BOLI ME GRLO, DAJ ANTIBIOTIK!

Autor: Filip Janković

Zima je, sezona gripe i prehlade, ali i upaljenih grla, padova i svih ostalih čari koje led, snijeg i hladno vrijeme sa sobom donose. Za ovo prvo najbolji bi poklon ispod bora bila kutija antibiotika, čudotvornog lijeka za svaku respiratornu infekciju. Nekad je dovoljno nazvati svog doktora, reći mu da smo bolesni i ta će nas kutijica čekati u najbližoj ljekarni. Međutim, je li doista najbolje što u tom slučaju možemo napraviti prepisati i našim budućim pacijentima antibiotik?

Eureka, penicilin!

Nekada je upravo ta „upala grla“ bila jako teška bolest od koje se i umiralo. Ugrizi životinja, veće rane i strijelne ozljede u ratu nekada su značile mogući kraj života, ali ne nužno zbog težine ozljede, nego zbog infekcije koja bi se naknadno pojavila. Sve se to promijenilo nakon 1928. kada je Alexander Fleming, škotski biolog, sasvim slučajno otkrio penicilin, prvi poznati antibiotik.

1940-ih započela je masovna proizvodnja i upotreba penicilina zahvaljujući kojem nekada smrtonosne bolesti, to više nisu bile. Međutim, već 1942. prijavljeni su prvi slučajevi rezistencije zlatnog stafilokoka na ovaj, tada novi, lijek. Njegovom uspješnom modifikacijom uspjelo se prijeći preko te prepreke za što brojni vojnici koji su sudjelovali u Drugom svjetskom ratu mogu biti zahvalni. Tih su se godina antibiotici na ratištu masovno koristili, a sve radi sprječavanja razvoja infekcije kod ranjenika.

Doktore, ne pomaže!

1953. godine pojavila se rezistencija na tetracikline, a 1961. godine otkriven je na meticilin rezistentni zlatni stafilokok (MRSA). Lijek koji je značio preokret u liječenju infekcija postao je neučinkovit, a znanstvenici su stalno morali smišljati nove varijacije lijeka kako bi bio djelotvoran.

Danas, više od osamdeset godina kasnije, imamo puno veći broj antibiotika, ali i puno veći broj bakterija na koje oni ne djeluju – došlo je do bakterijske rezistencije!
Bakterije na razne načine postaju rezistentne na antibiotike. Tako bakterije mogu promijeniti vlastite enzime kako bi lakše razgrađivali molekule antibiotika. Također je moguće promijeniti membranske kanale kroz koje antibiotici ulaze u bakterijsku stanicu, dodati kanale koji će aktivno izbacivati molekule antibiotika iz stanica ili pak stvoriti biofilm oko same bakterije te na taj način onemogućiti prodor antibiotika u unutrašnjost bakterijske stanice. Ono što dodatno komplicira situaciju je tzv. horizontalni prijenos, mogućnost prenošenja tih izmijenjenih gena iz jedne bakterije u drugu. Na taj način već i bakterije iste generacije mogu postati rezistentne na određeni antibiotik. Zbog toga je iznimno važno naglasiti pacijentima da se antibiotska terapija mora popiti do kraja, bez obzira na raniji nestanak simptoma jer se broj bakterija u tijelu potencijalno samo smanjio.





Canva

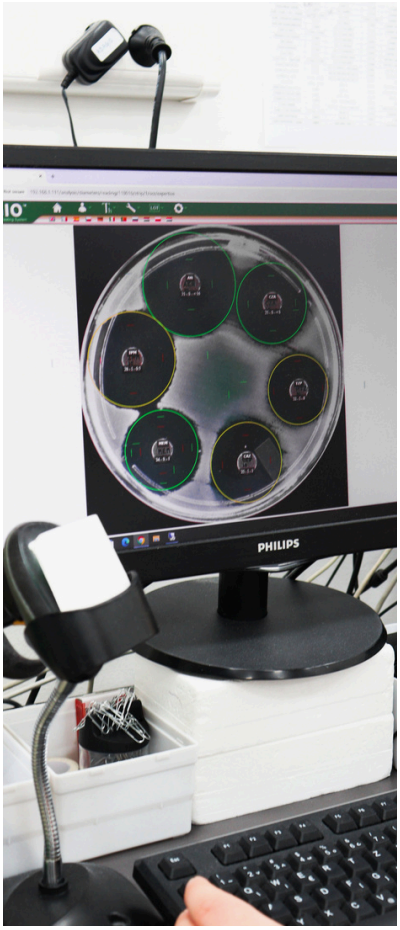
Autorica fotografije: Vanessa Lukas

Houstone, imamo problem!

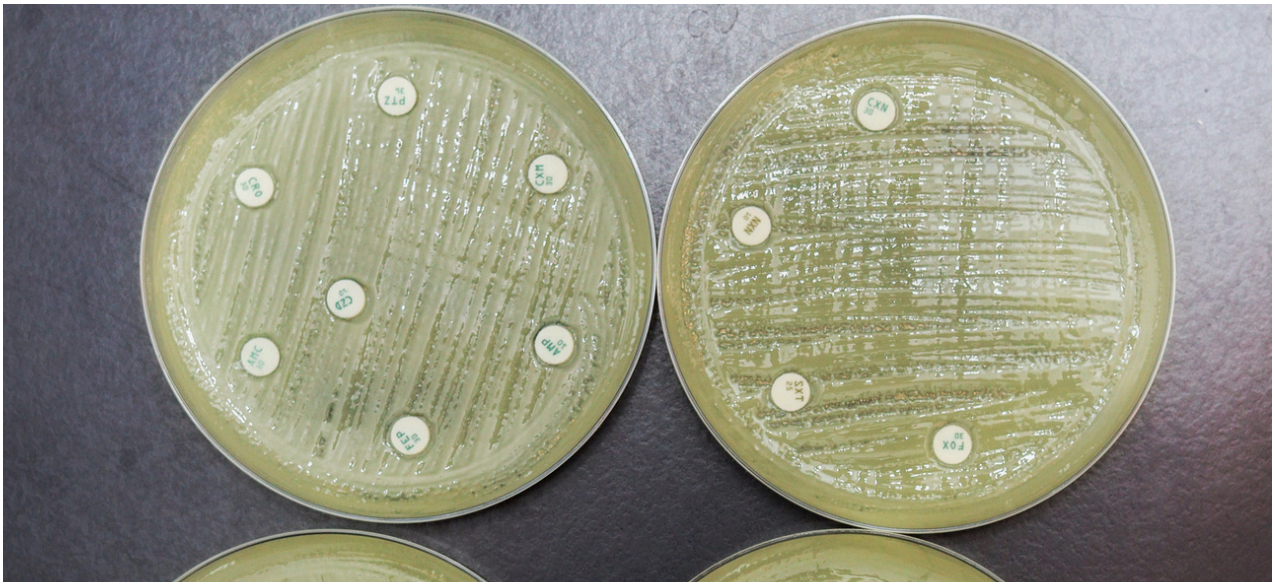
Ovo se može dogoditi i s ostalim mikroorganizmima, a ne samo bakterijama, tako da isto vrijedi i za sve ostale infektološke lijekove. Ova rezistencija sa sobom nosi puno problema. U liječenju određenih bakterija sada se, umjesto antibiotika prve linije, moraju koristiti antibiotici druge ili treće linije koji imaju više nuspojava, skuplji su i često zahtijevaju dulje liječenje. Također je povećan broj posjeta liječnicima, broj laboratorijskih testiranja i izolacija pacijenata kako bi se spriječilo širenje rezistentnih sojeva. Određeni zahvati i terapije postaju sve riskantniji zbog potencijalne teško izlječive infekcije. Takve su imunosupresivne terapije, kemoterapije, elektivne operacije kuka, transplantacije organa i dr. Poseban su problem nozokomijalne, tj. bolničke infekcije jer te bakterije budu u doticaju s jako puno antibiotika na koje onda steknu otpornost. Stanje je toliko ozbiljno da neke države imaju rezistenciju preko 90% za antibiotike prve linije, a i ostale su na dobrom putu ka tome, stoga se za rezistenciju bakterija na antibiotike kaže da je „tiha pandemija“.

Povratak u budućnost

Smatra se da smo već ušli u „post-antibiotsku eru“, a za to je svakako odgovorno prekomjerno prepisivanje antibiotika čak i za viroze, neodgovorno korištenje, tj. prestanak korištenja nakon što je pacijentu bolje, korištenje ostataka antibiotika bez medicinskog nadzora, loša kvaliteta lijekova itd. Međutim, nije samo medicina kriva za ovaj globalni problem. Antibiotici se intenzivno koriste i u agrikulturi, veterinarskom sustavu, akvakulturi, prehrambenoj industriji i sl. Tako je moguć prijenos rezistentnih zoonoza sa životinja na ljude, npr. *Salmonella spp.* i *Campylobacter spp*. Posebno nas zabrinjavaju bakterije akronima ESKAPE, a to su *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp.* Ako svi zajedno ne počnemo surađivati, inače nekomplicirane infekcije i minorne ozljede mogle bi ponovno postati smrtonosne, a elektivni bi zahvati mogli postati preriskantni. Pretpostavlja se da će, ovim tempom, do 2050. godine bakterijska rezistencija postati prvi uzrok smrtnosti u svijetu.



Analiza antibiograma


Autorica fotografija: Vanessa Lukas

Test osjetljivosti na antibiotike (disk-difuzijska metoda) kod multirezistentnog bakterijskog soja. Odsutnost zona inhibicije rasta oko antibiotskih diskova ukazuje na visoku razinu rezistencije.

Što činiti?

Djelovati moramo početi odmah. Nije dovoljno u to uključiti samo medicinske djelatnike, nego i sve ostale ranije navedene, ali i ostatak populacije. Potrebno je ljude educirati o ovom problemu kako bismo se protiv njega mogli zajedno boriti i kako liječnički savjeti ostatku populacije ne bi bile samo „doktorske izmišljotine", a „baba Mara ipak zna bolje". Bila bi korisna i „point-of-care" dijagnostika, tj. brzi testovi koji će nam moći potvrditi ili opovrgnuti hipotezu da se radi o bakterijskoj infekciji. Treba razmišljati i o kombiniranoj terapiji koja bi djelovala sinergistički i učinkovitije. Probiotici bi također mogli biti korisni i to na način da „dobrih bakterija" bude više od „loših" kako bi se smanjio njihov utjecaj na naš organizam. Razmišlja se i o razvoju terapije bakteriofazima i imunoterapiji. Umjetna inteligencija bi također mogla doprinijeti. Ovo su, još uvijek, samo teorije, ali ono što već sada možemo činiti je racionalno propisivati antibiotike jednog dana kada u ruke dobijemo licencu za samostalni rad.

Svaka grlobolja nije indikacija za prepisati antibiotik. Prema Centor kritereijima, o antibiotiku treba pomišljati tek ako su zadovoljena barem 2 kriterija: tonzilarni eksudat, bolni i/ili otečeni prednji vratni limfni čvorovi, temperatura iznad 38°C te odsutnost kašlja. Moguće je napraviti test na streptokok, a čak i ako je on u pitanju, infekcija može biti samoograničavajuća. Ipak, ako procijenimo da je potrebno, tada je indicirano prepisati antibiotsku terapiju.
Dakle, kod upale grla treba razmišljati racionalno i uzimajući u obzir sve ono što smo čuli o antibioticima, virusima, bakterijama, imunološkom sustavu itd. Kada sve te informacije u našim glavama „spojimo", možemo za svaki slučaj pojedinačno procijeniti je li antibiotik nužan ili je pak bolje sačekati prije nego požurimo s receptom. A zašto ako tom pacijentu antibiotik neće naškoditi? Taj će se pacijent izliječiti, ali problemi su u ovom slučaju puno širih razmjera. O tome ovisi naša zajednička budućnost!



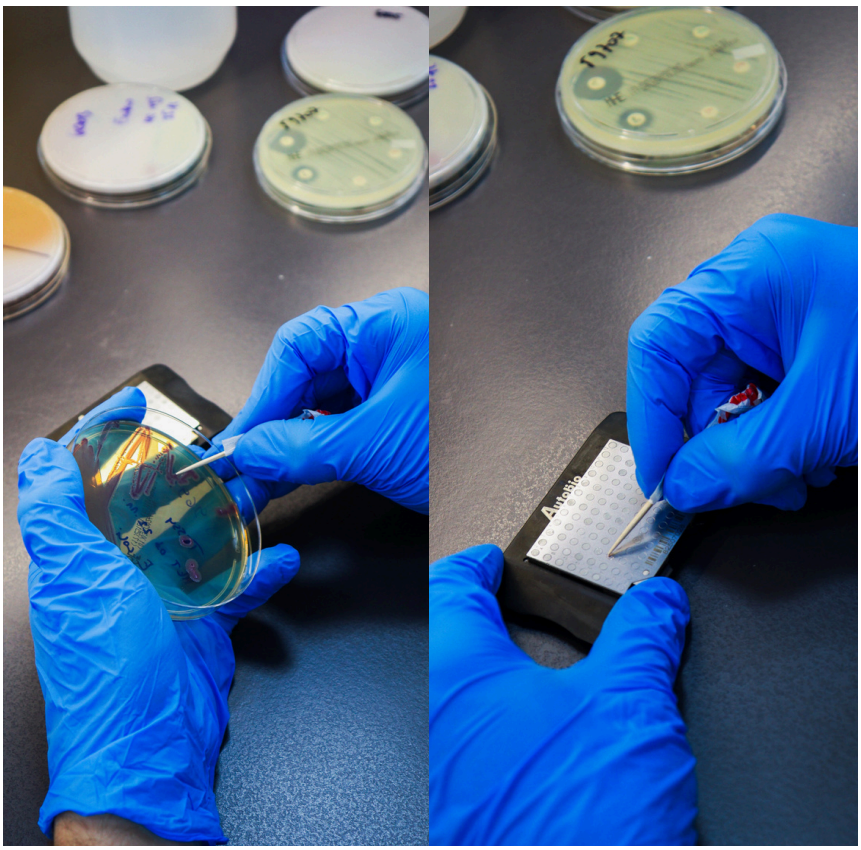
Canva

Izvori:
1. Ahmed SK, Hussein S, Qurbani K, Ibrahim RH, Fareeq A, Mahmood KA, Mohamed MG. Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. J Med Surg Public Health. 2024;2:100081. doi:10.1016/j.glmedi.2024.100081.
2. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Dec 9;12(12):CD000023. doi: 10.1002/14651858.CD000023.pub5. PMID: 34881426; PMCID: PMC8655103.
3. NICE. Choice of antibiotic. In: NICE guidance NG84 [Internet]. Pristupljeno 30. studenog 2025. Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/chapter/recommendations#choice-of-antibiotic
4. Gualtieri R, Verolet C, Mardegan C, Papis S, Loevy N, Asner S, Rohr M, Llor J, Heininger U, Lacroix L, Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Amoxicillin vs. placebo to reduce symptoms in children with group A streptococcal pharyngitis: a randomized, multicenter, double-blind, non-inferiority trial. Eur J Pediatr. 2024 Nov;183(11):4773-4782. doi: 10.1007/s00431-024-05705-1. Epub 2024 Aug 31. PMID: 39215861; PMCID: PMC11473506.

NOVI LABORATORIJSKI DIJAGNOSTIČAR: AI

Autor: Borna Kufner

Nagli razvoj umjetne inteligencije i strojnog učenja u posljednjih nekoliko godina ima snažan utjecaj na medicinsku mikrobiologiju. Klinički laboratoriji suočavaju se s problemima velikog broja uzoraka, kompleksnim algoritmima za identifikaciju mikroorganizama i globalnom prijetnjom antimikrobne rezistencije, novom erom koju Svjetska zdravstvena organizacija naziva „post-antimikrobnom era". U takvom okruženju umjetna inteligencija predstavlja moćno oružje u rukama mikrobiologa koje ubrzava dijagnostičke procese, smanjuje subjektivnost interpretacije i samim time incidenciju grešaka te otvara nove mogućnosti analize podataka izvan dosega do sada korištenih tradicionalnih metoda.



Autorica fotografija: Vanessa Lukas

Nanošenje uzorka *(sample spotting)* na MALDI ciljnu pločicu

Nova era digitalne mikroskopije

Najveći napredak vidljiv je na području digitalne mikroskopije gdje se koriste duboke konvolucijske neuronske mreže. Te neuronske mreže, poznate također pod kraticom „CNN" (Convolutional Neural Network), trenirane su na velikim setovima slika te pokazuju sposobnost automatskog prepoznavanja bakterijskih oblika, rasporeda i kategorije bojenja s vrlo visokim stupnjem točnosti. Ovi napredni sustavi integrirani su u digitalne platforme koje automatiziraju cijeli proces digitalne mikroskopije; od samog početka snimanja slike do preliminarne klasifikacije. Prednost je primjene AI-ja značajno smanjenje vremena potrebnog za početnu mikrobiološku orijentaciju i, također, eliminacija subjektivnih razlika među mikrobiolozima.

Napredak MALDI-TOF dijagnostike

MALDI-TOF masena spektrometrija već je zlatni standard u rutinskoj mikrobiološkoj identifikaciji. Međutim, u novije vrijeme pokazalo se da kombinacija MALDI-TOF podataka i modela strojnog učenja značajno proširuje mogućnosti ove tehnike. Algoritmi strojnog učenja mogu prepoznati fine spektralne razlike koje koreliraju s klonalnim linijama, virulentnim podtipovima pa čak i obrascima antimikrobne rezistencije. Posljednje navedeno moglo bi značajno ubrzati donošenje terapijskih odluka i smanjiti oslanjanje na fenotipske AST (Antimicrobial Susceptibility Testing) metode, koje su same po sebi vremenski zahtjevne.

Bojenje po virtualnom Gramu

Jedan od najzanimljivijih novijih koncepata koji su se pojavili razvojem ove tehnologije je „virtualno Gram bojenje". Riječ je o metodi koja koristi duboke neuronske mreže za rekonstrukciju Gram slike iz neobojenih mikroskopskih snimaka. Ovi sustavi postižu vrlo visoku i obećavajuću sličnost s pravim Gram

pripravcima i potencijalno mogu eliminirati potrebnu za reagencijama, ručnim bojenjem i ponavljanjem neuspjelih preparata. Efikasnost i brzina ove tehnologije osobito su relevantni za laboratorije s visokim obujmom hitnih uzoraka.

Što kada podataka nema?

Još jedna od novih pojava u svijetu mikrobiologije su generativni modeli. Ti modeli (poput varijacijskih autoenkodera (VAE) i generativne suparničke mreže (GAN)) otvaraju nove mogućnosti u samorazvoju dijagnostičkih algoritama. U modernoj medicinskoj mikrobiologiji postoji problem rijetke pojave nekih bakterijskih vrsta, što otežava treniranje pouzdanih modela. Iz tog razloga ovi modeli sintetski generiraju MALDI-TOF spektre i augmentirane mikroskopske slike povećavajući količinu visokokvalitetnih podataka. Poboljšavajući generalizacijsku sposobnost modela rješavaju ovaj problem.

Prepreke na putu

Unatoč eksponencijalnom i impresivnom napretku, široko primijenjena implementacija umjetne inteligencije u rutinske laboratorije suočava se s nekoliko prepreka. Neke su od njih: nedostatak standardiziranih baza podataka, heterogenost laboratorijskih protokola, regulatorne prepreke i potreba za validacijom, zahtjev za objašnjivim modelima i integracija sa sustavima laboratorijske informatike. Imajući te nedostatke na umu, edukacija mikrobiologa i tehničara nužna je za razumijevanje mogućnosti, ograničenja i pravilne interpretacije rezultata temeljenih na AI modelima.



Autorica fotografije: Vanessa Lukas

MALDI-TOF

Izvori:

1. Stokes JM, Yang K, Swanson K, et al. A deep learning approach to antibiotic discovery. Cell. 2020
2. Wesi CV, Cuenod A, Pagani N, et al. Machine learning for microbial identification and antimicrobial susceptibility testing on MALDI-TOF mass spectra: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2020
3. Smith KP, et al. Automated interpretation on blood-culture Gram stains using deep learning (CNN) – evaluation study. J Clin Microbiol. 2018
4. Isil C, Koydemir HC, Eryilmaz M, et al. Virtual Gram staining of label-free bacteria using dark-field microscopy and deep leaning. Sci Adv. 2025
5. Alsulimani A, Akhter N, Jameela F, et al. The impact of artificial intelligence on microbial diagnosis. Microorganisms. 2024
6. Ramzan F. Generative adversarial networks for synthetic data generation and applications. MDPI Data/Sci related journal. 2024.