

# Informiranost pacijenata o rizicima primjene antibiotika

---

Marić, Zrinka

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:582828>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE**

**Zrinka Marić**

**INFORMIRANOST PACIJENATA O  
RIZICIMA PRIMJENE ANTIBIOTIKA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE**

**Zrinka Marić**

**INFORMIRANOST PACIJENATA O  
RIZICIMA PRIMJENE ANTIBIOTIKA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Diplomski rad ostvaren je na Medicinskom fakultetu Osijek.

Mentor: doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med.

Diplomski rad ima 34 stranice, 7 tablica i 3 slike.

## **Zahvale**

Iskreno poštovanje i zahvalu želim iskazati svojoj mentorici doc. dr. sc. Suzani Mimici Matanović, dr. med. na uloženom trudu, stručnim i korisnim savjetima i pomoći pri pisanju diplomskog rada.

Rad posvećujem svojim roditeljima Meliti i Zdravku i svojoj braći Matiji i Tomislavu zbog ljubavi i potpore koju mi pružaju u životu.

Veliko hvala svim prijateljima koji su bili uz mene, a posebno mojem dečku Matku na razumijevanju, potpori i ljubavi koju mi je pružio tijekom ovog putovanja.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Antibiotici.....	1
1.2. Klasifikacija antibiotika .....	1
1.3. Kontraindikacije i nuspojave antibiotika.....	2
1.3.1. Preosjetljivost.....	3
1.3.2. Hematotoksičnost.....	4
1.3.3. Neurotoksičnost.....	4
1.3.4. Gastrotoksičnost.....	5
1.3.5. Nefrotoksičnost .....	6
1.3.6. Kardiotoksičnost.....	6
1.3.7. Pulmotoksičnost .....	6
1.3.8. Hepatotoksičnost.....	7
1.4. Rezistencija na antibiotike .....	7
2. CILJEVI.....	9
3. ISPITANICI I METODE.....	10
3.1. Ustroj studije .....	10
3.2. Ispitanici .....	10
3.3. Metode.....	10
3.4. Statističke metode .....	11
4. REZULTATI.....	12
5. RASPRAVA .....	22
6. ZAKLJUČAK.....	26
7. SAŽETAK .....	27
8. SUMMARY .....	28

9. LITERATURA .....	29
10. ŽIVOTOPIS .....	34

## Kratice

**DDD** – definirana dnevna doza (prema engl. *Defined Daily Dose*)

**EARSS** – Europski sustav nadzora otpornosti na mikroorganizme (prema engl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*)

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

**ESAC** – Europska mreža za nadzor antimikrobne potrošnje (prema engl. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*)

**ESBL** –  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra (prema engl. *Extended spectrum beta-lactamases*)

**GABA** – gama-aminomaslačna kiselina (prema engl. *Gamma aminobutyric acid*)

**HALMED** – Hrvatska Agencija za lijekove i medicinske proizvode

**ISKRA** – Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

**MRSA** – meticilin rezistentni zlatni stafilokok (prema engl. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)

**NMDA** – N-metil-D-aspartat (prema engl. *N-methyl D-aspartate*)

**PBP** – penicilin vezni proteini (prema engl. *Penicillin-binding proteins*)

**VRE** – vankomicin rezistentni enterokoki (prema engl. *Vancomycin-resistant Enterococci*)



## 1. UVOD

### 1.1. Antibiotici

Uvođenje antibiotika u kliničku uporabu bio je vjerojatno najveći medicinski uspjeh 20. stoljeća (1). U tradicionalnoj medicini postoje dokazi korištenja mikroba s antibiotskim djelovanjem stari i nekoliko tisuća godina. Oblozi od pljesnivog kruha koristili su se za liječenje otvorenih rana prije više od 2000 godina u Kini, Grčkoj i Egiptu. Eberov papirus iz 1550. godine prije Krista najstariji je sačuvani medicinski dokument i sadrži pljesnivi kruh i ljekovito blato u popisu lijekova (2). Nedavno je dokazano da je anglosaksonski recept od prije 1000 godina učinkovit protiv infekcija uzrokovanih MRSA (3). Otkriće penicilina, kao prvog znanstveno dokazanog antibiotika, dogodilo se slučajno. Alexander Fleming je 1928. otkrio spore plijesni *Penicillium notatum* na kolonijama stafilokoka koje je istraživao. Plijesan je uzrokovala odumiranje kolonija stafilokoka i bila je prvi dokaz prirodnog antibiotskog djelovanja (4). Tim otkrićem počelo je zlatno doba razvoja antibiotika i nova era moderne medicine. Antibiotici su omogućili efikasnu kontrolu zaraznih bolesti i doveli do mogućnosti izlječenja do tada smrtonosnih bolesti i spasili živote milijuna ljudi. Danas ih ubrajamo među jedne od najpropisivanijih lijekova (5). Zbog njihovog velikog značenja treba ih koristiti odgovorno i racionalno prema uputama liječnika i ljekarnika. Odgovornost za neracionalno veliku propisivanost ovih lijekova ne nose samo medicinski djelatnici već i pacijenti koji često prisiljavaju liječnike na njihovo propisivanje. Upravo zato potrebno je povećanje svijesti pacijenata o njihovim učincima, mogućim interakcijama s drugim lijekovima te njihovim nuspojavama.

### 1.2. Klasifikacija antibiotika

Antibiotici se mogu svrstati u nekoliko velikih skupina na temelju sljedećih kriterija: izvor, kemijska struktura, mehanizam djelovanja, vrsta djelovanja i spektar djelovanja (6).

Na temelju izvora, antibiotici se dijele na: prirodne spojeve dobivene iz mikroorganizama, polusintetičke spojeve (strukturno modificirani prirodni spojevi) te sintetičke spojeve. Prirodni antibiotici (benzilpenicilin, cefalosporini i gentamicin) su visokotoksični, dok su polusintetički (ampicilin i amikacin) i sintetički antibiotici (moksifloksacin i norfloksacin) manje toksični i imaju veći terapijski učinak (7).

S obzirom na njihov utjecaj na rast i preživljavanje bakterija, antibiotike možemo podijeliti na baktericidne i bakteriostatske. Ova podjela nije strogo određena s obzirom na to da bakteriostatici pri velikim koncentracijama mogu imati i baktericidno djelovanje. Baktericidni spojevi izazivaju staničnu smrt bakterija dok bakteriostatski spojevi zaustavljaju staničnu aktivnost i rast bakterija bez izazivanja stanične smrti. U baktericidne antibiotike spadaju  $\beta$ -laktami, aminoglikozidi, glikopeptidi, kinoloni, streptogramini, lipopeptidi i makrolidi (8). U bakteriostatske antibiotike ubrajamo sulfonamide, tetracikline, kloramfenikol, oksazolidinone i makrolide (7).

Antibiotike možemo podijeliti na one širokog i uskog spektra djelovanja. Spojevi širokog spektra djelovanja učinkoviti su protiv više patogenih skupina (i Gram pozitivnih i Gram negativnih bakterija), dok spojevi uskog spektra djelovanja pokazuju učinkovitost samo protiv jedne vrste patogena. Prema postojećim eksperimentalnim dokazima, antibiotici uskog spektra djelovanja preferiraju se nad antibioticima širokog spektra upravo zbog specifičnosti svojega djelovanja i manjega rizika razvoja rezistencije bakterija na antibiotike (9).

Na osnovi kemijske strukture, antibiotike dijelimo na:  $\beta$ -laktame, makrolide, tetracikline, aminoglikozide, sulfonamide i kinolone (10). Strukturna raznolikost antibiotika izravno je povezana s njihovim različitim mehanizmima djelovanja. Glavne mete djelovanja antibiotika unutar bakterija su: sinteza stanične stijenke, sinteza proteina, funkcija stanične membrane i sinteza nukleinske kiseline. To su sve procesi koji imaju ključne uloge u metabolizmu i rastu bakterija (8).

### **1.3. Kontraindikacije i nuspojave antibiotika**

U praksi primjene lijekova, antibiotici zauzimaju drugo mjesto po učestalosti pojavljivanja nuspojava (11). Također, jedna su od klasa lijekova koja je najčešće povezana s medicinskom zloupotrebom. Toksičnost antibiotika najviše je uočljiva kod pacijenata s bubrežnim ili jetrenim disfunkcijama te nakon primjene velikih doza antibiotika i dugotrajnog liječenja. Najčešće nuspojave opisane tijekom liječenja antibioticima su preosjetljivost te hematološke, neurološke, gastrointestinalne, bubrežne, srčane, plućne i jetrene nuspojave (12).

### 1.3.1. Preosjetljivost

Febrilitet je najčešća manifestacija preosjetljivosti na antibiotike. Osobito se javlja uz primjenu  $\beta$ -laktama i sulfonamida. Obilježava ga prolazno povišenje serumskih transaminaza, temperatura  $\geq 38,8^{\circ}\text{C}$  i relativna bradikardija (13, 14).

Osip je reakcija preosjetljivosti s kožnim manifestacijama. Pretežito ga uzrokuju  $\beta$ -laktami i trimetoprim-sulfametoksazol. Reakcija može biti lokalizirana na dio tijela ili može biti generalizirana. Spektar dermalnih manifestacija kreće se od makulopapuloznog osipa do Stevens-Johnsonova sindroma (14, 15, 16).

Fotosenzitivnost se može javiti uz korištenje tetraciklina, sparfloksacina, lomefloksacina i klinafloksacina. Sporadično se javlja kod primjene metaciklina, minociklina, kao i drugih fluorokinolona (17). Nastaje kao posljedica izlaganja ultraljubičastom svjetlu koje dovodi do fotorazgradnje fluorokinolona i stvaranja slobodnih radikala kisika koji narušavaju građu stanične lipidne membrane i pokreću upalne procese. Pacijentima se savjetuje korištenje krema za zaštitu od sunca i izbjegavanje izlaganja sunčevoj svjetlosti najmanje tjedan dana nakon terapije (18, 19).

Akutno najopasniji oblik preosjetljivosti na lijekove je anafilaksija. Anafilaksiju pokreću posrednici upale oslobođeni iz mastocita i bazofila alergijskim (IgE posredovanim) ili nealergijskim mehanizmima. To je akutno razvijajući, višesustavni proces koji uključuje pokrovni, dišni, gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav. Anafilaksija i angioedem ozbiljni su poremećaji koji mogu dovesti do fatalne opstrukcije dišnih puteva i kulminirati kardiovaskularnim zastojem, hipoksemijom i/ili šokom (20). Penicilini su antibiotici koji su najčešće povezani s anafilaktičkim reakcijama. Iako postoji strukturna sličnost penicilina sa monobaktamima i karbapenemima, njihovi predstavnici kao što su aztreonam i meropenem mogu se koristiti kod pacijenata s alergijom na peniciline (21). Nadalje, pacijenti s anamnezom alergije na peniciline mogu kasnije u životu tolerirati peniciline. Približno 80 % pacijenata izgubi osjetljivost u 10 godina (14). Reakcije preosjetljivosti opisane su i kod linkozamida i makrolida. Pacijent alergičan na neku klasu lijekova može biti predisponiran na dodatne alergije drugim klasama lijekova. Na alergijsku reakciju utječu primijenjena doza i specifični čimbenici povezani s bolešću i pacijentom (15).

### 1.3.2. Hematotoksičnost

Najčešći uzročnici izoliranih leukopenija i trombocitopenija su  $\beta$ -laktami i sulfametoksazol-trimetoprim (22). Uz to,  $\beta$ -laktami mogu uzrokovati autoimunu hemolitičku anemiju. Trimetoprim-sulfametoksazol može biti povezan uz deficijencijom folata što rezultira razvojem megaloblastične anemije. Kloramfenikol može uzrokovati aplastičnu anemiju (23, 24).

Antibiotici mogu uzrokovati i hemolitičku anemiju koja nije posredovana autoimunom reakcijom. Ona se javlja kod osoba s deficijencijom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Sulfonamidi i kloramfenikol povezani su s anemijom izazvanom uništenjem eritroidnih prekursora u koštanoj srži. Također, karbenicilin ima izravan toksični učinak na mijeloidne prekursorske stanice u koštanoj srži što rezultira teškom neutropenijom (25).

Penicilini širokog spektra i cefalosporini, poput cefamondola i cefoperazona mogu uzrokovati hemoragijske probleme (26).

### 1.3.3. Neurotoksičnost

Penicilini, uključujući penicilin G, piperacilin, ampicilin i amoksicilin, mogu uzrokovati reakcije poput zbunjenosti, dezorijentacije, epileptičkih napadaja i encefalopatije (5).

Molekule s najvećim rizikom od neurotoksičnosti u klasi cefalosporina su cefazolin, ceftazidim, cefoperazon i cefepim. Kliničke manifestacije povezane s ovim antibioticima su letargija, encefalopatija, mioklonus, epileptički napadaji i koma. Mehanizam nastanka neurotoksičnosti povezan je uz povećano oslobađanje GABA-e i citokina, te uz povišenje razina ekscitacijskih aminokiselina (27, 28).

Ciprofloksacin, norfloksacin, gemifloksacin i levofloksacin povezani su uz pojavu glavobolje, zbunjenosti, nesаницe, epileptičkih napadaja, encefalopatije i mioklonusa. Ovi antibiotici izazivaju neurotoksični učinak ovisan o dozi inhibicijom GABA-A receptora i aktivacijom ekscitacijskih NMDA receptora (28).

Najčešća nuspojava vezana uz primjenu aminoglikozida je ototoksičnost. Nastaje kao posljedica ekscitotoksične aktivacije NMDA receptora unutar pužnice što može dovesti do oksidativnog

stresa i smrti stanica (28). Nakon primjene gentamicina zabilježene su periferne neuropatije i encefalopatija. Primjena streptomicina, amikacina, tobramicina i neomicina može dovesti do pogoršanja miastenije gravis (29).

Makrolidi eritromicin, klaritromicin i azitromicin mogu djelovati ototoksično oštećenjem pužnice, te mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava, zbunjenost, nesanicu, psihozu i pogoršanje miastenije gravis (28).

#### **1.3.4. Gastrotoksičnost**

Gastrointestinalni štetni učinci su najčešće nuspojave vezane uz primjenu antibiotika. U njih ubrajamo: anoreksiju, mučninu, povraćanje, proljev, epigastričnu bol i abdominalne grčeve. Ovi simptomi su ovisni o dozi i opisani su uz sve klase antibiotika. Najčešće se javljaju uz oralne pripravke. Makrolidi su antibiotici koji se najteže podnose oralnom primjenom (30). Klaritromicin je povezan sa želučanom nelagodnom i metalnim okusom. Simptomi su vezani ili za direktno iritativno djelovanje ili uz toksični učinak antibiotika. Smanjivanje štetnog učinka može se postići smanjenjem doze, tretiranjem simptoma ili istodobnom primjenom lijeka s hranom (31). Međutim, hrana može ometati apsorpciju određenih antibiotika primjerice eritromicina, oleandomicina ili oralnih penicilina (32).

Tetraciklini se dobro podnose oralnom primjenom uz izuzetak minociklina i doksiciklina koji mogu izazvati gastrointestinalne reakcije ako se uzimaju natašte. Zbog toga ih uvijek treba uzimati s hranom (32).

Kod proljeva posebno treba istaknuti proljeve izazvane *Clostridium difficile*. To je iritativni proljev koji nastaje zbog promjene u ravnoteži crijevne flore nakon primjene  $\beta$ -laktama. Kinoloni, doksiciklin te meropenem također mogu uzrokovati proljev vezan uz *Clostridium difficile*. Ostali proljevi su najčešće uzrokovani terapijom makrolida, ampicilina, ceftriaksona ili trovafloksacina (33, 34).

### 1.3.5. Nefrotoksičnost

Nefrotoksičnost izazvana antibioticima može se opisati kao glomerularna ili tubularna toksičnost. Nefrotoksični učinak uglavnom je povezan s terapijom aminoglikozidima (32). Antibiotik koji pokazuje najveću nefrotoksičnost je gentamicin, a slijede ga amikacin i tobramicin. Potrebno je otprilike dvadeset dana nakon prekida liječenja za potpuni oporavak bubrežne funkcije (35).

Više randomiziranih kliničkih ispitivanja pokazalo je povećani rizik od akutnog oštećenja bubrega povezanog s primjenom vankomicina. Do oštećenja bubrega dolazi nakon tjedan dana terapije s poboljšanjem nakon prestanka uzimanja lijeka. Osnovu nefrotoksičnog djelovanja vankomicina čine proinflatorna oksidacija, mitohondrijska disfunkcija i stanična apoptoza koji dovode do ozljede proksimalnih tubula (36).

Nefrotoksično djelovanje pokazuju i  $\beta$ -laktamski antibiotici. Akutni intersticijski nefritis najčešće je povezan uz primjenu nafcilina i meticilina. Eozinofilurija, popraćena groznicom i osipom, glavni je znak akutnog alergijskog intersticijskog nefritisa uzrokovanog antibioticima (37).

### 1.3.6. Kardiotoksičnost

Najučestalija kardiotoksična nuspojava primjene antibiotika je produljenje QT intervala što može dovesti do ventrikularnih aritmija (npr. *Torsades de pointes*). Antibiotici koji su vezani za tu pojavu su makrolidi (intravenski eritromicin, klaritromicin i azitromicin) i kinoloni (levofloksacin i moksifloksacin) (38, 39).

### 1.3.7. Pulmotoksičnost

Plućna toksičnost najčešće je vezana uz terapiju nitrofurantoinom. Može biti akutna ili kronična. Akutne reakcije očituju se groznicom popraćenom plućnim infiltratima s različitim stupnjevima respiratorne insuficijencije, pleuralnim izljevima i perifernom eozinofilijom. Kronične reakcije su sporo progresivni upalni procesi koji mogu rezultirati plućnom fibrozom i ireverzibilnom patologijom (32).

### 1.3.8. Hepatotoksičnost

Penicilini su najučestaliji uzročnici oštećenja jetre. Karbenicilin i oksacilin su najčešći uzročnici antibiotikom induciranog hepatitisa. Primjena izonijazida i trovafloksacina je povezana s pojavom povišenih razina serumskih transaminaza. Također, trovafloksacin može uzrokovati fatalnu jetrenu nekrozu idiosinkratičnom reakcijom preosjetljivosti. Nitrofurantoin može uzrokovati kolestazu (32, 40).

Eritromicin estolat uzrokuje povišenje serumskih aminotransferaza i hepatitis u pacijenata liječenih dulje od dva tjedna. Od makrolida, hepatotoksičnost se još pripisuje josamicinu i roksitromicinu (41).

### 1.4. Rezistencija na antibiotike

Rezistencija na antibiotike je jedan od najvećih problema suvremenog zdravstva (42). Smanjuje učinkovitost antimikrobnih lijekova protiv zaraznih bolesti, što dovodi do povećane smrtnosti, produljene hospitalizacije i povećanih medicinskih troškova (43). Globalna kolekcija rezistentnih gena u kliničkim i okolišnim uzorcima čini antibiotski 'rezistom' (44). Podrijetlo mnogih suvremenih gena rezistencije u patogenima vjerojatno su bakterije iz okoliša, uključujući organizme koji stvaraju antibiotike koji postoje tisućljećima. Nedavni znanstveni radovi otkrili su postojanje rezistencije u drevnom vječnom ledu, izoliranim špiljama i u ljudskim primjercima sačuvanim stotinama godina. Ove studije predviđaju drevno podrijetlo rezistencije koje uvelike prethodi upotrebi antibiotika u modernoj medicini koja je stara tek oko osamdeset godina (45). Bakterije mogu biti prirodno rezistentne ili steći rezistenciju na jednu ili nekoliko klasa antibiotika. Stečena rezistencija proizlazi iz mutacija gena stanice ili prijenosa gena s jednoga mikroorganizma na drugi putem plazmida (konjugacija ili transformacija), transpozona (konjugacija), integraona i bakteriofaga (transdukcija). Nakon što bakterija stekne gene rezistencije može koristiti nekoliko biokemijskih mehanizama zaštite: antibiotska inaktivacija (ometanje sinteze staničnog zida, npr.,  $\beta$ -laktami i glikopeptidi), ciljna modifikacija (inhibicija sinteze proteina, npr., makrolidi i tetraciklini; ometanje sinteze nukleinske kiseline, npr., fluorokinoloni i rifampin), promjene u propusnosti (promjene vanjske membrane, npr., aminoglikozidi; novi membranski transporteri, npr., kloramfenikol), zaobilaženje metaboličkih puteva (inhibicija metaboličkih puteva, npr.,

sulfametoksazol) (46). Primjeri multirezistentnih bakterija su MRSA, VRE, ESBL producirajuće enterobakterije (*Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* te *Clostridium difficile* (47).

Prema podacima Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC), Republika Hrvatska se nalazi na 15. mjestu zemalja članicama Europske unije po učestalosti korištenja antibiotičkih lijekova na svim razinama zdravstvene zaštite. DDD na 1000 stanovnika iznosio je 18,8, što je otprilike prosječna razina potrošnje antibiotika u Europi (48). Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj prati se od 2000. godine u sklopu europskog projekta *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC), a praćenje rezistencije se provodi već više od deset godina kroz aktivnosti Odbora za praćenje rezistencije bakterija pri Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske i Referentnog centra za praćenje rezistencije na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske pri Klinici za infektivne bolesti 'Dr. Fran Mihaljević' u Zagrebu. U sklopu praćenja rezistencije Hrvatska je uključena u europski projekt *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS).

Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), kao tijelo pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, koordinira sve aktivnosti vezane uz kontrolu širenja rezistencije na antibiotike u Hrvatskoj i surađuje s istovjetnim tijelima u drugim europskim zemljama. ISKRA izdaje nacionalne smjernice o primjerenosti antibiotika namijenjene medicinskim djelatnicima, od grlobolje do kirurške profilakse i kontrole multirezistentnih bakterija. Osim toga, provodi javne kampanje za očuvanje djelotvornosti antibiotika upravo zato što je edukacija građana bitan čimbenik u racionaliziranju potrošnje antibiotika (49).



## 2. CILJEVI

- Ispitati informiranost pacijenata o nuspojavama antibiotika.
- Ispitati povezanosti informiranosti pacijenata o nuspojavama antibiotika s demografskim i socioekonomskim pokazateljima.
- Ispitati povezanost informiranosti pacijenata o nuspojavama antibiotika s navikama da čitaju upute o lijeku.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je koncipirano kao presječna studija (50).

#### 3.2. Ispitanici

U ispitivanje je bilo uključeno 159 odraslih osoba svih dobnih skupina, neovisno o tome kada su zadnji puta uzimali antibiotike. Ispitivanje se provelo putem online anonimne ankete konstruirane za istraživanje. Podatci su se prikupili tijekom perioda od mjesec dana, od 1.3. do 1.4. 2021. godine. U sklopu ankete nalazila se obavijest o istraživanju u kojoj su navedeni svrha i opis istraživanja. Sudionicima je objašnjeno da je sudjelovanje u istraživanju dobrovoljno i u potpunosti anonimno. Online upitnik nije zahtijevao nikakve pripreme sudionika. Sudionici su informirani pristanak dali klikom na tipku 'završi anketu' na kraju upitnika.

#### 3.3. Metode

Podatci o ispitanicima su prikupljeni na temelju online anonimnog upitnika koji je konstruiran za potrebe istraživanja. Upitnik je obuhvatio demografske i socioekonomske pokazatelje ispitanika (dob, spol, razinu obrazovanja i radni status) te niz specifičnih pitanja čiji je zadatak bio utvrditi poznavanje pojedinih pojmova o lijekovima, izvoru informiranosti o lijekovima, njihovoj pravilnoj primjeni, mogućim nuspojavama i kontraindikacijama. Sva pitanja u upitniku bila su pitanja zatvorenog tipa. Pitanja vezana uz uzimanje lijekova ispitala su boluje li ispitanik od kronične bolesti, koji mu je glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova, koje nuspojave antibiotika poznaje i na koji je način saznao za njih. Postavljeno je 13 pitanja u obliku tvrdnji o antibioticima na koje je ispitanik morao odgovoriti s odgovorima da, ne ili ne znam. Na kraju je postavljeno pitanje čita li ispitanik uputu o lijeku te se time ocijenio njegov bihevioralni pristup korištenja lijekova kako bi se usporedio sa znanjima o antibioticima.

#### 3.4. Statističke metode

Svi prikupljeni kategorijski podaci prikazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su numerički podaci prikazani medijanom i interkvartilnim rasponom. Za testiranje normalnosti distribucije korišten je Shapiro Wilksov test, a rezultati su prezentirani u tablicama i grafikonima.

Za statističku analizu korištene su standardne statističke metode. Za usporedbu kategorijskih podataka korišten je Hi kvadrat test te po potrebi Fisherov egzaktni test. Razlike između dvije nezavisne skupine numeričkih podataka testirane su neparametrijskim Mann Whitney U testom, dok su razlike između tri i više nezavisnih skupina numeričkih podataka testirane neparametrijskim Kruskal Wallis testom uz Conoverov Post hoc test (50).

Za statističku analizu podataka korišteni su programski sustavi MedCalc (inačica 20.008, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) i IBM SPSS Statistics (inačica 24.0.0.0, IBM Corp, Armonk, New York, SAD) uz odabranu razinu značajnosti od  $\alpha=0,05$ . Sve P vrijednosti su dvostrane.

**4. REZULTATI**

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 159 ispitanika. Medijan prosječne starosne dobi iznosio je 49,2 godine, uz interkvartilni raspon od 34,0 do 61,0 godine. Sudjelovalo je podjednako ispitanika oba spola, no najviše ih je bilo s visokom stručnom spremom (Hi-kvadrat test,  $P < 0,001$ ) po pitanju stručne spreme, te zaposlenih (Hi-kvadrat test,  $P < 0,001$ ) po pitanju radnog statusa (Tablica 1).

Tablica 1. Distribucija demografskih i socioekonomskih parametara

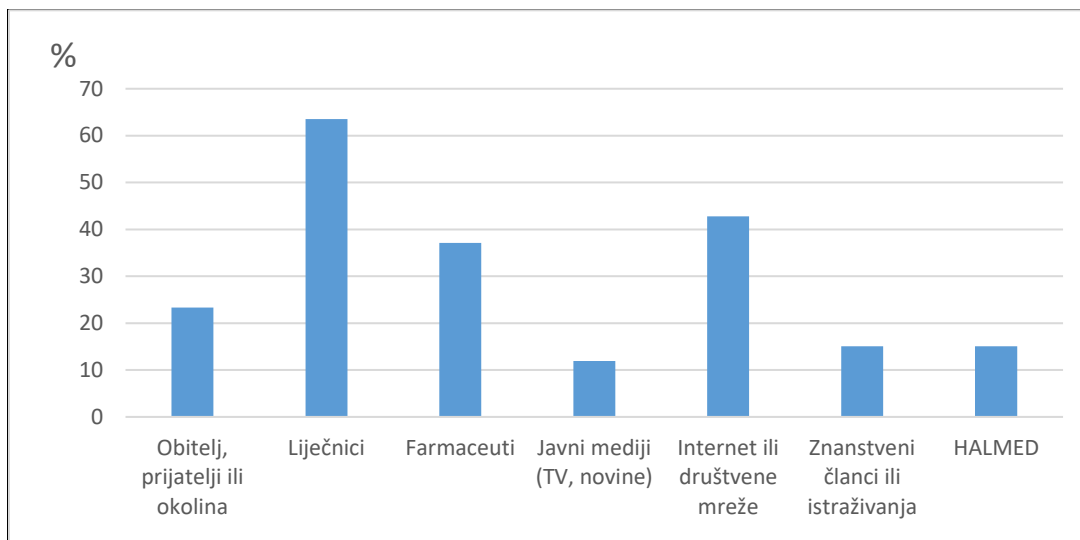
Obilježje	Kategorije	Broj (%) ispitanika	P*
Spol	Muškarci	77 (48,4)	0,78
	Žene	82 (51,6)	
Stručna sprema	SSS	46 (28,9)	<i>&lt;0,001</i>
	VŠS	38 (23,9)	
	VSS	69 (43,3)	
	mr.sc. ili dr.sc.	6 (3,8)	
Radni status	zaposleni	110 (69,2)	<i>&lt;0,001</i>
	nezaposleni	12 (7,5)	
	studenti	10 (6,3)	
	umirovljenici	27 (17,0)	
<b>Ukupno</b>		159 (100,0)	

\*Hi-kvadrat test

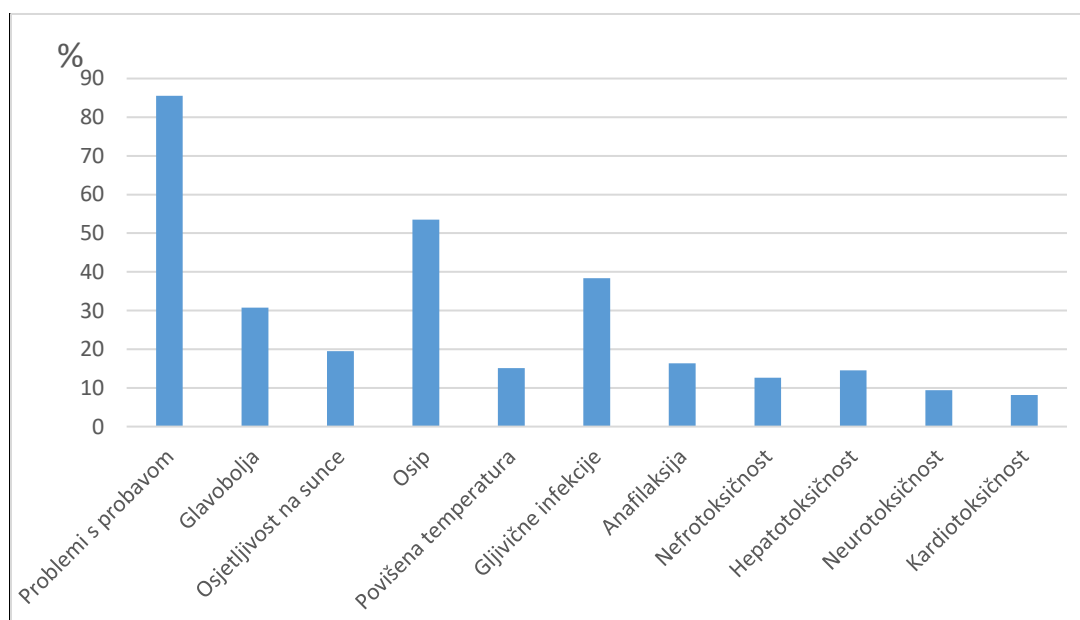
Nešto manji udio ispitanika, njih 67 (42,2 %) je imao neku kroničnu bolest (Hi-kvadrat test,  $P = 0,16$ ), a svega njih troje nije uzimalo terapiju.

Najčešći glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova među ispitanicima jesu liječnici (63,5 %), zatim slijedi internet i društvene mreže (42,8 %) pa zatim farmaceuti (37,1 %) (Slika 1).

Kao najčešću (85,5 %) nuspojavu antibiotika koju poznaju ispitanici navode probleme s probavom (Slika 2), a za nuspojave su najčešće, u 75,5 % slučajeva saznali oni sami (Slika 3).

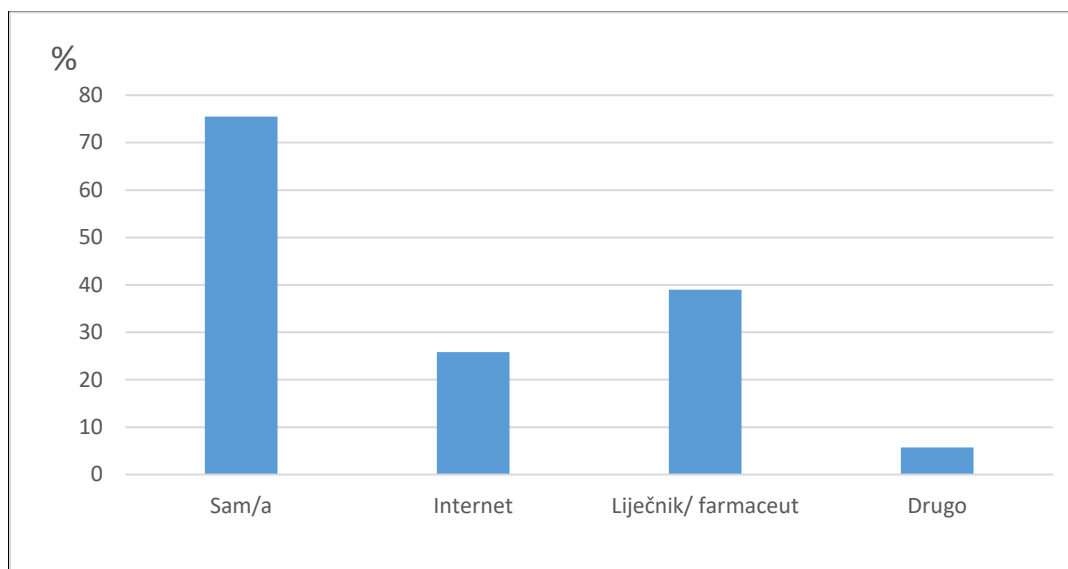


Slika 1. Glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova među ispitanicima



Slika 2. Najčešća nuspojava antibiotika koju ispitanici poznaju

Distribucija odgovora na pitanja koja ispituju informiranost ispitanika o nuspojavama antibiotika pokazuje statistički značajno (Hi-kvadrat test,  $P < 0,001$ ) isticanje samo jednog od ponuđenih odgovora. Ovo vrijedi za svako pojedino pitanje, a istaknuti odgovori za svako pojedino pitanje su „oni pravi odgovori“ (Tablica 2).



Slika 3. Način informiranja o nuspojavama među ispitanicima

Slijede rezultati ispitivanja povezanosti informiranosti ispitanika o nuspojavama antibiotika s demografskim i socioekonomskim pokazateljima, a prikazani su u tablicama redom od Tablice 3 do Tablice 6.

Nije uočena povezanost informiranosti ispitanika o nuspojavama antibiotika sa starosnom dobi po niti jednom pitanju (Tablica 3).

Uočena je razlika između odgovora muških i ženskih ispitanika za pojedina pitanja. Žene točnije odgovaraju na pitanje o liječenju prehlade i gripe antibioticima (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ), također u većem postotku znaju da antibiotik nije dozvoljeno uzimati s alkoholom (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ), te u većem postotku znaju da antibiotike treba koristiti uz istodobnu primjenu probiotika (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 4).

Nije uočena povezanost informiranosti o nuspojavama antibiotika sa stručnom spremom (Tablica 5) niti s radnim statusom po niti jednome promatranome pitanju (Tablica 6).

Naviku pažljivog čitanja uputa o lijeku ima većina ispitanika (Hi-kvadrat test,  $P < 0,001$ ), njih 137 (86,2 %). Rezultati analize povezanosti informiranosti o nuspojavama antibiotika s navikom pažljivog čitanja uputa o lijeku prikazani su u posljednjoj tablici (Tablica 7).

Tablica 2. Distribucija odgovora na pitanja o informiranosti ispitanika o nuspojavama

Pitanje	Kategorije	Broj (%) ispitanika	P*
Antibiotici se koriste isključivo za infekcije uzrokovane bakterijama.	DA	131 (82,4)	<0,001
	NE	8 (5,0)	
	NE ZNAM	20 (12,6)	
Prehlada i gripa liječe se antibioticima.	DA	10 (6,3)	<0,001
	NE	140 (88,1)	
	NE ZNAM	9 (5,7)	
Antibiotik se uvijek primjenjuje točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik.	DA	156 (98,1)	<0,001
	NE ZNAM	3 (1,9)	
Antibiotici mogu imati opasnije nuspojave od nekih drugih lijekova koje uzimam.	DA	82 (51,6)	<0,001
	NE	28 (17,6)	
	NE ZNAM	49 (30,8)	
Antibiotici mogu izazvati opasne alergijske reakcije.	DA	135 (84,9)	<0,001
	NE	3 (1,9)	
	NE ZNAM	21 (13,2)	
Bakterije mogu razviti rezistenciju na antibiotike.	DA	127 (79,9)	<0,001
	NE	2 (1,3)	
	NE ZNAM	30 (18,9)	
Antibiotici mogu stupiti u interakcije sa drugim lijekovima koji se koriste u isto vrijeme.	DA	122 (76,7)	<0,001
	NE	5 (3,1)	
	NE ZNAM	32 (20,1)	
Antibiotike je dopušteno uzimati s alkoholom.	DA	9 (5,7)	<0,001
	NE	139 (87,4)	
	NE ZNAM	11 (6,9)	
Antibiotici mogu biti štetni za trudnice.	DA	121 (76,1)	<0,001
	NE	11 (6,9)	
	NE ZNAM	27 (17,0)	
Antibiotici mogu biti štetni za bubrege i jetru.	DA	122 (76,7)	<0,001
	NE	8 (5,0)	
	NE ZNAM	29 (18,2)	
Antibiotike treba koristiti uz istodobnu primjenu probiotika.	DA	129 (81,1)	<0,001
	NE	6 (3,8)	
	NE ZNAM	24 (15,1)	
Antibiotici mogu uzrokovati sekundarne infekcije nakon što ubiju "dobre bakterije" Vašeg organizma.	DA	110 (69,2)	<0,001
	NE	10 (6,3)	
	NE ZNAM	39 (24,5)	
Neiskorišteni antibiotici ne smiju se bacati u sanitarni čvor i komunalni otpad.	DA	125 (78,6)	<0,001
	NE	25 (15,7)	
	NE ZNAM	9 (5,7)	
<b>Ukupno</b>		159 (100,0)	

\*Hi-kvadrat test

Tablica 3. Povezanost informiranosti pacijenata o nuspojavama antibiotika sa dobi

Pitanje	Kategorije	Dob [medijan (granice interkvartilnog raspona)]	P
Antibiotici se koriste isključivo za infekcije uzrokovane bakterijama.	DA	56,0 (37,3 do 61,0)	0,44*
	NE	40,0 (26,0 do 57,0)	
	NE ZNAM	51,5 (31,5 do 62,5)	
Prehlada i gripa liječe se antibioticima.	DA	51,5 (34,0 do 60,0)	0,56*
	NE	55,0 (34,0 do 61,0)	
	NE ZNAM	62,0 (30,0 do 66,8)	
Antibiotik se uvijek primjenjuje točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik.	DA	55,0 (34,0 do 61,0)	0,79†
	NE ZNAM	54,0 (39,0 do 63,0)	
Antibiotici mogu imati opasnije nuspojave od nekih drugih lijekova koje uzimam.	DA	55,0 (27,0 do 61,0)	0,74*
	NE	55,5 (29,0 do 61,5)	
	NE ZNAM	55,0 (42,8 do 61,0)	
Antibiotici mogu izazvati opasne alergijske reakcije.	DA	55,0 (31,8 do 61,0)	0,35*
	NE	64,0 (50,0 do 64,0)	
	NE ZNAM	54,0 (39,0 do 58,0)	
Bakterije mogu razviti rezistenciju na antibiotike.	DA	56,0 (31,0 do 61,0)	0,24*
	NE	61,5 (61,0 do 62,0)	
	NE ZNAM	52,0 (39,0 do 57,0)	
Antibiotici mogu stupiti u interakcije sa drugim lijekovima koji se koriste u isto vrijeme.	DA	56,0 (31,0 do 61,0)	0,82*
	NE	54,0 (38,8 do 61,3)	
	NE ZNAM	54,0 (43,5 do 61,5)	
Antibiotike je dopušteno uzimati s alkoholom.	DA	59,0 (56,3 do 61,5)	0,22*
	NE	55,0 (34,0 do 61,0)	
	NE ZNAM	45,0 (26,0 do 61,3)	
Antibiotici mogu biti štetni za trudnice.	DA	53,0 (30,8 do 61,0)	0,06*
	NE	60,0 (56,0 do 62,0)	
	NE ZNAM	57,0 (51,0 do 60,8)	
Antibiotici mogu biti štetni za bubrege i jetru.	DA	55,0 (29,0 do 61,0)	0,06*
	NE	60,5 (58,0 do 64,5)	
	NE ZNAM	54,0 (39,8 do 59,5)	
Antibiotike treba koristiti uz istodobnu primjenu probiotika.	DA	55,0 (31,0 do 61,0)	0,10*
	NE	61,0 (60,0 do 63,0)	
	NE ZNAM	55,0 (31,0 do 61,5)	
Antibiotici mogu uzrokovati sekundarne infekcije nakon što ubiju ‘dobre bakterije’ Vašeg organizma.	DA	55,0 (34,0 do 61,0)	0,36*
	NE	58,5 (49,0 do 63,0)	
	NE ZNAM	54,0 (29,3 do 59,8)	
Neiskorišteni antibiotici ne smiju se bacati u sanitarni čvor i komunalni otpad.	DA	55,0 (38,8 do 61,0)	0,29*
	NE	56,0 (30,8 do 62,0)	
	NE ZNAM	39,0 (26,0 do 54,5)	

\*Kruskal Wallis test

†Mann-Whitney test



Tablica 4. Razlika u informiranosti pacijenata o nuspojavama s obzirom na spol

Pitanje	Kategorije	Broj (%) ispitanika		P
		Muški	Ženski	
Antibiotici se koriste isključivo za infekcije uzrokovane bakterijama.	DA	58 (75,3)	73 (89,0)	0,08*
	NE	6 (7,8)	2 (2,4)	
	NE ZNAM	13 (16,9)	7 (8,5)	
Prehlada i gripa liječe se antibioticima.	DA	8 (10,4)	2 (2,4)	0,02*
	NE	62 (80,5)	78 (95,1)	
	NE ZNAM	7 (9,1)	2 (2,4)	
Antibiotik se uvijek primjenjuje točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik.	DA	74 (96,1)	82 (100,0)	0,11*
	NE ZNAM	3 (3,9)	0	
Antibiotici mogu imati opasne nuspojave od nekih drugih lijekova koje uzimam.	DA	44 (57,1)	38 (46,3)	0,39†
	NE	12 (15,6)	16 (19,5)	
	NE ZNAM	21 (27,3)	28 (34,1)	
Antibiotici mogu izazvati opasne alergijske reakcije.	DA	63 (81,8)	72 (87,8)	0,56*
	NE	2 (2,6)	1 (1,2)	
	NE ZNAM	12 (15,6)	9 (11,0)	
Bakterije mogu razviti rezistenciju na antibiotike.	DA	62 (80,5)	65 (79,3)	0,38*
	NE	2 (2,6)	0	
	NE ZNAM	13 (16,9)	17 (20,7)	
Antibiotici mogu stupiti u interakcije sa drugim lijekovima koji se koriste u isto vrijeme.	DA	58 (75,3)	64 (78,0)	0,81*
	NE	2 (2,6)	3 (3,7)	
	NE ZNAM	17 (22,1)	15 (18,3)	
Antibiotike je dopušteno uzimati s alkoholom.	DA	9 (11,7)	0	0,001*
	NE	61 (79,2)	78 (95,1)	
	NE ZNAM	7 (9,1)	4 (4,9)	
Antibiotici mogu biti štetni za trudnice.	DA	57 (74,0)	64 (78,0)	0,83†
	NE	6 (7,8)	5 (6,1)	
	NE ZNAM	14 (18,2)	13 (15,9)	
Antibiotici mogu biti štetni za bubrege i jetru.	DA	56 (72,7)	66 (80,5)	0,49*
	NE	4 (5,2)	4 (4,9)	
	NE ZNAM	17 (22,1)	12 (14,6)	
Antibiotike treba koristiti uz istodobnu primjenu probiotika.	DA	54 (70,1)	75 (91,5)	0,001*
	NE	6 (7,8)	0	
	NE ZNAM	17 (22,1)	7 (8,5)	
Antibiotici mogu uzrokovati sekundarne infekcije nakon što ubiju ‘dobre bakterije’ Vašeg organizma.	DA	51 (66,2)	59 (72,0)	0,72†
	NE	5 (6,5)	5 (6,1)	
	NE ZNAM	21 (27,3)	18 (22,0)	
Neiskorišteni antibiotici ne smiju se bacati u sanitarni čvor i komunalni otpad.	DA	56 (72,7)	69 (84,1)	0,10*
	NE	17 (22,1)	8 (9,8)	
	NE ZNAM	4 (5,2)	5 (6,1)	
<b>Ukupno</b>		77 (100,0)	82 (100,0)	

\*Fisherov egzaktini test

†Hi-kvadrat test

Tablica 5. Povezanost informiranosti o nuspojavama antibiotika sa stručnom spremom

Pitanje	Kategorije	Broj (%) ispitanika			P
		SSS	VSS	VSS i dr.sc.	
Antibiotici se koriste isključivo za infekcije uzrokovane bakterijama.	DA	34 (73,9)	34 (89,5)	63 (84,0)	0,06*
	NE	1 (2,2)	1 (2,6)	6 (8,0)	
	NE ZNAM	11 (23,9)	3 (7,9)	6 (8,0)	
Prehlada i gripa liječe se antibioticima.	DA	2 (4,3)	1 (2,6)	7 (9,3)	0,55*
	NE	40 (87,0)	35 (92,1)	65 (86,7)	
	NE ZNAM	4 (8,7)	2 (5,3)	3 (4,0)	
Antibiotik se uvijek primjenjuje točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik.	DA	45 (97,8)	38 (100,0)	73 (97,3)	0,80*
	NE ZNAM	1 (2,2)	0	2 (2,7)	
Antibiotici mogu imati opasnije nuspojave od nekih drugih lijekova koje uzimam.	DA	21 (45,7)	23 (60,5)	38 (50,7)	0,32†
	NE	7 (15,2)	4 (10,5)	17 (22,7)	
	NE ZNAM	18 (39,1)	11 (28,9)	20 (26,7)	
Antibiotici mogu izazvati opasne alergijske reakcije.	DA	38 (82,6)	35 (92,1)	62 (82,7)	0,44*
	NE	1 (2,2)	1 (2,6)	1 (1,3)	
	NE ZNAM	7 (15,2)	2 (5,3)	12 (16,0)	
Bakterije mogu razviti rezistenciju na antibiotike.	DA	34 (73,9)	31 (81,6)	62 (82,7)	0,72*
	NE	1 (2,2)	0	1 (1,3)	
	NE ZNAM	11 (23,9)	7 (18,4)	12 (16,0)	
Antibiotici mogu stupiti u interakcije sa drugim lijekovima koji se koriste u isto vrijeme.	DA	33 (71,7)	30 (78,9)	59 (78,7)	0,82*
	NE	1 (2,2)	1 (2,6)	3 (4,0)	
	NE ZNAM	12 (26,1)	7 (18,4)	13 (17,3)	
Antibiotike je dopušteno uzimati s alkoholom.	DA	2 (4,3)	0	7 (9,3)	0,09*
	NE	43 (93,5)	33 (86,8)	63 (84,0)	
	NE ZNAM	1 (2,2)	5 (13,2)	5 (6,7)	
Antibiotici mogu biti štetni za trudnice.	DA	31 (67,4)	28 (73,7)	62 (82,7)	0,26*
	NE	3 (6,5)	3 (7,9)	5 (6,7)	
	NE ZNAM	12 (26,1)	7 (18,4)	8 (10,7)	
Antibiotici mogu biti štetni za bubrege i jetru.	DA	36 (78,3)	28 (73,7)	58 (77,3)	0,92*
	NE	2 (4,3)	3 (7,9)	3 (4,0)	
	NE ZNAM	8 (17,4)	7 (18,4)	14 (18,7)	
Antibiotike treba koristiti uz istodobnu primjenu probiotika.	DA	33 (71,7)	32 (84,2)	64 (85,3)	0,31*
	NE	2 (4,3)	2 (5,3)	2 (2,7)	
	NE ZNAM	11 (23,9)	4 (10,5)	9 (12,0)	
Antibiotici mogu uzrokovati sekundarne infekcije nakon što ubiju "dobre bakterije" Vašeg organizma.	DA	29 (63,0)	26 (68,4)	55 (73,3)	0,51*
	NE	5 (10,9)	1 (2,6)	4 (5,3)	
	NE ZNAM	12 (26,1)	11 (28,9)	16 (21,3)	
Neiskorišteni antibiotici ne smiju se bacati u sanitarni čvor i komunalni otpad.	DA	33 (71,7)	31 (81,6)	61 (81,3)	0,74*
	NE	10 (21,7)	5 (13,2)	10 (13,3)	
	NE ZNAM	3 (6,5)	2 (5,3)	4 (5,3)	
<b>Ukupno</b>		46 (100,0)	38 (100,0)	75 (100,0)	

\*Fisherov egzaktini test

†Hi-kvadrat test

Tablica 6. Povezanost informiranosti o nuspojavama antibiotika sa radnim statusom

Pitanje	Kategorije	Broj (%) ispitanika			P*
		zaposleni	nezaposleni ili studenti	umirovljenici	
Antibiotici se koriste isključivo za infekcije uzrokovane bakterijama.	DA	90 (81,8)	18 (81,8)	23 (85,2)	0,78
	NE	7 (6,4)	1 (4,5)	0	
	NE ZNAM	13 (11,8)	3 (13,6)	4 (14,8)	
Prehlada i gripa liječe se antibioticima.	DA	8 (7,3)	2 (9,1)	0	0,37
	NE	97 (88,2)	19 (86,4)	24 (88,9)	
	NE ZNAM	5 (4,5)	1 (4,5)	3 (11,1)	
Antibiotik se uvijek primjenjuje točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik.	DA	109 (99,1)	21 (95,5)	26 (96,3)	0,23
	NE ZNAM	1 (0,9)	1 (4,5)	1 (3,7)	
Antibiotici mogu imati opasnije nuspojave od nekih drugih lijekova koje uzimam.	DA	55 (50,0)	13 (59,1)	14 (51,9)	0,71
	NE	19 (17,3)	5 (22,7)	4 (14,8)	
	NE ZNAM	36 (32,7)	4 (18,2)	9 (33,3)	
Antibiotici mogu izazvati opasne alergijske reakcije.	DA	89 (80,9)	22 (100,0)	24 (88,9)	0,11
	NE	2 (1,8)	0	1 (3,7)	
	NE ZNAM	19 (17,3)	0	2 (7,4)	
Bakterije mogu razviti rezistenciju na antibiotike.	DA	84 (76,4)	20 (90,9)	23 (85,2)	0,25
	NE	1 (0,9)	0	1 (3,7)	
	NE ZNAM	25 (22,7)	2 (9,1)	3 (11,1)	
Antibiotici mogu stupiti u interakcije sa drugim lijekovima koji se koriste u isto vrijeme.	DA	84 (76,4)	18 (81,8)	20 (74,1)	0,84
	NE	3 (2,7)	1 (4,5)	1 (3,7)	
	NE ZNAM	23 (20,9)	3 (13,6)	6 (22,2)	
Antibiotike je dopušteno uzimati s alkoholom.	DA	8 (7,3)	0	1 (3,7)	0,81
	NE	95 (86,4)	20 (90,9)	24 (88,9)	
	NE ZNAM	7 (6,4)	2 (9,1)	2 (7,4)	
Antibiotici mogu biti štetni za trudnice.	DA	81 (73,6)	20 (90,9)	20 (74,1)	0,13
	NE	6 (5,5)	1 (4,5)	4 (14,8)	
	NE ZNAM	23 (20,9)	1 (4,5)	3 (11,1)	
Antibiotici mogu biti štetni za bubrege i jetru.	DA	79 (71,8)	21 (95,5)	22 (81,5)	0,12
	NE	6 (5,5)	0	2 (7,4)	
	NE ZNAM	25 (22,7)	1 (4,5)	3 (11,1)	
Antibiotike treba koristiti uz istodobnu primjenu probiotika.	DA	88 (80,0)	20 (90,9)	21 (77,8)	0,68
	NE	4 (3,6)	0	2 (7,4)	
	NE ZNAM	18 (16,4)	2 (9,1)	4 (14,8)	
Antibiotici mogu uzrokovati sekundarne infekcije nakon što ubiju "dobre bakterije" Vašeg organizma.	DA	72 (65,5)	17 (77,3)	21 (77,8)	0,61
	NE	9 (8,2)	0	1 (3,7)	
	NE ZNAM	29 (26,4)	5 (22,7)	5 (18,5)	
Neiskorišteni antibiotici ne smiju se bacati u sanitarni čvor i komunalni otpad.	DA	87 (79,1)	18 (81,8)	20 (74,1)	0,19
	NE	14 (12,7)	4 (18,2)	7 (25,9)	
	NE ZNAM	9 (8,2)	0	0	
<b>Ukupno</b>		110 (100,0)	22 (100,0)	27 (100,0)	

\*Fisherov egzaktni test

Tablica 7. Povezanost informiranosti pacijenata o nuspojavama antibiotika sa navikama čitanja uputa

Pitanje	Kategorije	Broj (%) ispitanika		P*
		čitaju	ne	
Antibiotici se koriste isključivo za infekcije uzrokovane bakterijama.	DA	119 (86,9)	12 (54,5)	<b>0,001*</b>
	NE	6 (4,4)	2 (9,1)	
	NE ZNAM	12 (8,8)	8 (36,4)	
Prehlada i gripa liječe se antibioticima.	DA	9 (6,6)	1 (4,5)	<b>0,04*</b>
	NE	123 (89,8)	17 (77,3)	
	NE ZNAM	5 (3,6)	4 (18,2)	
Antibiotik se uvijek primjenjuje točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik.	DA	135 (98,5)	21 (95,5)	0,36*
	NE ZNAM	2 (1,5)	1 (4,5)	
Antibiotici mogu imati opasnije nuspojave od nekih drugih lijekova koje uzimam.	DA	72 (52,6)	10 (45,5)	0,80†
	NE	24 (17,5)	4 (18,2)	
	NE ZNAM	41 (29,9)	8 (36,4)	
Antibiotici mogu izazvati opasne alergijske reakcije.	DA	118 (86,1)	17 (77,3)	0,32*
	NE	3 (2,2)	0	
	NE ZNAM	16 (11,7)	5 (22,7)	
Bakterije mogu razviti rezistenciju na antibiotike.	DA	110 (80,3)	17 (77,3)	0,83*
	NE	2 (1,5)	0	
	NE ZNAM	25 (18,2)	5 (22,7)	
Antibiotici mogu stupiti u interakcije sa drugim lijekovima koji se koriste u isto vrijeme.	DA	103 (75,2)	19 (86,4)	0,63*
	NE	5 (3,6)	0	
	NE ZNAM	29 (21,2)	3 (13,6)	
Antibiotike je dopušteno uzimati s alkoholom.	DA	8 (5,8)	1 (4,5)	0,37*
	NE	121 (88,3)	18 (81,8)	
	NE ZNAM	8 (5,8)	3 (13,6)	
Antibiotici mogu biti štetni za trudnice.	DA	103 (75,2)	18 (81,8)	0,92*
	NE	10 (7,3)	1 (4,5)	
	NE ZNAM	24 (17,5)	3 (13,6)	
Antibiotici mogu biti štetni za bubrege i jetru.	DA	103 (75,2)	19 (86,4)	0,62*
	NE	8 (5,8)	0	
	NE ZNAM	26 (19,0)	3 (13,6)	
Antibiotike treba koristiti uz istodobnu primjenu probiotika.	DA	112 (81,8)	17 (77,3)	0,71*
	NE	5 (3,6)	1 (4,5)	
	NE ZNAM	20 (14,6)	4 (18,2)	
Antibiotici mogu uzrokovati sekundarne infekcije nakon što ubiju "dobre bakterije" Vašeg organizma.	DA	93 (67,9)	17 (77,3)	0,68†
	NE	9 (6,6)	1 (4,5)	
	NE ZNAM	35 (25,5)	4 (18,2)	
Neiskorišteni antibiotici ne smiju se bacati u sanitarni čvor i komunalni otpad.	DA	113 (82,5)	12 (54,5)	<b>0,009*</b>
	NE	18 (13,1)	7 (31,8)	
	NE ZNAM	6 (4,4)	3 (13,6)	
<b>Ukupno</b>		137 (100,0)	22 (100,0)	

\*Fisherov egzaktni test

†Hi-kvadrat test

Ispitanici koji čitaju upute u većem postotku (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ) znaju da se antibiotici koriste isključivo za infekcije uzrokovane bakterijama, odnosno da se ne koriste za liječenje prehlade i gripe (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,04$ ). Oni također u većem postotku (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,009$ ) znaju da se neiskorišteni antibiotici ne smiju bacati u sanitarni čvor i komunalni otpad (Tablica 7).

## 5. RASPRAVA

U ovom radu istraženo je znanja opće populacije o pravilnom korištenju antibiotika, njihovim nuspojavama, kontraindikacijama i rezistenciji. Ti rezultati uspoređeni su s demografskim i socioekonomskim pokazateljima ispitanika te njihovim navikama da čitaju uputu o lijeku. Obradeno je ukupno 159 ispitanika čiji je medijan prosječne starosne dobi iznosio 49,2 godine, uz interkvartilni raspon od 34,0 do 61,0 godine. Sudjelovalo je podjednako ispitanika oba spola, no najviše ih je bilo s visokom stručnom spremom po pitanju stručne spreme, te zaposlenih po pitanju radnog statusa. Manje od polovice ispitanika je imalo neku kroničnu bolest, a svega njih troje nije uzimalo terapiju.

Najčešći izvor informacija o nuspojavama lijekova među ispitanicima su liječnici, zatim slijedi internet i društvene mreže pa zatim farmaceuti. Ponuđeni odgovor koji je najmanje puta odabran kao izvor informacija su javni mediji (televizija i novine). Ovi rezultati podudaraju se s Austrijskom presječnom studijom iz 2014. godine u kojoj su ispitanici naveli liječnike opće prakse kao glavne izvore informacija o nuspojavama antibiotika u postotku od 55,9 %. U 27,7 % slučajeva informacije o nuspojavama saznali su sami, u 12,8 % slučajeva izvor informacija su bili mediji/internet/obitelj ili prijatelji te 3,6 % farmaceuti i liječnici specijalisti (51). U istraživanju Eurobarometra iz 2010. godine na pitanje koji izvor informacija smatraju najpouzdanijim, Europljani su u velikoj većini odabrali liječnike (88 %). Drugi najveći izvor informacija bile su ljekarne (42 %). I u ovome istraživanju ispitanici su najmanje vjerovati javnim medijima (1 %) (52).

Kao daleko najčešću nuspojavu antibiotika koju poznaju ispitanici navode probleme s probavom, a za nuspojave su u većini slučajeva saznali oni sami. Druga najčešća nuspojava koju ispitanici poznaju su osip i gljivične infekcije. Nuspojave koje ispitanici najmanje poznaju su toksična djelovanja antibiotika na srce, živčani sustav, jetru i bubrege. Broj ispitanika koji prepoznaje anafilaksiju kao moguću nuspojavu antibiotika također je bio mal.

U dijelu upitnika koji se sastoji od 13 pitanja u obliku tvrdnji koja ispituju informiranost ispitanika o nuspojavama antibiotika, njihovim kontraindikacijama i pravilnoj upotrebi, distribucija

odgovora pokazuje isticanje samo jednog od ponuđenih odgovora. Ovo vrijedi za svako pojedino pitanje, a istaknuti odgovori za svako pojedino pitanje su „oni pravi odgovori“: antibiotici se koriste isključivo za infekcije uzrokovane bakterijama, prehlada i gripa ne liječe se antibioticima, antibiotici se uvijek primjenjuju točno onako kako je propisao liječnik ili ljekarnik, antibiotici mogu imati opasnije nuspojave od nekih drugih lijekova koje pacijent već prima u terapiji, antibiotici mogu izazvati opasne alergijske reakcije, bakterije mogu razviti rezistenciju na antibiotike, antibiotici mogu stupiti u interakcije s drugim lijekovima, ne smiju se konzumirati uz alkohol, neki antibiotici mogu biti štetni za trudnice, mogu djelovati toksično na jetru i bubrege, trebaju se koristiti uz istodobnu primjenu probiotika za sprječavanje sekundarnih infekcija i neiskorištene antibiotike se ne smije bacati u sanitarni čvor i komunalni otpad. Dakle, rezultati ovog ispitivanja pokazali su veliko znanje ispitanika o nuspojavama antibiotika. U studiji Eurobarometra iz 2010. godine ispitivalo se znanje populacija 27 zemalja Europske Unije o djelovanju antibiotika. Upitnik se sastojao od izjava na koje su ispitanici morali odgovoriti sa da/ne ili ne znam nakon čega su odgovori grupirani u rezultatima na točne i netočne. Izjave na koje su ispitanici morali odgovoriti u upitniku su: 'antibiotici ubijaju viruse', 'antibiotici su efikasni protiv prehlade i gripe', 'nepotrebno korištenje antibiotika može dovesti do njihove neučinkovitosti' i 'uzimanje antibiotika ima nuspojave kao što je proljev'. Samo 20 % ispitanika je dalo ispravne odgovore na sve četiri izjave. 93 % je dalo barem jedan točan odgovor, 34 % dva točna odgovora i 23 % tri točna odgovora. Stanovnici sjevernijih zemalja imali su bolja znanja o antibioticima. Zemlja s najvećim postotkom četiri točna odgovora bila je Finska (44 %). Najmanju informiranost imale su Rumunjska, Portugal, Mađarska, Austrija i Bugarska (52). Istraživanje Eurobarometra iz 2018. godine na 28 zemalja Europske Unije pokazuje da 48 % Europljana misli da antibiotici ubijaju viruse. Oko dvije trećine (66 %) ih zna da se antibiotici ne koriste za liječenje prehlade i gripe. Više od četiri petine (85 %) Europljana je svjesno da nepotrebno korištenje antibiotika može dovesti do njihove neučinkovitosti. Više od dvije trećine (68 %) Europljana zna da antibiotici mogu dovesti do nuspojava kao što je proljev. Treba napomenuti da je svaki sedmi ispitanik na ovo pitanje odgovorio s 'ne znam' što otkriva temeljni nedostatak informiranost (53). Razlika u omjeru točno i netočno odgovorenih pitanja u ovom istraživanju i istraživanju Eurobarometra najvjerojatnije stoji u veličini uzorka koji je znatno veći, prema tome i točniji prikaz znanja populacije, nego u ovom istraživanju.

Informiranost ispitanika o nuspojavama antibiotika uspoređena je s njihovim demografskim i socioekonomskim pokazateljima. Pokazatelji koji su korišteni u istraživanju su dob, spol, razina obrazovanja i radni status.

Nije uočena povezanost informiranosti ispitanika o nuspojavama antibiotika sa starosnom dobi po niti jednom pitanju. Nasuprot tome, prema južnokorejskoj studiji iz 2011. dob je bila bitna varijabla. Ispitanici mlađe dobne skupine, od 18 do 39, pokazali su veću informiranost od starijih dobnih skupina, dobi od 40 do 59 i stariji od 60 (54).

Dobivena je razlika između odgovora muških i ženskih ispitanika za pojedina pitanja. Žene u većem postotku točno odgovaraju na pitanje o liječenju prehlade i gripe antibioticima, također u većem postotku znaju da antibiotik nije dozvoljeno uzimati s alkoholom, te u većem postotku znaju da antibiotike treba koristiti uz istodobnu primjenu probiotika. Norveška studija iz 2019. godine, vezana za poznavanje djelovanja antibiotika od strane korisnika ljekarni, pokazala je također veće znanje žena u odnosu na muškarce. Spolna razlika može odražavati da su žene općenito više okupirane zdravstvenim pitanjima, na primjer preuzimanjem veće odgovornosti za zdravlje djece ili roditelja u odnosu na muškarce. Također, ovo može biti uvjetovano činjenicom da je u Norveškoj potrošnja antibiotika kod žena približno 50 % veća nego kod muškaraca (55).

Nije uočena povezanost informiranosti o nuspojavama antibiotika sa stručnom spremom niti s radnim statusom po niti jednome promatranome pitanju. Južnokorejska studija iz 2011. godine pokazala je povezanost više razine izobrazbe s većim stupnjem poznavanja nuspojava antibiotika. Ispitanici koji su završili fakultet imali su 2,39 puta veću vjerojatnost da će koristiti antibiotike pravilno u odnosu na ispitanike sa završenim osnovnim obrazovanjem. Ispitanici s obiteljskim prihodom 2 – 4 milijuna vona mjesečno imali su 1,38 puta veću vjerojatnost da će koristiti antibiotike pravilno u odnosu na ispitanike s obiteljskim prihodom ispod 2 milijuna vona mjesečno (54). Prema Austrijskoj presječnoj studiji iz 2014. godine osobe s najvišim stupnjem obrazovanja pokazale su najveće znanje o antibiotskoj uporabi. U toj studiji razina obrazovanja pokazala se kao najdominantniji faktor povezan s konačnom razinom informiranosti o antibioticima (51).

Informiranost ispitanika o nuspojavama antibiotika uspoređena je s njihovom navikom da čitaju uputu o lijeku.

Naviku pažljivog čitanja uputa o lijeku ima većina ispitanika.



Ispitanici koji čitaju upute u većem postotku znaju da se antibiotici koriste isključivo za infekcije uzrokovane bakterijama, odnosno da se ne koriste za liječenje prehlade i gripe. Oni također u većem postotku znaju da se neiskorišteni antibiotici ne smiju bacati u sanitarni čvor i komunalni otpad. To potvrđuje istraživanje Eurobarometra iz 2010. godine. Ispitanici koji su dali najmanje pogrešnih odgovora o djelovanju antibiotika i njihovih nuspojava čitali su informacije o lijekovima (52).

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- Najčešći izvor informacija o nuspojavama lijekova među ispitanicima su liječnici.
- Najčešća nuspojava koju poznaju ispitanici su problemi s probavom.
- Za nuspojave antibiotika koje poznaju su u većini slučajeva saznali oni sami.
- Ispitanici pokazuju veliku razinu znanja u svim odgovorima na pitanja o nuspojavama antibiotika, njihovim kontraindikacijama i pravilnoj upotrebi.
- Nije uočena povezanost informiranosti ispitanika o nuspojavama antibiotika sa starosnom dobi, stručnom spremom niti s radnim statusom po niti jednome promatranome pitanju.
- Žene u većem postotku znaju da se prehlada i gripa ne liječe antibioticima, da antibiotike nije dozvoljeno uzimati s alkoholom, te da antibiotike treba koristiti uz istodobnu primjenu probiotika.
- Naviku pažljivog čitanja uputa o lijeku ima većina ispitanika.
- Ispitanici koji čitaju upute u većem postotku znaju da se antibiotici koriste isključivo za infekcije uzrokovane bakterijama, odnosno da se ne koriste za liječenje prehlade i gripe. Oni također u većem postotku znaju da se neiskorišteni antibiotici ne smiju bacati u sanitarni čvor i komunalni otpad.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ovim istraživanjem željela se ispitati informiranost pacijenata o nuspojavama antibiotika, povezanost informiranosti pacijenata o nuspojavama antibiotika s demografskim i socioekonomskim pokazateljima i povezanost informiranost pacijenata o nuspojavama antibiotika s navikama da čitaju upute o lijeku.

**Nacrt studije:** Presječna studija

**Ispitanici i metode:** U ispitivanje je bilo uključeno 159 odraslih osoba svih dobnih skupina, neovisno o tome kada su zadnji puta uzimali antibiotike. Podatci o ispitanicima su prikupljeni na temelju online anonimnog upitnika koji je konstruiran za potrebe istraživanja. Upitnik je obuhvatio demografske i socioekonomske pokazatelje ispitanika te niz specifičnih pitanja čiji je zadatak bio utvrditi poznavanje pojedinih pojmova o lijekovima, izvoru informiranosti o lijekovima, njihovoj pravilnoj primjeni, mogućim nuspojavama i kontraindikacijama te navikom da čitaju uputu o lijeku.

**Rezultati:** Najčešći izvor informacija o lijekovima su liječnici. Ispitanici pokazuju dobro znanje u svim odgovorima na pitanja o nuspojavama antibiotika, njihovim kontraindikacijama i pravilnoj upotrebi. Nije pronađena povezanost informiranosti ispitanika o nuspojavama antibiotika s dobi, stručnom spremom niti s radnim statusom. Žene su pokazale veće poznavanje antibiotika u određenim pitanjima. Ispitanici koji čitaju upute o lijeku pokazuju veće poznavanje antibiotika od onih koji ih ne čitaju.

**Zaključak:** Ispitanici su pokazali dobru informiranost o nuspojavama antibiotika i njihovoj upotrebi. Nije pronađena povezanost razine informiranosti s dobi, stručnom spremom i radnim statusom. Žene su pokazale veću informiranost od muškaraca. Osobe koje čitaju upute o lijeku pokazale su veću informiranost nasuprot osoba koje ne čitaju upute o lijeku.

**Ključne riječi:** antibiotici; nuspojave; pacijenti

## 8. SUMMARY

### PATIENTS' INFORMEDNESS ON THE RISKS OF ANTIBIOTIC USE

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate patients' informedness of antibiotic side effects, the relationship between patients' informedness of antibiotic side effects and demographic and socioeconomic indicators and the relationship between patients' informedness of antibiotic side effects and the habit of reading patient information leaflet.

**Study Design:** Cross-sectional study.

**Participants and Methods:** The study included 159 adults of all age groups, regardless of when they took antibiotics last time. Data on the participants was collected on the basis of an online anonymous questionnaire constructed for the purpose of this research. The questionnaire included demographic and socioeconomic indicators of the participants and a number of specific questions whose purpose was to determine the participants' knowledge on certain concepts about the drugs, the source of information about the drugs, their proper use, possible side effects and contraindications and also the habit of reading the patient information leaflet.

**Results:** The most common source of information about medications were doctors. Participants have shown good knowledge in all answers to questions about the side effects of antibiotics, their contraindications and proper use. No correlation was found between respondents' awareness of the side effects of antibiotics with age, education and employment status. Women showed greater knowledge of antibiotics in certain matters than men. Subjects who read the drug instructions show greater knowledge than those who do not read them.

**Conclusion:** Participants have shown good informedness about the side effects of antibiotics and their use. No correlation was found between the level of informedness with age, education and employment status. Women showed greater knowledge than men. People who read the drug instructions showed greater knowledge than those who don't.

**Keywords:** antibiotics; patients; side effects

**9. LITERATURA**

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019 Oct;51:72 – 80.
2. Haas LF. Papyrus of Ebers and Smith. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Nov;67(5):578.
3. Harrison F, Roberts AE, Gabriliska R, Rumbaugh KP, Lee C, Diggle SP. A 1,000-Year-Old Antimicrobial Remedy with Antistaphylococcal Activity. *mBio.* 2015 Aug 11;6(4):e01129.
4. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med.* 2017 Mar 29;90(1):135 – 145.
5. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija.* 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
6. Adzitey F. Antibiotic classes and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from selected poultry; A mini review. *World s Vet J.* 2015;6(1):36.
7. Pancu DF, Scurtu A, Macaso IG, Marti D, Mioc M, Soica C, Coricovac D, Horhat D, Poenaru M, Dehelean C. Antibiotics: Conventional Therapy and Natural Compounds with Antibacterial Activity-A Pharmaco-Toxicological Screening. *Antibiotics (Basel).* 2021 Apr 7;10(4):401.
8. Ullah H, Ali S. Classification of anti-bacterial agents and their functions. In: Kumavath RN, editor. *Antibacterial Agents.* London, England: InTech; 2017.
9. Acar J. Broad- and narrow-spectrum antibiotics: an unhelpful categorization. *Clin Microbiol Infect.* 1997 Aug;3(4):395 – 396.
10. Ebimobowei E. Ideologia. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res.* 2016; 4:90 – 101.
11. Souissi SB, Abed M, Elhiki L, Fortemps P, Pirlot M. Reducing the Toxicity Risk in Antibiotic Prescriptions by Combining Ontologies with a Multiple Criteria Decision Model. *AMIA Annu Symp Proc.* 2018 Apr 16;2017:1625 – 1634.
12. Rouveix B. Antibiotic safety assessment. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Mar;21(3):215 – 21.
13. Johnson DH, Cunha BA. Drug fever. *Infect Dis Clin North Am.* 1996 Mar;10(1):85 – 91.

14. Maker JH, Stroup CM, Huang V, James SF. Antibiotic Hypersensitivity Mechanisms. *Pharmacy (Basel)*. 2019 Aug 27;7(3):122.
15. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug Hypersensitivity. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Jul 23;115(29-30):501 – 512.
16. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol*. 2008 Jan;53(1):2 – 8.
17. Bertino J Jr, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin Ther*. 2000 Jul;22(7):798-817; discussion 797.
18. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*. 2020 Dec 1;25(23):5662.
19. Lugović-Mihić L, Duvančić T, Ferček I, Vuković P, Japundžić I, Česić D. Drug-Induced Photosensitivity – a Continuing Diagnostic Challenge. *Acta clinica Croatica [Internet]*. 2017 [pristupljeno 16.09.2021.];56.(2.):277 – 283.
20. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest*. 2018 Feb;153(2):528-543.
21. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. 2020 Feb;75(2):273-288.
22. Wright AJ. The penicillins. *Mayo Clin Proc*. 1999 Mar;74(3):290-307.
23. Chan Gomez J, Saleem T, Snyder S, Joseph M, Kanderi T. Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia due to Amoxicillin-Clavulanate: A Case Report and Review. *Cureus*. 2020 Jun 17;12(6):e8666.
24. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *J Gen Fam Med*. 2017 Apr 13;18(5):200-204.
25. Bang NU, Kammer RB. Hematologic complications associated with  $\beta$ -lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1983; 5(suppl 2):S380 – S393.
26. Babiak LM, Rybak MJ. Hematological effects associated with beta-lactam use. *Drug Intell Clin Pharm*. 1986 Nov;20(11):833-6.
27. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, Fraser GL. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care*. 2017 Nov 14;21(1):276.
28. Rezaei NJ, Bazzazi AM, Naseri Alavi SA. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol India*. 2018 Nov-Dec;66(6):1732-1740.

29. Watanabe I, Hodges GR, Dworzack DL, Kepes JJ, Duensing GF. Neurotoxicity of intrathecal gentamicin: a case report and experimental study. *Ann Neurol.* 1978 Dec;4(6):564-72.
30. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am.* 2001 Jan;85(1):149-85.
31. Wood MJ. The tolerance and toxicity of clarithromycin. *J Hosp Infect.* 1991 Sep;19 Suppl A:39-46.
32. Everts S. Antibiotic side effects explained. *Chem. Eng. News.* 2013; 91(21): 9.
33. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, Goldman S, Wultańska D, Garlicki A, Biesiada G. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Jul;38(7):1211-1221.
34. Mullish BH, Williams HR. Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond).* 2018 Jun;18(3):237-241.
35. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Jan;27(1):31-37.
36. Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu AS. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Dec 7;11(12):2132-2140.
37. Finnigan NA, Bashir K. Allergic Interstitial Nephritis. 2021 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.
38. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie.* 2010 Sep;65(9):631-40.
39. Lu ZK, Yuan J, Li M, Sutton SS, Rao GA, Jacob S, Bennett CL. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Feb;14(2):295-303.
40. Lazarczyk DA, Goldstein NS, Gordon SC. Trovafloxacin hepatotoxicity. *Dig Dis Sci.* 2001 Apr;46(4):925-6.
41. Westphal JF, Vetter D, Brogard JM. Hepatic side-effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1994 Mar;33(3):387-401.
42. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards J Jr; Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):155-64.
43. Kollef MH. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front. *Clin Infect Dis.* 2008 Sep 15;47 Suppl 1:S3-13.

44. Chellat MF, Raguž L, Riedl R. Targeting Antibiotic Resistance. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016 Jun 1;55(23):6600-26.
45. Perry J, Waglechner N, Wright G. The Prehistory of Antibiotic Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Jun 1;6(6):a025197.
46. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas).* 2011;47(3):137-46.
47. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet for experts – Antimicrobial resistance. Dostupno na adresi:  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/facts/factsheets/experts>.  
Datum pristupa: 13.09.2021.
48. European Centre for Disease Prevention and Control. Rates by country. Dostupno na adresi:<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>.  
Datum pristupa: 13.09.2021.
49. Iskra – Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike. O nama. Dostupno na adresi: <https://iskra.bfm.hr/o-nama/>.  
Datum pristupa: 13.09.2021.
50. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
51. Hoffmann K, Ristl R, Heschl L, Stelzer D, Maier M. Antibiotics and their effects: what do patients know and what is their source of information? *Eur J Public Health.* 2014 Jun;24(3):502-7.
52. Eurobarometer – Public opinion in the European Union. Eurobarometer 72.5 – Antimicrobial Resistance. Dostupno na adresi:  
[https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial\\_resistance/docs/ebs\\_338\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial_resistance/docs/ebs_338_en.pdf).  
Datum pristupa: 13.09.2021.
53. Eurobarometer – Public opinion in the European Union. Special Eurobarometer 478 – Antimicrobial Resistance. Dostupno na:  
<https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2190>.  
Datum pristupa: 13.09.2021.
54. Kim SS, Moon S, Kim EJ. Public knowledge and attitudes regarding antibiotic use in South Korea. *J Korean Acad Nurs.* 2011 Dec;41(6):742-9.



55. Waaseth M, Adan A, Røen IL, Eriksen K, Stanojevic T, Halvorsen KH, Garcia BH, Holst L, Ulshagen KM, Blix HS, Ariansen H, Nordeng HME. Knowledge of antibiotics and antibiotic resistance among Norwegian pharmacy customers - a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2019 Jan 15;19(1):66.

## 10. ŽIVOTOPIS

### ZRINKA MARIĆ

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku  
Medicinski fakultet Osijek, Studij medicine  
Adresa: Ulica Josipa Huttlera 4, Osijek

#### OSOBNİ PODATCI:

Datum i mjesto rođenja: 12. ožujak 1996., Slavonski Brod  
Adresa: Ulica Pavla Šubića 23, Slavonski Brod  
Mobitel: 091/156-1617  
E-mail: [zrinka.maric@gmail.com](mailto:zrinka.maric@gmail.com)

#### OBRAZOVANJE:

- **2014. – 2021.** Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera
- **2010. – 2014.** Gimnazija Matija Mesić, Slavonski Brod
- **2003. – 2010.** Glazbena škola Slavonski Brod, Slavonski Brod
- **2002. – 2010.** Osnovna škola „Ivan Goran Kovačić“, Slavonski Brod