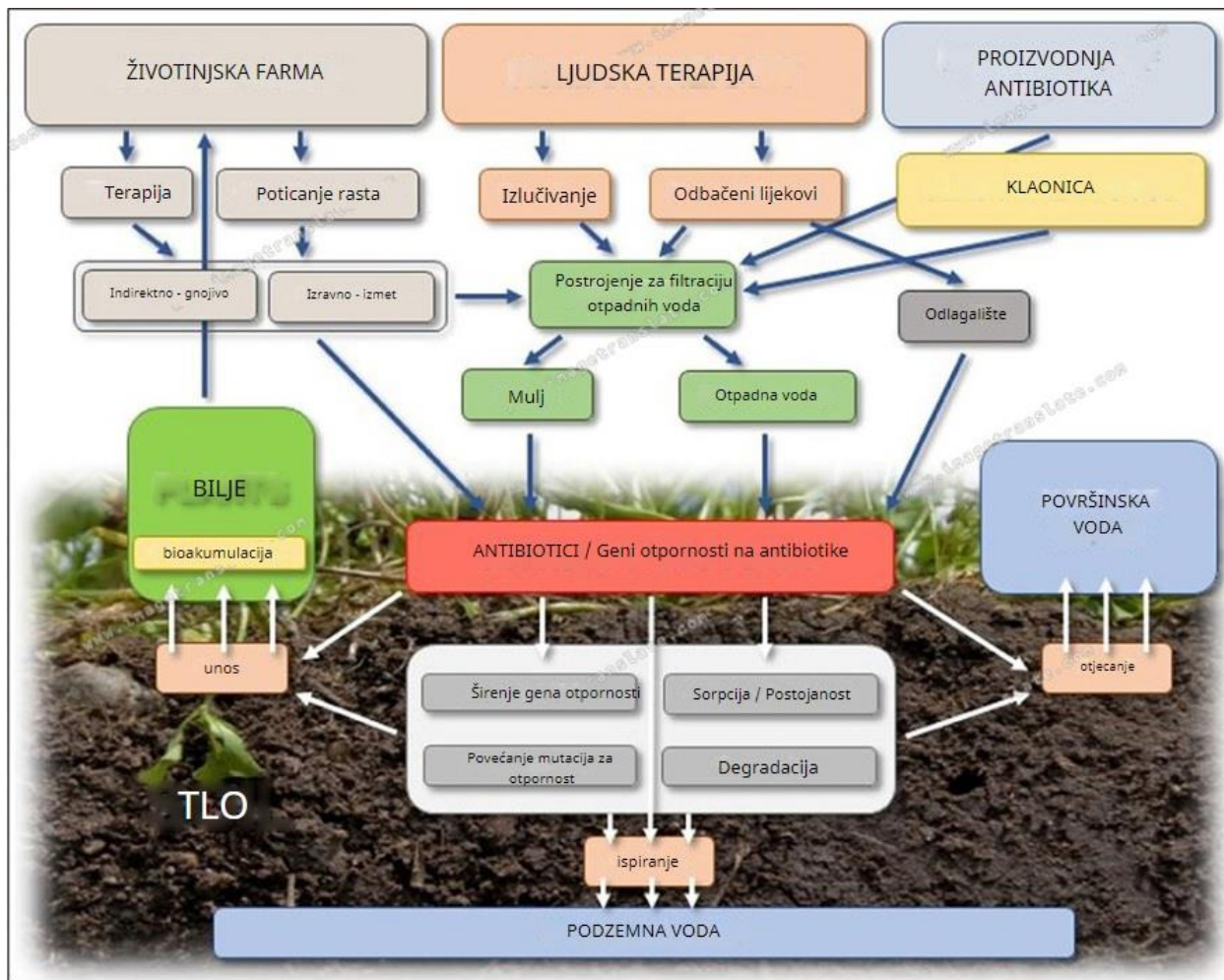
## 1. UVOD

Antibiotici su vjerojatno najuspješnija skupina lijekova za liječenje ljudi, a osim ove fundamentalne primjene antibiotika, antibiotici i antimikrobna sredstva općenito, koriste se za prevenciju i liječenje infekcija životinja i biljaka, kao i za poticanje rasta pri uzgoju životinja (McManus i sur., 2002; Smith i sur., 2002; Singer i sur., 2003; Cabello, 2006). Budući da se većina antibiotika ne metabolizira u potpunosti u tijelima ljudi i životinja, visok postotak primijenjenih lijekova ispušta se u vodu i tlo (sl. 1) putem komunalnih otpadnih voda, stajskog gnoja, kanalizacijskog mulja i biokrutina (organski materijali bogati hranjivim tvarima koji nastaju zbog obrade kanalizacije), koje se često koriste za navodnjavanje i oplodnju poljoprivrednih zemljišta (Cycon, Mrozik i Piotrowska-Seget, 2019)

Bakterije imaju izvrsno razvijene mehanizme genetske prilagodbe i posljedica uporabe antibiotika uvijek je, prije ili kasnije, razvoj otpornosti bakterija na njih. Prilikom liječenja infekcija antibiotici ne razlikuju patogene bakterije, koje uzrokuju infekcije, od nepatogenih bakterija normalne flore, te se otpornost razvija i u bakterijama normalne flore, stvarajući tako rezervoare gena otpornosti u prirodi (Kalenić, 2013). Kako navodi Svjetska zdravstvena organizacija, sve veća pojava otpornosti na antibiotike ljudskih patogena izaziva brigu, ne samo u liječenju zaraznih bolesti, nego i u liječenju drugih patoloških stanja u kojima je potrebna antibiotska profilaksa za izbjegavanje infekcija (WHO, 2000).

Poznato je da nekoliko antibiotika proizvode mikroorganizmi iz okoliša (Waksman i Woodruff, 1940), a geni otpornosti na antibiotike, koje su patogene bakterije stekle horizontalnim prijenosom gena, nastaju, također, i u bakterijama iz okoliša (Davies, 1997). Za razliku od, primjerice, zagađenja teškim metalima koji utječu na sve oblike života, antimikrobi (antibiotici, antifungalna, antiprotozoalna i antivirusna sredstva), koji ubijaju mikroorganizme ili sprječavaju njihov rast (<https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=9621>), uglavnom mijenjaju mikrobiosferu pa utjecaj onečišćenja antibioticima na biološku raznolikost nije dobio toliko pozornosti. Snažan selektivni pritisak, uoči antropogenog zagađenja teškim metalima, uzrokuje da se geni za otpornost nekih bakterija sada nalaze u dijelu genoma za prijenos gena (jedinice za prijenos gena npr. plazmidi) pa se mogu učinkovito širiti među bakterijskim

populacijama (Silver i Phung, 1996, 2005; Nies, 2003). Slično tome, geni otpornosti na antibiotike, prirodno prisutni u genomu bakterija (nukleoid) iz okoliša (D'Acosta i sur., 2006; Wright, 2007), sada su prisutni u plazmidima koji se mogu prenijeti na ljudske patogene. Ključni problem pojavljivanja novih mehanizama rezistentnosti ljudskih patogena integracija je gena za otpornost na antibiotike upravo u plazmide, što je značajka kojoj pogoduje oslobađanje antibiotika u prirodne ekosustave (Cattoir i sur., 2008).



Slika 1. Izvori i sudbina antibiotika u tlu

(<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2019.00338>, preveo autor)

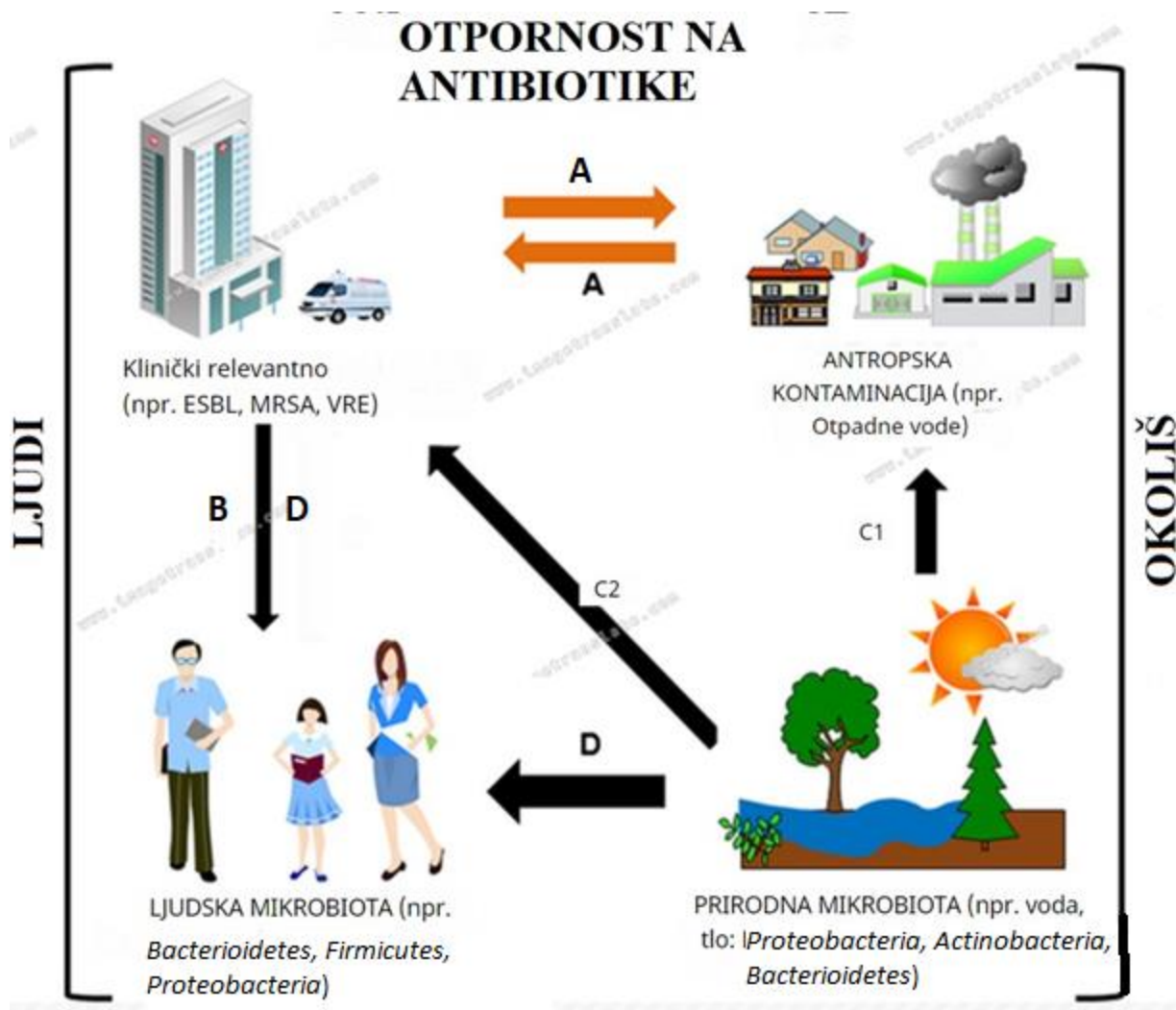
## 2. ANTIBIOTICI I GENI REZISTENTNOSTI NA ANTIBIOTIKE U PRIRODNIM BAKTERIJSKIM EKOSUSTAVIMA

Antibiotike proizvode mikroorganizmi iz okoliša, učinkoviti su inhibitori rasta bakterija i široko je prihvaćena njihova uloga u prirodi kao inhibitora mikrobne kompeticije. S druge strane, odrednice antibiotske rezistentnosti služe izbjegavanju djelovanja antibiotika i dobar su primjer Darwinove teorije selekcije. Alternativna hipoteza predlaže da antibiotici mogu biti signalne molekule koje formiraju strukturu mikrobnih zajednica (Linares i sur., 2006; Yim i sur., 2007). Prema ovom će mišljenju antibiotici imati hormonski učinak, koristan u malim koncentracijama koje se vjerojatno nalaze u većini prirodnih ekosustava, a štetan u visokim koncentracijama koje se koriste za terapiju (Davies i sur., 2006).

Izrazito povećanje koncentracija antibiotika u prirodnim ekosustavima, kao posljedica ljudske aktivnosti, mijenja izvorne funkcije antimikrobnih sredstava i odrednica rezistentnosti (Martinez, 2008). Ove promjene mogu utjecati, ne samo na selekciju mikroorganizma otpornih na antibiotike, nego i na strukturu prirodne mikrobne populacije te samu fiziologiju mikroorganizama. Onečišćenje antibioticima može obogatiti populaciju otpornim mikroorganizmima i smanjiti populaciju osjetljive mikrobiote (sl. 2). Jedan primjer utjecaja antibiotika učinak je ciprofloksacina na prirodne slatkovodne zajednice alga uzvodno i nizvodno od pročišćivača otpadnih voda. Uočene su značajne razlike u konačnoj biomasi, strukturi suspendiranih i pričvršćenih alga i kapacitetu za preradu hranjivih tvari te prirodnoj hranidbenoj mreži ekosustava (Halling-Sorensen i sur., 1998; Hirsch i sur., 1999). Drugi je primjer tetraciklin koji ima negativan utjecaj na funkcionalnu raznolikost mikrobnih zajednica u tlu (Kong i sur., 2006). S druge strane, stjecanje otpornosti na antibiotike može izazvati specifične promjene u bakterijskom metabolizmu koje, u nekim slučajevima, mogu biti korisne za rast bakterija u pojedinim staništima (Linares, 2005) dok se nekada smatralo da otpornost, nužno, predstavlja metabolički teret (Andersson i Levin, 1999; Andersson, 2006).

Visoke koncentracije antibiotika obično su koncentrirane u područjima čovjekove aktivnosti, a netaknuta okruženja obično imaju nisku koncentraciju antibiotika (Baquero i sur., 2008), dok su geni za otpornost na antibiotike pronađeni diljem svijeta, vjerojatno zbog njihova podrijetla iz bakterija u okolišu (Davies, 1994). Široka rasprostranjenost gena za otpornost, često prisutnih u ljudskim patogenima, na mjestima bez visokog antibiotskog opterećenja (Pallecchi i

sur., 2008) ukazuje da je vjerojatnost njihova održavanja u prirodnim ekosustavima visoka, jednom kad su ti geni prisutni u elementima za prijenos gena.



Slika 2. Onečišćenje okoliša rezistentnim mikroorganizmima

(A) ciklus poznatih klinički relevantnih determinanti rezistentnosti na antibiotike; (B) prijenos genetskih determinanti rezistentnosti na antibiotike s klinički relevantnih bakterija na komenzalnu ljudsku mikrobiotu; (C) prijenos genetskih determinanti otpornosti na antibiotike iz prirodno otpornih na klinički relevantne bakterije koje uspijevaju u okolišu (C1) ili u ljudima (C2); (D) neizravni prijenos determinanti rezistentnosti na antibiotike iz prirodno otpornih na klinički relevantne bakterije putem ljudskog mikrobioma

(<https://www.?academic.oup.com/view-large/figure/90685729/fmr12062-fig-0003-m.tiff>, preveo autor)

### 3. ONEČIŠĆENJE ANTIBIOTICIMA I GENIMA REZISTENTNOSTI NA ANTIBIOTIKE

Uporaba antibiotika u kliničke ili poljoprivredne svrhe selektira otporne mikroorganizme (Livermore, 2005), stoga se pretpostavlja da će otpad iz bolnica ili s farmi sadržavati oba tipa onečišćujućih tvari: antibiotike i gene za otpornost na antibiotike. Nekoliko antibiotika prirodni su spojevi i u kontaktu su s mikrobiotom okoliša milijunima godina i stoga su biorazgradivi, a služe i kao izvor hrane za nekoliko mikroorganizma (Dantas i sur., 2008.). Sintetski antibiotici, npr. kinoloni, otporniji su na biorazgradnju, ali se ipak razgrađuju različitim brzinama u prirodnom okruženju. Vežanje kinolona za tlo i sedimente odgađa njihovu biorazgradnju dok se obradom otpadnih voda učinkovito uklanjaju biorazgradnjom i fotodegradacijom (Sukul i Spitteller, 2007). Ciprofloksacin, prisutan u uzorcima riječnih voda, potpuno se razgrađuje nakon tri mjeseca, dok se 20 % oksolinske kiseline prisutne u tim uzorcima razgradi nakon pet mjeseci (Turiel i sur., 2005). Sukladno ovim rezultatima, pokazalo se da je većina antibiotika obično ispod primjetnih granica u uzorcima podzemne vode, ali su stabilniji nakon adsorpcije na sedimente (Hirsch i sur., 1999), stoga uzorci sedimenata iz okoliša zagađenih antibioticima imaju veću koncentraciju antibiotika od uzoraka iz vode s istoga mjesta (Kim i Carlson, 2007).

U pojedine se ekosustave konstantno oslobađaju antibiotici (npr. bolnički otpad, otpad s farmi) pa su neprekidno onečišćeni, bez obzira na razgradnju antibiotika. Međutim, ako se zabrani korištenje određenog antibiotika, on će nestati iz prirodnih ekosustava jer je sudbina svakog antibiotika njegova razgradnja (Pei i sur., 2006). Smanjenje antibiotskog opterećenja u prirodnim ekosustavima može smanjiti i količinu gena otpornosti na antibiotike. Razrjeđivanjem otpadnih voda u rijekama, smanjuje se količina gena za otpornost kodiranih u plazmidima bakterije *Escherichia coli* (Gonzalo i sur., 1989) pa bi se smanjenjem selektivnog pritiska trebala otkloniti i otpornost na antibiotike. Međutim, uočeno je da iako se učestalost otpornosti smanji, taj pad je spor i dio rezistentne populacije preživi (Andersson, 2003), a prisutnost gena za rezistentnost na antibiotike, trenutno prisutnih u ljudskim patogenima, zabilježena je i u okruženjima bez povijesti kontaminacije antibioticima poput udaljenih ljudskih i životinjskih populacija (Pallecchi i sur., 2008). Sukladno tome, možemo zaključiti da su geni otpornosti na antibiotike otporni na eliminaciju čak i u odsutnosti selektivnog pritiska antibiotika (Salysers i Amabile-Cuevas, 1997).



## 4. OTPUŠTANJE I UČINCI ANTIBIOTIKA I GENA ZA NJIHOVU OTPORNOST

### 4.1. Antibiotici

Većina antibiotika, koja se koristi za prevenciju ili liječenje infekcija ljudi i životinja, kao i za poticanje bržega rasta stoke, samo se djelomično metabolizira i zatim ispušta zajedno s izlučevinama, bilo u postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda ili izravno u vode ili tla (Dolliver i Gupta, 2008). Antimikrobni spojevi, koji se koriste u intenzivnom uzgoju ribe, dodaju se izravno u vode uzrokujući lokalno visoke koncentracije antibiotika u vodi i pripadajućim sedimentima (Cabello, 2006). Nadalje, antibiotici se lokalno dodaju u zračne organe zaraženih biljaka poput jabuke, kruške, rajčice, duhana i dr., ali količina antibiotika koja se koristi u biljnoj poljoprivredi niska je u usporedbi s ljudskom i veterinarskom medicinom i uzgojem životinja (McManus i sur., 2002). Utjecaj antibiotika, koji se koriste za uzgoj, na zdravlje ljudi uglavnom je usmjeren na patogene koji se prenose hranom. Primjeri patogena koji se prenose hranom su *Campylobacter jejuni*, *E. coli*, *Salmonella* sp. ili *Enterococcus faecium*. Otpornost na antibiotike uzrokovana mutacijama i stjecanje gena za otpornost na antibiotike ovih patogena (Garofalo i sur., 2007) predstavljaju opasnost za ljudsko zdravlje, jer isti soj može kolonizirati i životinje i ljude, a i geni otpornosti lako se šire među bakterijskim vrstama koje su filogenetski srodne (Sundsford i sur., 2001). Antibiotici koji se ispuštaju u tlo ili vodu mogu mijenjati lokalnu mikrobiotu okoliša stvaranjem promjena u njihovom sastavu ili aktivnosti, koje nisu u potpunosti shvaćene. Izmjene bakterijske populacije uključuju selekciju rezistentnih mutanata u osjetljivih vrsta, promjene u raspodjeli gena otpornosti na antibiotike prisutnih u jedinicama za prijenos gena te selekciju vrsta na način da se cjelokupni sastav mikrobiote modificira (Cordova-Kreylos i Scow, 2007).

### 4.2. Geni za rezistentnost na antibiotike

Geni za rezistentnost na antibiotike prisutni su u netaknutim, izoliranim ili ekstremnim okolišima, koji vjerojatno nisu kontaminirani antibioticima. Ta mjesta, između ostalih, uključuju duboku podzemnu površinu (Brown i Balkwill, 2009), nekontaminirane antarktičke vode (De Souza i sur., 2006) ili pak duboku grenlandsku ledenu jezgru (Miteva i sur., 2004). Stoga, primjećujemo da pojavu rezistentnih organizama u nekoj okolini ne treba nužno smatrati dokazom zagađenja antibioticima ili genima rezistentnosti, a ono što se može smatrati dokazom onečišćenja

povećanje je udjela otpornih organizama iznad normalne vrijednosti. Primjerice, onečišćenje riječnih voda kinolonima pogoduje integraciji gena *qnr* u plazmide i njegovom daljnjem širenju prirodnim ekosustavima koji su geografski udaljeni pa to možemo nazvati onečišćenjem (Cattoir i sur., 2008). Nadalje, otpad iz bolnica ili s farmi može sadržavati određene rezistentnosti na antibiotike. Traženje specifičnih gena rezistentnosti u sedimentima rijeke Cache La Poudre, koja ima visoke koncentracije antibiotika zbog urbane i poljoprivredne aktivnosti, pokazalo je postojanje gena za otpornost na svim mjestima, ali su direktno zagađena mjesta imala višu koncentraciju tih gena u odnosu na netaknuti okoliš (Pei i sur., 2006). Zagađenje genima rezistentnosti nije nužno lokalno niti je ovisno o konstantnom otpuštanju otpada jer jednom kada su ti geni prisutni u okolišu, mogu se širiti među različitim bakterijskim vrstama i staništima (Grenet i sur., 2004). Takvo zagađenje može uzrokovati povećanu pojavu rezistentnosti ljudskih patogena. Nadalje, širenje gena rezistentnosti u prirodnim ekosustavima može poremetiti dinamiku populacije i fiziologiju prirodne mikrobne populacije. Primjerice, otpornost na glikopeptidne ili betalaktamske antibiotike jako modificira strukturu peptidoglikana Gram-pozitivnih bakterija (Mainardi i sur., 2008), te je uočena povezanost promjene bakterijskog metabolizma s otpornošću na antibiotike nekih kolonija *S. aureus* (Heinemann i sur., 2005).

## 5. MEHANIZMI ZA REZISTENTNOST I ZA ODRŽAVANJE GENA ZA REZISTENTNOST NA ANTIBIOTIKE

Bakterije mogu razviti rezistentnost na antibiotike na nekoliko načina, a geni za rezistentnost mogu biti smješteni na bakterijskom kromosomu ili plazmidima, ili na obje stanične DNA. Geni za rezistentnost smješteni na plazmidima jednostavno se i brzo mogu širiti horizontalno, dok se geni smješteni na kromosomu u pravilu šire vertikalno. Geni smješteni na kromosomu šire se horizontalno ako se radi o transpozonu koji prelazi s kromosoma na plazmid, pa se dalje širi plazmidom, ili pak mehanizmom transformacije koji u prirodi vjerojatno nije čest (prijenos velikog dijela kromosomske DNA u srodnu bakteriju) (Kalenić, 2013). U tablici su prikazani mehanizmi bakterijske otpornosti na pojedine skupine antibiotika, zajedno sa smještajem gena za rezistentnost (sl. 3), a u nastavku ćemo detaljnije proučiti pet osnovnih mehanizama putem kojih se stječe rezistentnost (sl. 4).

Tablica 1. Mehanizmi rezistencije bakterija na najčešće upotrebljavane antibiotike

| Mehanizam rezistencije                                  | Antibiotik   |    |      |     |      |      |     |     |     |
|---|--------------|----|------|-----|------|------|-----|-----|-----|
|   | $\beta$ -lak | AG | klor | mak | link | kotr | tet | kin | van |
| Enzimi koji razaraju ili modificiraju antibiotik        | O            | O  | P    | P   | -    | -    | -   | -   | -   |
| Nepropusnost membrane                                   | K            | K  | P    | -   | -    | K    | O   | -   | K   |
| Efluks  | -            | -  | -    | K   | K    | -    | O   | K   | -   |
| Promjena ciljnog mjesta na ribosomu                     | -            | K  | K    | O   | O    | -    | O   | -   | -   |
| Promjena prekursora stanične stijenke                   | -            | -  | -    | -   | -    | -    | -   | -   | O   |
| Promjena ciljnog enzima                                 | K            | -  | -    | -   | -    | O    | -   | K   | -   |
| Hiperprodukcija ciljnog enzima                          | -            | -  | -    | -   | -    | K    | -   | -   | -   |
| Auksotrofi koji preskaču inhibirani korak u metabolizmu | -            | -  | -    | -   | -    | O    | -   | -   | -   |

$\beta$ -lak = beta-laktamski antibiotik; AG = aminoglikozid; klo = kloramfenikol; mak = makrolid; link = linkozadim; kotr = sulfametoksazol-trime-toprim; tet = tetraciklin; kin = kinolon; van = vankomicin; O = gen rezistencije smješten i na kromosomu i na plazmidu; P = gen rezistencije smješten na plazmidu; K = gen rezistencije smješten na kromosomu

Slika 3. Mehanizmi za rezistentnost bakterija na najčešće upotrebljavane antibiotike  
(Kalenić, 2013)

### 5.1. Smanjeni unos antibiotika zbog nepropusnosti membrane

Gram-negativni organizmi mogu ograničiti prodiranje određenih agensa, uključujući R-laktamske antibiotike, tetracikline i kloramfenikol, kao rezultat promjene broja i strukture porina (proteini koji formiraju kanale) u vanjskoj membrani (Cornelissen i sur., 2013).

### 5.2. Efluks

Neki Gram-negativni organizmi imaju višekomponentne efluksne sustave ugrađene u membranu, koji prepoznaju i ispumpavaju različite, otrovne tvari, uključujući detrdžente i antibiotike. Ekspresija ovih sustava uglavnom je usko regulirana i često inducirana prisutnošću supstrata koje prepoznaje membranska pumpa (Cornelissen i sur., 2013).

### 5.3. Modifikacija ciljnog mjesta

Rezistentnost vrste *S. pneumoniae* na R-laktamske antibiotike uključuje, npr. promjene u jednom ili više glavnih bakterijskih proteina za vezanje penicilina, što rezultira smanjenim vezanjem antibiotika za ciljano mjesto (Cornelissen i sur., 2013).

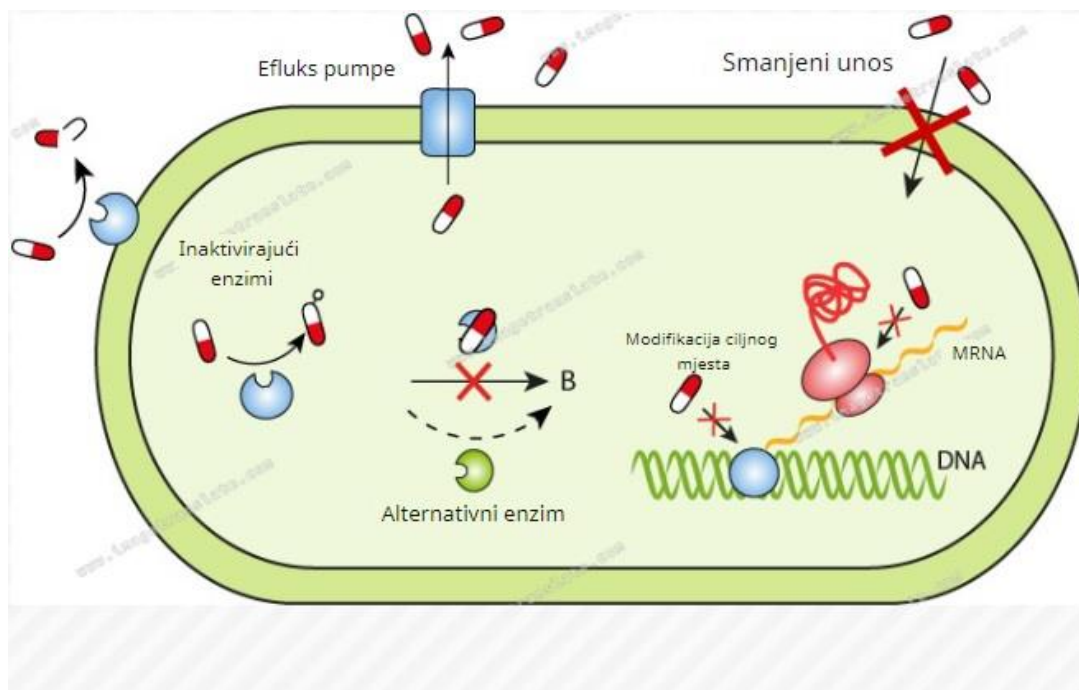
### 5.4. Enzimi koji razaraju ili modificiraju antibiotike

Primjeri enzima koji inaktiviraju antibiotike: 1) R-laktamaza koja hidrolitički inaktivira R-laktamski prsten penicilina, cefalosporine i druge slične lijekove, 2) acetiltransferaza koja premješta acetilnu skupinu na antibiotik inaktivirajući kloramfenikol ili aminoglikozide te 3) esteraze koje hidroliziraju laktonski prsten makrolida (Cornelissen i sur., 2013).

### 5.5. Stjecanje novog ciljnog mjesta

Neki izolati vrste *S. aureus* rezistentni su na vankomicin zbog ekspresije novo stečenih gena koji modificiraju D-ala-D-ala (mjesto vezanja vankomicina) ostatke na osnovnom peptide, pretvarajući ih u D-ala-D-lac. Iako je ova nova meta uspješno polimerizirana da stvori dovoljnu

stabilnu mrežu peptidoglikana, vankomicin se ne veže na D-ala-D-lac i, stoga, antimikrobni agens više nije djelotvoran (Cornelissen i sur., 2013).



Slika 4. Mehanizmi otpornosti na antibiotike u bakterija

(<https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/resistance-mechanisms-in-bacteria/>, preveo autor)

### 5.6. Održavanje gena za rezistentnost na antibiotike

Za razumijevanje održavanja gena za rezistentnost na antibiotike u prirodnim okruženjima, ključno je razumijevanje njihovih učinaka na bakterijsku fiziologiju. Pretpostavlja se da rezistentnost predstavlja metaboličko opterećenje za rezistentne bakterije na način da su manje uspješne u konkurenciji s divljim tipom u odsustvu selektivnog pritiska antibiotika (Andersson, 2006). Neki primjeri pokazuju da otpornost na antibiotike može opstati i u odsutnosti antibiotske selekcije, a mehanizmi održavanja gena rezistentnosti uključuju ili fiziologiju bakterija ili strukturu elemenata za prijenos gena, npr. plazmida. Neki mehanizmi otpora nemaju nikakve posljedice za bakterije (Balsalobre i de la Campa, 2008), na način da rezistentni mikroorganizmi nisu izvan konkurencije u odnosu na njihov divlji tip, a neki čak i povećavaju reproduktivni uspjeh otpornih bakterija u usporedbi s osjetljivima (Livermore i sur., 2001). Plazmidi mogu sadržavati i

gene koji, osim otpornosti, daju i druge adaptivne prednosti svojim domaćinima, a one uključuju otpornost na toksične spojeve kao što su neki drugi antibiotici, teški metali ili biocidi te druge odrednice poput toksina koji mogu pogodovati preživljavanju bakterija koje nose ove plazmide (de Lorenzo i sur., 1984).

## 6. REZISTENTNOST NA ANTIBIOTIKE

### 6.1. Rezistentnost na beta-laktamske antibiotike

Beta-laktamski antibiotici baktericidni su lijekovi i djeluju tako da inhibiraju sintezu stanične stijenke na sljedeći način: (1) vezanjem lijeka na specifične enzime (proteini koji vežu penicilin [PBP]) koji se nalaze u bakterijskoj citoplazmatskoj membrani; (2) inhibicijom transpeptidacijske reakcije koja povezuje linearne lance peptidoglikana stanične stijenke; i (3) aktivacijom autolitičkih enzima koji uzrokuju lezije u staničnoj stijenci bakterije. Enzimatska hidroliza beta-laktamskog prstena rezultira gubitkom antibakterijske aktivnosti. Stvaranje beta-laktamaze (penicilinaze) kod većine stafilokoka i mnogih Gram-negativnih organizama, glavni je mehanizam rezistentnosti. Inhibitori tih bakterijskih enzima (npr. klavulanska kiselina, sulbaktam, tazobaktam) često se koriste u kombinaciji s penicilinima kako bi se spriječila njihova inaktivacija. Strukturna promjena u ciljnim proteinima PBP drugi je mehanizam otpornosti i odgovoran je za otpornost na meticilin kod stafilokoka i za otpornost na penicilin G u pneumokokima (npr. PRSP, *Streptococcus pneumoniae* otporan na penicilin) i enterokokima. U nekim Gram-negativnim sojevima (npr. *Pseudomonas aeruginosa*), promjene strukture porina u vanjskoj staničnoj stijenci membrana mogu doprinijeti otpornosti ometanjem pristupa penicilina na proteine koji vežu penicillin (Trevor i sur., 2013).

### 6.2. Lijekovi koji selektivno inhibiraju sintezu proteina

Lijekovi koji inhibiraju sintezu proteina znatno se razlikuju u kemijskoj strukturi i njihovom spektru antimikrobne učinkovitosti. Kloramfenikol, tetraciklini i aminoglikozidi prvi su otkriveni inhibitori sinteze bakterijskih proteina. Obzirom da su imali širok spektar antibakterijske aktivnosti te se smatralo da su nisko toksični, previše su upotrebljavani. Mnoge, nekada visoko osjetljive, bakterijske vrste postale su otporne, a većina tih lijekova sada se koristi za selektivno ubijanje bakterija. Eritromicin, stariji makrolidni antibiotik, ima uži spektar djelovanja, ali je i dalje učinkovit protiv nekoliko važnih patogena. Azitromicin i klaritromicin, polusintetski makrolidi, imaju neka druga svojstva u odnosu na eritromicin, isto kao i klindamicin. Noviji inhibitori sinteze mikrobnih proteina, koji uključuju streptogramine, linezolid, telitromicin i

tigeciklin (tetraciklinski analog), učinkoviti su protiv određenih bakterija koje su razvile otpornost na starije antibiotike (Trevor i sur., 2013).

Aminoglikozidi skupina su baktericidnih inhibitora sinteze proteina. Njihova penetracija kroz stijenku bakterijske stanice djelomično je ovisna o aktivnom transportu ovisnom o kisiku, i oni su minimalno učinkoviti protiv strogih anaeroba. Streptokoki, uključujući *Streptococcus pneumoniae*, i enterokoki relativno su otporni na gentamicin i većinu drugih aminoglikozida zbog neuspješnog prodiranja lijekova u stanicu. Međutim, primarni mehanizam rezistentnosti na aminoglikozide, posebno u Gram-negativnim bakterijama, uključuje plazmidom posredovano stvaranje inaktivirajućih enzima. Ovi enzimi skupina su transferaza koje kataliziraju acetilacijuaminskih funkcija i prijenos fosforilne ili adenililne skupine na atome kisika hidroksilnih skupina na aminoglikozidu. Pojedinačni aminoglikozidi različito su podložni takvim enzimima. Na primjer, transferaze koje proizvode enterokoki mogu inaktivirati amikacin, gentamicin, i tobramicin, ali ne i streptomycin. Međutim, amikacin je često otporan na mnoge enzime koji inaktiviraju gentamicin i tobramicin. Osim toga čini se da je rezistentnost na streptomycin, koja je uobičajena, posljedica promjena na mjestu vezanja ribosoma (Trevor i sur., 2013).

### 6.3. Selektivno toksični lijekovi koji ometaju sintezu folne kiseline

Sulfonamidi i trimetoprim selektivno su toksični antimetaboliti jer ometaju sintezu folne kiseline. Sulfonamidi se i dalje selektivno koriste kao individualna antimikrobna sredstva, iako je rezistentnost uobičajena. Otpornost bakterija na sulfonamide je česta i može biti posredovana plazmidima. Posljedica je smanjenog unutarstaničnog nakupljanja lijekova, povećane bakterijske proizvodnje para-aminobenzojske kiseline, ili smanjenja osjetljivosti dihidropteroat-sintaze na sulfonamide. Klinička otpornost na trimetoprim najčešće je rezultat proizvodnje dihidrofolat-reduktaze koja ima smanjeni afinitet za lijek (Trevor i sur., 2013).

Fluorokinoloni, koji selektivno inhibiraju metabolizam nukleinske kiseline, također imaju širok spektar antimikrobne učinkovitosti koja uključuje mnoge uobičajene patogene. Pojavila se otpornost na starije antibiotike u ovoj klasi, ali je donekle nadoknađena uvođenjem novijih fluorokinolona s proširenim djelovanjem protiv uobičajenih patogenih organizama. Otpornost na fluorokinolone brzo se pojavila u slučaju sekundarne generacija fluorokinolona, osobito u *Campylobacter jejuni* i gonokoka, ali i u Gram-pozitivnim kokima (npr. MRSA) te vrstama



*Pseudomonas aeruginosa* i *Serratia*. Mehanizmi otpornosti uključuju smanjenje unutarstanične akumulacije lijeka putem efluks pumpi ili promjena u strukturi porina (u Gram-negativnim bakterijama). Smatra se da su efluks mehanizmi odgovorni za rezistentnost kod sojeva *M. tuberculosis*, *S. aureus* i *S. pneumoniae*. Promjene u osjetljivosti ciljanih enzima, putem točkastih mutacija, u regijama vezanja antibiotika, također su uspostavljene da pruže otpor prema specifičnim fluorokinolonima. Mutacije u regiji koja određuje kinolonsku otpornost na *gyrA* genu koji kodira DNA girazu odgovorne su za rezistentnost gonokoka (Trevor i sur., 2013).

## 7. RJEŠAVANJE PROBLEMA NASTALIH ONEČIŠĆENJIM ANTIKOTIKIMA

Kako bi ublažili posljedice oslobađanja antibiotika, Europska unija zabranila je uporabu antibiotika, koji su vrijedni u ljudskoj medicini, za poticanje rasta stoke 1998. godine. 2006. godine zabrana je proširena na sve antibiotike i srodne lijekove, a mnoge su zemlje ograničile uporabu antibiotika u akvakulturi (sl. 5). Na primjer, korištenje kinolona u akvakulturi zabranjeno je u nekoliko industrijaliziranih zemalja, jer otpornost prema jednom članu skupine kinolona obično istovremeno uzrokuje otpornost na sve kinolone te kinoloni mogu ostati aktivni u sedimentima dug vremenski period (Hooper, 1999).

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da se polovica ukupne količine proizvedenih antibiotika koristi za životinje uzgajane za prehranu (WHO, 2002). S obzirom na velike razlike u procjenama i nedostatak pouzdanih informacija o potrošnji antibiotika u većini zemalja, u ovom trenutku nije moguće prikazati globalni pregled potrošnje antibiotika u ljudi i životinja širom svijeta. Dok neki autori navode da zabrana upotrebe antibiotika može povećati broj patogena koji se prenose hranom (Cox i Ricci, 2005, 2008), drugi ukazuju na to da se uklanjanjem antibiotika koji potiču rast smanjila učestalost otpornih bakterija izoliranih iz životinja (Smith i sur., 2002).



Slika 5. Intenzivna akvakultura

(<https://www.chemistryworld.com/news/why-antibiotic-pollution-is-a-global-threat/3009021.article>)

Osim kontrole uporabe antibiotika, potrebne su studije za poboljšanje njihove degradacije. Obradu vode, kanalizacije i općenito otpada zagađenog antibioticima treba provesti prije njihovog oslobađanja u prirodne ekosustave (Dolliver i Gupta, 2008). Nekoliko tehnika kao što su koagulacija, filtriranje aktivnim ugljenom, kloriranje ili ionsko tretiranje učinkoviti su za uklanjanje različitih antibiotika (Choi et al., 2008). Međutim, u svim slučajevima promjenjivi postotak antibiotika obično ostaje nakon pročišćavanja otpadnih voda (Brown et al., 2006) i mogu biti u konkurenciji s bakterijskim populacijama nizvodno od postrojenja za obradu otpadnih voda (Watkinson i sur., 2007). Tretiranje vode i otpada zagađenog antibioticima daleko je od provođenja diljem svijeta, tako da se u većini slučajeva ostaci zagađeni antibioticima oslobađaju u okoliš bez daljnje obrade (Baquero i sur., 2008).

Antibiotici se prirodno razgrađuju procesima koji uključuju fotorazgradnju, kemijsku razgradnju i biorazgradnju. Ti procesi ovise o temperaturi, vlazi, kemijskom sastavu okoline (npr. pH, ionska snaga) i mikrobioti koja može pomoći biorazgradnju, stoga će se u različitim staništima antibiotici različito razgrađivati. Primjerice, vezanje antibiotika za glinu i sedimente odgađa njihovu razgradnju, ali istovremeno uklanja antibiotike iz vode. Čestice prisutne u rijekama mogu smanjiti onečišćenje antibioticima u vodama, ali s lokalnim povećanjem koncentracije antibiotika u sedimentima (Baquero i sur., 2008).

## 8. ZAKLJUČAK

Otpuštanje visokih koncentracija antibiotika i gena za otpornost na antibiotike u prirodne ekosustave relativno je nedavni događaj. Antibiotici mogu izravno ili neizravno utjecati na mikrobne zajednice. Izravni baktericidni i bakteriostatski učinak uzrokuje nestanak mikroorganizama ili inhibira neke skupine mikroorganizama potrebne za ključne funkcije ekosustava. ) U neizravno djelovanje spadaju selekcija rezistentnih mikroorganizama te uzrokovanje genetske i fenotipske varijabilnosti, koje utječu na različite fiziološke aktivnosti. Oba tipa onečišćenja, antibioticima i genima za rezistentnost, mogu utjecati na strukturu i funkciju mikrobne populacije okoliša. Budući da su mikroorganizmi iz okoliša originalni izvori gena za rezistentnost, a horizontalnim se prijenosom gena šire na ljudske patogene, te su promjene važne za budućnost ljudskoga zdravlja. Budući da su geni za rezistentnost samoreplikacijski elementi, bavljenje takvim onečišćenjem je složenije. Uočeno je da su isti geni prisutni u ljudskim patogenima, u netaknutim sredinama i izoliranim populacijama koje nisu bile u kontaktu s antibioticima, stoga možemo zaključiti da će, nakon što se integriraju u npr. plazmide, geni za rezistentnost na antibiotike postojati i širiti se čak i u odsutnosti antibiotika. Nadalje, postoje različite mjere za smanjenje utjecaja zagađenja antibioticima i genima za otpornost na antibiotike. Potrebno je razumno korištenje antibiotika u neterapijske svrhe, ali čak i ako se antibiotici prestanu koristiti za poticanje rasta stoke i slično, nije jasno hoće li se ukupna količina antibiotika korištena u ostale svrhe i puštena u okoliš smanjiti u bliskoj budućnosti. Smanjenje utjecaja onečišćenja antibioticima, stoga, zahtijeva provedbu metoda obrade otpada koje pogoduju razgradnji ovih otrovnih spojeva, a kako bi se smanjio utjecaj onečišćenja genima za rezistentnost, potrebno je provesti mjere maksimalnog ograničenja kontakta okolišnih i ljudskih bakterija.

## 9. LITERATURA

- Andersson, D.I., 2006. The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions? *Curr. Opin. Microbiol.* 9, 461–465.
- Andersson, D.I., 2003. Persistence of antibiotic resistant bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.* 6, 452–456
- Andersson, D.I., Levin, B.R., 1999. The biological cost of antibiotic resistance. *Curr. Opin. Microbiol.* 2, 489–493.
- Balsalobre, L., de la Campa, A.G., 2008. Fitness of *Streptococcus pneumoniae* fluoroquinolone-resistant strains with topoisomerase IV recombinant genes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52, 822–830.
- Baquero, F., Martinez, J.L., Canton, R., 2008. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr. Opin. Biotechnol.* 19, 260–265.
- Brown, M.G., Balkwill, D.L., 2009. Antibiotic resistance in bacteria isolated from the deep terrestrial subsurface. *Microb. Ecol.* 57, 484–493.
- Brown, K.D., Kulis, J., Thomson, B., Chapman, T.H., Mawhinney, D.B., 2006. Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico. *Sci. Total Environ.* 366, 772–783.
- Cabello, F.C., 2006. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ. Microbiol.* 8, 1137–1144.
- Cattoir, V., Poirel, L., Aubert, C., Soussy, C.J., Nordmann, P., 2008. Unexpected occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in environmental *Aeromonas* spp. *Emerg. Infect. Dis.* 14, 231–237.
- Choi, K.J., Kim, S.G., Kim, S.H., 2008. Removal of antibiotics by coagulation and granular activated carbon filtration. *J. Hazard. Mater.* 151, 38–43.
- Cordova-Kreylos, A.L., Scow, K.M., 2007. Effects of ciprofloxacin on salt marsh sediment microbial communities. *ISME J.* 1, 585–595.

- Cornelissen, C. N., Fisher, B. D., & Harvey, R. A. (2013). Lippincott's illustrated reviews: Microbiology (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Health, 49-203.
- Cox Jr., L.A., Ricci, P.F., 2008. Causal regulations vs. political will: why human zoonotic infections increase despite precautionary bans on animal antibiotics. *Environ. Int.* 34, 459–475.
- Cox Jr., L.A., Ricci, P.F., 2005. Causation in risk assessment and management: models, inference, biases, and a microbial risk-benefit case study. *Environ. Int.* 31, 377–397.
- Cycon M, Mrozik A and Piotrowska-Seget Z (2019) Antibiotics in the Soil Environment—Degradation and Their Impact on Microbial Activity and Diversity. *Front. Microbiol.* 10:338
- D'Acosta, V.M., McGrann, K.M., Hughes, D.W., Wright, G.D., 2006. Sampling the antibiotic resistome. *Science* 311, 374–377.
- Dantas, G., Sommer, M.O., Oluwasegun, R.D., Church, G.M., 2008. Bacteria subsisting on antibiotics. *Science* 320, 100–103.
- Davies, J., Spiegelman, G.B., Yim, G., 2006. The world of subinhibitory antibiotic concentrations. *Curr. Opin. Microbiol.* 9, 445–453.
- Davies, J.E., 1997. Origins, acquisition and dissemination of antibiotic resistance determinants. *Ciba Found. Symp.* 207, 15–27.
- Davies, J., 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 264, 375–382.
- de Lorenzo, V., Martinez, J.L., Asensio, C., 1984. Microcin-mediated interactions between *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains. *J. Gen. Microbiol.* 130, 391–400.
- De Souza, M.J., Nair, S., Loka Bharathi, P.A., Chandramohan, D., 2006. Metal and antibiotic-resistance in psychrotrophic bacteria from Antarctic Marine waters. *Ecotoxicology* 15, 379–384.
- Dolliver, H., Gupta, S., 2008. Antibiotic losses in leaching and surface runoff from manure-amended agricultural land. *J. Environ. Qual.* 37, 1227–1237.

- Garofalo, C., Vignaroli, C., Zandri, G., Aquilanti, L., Bordoni, D., Osimani, A., Clementi, F., Biavasco, F., 2007. Direct detection of antibiotic resistance genes in specimens of chicken and pork meat. *Int. J. Food Microbiol.* 113, 75–83.
- Gonzalo, M.P., Arribas, R.M., Latorre, E., Baquero, F., Martinez, J.L., 1989. Sewage dilution and loss of antibiotic resistance and virulence determinants in *E. coli*. *FEMS Microbiol. Lett.* 50, 93–96.
- Grenet, K., Guillemot, D., Jarlier, V., Moreau, B., Dubourdieu, S., Ruimy, R., Armand-Lefevre, L., Bau, P., Andremont, A., 2004. Antibacterial resistance, Wayampis Amerindians, French Guyana. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 1150–1153.
- Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten Lutzhoft, H.C., Jorgensen, S.E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. *Chemosphere* 36, 357–393.
- Heinemann, M., Kummel, A., Ruinatscha, R., Panke, S., 2005. In silico genome-scale reconstruction and validation of the *Staphylococcus aureus* metabolic network. *Biotechnol. Bioeng.* 92, 850–864.
- Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K., Kratz, K.L., 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci. Total Environ.* 225, 109–118.
- Hooper, D.C., 1999. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resist. Updat.* 2, 38–55.
- Kalenić, S. (2013). *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada
- Kim, S.C., Carlson, K., 2007. Temporal and spatial trends in the occurrence of human and veterinary antibiotics in aqueous and river sediment matrices. *Environ. Sci. Technol.* 41, 50–57.
- Kong, W.D., Zhu, Y.G., Fu, B.J., Marschner, P., He, J.Z., 2006. The veterinary antibiotic oxytetracycline and Cu influence functional diversity of the soil microbial community. *Environ. Pollut.* 143, 129–137.
- Linares, J.F., Gustafsson, I., Baquero, F., Martinez, J.L., 2006. Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 19484–19489.

- Linares, J.F., Lopez, J.A., Camafeita, E., Albar, J.P., Rojo, F., Martinez, J.L., 2005. Overexpression of the multidrug efflux pumps MexCD-OprJ and MexEF-OprN is associated with a reduction of type III secretion in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* 187, 1384–1391
- Livermore, D.M., 2005. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect. Dis.* 5, 450–459.
- Livermore, D.M., Warner, M., Hall, L.M., Enne, V.I., Projan, S.J., Dunman, P.M., Wooster, S.L., Harrison, G., 2001. Antibiotic resistance in bacteria from magpies (*Pica pica*) and rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) from west Wales. *Environ. Microbiol.* 3, 658–661.
- Mainardi, J.L., Villet, R., Bugg, T.D., Mayer, C., Arthur, M., 2008. Evolution of peptidoglycan biosynthesis under the selective pressure of antibiotics in Grampositive bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* 32, 386–408.
- Martinez, J.L., 2008. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science* 321, 365–367.
- McManus, P.S., Stockwell, V.O., Sundin, G.W., Jones, A.L., 2002. Antibiotic use in plant agriculture. *Annu. Rev. Phytopathol.* 40, 443–465.
- Miteva, V.I., Sheridan, P.P., Brenchley, J.E., 2004. Phylogenetic and physiological diversity of microorganisms isolated from a deep Greenland glacier ice core. *Appl. Environ. Microbiol.* 70, 202–213.
- Nies, D.H., 2003. Efflux-mediated heavy metal resistance in prokaryotes. *FEMS Microbiol. Rev.* 27, 313–339.
- Pallecchi, L., Bartoloni, A., Paradisi, F., Rossolini, G.M., 2008. Antibiotic resistance in the absence of antimicrobial use: mechanisms and implications. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 6, 725–732.
- Pei, R., Kim, S.C., Carlson, K.H., Pruden, A., 2006. Effect of river landscape on the sediment concentrations of antibiotics and corresponding antibiotic resistance genes (ARG). *Water Res.* 40, 2427–2435.
- Salyers, A.A., Amabile-Cuevas, C.F., 1997. Why are antibiotic resistance genes so resistant to elimination? *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 2321–2325.



- Silver, S., Phung, L.T., 1996. Bacterial heavy metal resistance: new surprises. *Annu. Rev. Microbiol.* 50, 753–789.
- Singer, R.S., Finch, R., Wegener, H.C., Bywater, R., Walters, J., Lipsitch, M., 2003. Antibiotic resistance – the interplay between antibiotic use in animals and human beings. *Lancet Infect. Dis.* 3, 47–51.
- Smith, D.L., Harris, A.D., Johnson, J.A., Silbergeld, E.K., Morris Jr., J.G., 2002. Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 6434–6439.
- Sukul, P., Spiteller, M., 2007. Fluoroquinolone antibiotics in the environment. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 191, 131–162.
- Sundsford, A., Simonsen, G.S., Courvalin, P., 2001. Human infections caused by glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp: are they a zoonosis? *Clin. Microbiol. Infect.* 7 (Suppl. 4), 16–33.
- Trevor, A. J., Katzung, B. G., & Masters, S. B. (2013). *Katzung & Trevor's pharmacology: Examination & board review*. New York: McGraw Hill Medical, 382-426.
- Turiel, E., Bordin, G., Rodriguez, A.R., 2005. Study of the evolution and degradation products of ciprofloxacin and oxolinic acid in river water samples by HPLC-UV/MS/MS-MS. *J. Environ. Monit.* 7, 189–195.
- Waksman, S.A., Woodruff, H.B., 1940. The soil as a source of microorganisms antagonistic to disease-producing bacteria. *J. Bacteriol.* 40, 581–600.
- Watkinson, A.J., Murby, E.J., Costanzo, S.D., 2007. Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: implications for environmental discharge and wastewater recycling. *Water Res.* 41, 4164–4176.
- WHO, 2002. Fact sheet No. 268. Witte, W., 1998. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 279, 996–997
- WHO, 2000. Overcoming Antibiotic Resistance, World Health Organization Report in Infectious Diseases. WHO, Geneva.

Wright, G.D., 2007. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat. Rev. Microbiol.* 5, 175–186.

Yim, G., Wang, H.H., Davies, J., 2007. Antibiotics as signalling molecules. *Philos. Trans. Royal. Soc. B Biol. Sci.* 362, 1195–1200.

<https://www.academic.oup.com/view-large/figure/90685729/fmr12062-fig-0003-m.tiff>

<https://www.chemistryworld.com/news/why-antibiotic-pollution-is-a-global-threat/3009021.article>

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2019.00338>

<https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=9621>

<https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/resistance-mechanisms-in-bacteria/>

## 10. SAŽETAK

Antibiotici su najraširenija i najuspješnija sredstva u borbi protiv ljudskih patogena, a osim što se koriste za terapiju ljudi, u velikoj se mjeri koriste i pri uzgoju životinja te u poljoprivredne svrhe. Medicinski otpad i otpad s farmi može sadržavati antibiotike i gene za rezistentnost na antibiotike te tako onečistiti okoliš na način da mijenjaju strukturu i funkciju mikrobnih zajednica. Najveća posljedica otpuštanja antibiotika u okoliš selekcija je rezistentnih bakterija, a geni za rezistentnost na antibiotike pronađeni u u naseljenim mjestima, trenutno se šire i među netaknutim ekosustavima te je važno proučiti kakav utjecaj ima onečišćenje antibioticima i genima rezistentnosti na ljudsko zdravlje i evoluciju mikrobnih populacija u okolišu.

## 11. SUMMARY

Antibiotics are among the most widespread and most successful drugs for combating human pathogens, and besides being used for human therapy, they are largely used in animal farming and for agricultural purposes. Medical and farm waste can contain antibiotics and antibiotic resistance genes and thus contaminate the environment by changing the structure and function of microbial communities. The most important consequence of releasing antibiotics in the environment is the selection of resistant bacteria, and the antibiotic resistance genes found in the clinical environment are currently spread among untouched ecosystems thus it is important to study the impact of antibiotic and resistance genes contamination on human health and the evolution of microbial populations in the environment.