

TALLINNA TERVISHOIU KÕRGGKOO



Meditsiinitehnilise hariduse keskus

Farmatseudi õppekava

F3

Õnneli Mumm

**ANTIBIOOTIKUMIRESISTENTSUS TETRATSÜKLIINIDE NÄITEL JA  
ALTERNATIIVID ANTIBIOOTIKUMIRAVILE**

Lõputöö

Juhendajad Ülle Tamming ja Monika Drews

Tallinn 2021

Olen koostanud lõputöö iseseisvalt. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite töödest, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on viidatud. Luban Tallinna Tervishoiu Kõrgkoolil avalikustada oma lõputöö PDF-versiooni raamatukoguprogrammis.

Lõputöö autori allkiri

*/allkirjastatud digitaalselt/*

*/kuupäev digitaalallkirjas/*

Lubatud kaitsmisele.

Juhendajad: Ülle Tamming, MSc ja Monika Drews, PhD

*/allkirjastatud digitaalselt/*

*/kuupäev digitaalallkirjas/*

## KOKKUVÕTE

Õnneli Mumm (2021). Tallinna Tervishoiu Kõrgkool, farmatseudi õppekava. Antibiootikumiresistentsus tetratsükliinide näitel ja alternatiivid antibiootikumiravile. Käesolevas lõputöös on 41 lehekülge, 6 joonist, 1 tabel ning kasutatud on 59 kirjandusallikat.

Lõputöö **eesmärgiks** on uurida antibiootikumiresistentsuse probleemi ulatust ja mehhanisme. Samuti tetratsükliinide resistentsuse mehhanisme ja resistentsete bakterite levikut. Lisaks uurida alternatiive antibiootikumiravile, sh faagiteraapiat ja antimikroobseid peptiide ning antibiootikumiresistentsuse vähendamise ja ärahoidmise võimalusi.

Uurimistöö on koostatud teoreetilise uurimistööna, milles kasutati meditsiinalaseid kirjandusallikaid. Vastavalt püstitatud eesmärkidele ja uurimisülesannetele saadi järgmised järeldused:

Antibiootikumiresistentsus on muutumas järjest suuremaks ohuks ühiskonnale. Antibiootikumiresistentsete bakterite arv on suurenenud märgatavalt viimaste aastatega nii Eestis kui ka mujal maailmas. Peamised bakterite resistentsuse tekkemehhanismid antibiootikumide vastu on geenimutatsioon ja antibiootikumiresistentsust kodeeriva DNA omandamine läbi horisontaalse geeniülekanne. Tetratsükliin kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide ravis. Need toimivad pärssides bakterite valgusünteesi ehk takistades transport RNA kinnitumist 30S ribosoomi külge. Tetratsükliinide resistentsus on mitmete bakterite puhul viimastel aastatel tõusutrendis nii Eestis kui ka mujal maailmas.

Enim uuritud alternatiivideks antibiootikumiravile on faagiteraapia ja antimikroobsed peptiidid. Faagiteraapias kasutatakse bakteriofaage, mis nakatavad ainult kindlat bakterite liiki. Sellist ravimeetodit peetakse alternatiiviks antibiootikumiravile, kuna bakteriofaagid on inimorganismi jaoks ohutud ning põhjustavad vähem kõrvaltoimeid võrreldes antibiootikumidega. Hetkel kasutatakse faagiteraapiat alternatiivina antibiootikumiravile näiteks Gruusias. Faagiteraapiat pole aga veel laialdaselt kasutusele võetud, kuna eelnevalt on vajalik vähendada faagiteraapiaga kaasnevaid puudusi, näiteks kindla bakteriliigi määramise lihtsustamine. Antimikroobsed peptiidid toimivad elektrostaatilise interaktsiooni kaudu bakteritele, olles ise positiivse laenguga ja puutudes kokku bakteri membraani negatiivse laenguga, bakterirakk hävib. Käesoleval ajal viiakse läbi kliinilisi uuringuid mitmete antimikroobsete peptiidide kui infektsioonivastaste ravimitega. Neid uuritakse kui

farmakoloogilisi aineid, mida kasutada immuunvastuse muutmiseks, haavade paranemise kiirendamiseks ja operatsioonijärgselt bakterite adhesiooni ärahoidmiseks.

Tervishoiutöötajatel on oluline roll, et vähendada antibiootikumiresistentsete bakterite levikut ja teket. Arstide poolt väljastatud antibiootikumiretseptid on 30%-l ebavajalikud, sest need on kirjutatud välja viirushaiguste raviks, mille puhul antibiootikumid ei toimi. Tuginedes Ameerikas läbiviidud uuringule on 81% hambaarstide poolt välja kirjutatud antibiootikumiretseptidest ebavajalikud. Apteekrid saavad antibiootikumiresistentsuse levikut ja teket vähendada nõustades patsienti enne ravi alustamist ravikuuri pikkuse osas, koos- ja kõrvaltoimete ning järelejäänud antibiootikumide õige käitlemise osas.

Võtmesõnad: antibiootikumiresistentsus, tetratsükliinide resistentsus, faagiteraapia, antimikroobsed peptiidid.

## SUMMARY

Õnneli Mumm (2021). Tallinn Health Care College, Medical Technology Education Centre, Curriculum of Assistant Pharmacist. Antibiotic resistance in the example of tetracyclines and alternatives to antibiotic therapy. The thesis contains 41 pages, 59 references, 6 figures and 1 chart.

The main goal is to study antibiotic resistance problem range and mechanisms. Also the resistance mechanisms of tetracyclines and spread of resistance bacteria. As well research the alternatives to antibiotic therapy which consists of phage therapy and antimicrobial peptides. In addition, research the ways to reduce and prevent antibiotic resistance.

The thesis has been compiled as a review of theoretical literature, in which medical literature sources were used. In accordance with the set goals and research task the following conclusions were made:

Antibiotic resistance has become a bigger threat to society. The number of antibiotic resistance bacteria has increased significantly over last years in Estonia and other countries. The main mechanisms of antibiotic resistance are gene mutation and acquisition of foreign DNA coding for resistance determinants through horizontal gene transfer. Tetracyclines are one of most used antibiotics against bacterial infections. They work through inhibiting the bacteria protein synthesis by blocking the tRNA from attaching to 30S ribosome. Resistance to tetracyclines is in uptrend in Estonia and all around the world.

The most researched alternatives to antibiotic therapy are phage therapy and antimicrobial peptides. In phage therapy bacteriophages are used, which are viruses that infect the bacteria. It is thought to be an alternative to antibiotic therapy because bacteriophages are safe for the human organism and have less side effects when compared to antibiotics. At the moment phage therapy is used as an alternative to antibiotics in Georgia. It is not widely used in other countries yet because it is important to reduce the disadvantages of using phage therapy, for example simplifying the identification of a specific bacterial species. Antimicrobial peptides act on bacteria through electrostatic interaction. Because of the positive charge of the antimicrobial peptide the bacteria that has negative cell membrane charge will be inhibited. At the moment there are clinical trials for many antimicrobial peptides as anti-infective drugs. They are researched as pharmacological agents to modulate the immune response, promote wound healing and prevent post-surgical adhesions.

Health care professionals have an important role in reducing the spreading and forming of antibiotic resistant bacteria. 30% of antibiotic prescriptions are unnecessary because they are prescribed for viral infections for which the antibiotics are not efficient. Basing on a study in the United States antibiotics are also prescribed too lightly by dentists, in 81% of the cases. Pharmacists can reduce the spreading and forming of antibiotic resistance by advising the patient before starting treatment on the length of treatment, the side effects and the proper handling of the remaining antibiotics.

Keywords: antibiotic resistance, tetracycline resistance, phage therapy, antimicrobial peptides.

## SISUKORD

KOKKUVÕTE.....	3
SUMMARY .....	5
SISSEJUHATUS.....	8
1. METOODIKA .....	11
2. ANTIBIOOTIKUMIRESISTENTSUS .....	13
2.1. Antibiootikumiresistentsus .....	13
2.2. Antibiootikumiresistentsuse mehhanismid.....	14
2.3. Antibiootikumiresistentsuse levik .....	16
3. TETRATSÜKLIINIDE RESISTENTSUS .....	18
3.1. Tetratsükliinid.....	18
3.2. Tetratsükliinide resistentsuse mehhanismid .....	18
3.3. Tetratsükliinide resistentsuse levik.....	19
4. FAAGITERAAPIA.....	21
4.1. Bakteriofaagid .....	21
4.2. Faagiteraapia toimetehhanism .....	23
4.3. Faagiteraapia tõhusus .....	24
5. ANTIMIKROOBSED PEPTIIDID .....	26
5.1. Antimikroobsed peptiidid .....	26
5.2. Antimikroobsete peptiidide toimetehhanism.....	27
6. ANTIBIOOTIKUMIRESISTENTSUSE VÄLTIMINE JA LEVIKU VÄHENDAMINE	
29	
6.1. Apteekrite ja õdede roll antibiootikumiresistentsuse tekke ja leviku vältimiseks.....	29
6.2. Liigne antibiootikumide väljakirjutamine arstide poolt .....	30
7. ARUTELU .....	32
8. JÄRELDUSED .....	34
KASUTATUD KIRJANDUS .....	36

## SISSEJUHATUS

Antibiootikumiresistentsed bakterid on suureks ohuks inimeste tervisele, kuna antibiootikumid on kõige tõhusam viis bakteriaalsete infektsioonide kontrolli all hoidmiseks (Sheykhsaran jt, 2019: 69). Euroopa Liidus sureb igal aastal rohkem kui 25 000 inimest antibiootikumiresistentse bakteri tõttu, sest inimest pole võimalik ravida, kui organismis olevad bakterid on ravimi vastu resistentsed. Seetõttu peetakse antibiootikumide efektiivsuse vähenemist ohuks inimkonnale, sest bakteriaalsed nakkushaigused võivad sellistel juhtudel lõppeda surmaga. (Tackling antibiotic ..., 2011). Tuginedes USAs läbiviidud uuringutele nakatub selles riigis igal aastal rohkem kui 2,8 miljonit inimest antibiootikumiresistentse bakteriga ning selle tõttu sureb rohkem kui 35 000 inimest (Antibiotic resistance ..., 2019: 4).

Bakterid leiavad erinevaid viise muutuda ravimi suhtes resistentseks. Bakter, puutudes esmakordselt kokku antibiootikumiga, püüab inhibeerida ravimi toimet. Antibiootikumi toimel enamus baktereid inhibeeritakse või need surevad. Ellu jäävad ainult bakterid, mis on suutnud muutuda antibiootikumide vastu resistentseks. (Sheykhsaran jt, 2019: 69).

Olukorras, kus esimese ja teise rea antibiootikumiravi on piiratud resistentsuse või kättesaadavuse tõttu, kasutatakse sageli antibiootikume, mis võivad olla patsiendi jaoks toksilisemad, kallimad ja vähem efektiivsed (Antibiotic resistance ..., 2013: 5). Üheks alternatiivseks ravimeetodiks peetakse faagiteraapiat, kus kasutatakse bakteriofaage ehk viiruseid, mis hävitavad baktereid. Faagiteraapiat kasutati juba 1919. aastal *Shigella dysenteriae* ravis. Bakteriofaagid toimivad kinnitades ennast bakteri rakuseinale ja seejärel süstides enda geneetilise materjali bakteri tsütoplasmasse. Selle tagajärjel võtab faag üle peremeesraku ja hakkab sünteesima faagi komponente, luues nii uusi faage. Bakteriofaage kasutatakse mitmete infektsioonide raviks, mis on põhjustatud bakterite, näiteks *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* ja *Salmonella* spp. poolt. Siiski on faagiteraapia puhul leitud samuti bakterite resistentsust. Seetõttu kasutatakse tõhusama ravimeetodina antibiootikumi ja faagide kombinatsiooni või erinevat tüüpi bakteriofaage korraga. (Ghosh jt, 2019; Lin jt, 2017: 162–163, 165).

Alternatiiviks antibiootikumiravile peetakse veel antimikroobseid peptiide ehk AMP-sid. Tegu on positiivse laenguga peptiididega, mida esineb paljudes organismides. AMP-del on lai antimikroobne aktiivsus, suutes inhibeerida nii grampositiivseid kui -negatiivseid baktereid, samuti seeni ja viiruseid. Antimikroobne aktiivsus avaldub läbi elektrostaatilise mõju



bakterimembraanile, kuna antimikroobsed peptiidid on positiivse laenguga ja bakteri rakumembraan negatiivse laenguga. (Mahlapuu jt, 2016).

Resistentsuse tekke vältimises on oluline roll tervishoiutöötajatel, kes peavad olema kindlad, et antibiootikume kasutatakse ainult vajadusel ja sihtotstarbeliselt. Tähtis on nõustamine nii antibiootikumikuuri läbimise kui nakkushaiguste vältimise kohta. Patsiendi jaoks on oluline tegutseda tervishoiutöötaja antud juhiste järgi ning mitte omavoliliselt lõpetada ravikuuri varem. Samuti ei tohi antibiootikume kasutada hiljem teiste haiguste või inimeste ravimiseks. (Antibiotic resistance ..., 2018).

**Lõputöö eesmärgiks** on uurida antibiootikumiresistentsuse probleemi ulatust ja mehhanisme. Samuti tetratsükliinide resistentsuse mehhanisme ja resistentsete bakterite levikut. Lisaks uurida alternatiive antibiootikumiravile, sh faagiteraapiat ja antimikroobseid peptiide ning antibiootikumiresistentsuse vähendamise ja ärahoidmise võimalusi.

Sellest tulenevalt on püstitatud **uurimisülesanded**:

1. Uurida antibiootikumiresistentsuse probleemi ulatust ja mehhanisme;
2. Uurida tetratsükliinide resistentsuse mehhanisme ja resistentsete bakterite levikut;
3. Uurida alternatiive antibiootikumiravile, sh faagiteraapiat ja antimikroobseid peptiide;
4. Uurida antibiootikumiresistentsuse vähendamise ja ärahoidmise võimalusi.

**Kesksed mõisted:**

**Antibiootikumid** (*antibiotics*) – sünteetiliselt või looduslikult toodetud antibakteriaalsed ained, mida kasutatakse bakteritest põhjustatud haiguste ravimiseks inimestel ja loomadel. Samuti loomakasvatuses loomade kasvu soodustamiseks ja taimedel haiguste ennetamiseks. (Lutsar jt, 2017: 137; Tackling antibiotic ..., 2011:1, 9).

**Antibiootikumiresistentsus** (*antibiotic resistance*) – olukord, kus mikroobid (bakterid, seened) omandavad oskuse vähendada antibiootikumi toimet, mis on loodud baktereid või seeni surmama või elutegevust halvama (Antibiotic resistance ..., 2019: 2).

**Bakter** (*bacteria*) – prokarüootsed mikroorganismid, mis olenevalt liigist võivad olla haigustekitajad (Heinaru, 2012: 527).

**Tetratsükliinid** (*tetracyclines*) – bakteriostaatilised antibiootikumid, mida kasutatakse gramnegatiivsete ja grampositiivsete bakterite poolt põhjustatud haiguste raviks (Sheykhsaran jt, 2019: 70).

**Bakteriofaag** (*bacteriophage*) – ehk bakteriviirus on rakusisene parasiit, mis nakatab baktereid ning kasutab neid paljunemiseks. Selle tagajärjel bakterirakk hävineb. (Heinaru, 2012: 494, 500).

**Faagiteraapia** (*phage therapy*) – bakteriofaagide kasutamine patogeensete bakterite poolt põhjustatud infektsioonide ravis (Marks jt, 2019).

**Antimikroobsed peptiidid ehk AMP** (*antimicrobial peptides*) – oligopeptiidid, mis omavad enamasti positiivset laengut ning suudavad tänu sellele hävitada viiruseid, baktereid ja seeni (Bahar ja Ren, 2013).

**Apteeker** (*pharmacist*) – esmatasandi tervishoiutöötaja, kes omab teadmisi ravimitest, väljastab ravimeid ning annab patsiendile sellealast nõu (Kehrer jt, 2013).

**CRISPR-Cas9** (*CRISPR-Cas9*) – lühike palindroomne kordus, mis annab resistentsuse võõr-DNA elementide vastu. Sisaldab Cas9 valku kodeerivat geeni ja kahte RNA-d. (Eestis kehtiva ..., 2017).

## 1. METOODIKA

Lõputöö koostati teoreetilise ülevaadena teemakohastest kirjandusallikatest. Andmeid koguti lugedes varasemalt avaldatud empiirilisi ja teoreetilisi teaduspõhiseid väljaandeid (Feiring ja Walter, 2017). Kirjanduse kogumise eesmärk oli uurida erinevaid artikleid, dokumente ja raporteid, kus oli kirjeldatud antibiootikumiresistentsust, tetratsükliinide resistentsust ning sellega seonduvat, et saada uurimisülesannetele vastused. Materjali kogumisel lähtuti erialateadlaste ja meditsiinitöötajate seisukohtadest. Kirjandust koguti vastavalt uurimistöös käsitletavatele teemadele ja sealt tulenevatele otsingusõnadele. Kasutati erinevaid otsingumootoreid, et leida erinevate autorite kirjandust. Allikatele viidati peatükkide sees ning kasutatud kirjanduses vastavalt Tallinna Tervishoiu Kõrgkooli üliõpilastööde koostamise ja vormistamise juhendile. Töös jälgiti kriteeriumeid: usaldusväärsus ja täisteksti olemasolu. Allika usaldusväärsus põhineb eriala spetsialistist autori või teaduspõhise organisatsiooni olemasolul. Samuti sellel, kus kirjandusallikas on avaldatud ehk valiti allikad, mis olid teadusajakirjades või organisatsioonide kodulehtedel avaldatud.

Lõputöö kirjutamise materjali otsimisel kasutati järgmisi otsingusõnu: antibiootikumid (*antibiotics*), resistentsus (*resistance*), bakter (*bacteria*), rakk (*cell*), tetratsükliinid (*tetracyclines*), mehhanismid (*mechanisms*), puhang (*outbreak*), epidemioloogia (*epidemiology*), statistika (*statistics*), liigne väljakirjutamine (*overprescribing*), liigne kasutamine (*overuse*), bakteriofaag (*bacteriophage*), faagiteraapia (*phage therapy*), tõhusus (*efficiency*), arst (*doctor*), apteeker (*pharmacist*), antimikroobsed peptiidid (*antimicrobial peptides*) ja nendest koostatud sõnakombinatsioonid. Antud sõnakombinatsioonidega leiti umbes 500 000 artiklit, millest uurimistöös kasutati 59. Valiti tõenduspõhised teadustekstid, uuringud ja dokumendid, mis käsitlesid antibiootikumiresistentsust, tetratsükliinide resistentsust ja alternatiive antibiootikumiravile.

Enamus artiklitest leiti *ScienceDirect*, *Google Scholar* ja *PubMed* andmebaasidest. Lisaks kasutati otsingumootorit: *Google Search*. Piiranguteks seati täistekst, tõenduspõhisus, inglise keelne ja avaldamise ajavahemikuks aastad 2011–2021.

Uurimistöös usaldusväärsuse tagamiseks kasutati nüüd ja edaspidi ainult tõenduspõhist, teaduslikku, uuringutel põhinevat kirjandust. Tõenduspõhine kirjandus põhineb eriala spetsialistide poolt kirjutatud allikel, mis on avaldatud teadusajakirjas või organisatsiooni kodulehel. Samuti kasutati kirjandusallikate otsimisel kümne aasta ajapiirangut, et vältida

aegunud info esitamist. Kogu materjal viidati korrektselt ja toodi välja kirjandusallikate loetelus. Kirjandusallikad refereeriti, tsiteeriti ja uurimistöös ei sisalda plagiaati. Töö koostati iseseisvalt kehtiva Tallinna Tervishoiu Kõrgkooli üliõpilastööde koostamise ja vormistamise juhendi järgi.

Uuringu läbiviimiseks kohaldati eetikareeglid, mis puudutasid uurimistöös planeerimist ja kirjanduse kasutamist. Uurimistöös kasutatav materjal on usaldusväärne. Kirjanduse kasutamisel töötati läbi kogu materjali sisu. Kasutatud autorite kirjandusele ja joonistele ning tabelitele viidati korrektselt, et vältida plagiaati. Kasutatud kirjanduse autorite põhimõtted kirjutati ümber enda sõnadega, põimides teiste autorite statistikat ja fakte.

## 2. ANTIBIOOTIKUMIRESISTENTSUS

### 2.1. Antibiootikumiresistentsus

Antibiootikumiresistentsus on tõsiseks ohuks inimeste tervisele. Resistentsete bakteritega nakatutakse aina sagedamini ja mõningad patogeenid on muutunud mitmete antibiootikumiklasside vastu resistentseks. Antibiootikumide efektiivsuse vähenemise tõttu kaob võime ravida paljusid nakkushaigusi ja ära hoida tüsistusi, mis võivad tekkida näiteks kemoteeraapia või operatsiooni ajal, kus nakkuse tekke vältimine on oluline. Isegi alternatiivsete ravimeetodite olemasolul on uuringud näidanud, et resistentse nakkuse saamisel on patsiendi surma tõenäosus suurem. (Antibiotic resistance ..., 2013: 5–6).

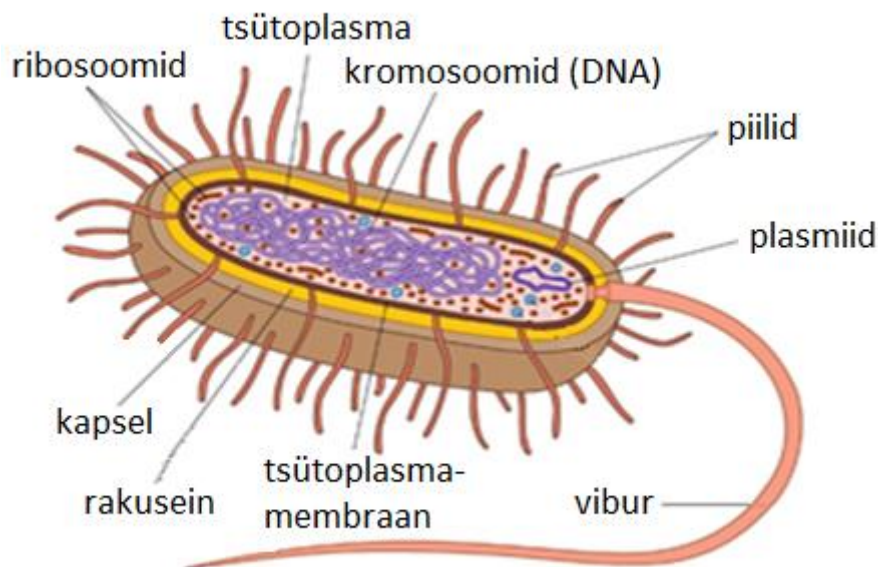
Bakteritel esines antibiootikumiresistentseid geene juba enne antibakteriaalsete ravimite kasutusele võtmist inimeste ja loomade ravis. Neid võib leida bakteritest, mis on pärinevad Arktika igikeltsa proovidest ja mis näitavad antibiootikumiresistentsete geenide olemasolu juba 30 000 aastat tagasi. Antibiootikume tootvad bakterid sünteesivad antibiootikume sel ajal, kui nad hakkavad jõudma hilisesse kasvufaasi ja jäävad puhkefaasi. Antibiootikume tootvad bakterid on enda poolt sünteesitud antibiootikumi vastu resistentset. Mulla ja veeproovidest on leitud palju antimikroobseid aineid, mis näitavad, et mitmetel bakterite perekondadel esinevad tüved, mis elatuvad antibiootikumidest kui nende ainsast süsinikuallikast. Need bakterid omavad suurt antibiootikumiresistentsust paljudele antibiootikumide klassidele. Kõige rohkem esineb antibiootikumiresistentseid geene omavaid baktereid vesikeskkonnas. Sellises keskkonnas elavad bakteritüved on potentsiaalsed uute antibiootikumiresistentsete geenide allikad inimese patogeenidele. (Opal ja Pop-Vicas, 2015).

Antibiootikumid toimivad bakteri elutähtsatele füsioloogilistele ja ainevahetuslikele protsessidele, põhjustades nende surma või kasvu lakkamise. Neil on viis peamist märklauda: bakteri rakusein, rakumembraan, valgusüntees, DNA ja RNA süntees ja foolhappe ainevahetus. Bakterirakkudes olevad ravimimärklaudad on erinevad või puuduvad eukarüootsetes (sealhulgas inimese) rakkudes. (Wright 2010: 123).

## 2.2. Antibiootikumiresistentsuse mehhanismid

Bakterid omavad väga plastilist geneetikat, mis aitab neil reageerida väliskeskonna mõjutustele (Munita ja Arias, 2015: 2). Nendeks on mitmesugused struktuurid nagu näiteks genoom, tsütoplasma, rakusein ja viburid. Üheks mehhanismiks on ensüüm beetalaktamaasi produktsioon bakterite poolt. Need ensüümid hüdrolüüsivad beetalaktaamringi ning selle kaudu inaktiveerivad beetalaktaam-antibiootikume. Samuti on resistentsuse mehhanismideks antibiootikumide modifitseerimine, degradeerimine ja raku permeaabluse muutmine. (Lutsar jt, 2017: 44, 138; Heinaru, 2012: 532).

Bakterid kasutavad veel mitmeid viise, et jääda ellu antibiootikumide kasutamisele. Nendeks on näiteks geenimutatsioon ning võõra antibiootikumiresistentsust kodeeriva DNA omandamine läbi horisontaalse geeniülekanne (*HGT – horisontal gene transfer*). Geenimutatsioon tähendab, et bakterid arendavad mutatsiooni geenis, mis mõjutab ravimi aktiivsust. Selle tulemusena säilib bakterirakkude ellujäämine antimikroobse molekuli juuresolekul. Kuna mutatsioonid, mis viivad resistentsuse tekkeni nõuavad raku energiat homöostaasi hoidmisel, siis neid säilitatakse rakus ja kasutatakse ainult vajadusel ehk antibiootikumi olemasolul. Mutatsioonid põhjustavad resistentsust mitmete mehhanismide kaudu. Nendeks mehhanismideks on: antibiootikumi ravimi märklaua muutmine, ravimi omastamise vähendamine, väljavoolu mehhanismide aktiveerimine, et tõugata välja rakust kahjulik molekul ning oluliste ainevahetusradade muutused läbi reguleerivate võrkude moduleerimise. (Munita ja Arias, 2015: 2). Horisontaalne geeniülekanne tähendab bakterite või arhede vahelist geneetilise materjali jagamist. HGT puhul on kolm mehhanismi: konjugatsioon, transformatsioon ja transduktsioon. Konjugatsiooni jaoks on vajalik füüsiline kontakt doonorraku ja saajaraku vahel, et edastada geneetilist materjali. Transformatsiooni puhul võtab bakter keskkonnast välise DNA. Transduktsiooni puhul viiakse geneetiline materjal edasi läbi faagide ning integreeritakse välise peremeesorganismi geneetiline materjal faagi genoomi. Transduktsiooni esineb kahte tüüpi: üldine ning spetsialiseerunud. Üldise puhul lülitatakse juhuslikud järjestused peremeesorganismi DNA-st faagi rakku lüüsi ajal. Spetsialiseerunud transduktsiooni puhul profaag eemaldab ennast ebatäpselt peremeesorganismi genoomist ja sisaldab peremeesorganismi DNA külgmisi osi. (Soucy jt, 2015: 472–473).



**Joonis 1.** Bakteriraku ehitus (Science Facts ..., kohandatud).

Bakterid on prokarioidid, mis ainurakse organismina iseseisvalt toituvad, hingavad ja paljunevad ning koosnevad erinevatest sisemistest ja välimistest komponentidest (vt joonis 1) (Lutsar jt, 2017: 44). Raku välimisteks komponentideks on rakusein ja kapsel ehk rakuümbris ning rakupinnal asetsevad vibur ja piilid. Rakusein asetseb tsütoplasmamembraani ja kapsli vahel ning see säilitab rakus olevat kõrget rõhku ja väldib suuremate hüdrofoobsete molekulide sisenemist raku. Kapsel kaitseb bakterit fagotsütoosi ja teiste antimikroobsete ravimite eest. Vibur on oluline bakteri liikumise jaoks ning piilid on vajalikud bakterite adhesiooni ja mittekromosoomse geneetilise materjali nagu plasmiidide ülekandmiseks bakterite vahel. (Williams jt, 2019; Lutsar jt, 2017: 45, 49, 51). Raku sees on tsütoplasma, kus sisalduvad erinevad organellid ning mida ümbritseb membraan. Kromosoomid on superspiraliseeritud DNA ringjad molekulid. Endosporid moodustuvad ainult grampositiivsetes bakterites toitainete puudusel ning peavad vastu ekstreemsetele keskkonnatingimustele. Ribosoomid on vabalt tsütoplasmas liikuvad komponendid, mis on vajalikud valgusünteesiks ning on sageli antibiootikumide ründepunktiks. (Hobot, 2015; Liljas, 2013; Lutsar jt, 2017). Plasmiidid on vajalikud bakterile keskkonnatingimustega kohanemiseks ning need täidavad erinevaid funktsioone. Nendeks on ravimiresistentsus ja antibiootikumide produktsioon. (Heinaru, 2012: 532).

Enamus baktereid jaotuvad Gram värvimismeetodi järgi gramnegatiivseteks ja grampositiivseteks. Gramnegatiivsed bakterid on ümbritsetud õhukese peptidoglükaani

rakukestaga, mis on omakorda ümbritsetud välise membraaniga, mis sisaldab lipopolüsahhariide ehk endotoksiine. Grampositiivsetel bakteritel puudub väline membraan, aga neid ümbritseb paksem peptidoglükaani kiht võrreldes gramnegatiivsete bakteritega. (Silhavy jt, 2010: 1; Lutsar jt, 2017: 45). Gramnegatiivsete bakterite puhul esineb resistentsust antimikroobsete ravimite vastu rohkem kui grampositiivsete bakterite puhul, sest gramnegatiivsetel on antibiootikumi vastu lisakaitset pakkuv välismembraan (Epanand jt, 2016: 3).

### 2.3. Antibiootikumiresistentsuse levik

Antibiootikumiresistentsed bakterid võivad levida inimeste vahel ning ilma nakkushaiguse sümptomite esinemiseta. Levik võib toimuda olles lähikontaktis resistentset mikroobi kandva inimesega, näiteks kui haiglatöötajad ei pese piisavalt käsi ning puutuvad kokku patsientidega. Piisknakkusena levib tuberkuloosi bakter ning sellega on võimalik nakatuda kui tuberkuloosihaige köhib või räägib. Lisaks on võimalik nakatuda saastunud vee ja pindade kaudu, eriti haiglates. Nakkus võib edasi kanduda süües loomaliha või katsudes looma, kes on resistentsel bakteriga nakatunud. Levik võib toimuda ka olles seksuaalvahekorras nakatunuga, näiteks bakterite *Neisseria gonorrhoeae* või *Shigella* spp. puhul. (Antibiotic resistance ..., 2019: 9).

Eesti 2012–2018 aastate antimikroobse resistentsuse kohta läbiviidud seire põhjal saab võrrelda resistentsuse tõusu ning langust aastate lõikes. Näiteks *Salmonella* spp. puhul on resistentsete tüvede protsent olnud suurim aastal 2016 ning pärast seda hakanud kahanema. Võrreldes 2017. ja 2018. aasta statistikat on näha, et resistentsete tüvede arv näiteks ampitsilliini, klooramfenikooli, sulfoonamiidi ja tsiprofloksatsiini suhtes on tõusnud. *Pseudomonas aeruginosa* puhul on kõrge resistentsete tüvede osakaal karbapeneemide puhul. Ravimiresistentsete nakkustekitajate kohta edastati 2018. aastal 1264 teatist, millest enamus olid *Escherichia coli* ja *Klebsiella pneumoniae* kohta. (Antimikroobse resistentsuse ..., 2019: 5, 13, 15).

Karbapeneem-antibiootikume kasutatakse enamasti haiglates nakkushaiguste vastu. Eestis ja teistes baltikumiriikides esineb karbapeneem-resistentsed baktereid vähe. 2012. aastal leiti Eestis karbapeneem-resistentsel *K. pneumoniae* bakterit 1%-l bakteriga nakatunud inimestest ning *E. coli* alla 1%-l kolibakteriga nakatunud inimestest. Resistentsel *P. aeruginosa* bakterit

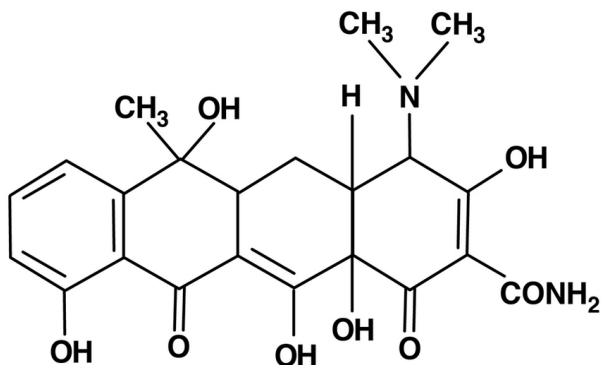


tuvastati 13%-l vastava bakteriga nakatunud inimestest. (Euroopa Antibiootikumipäev ..., 2013). On leitud, et *Klebsiella* spp. toodab ensüümi, mis lõhustab karbapeneem-antibiootikume. Ensüüm asetseb plasmiidil ning suudab kiiresti liikuda ühelt bakterilt teisele. 2005. aastal nakatus Iisraelis karbapeneem-resistentse *K. pneumoniae* bakteriga patsient. Mõne kuuga levis resistentne tüvi terves haiglas, põhjustades lõpuks 1275 haigusjuhtu üleriigiliselt. Hiljem levis bakter riigist välja patsientide ja tervishoiutöötajate kaudu. Kuna resistentseid tüvesid on raske avastada, siis saavad need kiiresti levida ja põhjustada puhanguid terves maailmas. (McKenna, 2013: 394–396).

### 3. TETRATSÜKLIINIDE RESISTENTSUS

#### 3.1. Tetratsükliinid

Tetratsükliinid on laiatoimelised bakteriostaatilised antibiootikumid, omades toimet nii grampositiivsete, -negatiivsete bakterite kui ka mõningate teiste mikroorganismide suhtes. Esimesed tetratsükliinid toodeti looduslikult fermentatsiooni teel aktinomütsetidest. Aastal 1948 võttis Benjamin Duggar kloortetratsükliini tootmise aluseks *Streptomyces aureofaciens*'i. Preparaadi nimeks sai Aureomycin ja see võeti samal aastal kliiniliselt kasutusele. (Grossman, 2016: 1).



**Joonis 2.** Tetratsükliini struktuurvalem (Maslinska, 2013).

Tuntuimad tetratsükliini klassi kuuluvad toimeained on tetratsükliin (vt joonis 2), doksütsükliin, minotsükliin ja kloortetratsükliin. Tetratsükliinid pärsivad bakteri valgusünteesi takistades transport RNA kinnitumist 30S ribosoomi külge. Selle rühma antibiootikume kirjutatakse välja nii inimestele, loomadele, kuid kasutatakse ka taimedel, sest need ravivad haigusi, mis on põhjustatud grampositiivsete ja -negatiivsete bakterite ning algloomade poolt. Tetratsükliine kasutatakse ka profülaktikaks või koos teiste ravimitega *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* ja *Bacillus anthracis* vastu, mis on seotud bioterrorismiga. (Sheykhsaran jt, 2019: 70).

#### 3.2. Tetratsükliinide resistentsuse mehhanismid

Tetratsükliinide resistentsust on kirjeldatud kolmel viisil. Esimeseks on liikuvad geneetilised elemendid, mis transpordivad tetratsükliini spetsiifilisi resistentsuseid geene. Teiseks on

mutatsioonid ribosoomi sidumiskohas ning kolmandaks mutatsioonid kromosoomides, mis viivad sisemiste resistentsuse mehhanismide väljenduse tõusuni. On kirjeldatud kolme klassipõhist mehhanismi: väljavool, ribosomaalne kaitse ja ensümaatiline tetratsükliinide inaktiveerimine. Tetratsükliini spetsiifilised väljavoolu pumbad tõukavad tetratsükliini raku seest välja prootoni arvelt ning on määratud seitsmesse erinevasse gruppi aminohapete järjestuse järgi. Tetratsükliini spetsiifilisi ribosoomseid kaitsvaid geneid levitatakse kogu bakterite populatsiooni ulatuses läbi liikuvate geneetiliste elementide ja nii on mitmeid geneid leitud grampositiivsetes ja -negatiivsetes organismides. Tetratsükliinide ensümaatilist inaktiveerimist on kirjeldatud kui flaviinist sõltuvat monooksügenaasi, mis on võimeline kovalentselt inaktiveerima kõiki tetratsükliine. (Grossman, 2016: 3, 5–7). Üheks mehhanismiks on veel ribosoomivalkude modifikatsioon, mille tõttu antibiootikum ei saa enam ühineda ribosoomiga. See mehhanism takistab valgusünteesi pärssivate antibiootikumide toimet, nt. tetratsükliinide ja makroliitide. (Lutsar jt, 2017: 138).

Grupp A streptokokkidest põhjustatud haiguste puhul esineb tetratsükliinide resistentsust sageli. Grupp A streptokokid ehk GAS põhjustavad ülemiste hingamisteede ja nahahaigusi, näiteks farüngiiti. Grampositiivsetes organismides viiakse tetratsükliinide resistentsust edasi ribosoomseid kaitsvate geenide kaudu nagu tet(M) ja tet(O). Resistentsus omandatakse läbi GAS horisontaalse geeni ülekande. (Low, 2012: 1824, 1828).

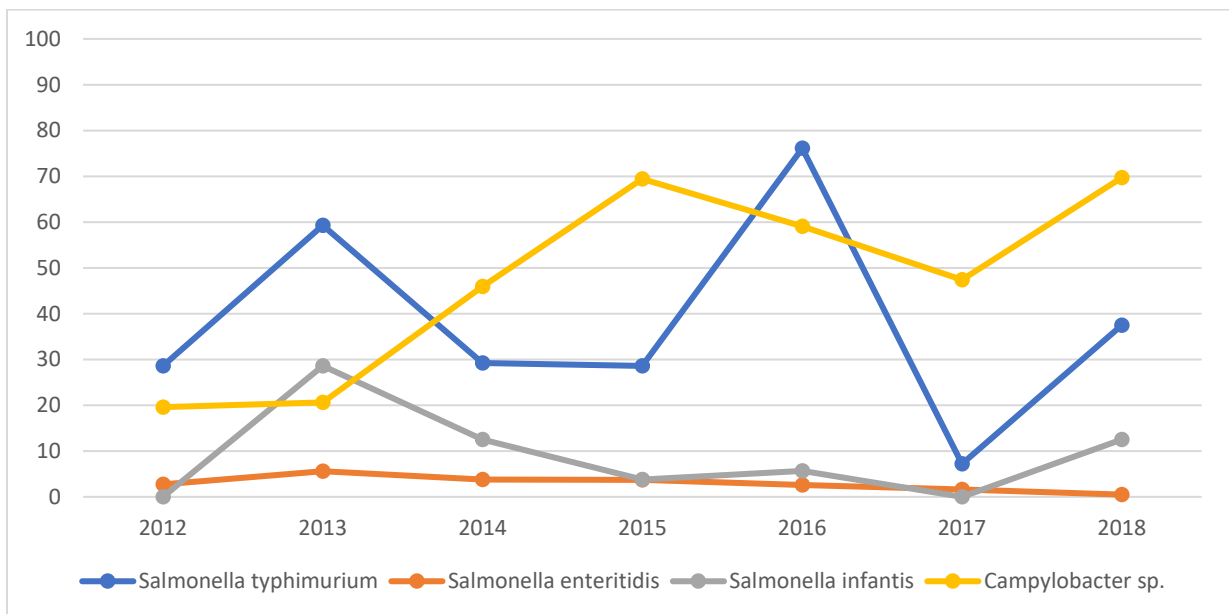
### **3.3. Tetratsükliinide resistentsuse levik**

Liigse tetratsükliinide väljakirjutamise tõttu veterinaarias ja inimeste ravis on resistentsuse levik tõusutrendis. Aastal 1953 registreeriti esimese tetratsükliini resistentsena bakterina *S. dysenteriae*, mille resistentsus levis vähehaaval teistele liikidele. Resistentsuse määr Euroopas oli 2004 aastal 4%, mis määrati isoleeritud *Enterobacteriaceae* minimaalse inhibeerimise kontsentratsiooni (MIC) järgi. Samal aastal kasvas see arv Pakistanis 93%-ni ning aasta hiljem Iraanis oli resistentsuse määr tõusnud 96%-ni MIC tulemuste järgi. (Sheykhsaran jt, 2019: 70).

Vietnami kogutud andmed näitavad, et bakter *Streptococcus suis*, mida esineb sigadel ja mis põhjustavad inimestel tõsiseid infektsioone, on resistentsus mitmete antibiootikumide vastu. Resistentsust esines *S. suis*'i puhul tetratsükliinile 83%-l, erütromütsiinile 20%-l juhtudest ja klooramfenikoonile 3%-l. Euroopas läbi viidud uuringus leiti, et 384-l *S. suis* tüvega nakatunud seal esines resistentsust gentamütsiinile 1%-l juhtudest, trimetoprim + sulfametoksasooli puhul

6%-l ning tetratsükliini puhul 75%-l juhtudest. Arvatakse, et deksametasooni kasutamine täiendava ravimina võib vähendada suremust ja parandada ravitulemusi *S. suis* poolt põhjustatud bakteriaalse meningiidi korral. (Low, 2012: 1829).

Hiljutises uuringus leiti, et mitmetes Euroopa riikides oli tetratsükliinidele resistentsete bakterite levimise protsent 66,9% *Escherichia coli* bakteri puhul ja 44,9% *Klebsiella* sp. puhul. Ülemaailmselt esines tetratsükliinide resistentsust 8,7%-l ravijuhtudest *Staphylococcus aureus*'e (MRSA) korral ja 24,3%-l *Streptococcus pneumoniae* korral. (Grossman, 2016: 3).



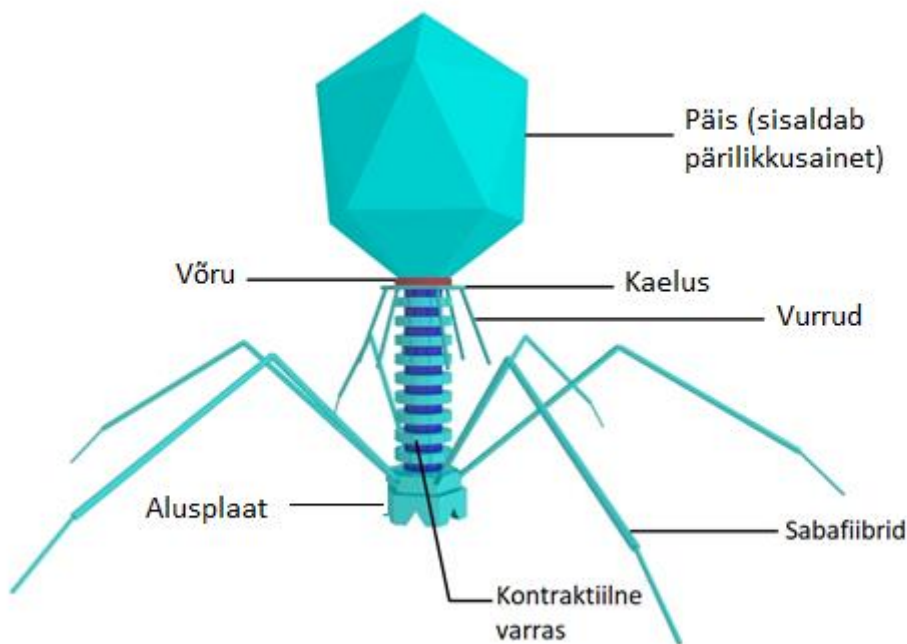
**Joonis 3.** Tetratsükliinile resistentsete bakteritüvede protsent Eestis aastatel 2012–2018 (Antimikroobse resistentsuse ..., 2019: 6–8, kohandatud).

Eestis 2012–2018. aastatel läbiviidud seire puhul (vt joonis 3) on näha *Campylobacter* sp. resistentsete tüvede osakaalu tõusu tetratsükliini puhul, milleks oli kuue aasta jooksul 50,1%. *Salmonella typhimurium*'i puhul on resistentsete tüvede osakaal tetratsükliini suhtes kõrge, kuid umbes poole võrra vähenenud võrreldes 2016 aastaga. *Salmonella enteritidis*'e ja *Salmonella infantis*'e puhul on resistentsete tüvede protsent püsinud suhteliselt madala ning stabiilsena. (Antimikroobse resistentsuse ..., 2019: 5–6, 8).

## 4. FAAGITERAAPIA

### 4.1. Bakteriofaagid

Bakteriofaagid ehk faagid on viirused, mis kasutavad paljunemiseks bakterirakke ning mille tagajärjel hävineb bakter. Esimest korda avastati bakteriofaagid 1915. aastal bakterioloog Frederick William Twort'i poolt, kes juhuslikult märkas, et viiruselaadsed organismid nakatavad baktereid ning pärast nakkuse saamist bakterid surevad. Teiseks bakteriofaagide avastajaks oli Felix d'Herelle, kes Pasteur'i instituudis mikrobioloogina töötades avastas organismi, mis hävitas *Shigella* perekonda kuuluvaid baktereid. Kuna bakteri nakatajad sarnanesid viirustega, siis nimetati nad bakteriofaagideks. Esimene edukas faagide manustamine patsientidele toimus 1919. aastal, kui sellega raviti nelja düsenteeriasse haigestunud patsienti, kes kõik tänu faagiteraapiale tervenesid. (Marks jt, 2019).



**Joonis 4.** Bakteriofaag T4 ehitus (Structure of ..., Heinaru, 2012, kohandatud).

Faagid koosnevad päises asuvast nukleiinhappelisest genoomist, mis on ümbritsetud faagi poolt kodeeritud kapsiidvalkudest kestaga, et kaitsta ja vahendada geneetilist materjali (vt joonis 4). Pääs ja kontraktiilne varras on omavahel ühendatud kaela abil. Ümber faagi kaela on võru, mis koosneb fibriinist ja on ühendatud harjastega. Kontraktiilne varras koosneb valkudest ning selle

sees on seade, millega läbi torgata bakteriraku seinu. Bakterirakule kinnituses teeb varras peaaegu ühe täispöörde, et puurida rakuseina auk ja edastada pakitud genoom peremeesrakku. Pääs, kontraktiilne varras ja sabafiibrid pannakse peremeesrakus kokku eraldi ning need ühinevad hiljem, et moodustada täiskasvanud faag. (Lutsar jt, 2017: lk 123; Yap ja Rossmann, 2014: lk 2, 6–8; Kasman ja Porter, 2020). Faagide arengutsükli, mille puhul viirusgeenid ei avaldu, nimetatakse lüsogeenseks tsükliks. Arengutsükli, mille puhul viirusgeenid avalduvad ja paljunevad nimetatakse virulentseks ehk lüütiliseks tsükliks. (Heinaru, 2012: lk 494).

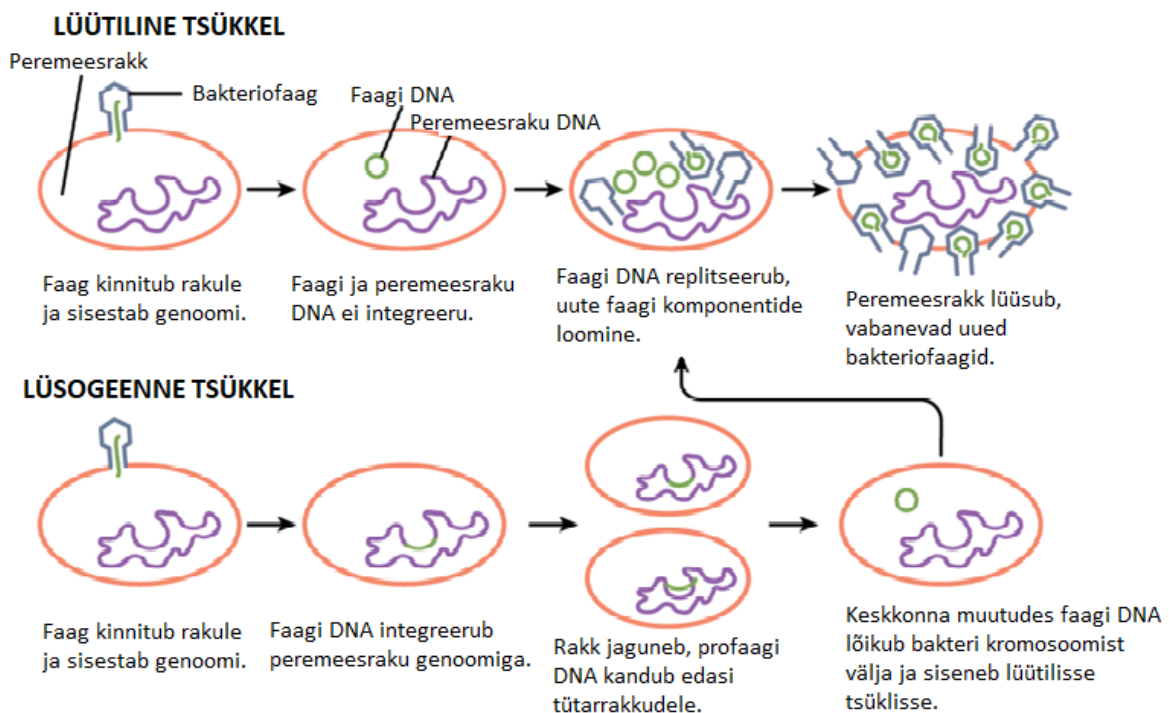
Faagid on liikumatud ja sihtmärgini jõudmiseks kasutavad nad Browni liikumist. Bakteriofaagid ei saa nakatada ega paljunedu inimese rakkudes, kuid nad moodustavad olulise osa inimese mikrobiomist. Bakteriofaagid on inimese organismis patogeensete ja mittepatogeensete bakterite geneetilise materjali jagamise vahendajad. Geeniulekannet, mis toimub ühest bakteritüvest teise faagi abil nimetatakse transduktsiooniks. Transduktsioon võib olla üldist või spetsialiseerunud tüüpi. Üldise transduktsiooni puhul pakitakse juhuslikud bakteri DNA tükid faagi DNA asemel kapsiididesse, kuna peremeesrakk laguneb lüütilise faagi replikatsiooni tagajärjel. Kui faag kandes bakteri DNA-d süstib selle uude tervesse peremeesrakku, siis võib see ühineda selle bakteri kromosoomiga, muutes bakteri ja selle tütarakkude genoomi. Spetsialiseerunud transduktsiooni puhul arvatakse, et lüsogeensed faagid (lüsogeenid), mis on paljunenud bakterite populatsioonis, haaravad osa bakteri DNA-st enda genoomi, enne kui nad alustavad lüütilist replikatsioonitsükli. Kuna lüsogeenid jagavad sama integreerimissaiti, siis kõik faagide järglased viivad sama bakterigeeni uutesse peremeesrakkudesse. (Kasman ja Porter, 2020).

Faagiteraapia plussidena on välja toodud spetsiifilisus ehk hävitatakse ainult kindlad bakterid, jättes mikrobiota toimimiseks vajalikud bakterid puutumata. Plussiks on veel faagide iseseisev paljunemine kuni viimase peremeesraku hävinemiseni ja pärast bakterite hävitamist faagide kadumine inimese organismist. Positiivsena on veel toodud faagide manustamine kombinatsioonis antibiootikumide või teiste faagidega, et vähendada resistentsuse teket. Plussina on toodud ka faagide genoomi muutmine ning seeläbi näiteks faagide selektiivsuse bakteritele muutmine. Kuna faage esineb inimese mikrobiomist, siis on faagiteraapia väga turvaline. Viimase plussina on välja toodud madal kulukus, kuna faage on lihtne isoleerida. Miinustena on toodud kindla bakteriliigi tuvastamise keerukus diagnoosimisel, et kasutada õiget faagiteraapiat. On ka leitud, et mononukleaarne fagotsüütide süsteem suudab eemaldada faage ning mõningad bakterid võivad paljunedu inimese rakkudes, olles nii faagidele kättesaamatud. Samuti on miinuseks toodud välja faagide olemus, milleks on viirus, mistõttu

avalikud arvamused võivad tugevalt mõjutada investeerimist ravimifirmadesse ja faagide reklaamimisse. (Melo jt, 2020: 2).

## 4.2. Faagiteraapia toimetehhanism

Üheks tuntuimaks bakteriofaagi tüübiks on T4 (vt joonis 4). See faag kuulub *Myoviridae* perekonda ning on üks seitsmest *Escherichia coli* faagidest. (Yap ja Rossmann, 2014: lk 1–2). T4-faag on lüütiline faag ehk on võimeline läbima ainult lüütilist tsükli. Lisaks T4-faagile on samuti tuntud  $\lambda$ - ehk lambda faag, mis on lüsogeenne. (Lutsar jt, 2017: lk 126). Tavapäraselt lüütilisteks faagideks, mida leidub enamasti organismi mikrobiotas on nn „sabaga faagid“, mis kuuluvad *Caudovirales* seltsi ja sisaldavad kahekordselt keerdunud DNA genome (Lin jt, 2017).



**Joonis 5.** Lüütiline ja lüsogeenne tsükkel (The Lytic ..., 2020; Lutsar jt, 2017: lk 124, kohandatud).

Bakteriofaagid nagu teisedki viirused on liigspetsiifilised, nakatades ainult kindlat liiki või kindla tüvega baktereid. Faagi poolt nakatatakse ainult neid baktereid, mis kannavad tema komplementaarset retseptorit. Vastavalt faagile erineb ka peremeesraku spetsiifilisus.

Mõningad faagid on kindlalt tüvespetsiifilised ja mõned suudavad nakatada paljusid erinevaid bakteritüvesid. Bakteriofaagid ei ole võimelised iseseisvalt paljunema, vajades selleks bakterist peremeesrakku. (Lin jt, 2017). Pärast kinnitumist peremeesrakule jaguneb bakteriofaagi edasine elutsükkel kaheks- lüütiliseks ja lüsogeenseks (vt joonis 5). Lüütilise tsükli puhul kinnitub faag peremeesrakule, sisestab enda genoomi peremeesraku tsütoplasmasse ja hakkab tootma paljunemiseks vajalikke komponente ehk genoomset DNA-d ja valgulisi komponente. Valkude tootmiseks kasutab faag peremeesorganismi ribosoomi. Peremeesrakk lüüsub mõne aja pärast vabastades sadu uusi bakteriofaage, mis on võimelised nakatama järgmiseid baktereid ja alustama uut elutsükli. Lüsogeense tsükli puhul kinnitub bakteriofaag samuti peremeesrakule ja sisestab enda genoomi peremeesraku tsütoplasmasse. Faagi genoom integreerub kromosoomi või jääb tsütoplasmasse replitseeruma. Mõlemal juhul toimub replitseerumine ja faag ei hävita rakku, vaid paljuneb koos bakteriga. Faagi, mis on integreeritud kromosoomi nimetatakse profaagiks ja baktereid, mis sisaldavad profaage kutsutakse lüsogeenideks. Kui bakterirakk sisaldab lüsogeeni, siis on ta immuunne teiste faagide suhtes. Keskkonna muutuste puhul võib profaag genoomist välja lõikuda ja jätkata lüütilise tsükliga hävitades peremeesraku. Toimub lüsogeenne induktsioon ehk profaag muutub lüütiliseks faagiks. (Lutsar jt, 2017: lk 123–125; Kasman ja Porter, 2020).

Bakterid on loonud mitmeid mehhanisme, et vältida lüütilise faagiga nakatumist. Nendeks on retseptorite kaotamine, et faag ei saaks bakterile kinnituda ning faagi DNA integreerimine CRISPR-ga seotud süsteemi. Vastupanuks on ka faagid loonud mehhanisme, et bakteril poolt loodud resistentsuse tõhusust vähendada. Näiteks peab faag pärast bakteril poolt retseptori kaotamist tuvastama uued või muudetud retseptorid või looma anti-CRISPR geenid. (Lin jt, 2017).

### **4.3. Faagiteraapia tõhusus**

Faagiteraapia avastati üle saja aasta tagasi, kuid alles viimastel aastakümnetel on hakatud antibiootikumiresistentsuse leviku tõttu seda veelgi põhjalikumalt uurima. Faagide uurimine jäi 1917. aastal seoses penitsilliini avastamisega tahaplaanile, kuna antibiootikumid pakuvad laiatoimelist efekti erinevatele bakteriliikidele, samas kui bakteriofaagid ründavad ainult kindlat liiki baktereid. Kuigi enamus riikides faagide uurimine lõpetati, siis nende uurimist jätkati idablokis. Tänu sellele kasutati näiteks Poolas ja Gruusias faagiteraapiat efektiivselt mitmel juhul kui antibiootikumide polnud võimalik resistentsuse tõttu kasutada. (Zarley,



2019). Bakteriofaage ei ole veel kasutusele võetud Euroopas, kuna selleks tuleb ravimitootjatel läbida kulukad uuringute ja turustamisega seotud etapid (Pirnay jt, 2019).

Teatakse faagide toimest bakteripopulatsioonide kontrolli all hoidmiseks, kuid siiski esineb mitmeid takistusi faagiteraapia kasutusele võtmisel. Üheks põhjuseks on faagidele resistentsete bakteritüvede esinemine. Resistentse mehhanisme on mitmeid, mille hulgas on ka CRISPR-Cas9 süsteem. (Kasman ja Porter, 2020). CRISPR-Cas9 süsteem põhineb genoomi muutmisel. Kui viirus ründab bakterit, siis bakter haarab viiruse DNA-st järjestusi, et luua DNA lõigud ehk CRISPR reastus. See on vajalik selleks, et bakter mäletaks viiruseid ning hiljem viiruse rünnaku korral oskaks bakter luua RNA lõike CRISPR reastuse põhjal ja rünnata viiruse DNA-d. Bakter kasutab sel juhul Cas9-t või sarnast ensüümi, et viiruse DNA lõhkuda ja viirus halvata. CRISPR-Cas9 süsteemi tõhusust uuritakse geneetiliste haiguste ravis, mille puhul esineb ainult ühes geenis mutatsioon, näiteks tsüstilise fibroosi ja hemofiilia puhul. Tulevikus loodetakse CRISPR süsteemi abil ravida ja ennetada kompleksemaid haiguseid nagu vähki ja HIV-d. (What are ..., 2020). Faagiresistentse mehhanismide hulka kuuluvad samuti kromosoomsed mutatsioonid bakteris ja faagi elutsükli etappide ründamine. Näiteks suudab bakter ära hoida faagi kinnitumist bakteri rakuseinale muutes enda rakuseinal olevaid faagireseptoreid. (Oechslin, 2018: 6).

Siiski on faagid palju immunogeensemad, võrreldes antimikroobsete ravimitega ning eemaldatakse vereringest kiiremini. Efektiiivseimaks peetakse faagikokteile ja faagi ensüümide kasutamist, mis hävitaksid bakteri rakuseina. (Kasman ja Porter, 2020). Faagikokteiliks nimetatakse kahe või rohkema faagitüübi kombineerimist. Kombineerimine on vajalik, et luua farmakoloogiliselt mitmekesiseid preparaate. Kasutades mitut faagi korraga on tulemuseks laiem toimespekter, suurem efektiivsus ning rohkemate bakteritüüpide mõjutamine, mis tänu kombineerimisele aitab faagidel erinevaid bakteritüvesid või liike paremini eristada. (Chan ja Abedon, 2012).

Prekliinilistes uuringutes on uuritud faagide kasutamist *in vivo*. Näiteks haavainfektsiooni, mis on põhjustatud *A. baumannii* bakterist ning mida esines diabeeti põdevatel hiirtel, raviti faagidega tõhusamalt kui antibiootikumiga, täpsemalt kolistiiniga. Ka *P. aeruginosa* bakteritest põhjustatud keratiiti raviti ja ennetati hiirtel faagikokteiliga, mis oli tõhusam kui antibiootikumiravi. *K. pneumoniae* bakteri poolt põhjustatud hingamisteede infektsiooni raviti ühekordse faagidest koosneva doosiga, mis ravis koheselt 100% hiirtest. (Melo jt, 2020: 3–5).

## 5. ANTIMIKROOBSED PEPTIIDID

### 5.1. Antimikroobsed peptiidid

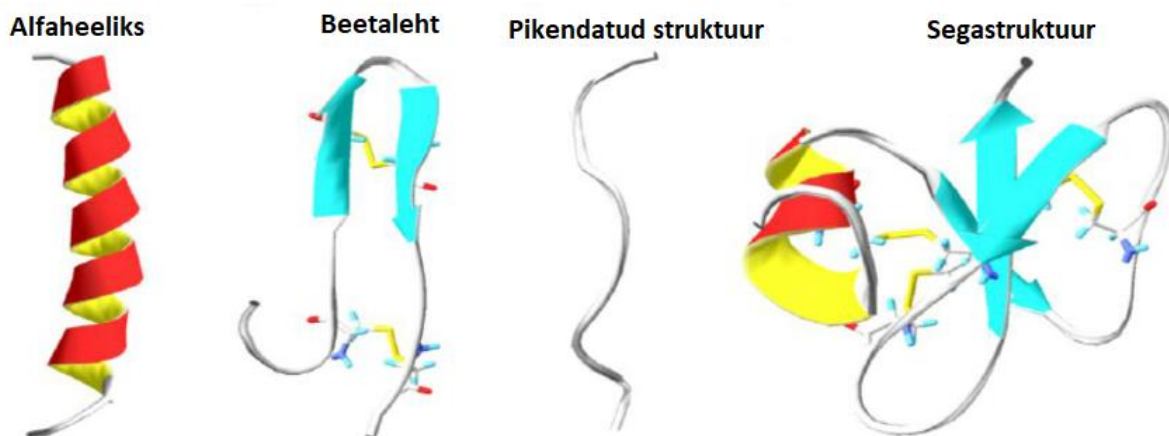
Antimikroobsed peptiidid ehk AMP-d on peremeesorganismi kaitsepeptiidid, mida toodavad kõik eluvormid alates prokariotidest inimeseni. Enamus AMP-del on võime otseselt tappa mikroobseid patogeene, samas kui teised toimivad kaudselt, moduleerides peremeesorganismi kaitsemehhanisme. Kõrgematel organismidel moodustavad AMP-d olulise osa kaasasündinud immuunsüsteemist. (Mahlapuu jt, 2016). AMP-d on positiivse laenguga amfiifilsed ehk nii hüdrofiilsed kui hüdrofoobsed peptiidi molekulid. Kuna bakteri rakuseina membraanid on negatiivse laenguga, siis puutudes kokku AMP positiivse laenguga kahjustuvad rakumembraan ning rakus olevad valgud ja rakk hävineb. Antimikroobsete peptiidide eeliseks on võime surmata nii baktereid, seeni, viiruseid kui ka vähirakke. Loomulikult esineb antimikroobseid peptiide mitmetes organismides, näiteks toodavad neid putukad ja taimed, et ennast kaitsta haigustekitajate eest. (Lei jt, 2019: 1; Zhang ja Gallo, 2016: R14). AMP-d on taime jaoks olulised, kuna taimedel endal puudub omandatud immuunsus ning seetõttu aitavad AMP-d kaitsta taime haigustekitajate eest. Taimedes leidub antimikroobseid peptiide näiteks lehtedes, õites ja seemnetes. Lisaks taimedele sõltuvad antimikroobsetest peptiididest kõik selgrootud, kellel puudub samuti omandatud immuunsüsteem. (Kumar jt, 2018: 2). Antimikroobseid peptiide toodavad ka bakterid, selleks, et hävitada teisi baktereid ning kindlustada endale ökoloogiline nišš (Mahlapuu jt, 2016). Siiski pole AMP-d ravimina väga stabiilsed, kuna neil on lühike poolväärtusaeg, toksilised kõrvaltoimed ja sageli põhjustavad need tugevat hemolüütilist toimet. AMP kliiniliseks kasutamiseks on vajalik luua sünteetilised analoogid, et vähendada ravi kõrvaltoimed ja teisi puudusi. (Lei jt, 2019: 1).

AMP-d avastati esmakordselt 1939. aastal, kuid alles järgneval aastal suutsid Dubos ja Hotchkiss eraldada ja identifitseerida antimikroobse peptiidi, millele pandi nimeks gramitsidiin. Lisaks gramitsidiinile on kokku avastatud ja/või sünteesitud üle 5000 AMP. (Bahar ja Ren, 2013). Gramitsidiin D on tänapäeval kasutuses peamiselt lokaalse antibiootikumina ning sellega ravitakse nahakahjustusi ning silma- ja kõrvainfektsioone. See koosneb kolmest antibiootikumist- gramitsidiin A (80%), B (6%) ja C (14%). Ravimit kasutatakse lokaalselt, kuna gramitsidiin on tugevalt hemolüütiline ning seda ei saa kasutada seepsidiselt. Sageli kombineeritakse gramitsidiini veel kahe antibiootikumiga- neomütsiini ja polümüksiin B-ga. Selline kombinatsioon on näiteks silmatilkades nimega Polysporin. (Gramicidin D ..., 2021).

Käesoleval ajal viiakse läbi kliinilisi uuringuid mitmete antimikroobsete peptiididega kui infektsioonivastaste ravimitega. Neid uuritakse ka kui farmakoloogilisi aineid, mida kasutada immuunvastuse muutmiseks, haavade paranemise kiirendamiseks ja operatsioonijärgselt bakterite adhesiooni ärahoidmiseks. (Mahlapuu jt, 2016).

## 5.2. Antimikroobsete peptiidide toimemehhanism

Antimikroobsed peptiidid on oligopeptiidid, mis koosnevad erineval arvul aminohapetest. Enamasti on antimikroobsed peptiidid lühikesed, koosnedes 10–50 aminohappest. Antimikroobseid peptiide saab klassifitseerida nii struktuuri, järjestuste kui toimemehhanismi põhjal. AMP-d on võimelised erinevateks tegevusteks, alates bakteri surmamisest kuni viirusevastaste omadusteni. Peptiidide aktiivsus põhineb nende struktuuril ja järjestusel. Struktuuri põhjal liigitades jagunevad AMP-d järgmisteks: beetaaleht, alfaheeliks, pikendatud struktuur ja segastruktuur (vt joonis 6). Kõige levinumateks struktuurideks on beetaaleht ja alfaheeliks. Kõige rohkem on uuritud alfaheeliksi struktuuriga peptiide, milleks on näiteks protegriin ja magainiin. (Bahar ja Ren, 2013; Kumar jt, 2018: 2; Mahlapuu jt, 2016).



**Joonis 6.** Antimikroobsete peptiidide struktuurid (Mojsoska ja Jenssen, 2015: 369, kohandatud).

Antimikroobsete peptiidide laialdase esinemise tõttu on uuritud paljusid erinevaid toimemehhanisme. Nende hulgas on otsese hävituse mehhanism, mis põhineb antimikroobsete peptiidide positiivsel laengul. Nimelt arvatakse, et AMP-d kui positiivse laenguga molekulid kinnituvad ainult negatiivse laenguga bakterimembraanidega. Elektrostaatilise interaktsiooni tagajärjel saavad kahjustada bakteri füsioloogilised protsessid, mis viivad bakteri hävimiseni.

Gramnegatiivsete bakterite puhul hävineb selle tagajärjel välimine membraan. Toimemehhanismide hulgas on ka membraani interaktsioon. See mehhanism põhineb AMP membraanile kinnitumise tugevusel. Positiivse laenguga peptiidid kinnituvad tugevamini negatiivse laenguga membraanidele, kuna elektrostaatiline interaktsioon on tugevam. (Mojsoska ja Jensen, 2015). Antimikroobsete peptiidide positiivseks laenguks on +2 kuni +13 ning seda seostatakse lüsiini ja arginiini jääkide olemasoluga. On tõestatud seost AMP-de laengu ja nende antimikroobse aktiivsuse vahel. Suurendades magainiin 2 laengut +3-lt +5-le suureneb antibakteriaalne aktiivsus grampositiivsete ja -negatiivsete bakterite suhtes. Suurendades laengut +6 või +7-ni kaob antimikroobne aktiivsus ja suureneb hemolüütilisus. (Kumar jt, 2018: 5). Antimikroobsete peptiidide tootmist soodustab D-vitamiin. D-vitamiin stimuleerib tugevate antimikroobsete peptiidide nagu katelitsidiini ja  $\beta$ -defensiin 2 ekspressiooni, mida esineb neutrofiilides, monotsüütides, loomulikes tapjarakkudes ning hingamisteid katvates epiteelrakkudes. (Youssef jt, 2011: 221).

Antimikroobsed peptiidid suudavad hävitada nii gramnegatiivseid kui grampositiivseid baktereid. Grampositiivsetel bakteritel, erinevalt gramnegatiivsetest, puudub väline membraan, mistõttu saavad AMP-d neid hävitada lihtsamalt ehk puutudes kokku ainult bakteri tsütoplasmat ümbritseva membraaniga ja kahjustades seda. Gramnegatiivsete bakterite puhul peavad AMP-d esmalt läbi saama välimisest membraanist. AMP-d saavad välimisest membraanist läbi tänu iseeneslikule sisenemisele, omades suuremat afiinsust välismembraani lipopolüsahhariidide suhtes, millele nad seonduvad. Seejärel membraan permeabiliseeritakse ja peptiid siseneb läbi membraani. (Mahlapuu jt, 2016).

## 6. ANTIBIOOTIKUMIRESISTENTSUSE VÄLTIMINE JA LEVIKU VÄHENDAMINE

### 6.1. Apteekrite ja õdede roll antibiootikumiresistentsuse tekke ja leviku vältimiseks

Leviku vältimiseks on mitmeid viise, millest üldised ja kõige olulisemad on vältida nakatumist ja piirata resistentsuse levikut. Oluline on parandada antibiootikumide kasutamist ning arendada uusi antibiootikume ja resistentsete bakterite testimise viise. Kuna bakterid leiavad enamasti alati viisi, kuidas antibiootikumide toimet pärssida on vajalik kiire sekkumine uute resistentsete bakterite arengu vältimiseks ja olemasoleva resistentsuse leviku takistamiseks. (Antibiotic resistance ..., 2013). Vaksineerimise kaudu saab ära hoida paljusid nakkushaigusi ning selle kaudu vähendada haiguste levikut. Samuti riskirühmade puhul, käies regulaarselt näiteks tuberkuloosi ja gonorröa uuringutel ning haiguse olemasolul alustades viivitamatult raviga. Oluline on ka turvaline seksuaalvahekord ja tähelepanu pööramine toidutöötlemisele. (Antibiotic resistance ..., 2019: 9).

Oluline roll on apteekritel, kes saavad vähendada antibiootikumiresistentsete bakterite levikut ja teket. Seda tänu apteekrite ravimialastele teadmistele ja ligipääsetavusele. Resistentsuse tekke vähendamisel on oluline ravikuuriga alustava patsiendi nõustamine. Apteekri tähtsus põhineb antibiootikumi annuste kontrollimises ning patsiendi nõustamises, mis kujutab endast kõrval- ja koostoimete selgitamist patsiendile. (Mason jt, 2018: 2, 4). Väljastades antibiootikumi patsiendile saab apteeker veenduda selles, et ravimi väljakirjutamine on põhjendatud ning doos on õige. Vajadusel võtta ühendust arstiga, et patsient saaks vajaliku ravimi õiges annuses. Samuti on oluline vältida apteegis nakkushaiguste levikut ning nõustada patsienti antibiootikumikuurijärgse ravimikäitlemise suhtes. (Balamurugan jt, 2018).

Portugalis apteekrite seas läbiviidud intervjuudest selgus, et patsiendid avaldavad antibiootikumide väljakirjutamisega survet nii apteekritele kui ka arstidele. Samas leiti, et pärast patsiendile selgitamist, miks ei tohi antibiootikume kergekäeliselt kõikide haiguste puhul võtta, lõpetati ravimi nõudmine. Intervjuudest tuli välja, et apteekrite meelest on sageli antibiootikumiresistentsuse põhjustajaks alkohol, mis mõjutab antibiootikumi toimet. Apteekrid kirjeldasid olukordi, kus on antibiootikumide väljastamine patsiendile ilma retseptita kõige tõenäolisem, näiteks kui patsient küsib kindlat antibiootikumi, mis on varasemalt toiminud või kui patsient soovib antibiootikume enne reisile minekut. (Roque jt, 2013: 419–

420).

Antibiootikumiresistensete bakterite leviku vältimiseks on õdedel ja haiglatöötajatel oluline roll. Tähtis on ära hoida mikroobide levikut haiglasiseselt, tervishoiuasutuste vahel ja haiglavälistes asutustes nagu hooldekodudes. Samuti vältida infektsioonide levimist tervishoiuasutuses kasutatavate esemete kaudu nagu kateetrid või veenipordid. Vajalik on ka kiire reageerimine nakkusohlikes olukordades ning antibiootikumide kasutamise jälgimine ja parandamine. (Antibiotic resistance ..., 2019: 9).

## **6.2. Liigne antibiootikumide väljakirjutamine arstide poolt**

Maailmas on levinud nähtus, kus antibiootikume väljastatakse patsientidele üleliigselt. Ebavajalikult kirjutatud antibiootikumid on kõige suurem tegur resistentse bakteri tekkimisel. On tõestatud, et ravimi valik on 30–50% juhtudel valesti määratud. Valesti määratud antibiootikumil võib puududa vajalik toime ja see võib põhjustada patsiendil tüsistusi. (Ventola, 2015: 278).

Tuginedes 2016. aastal avaldatud statistikale on Ameerikas vähemalt 30% välja kirjutatud antibiootikumid ebavajalikud. Enamikul nendest juhtudest kirjutatakse antibiootikume välja viirustest põhjustatud haiguste raviks ehk nn. külmetushaiguste raviks, näiteks kurguvalu puhul, mis ei allu antibiootikumiravile. 47 miljonit üleliigset antibiootikumiresepti aastas seavad ohtu patsiendid, kellel võib tekkida allergiline reaktsioon või äge kõhulahtisus *Clostridium difficile* poolt, mis võib lõppeda surmaga. (CDC: 1 ..., 2016).

Sri Lanka arstide seas läbiviidud uuringust selgus, et sageli eristatakse bakteriaalset ja viiruselist haigust ainult sümptomite põhjal ning antibiootikume väljastatakse ilma vereanalüüsi tegemata. Tegelikuses ei saa ainult sümptomitele põhinedes olla kindel diagnoosis ning määrata sellele tuginedes antibiootikumikuuri. Vahel kirjutavad arstid liigselt välja antibiootikume seetõttu, et patsient seda nõuab. Samuti ebakindla diagnoosi puhul kirjutavad arstid pigem välja antibiootikumi, et vältida bakteriaalse haiguse olemasolul infektsiooni levimist. Ebavajaliku antibiootikumiravi määramise näitena võib tuua laia toimespektriga antibiootikumi välja kirjutamise infektsiooni korral, mida saaks ravida ka kitsa toimespektriga antibiootikumiga. (Overuse and ...). Veelgi kergekäelisemalt käib antibiootikumide väljakirjutamine lastele, sest nende sümptomeid on raskem mõista ja soovitakse kohest tulemust. (Tillekeratne jt, 2017: 5).

**Tabel 1.** Antibiootikumide ebavajalik väljakirjutamine Ameerika Ühendriikides aastatel 2010–2011 (Antibiotic use ..., 2017).

Haigusseisund	Täiskasvanud (20+ vanuses)	Lapsed (0–19 aastat)
Põskkoopapõletik	37%	52%
Kurgupõletik	37%	60%
Keskõrwapõletik	-	67%

Ameerikas läbiviidud uuringu põhjal on näha kui palju kirjutatakse antibiootikume välja haigusseisundite puhul, mis enamasti antibiootikumiravi ei vaja (vt tabel 1). Lastele kirjutati välja rohkem ebavajalikke antibiootikumikuure kui täiskasvanutele ning näiteks kurgupõletiku korral oli lastele kirjutatud antibiootikumide osakaal palju suurem. (Antibiotic use ..., 2017). Perearsti kergekäeline antibiootikumide määramine võib tuleneda lühikesest konsultatsiooni ajast ja vajadusest rahuldada vanemate soove lapse ravi osas (Rooshenas jt, 2014: e302).

Antibiootikumid kui kõige sagedamini kasutatavad ravimid laste seas on umbes kolmandikul välja kirjutatud juhtudest ebavajalikud. Tuginedes uuringule satub igal aastal antibiootikumide tõttu ligikaudu 70 000 last erakorralise meditsiini osakonda. Enamasti on põhjuseks allergiline reaktsioon (86% juhtudest), näiteks lööve, sügelus või nahaalune paistetus. Harvem mõni muu antibiootikumiga kaasnev kõrvalnäht. Kõige suurem risk ravimi kõrvaltoimete tekkimiseks oli lastel vanuses 0–2 aastat ehk 41% juhtudest. (Lovegrove jt. 2018). Imikueas antibiootikumide tarvitamist on seotud tulevikus astma ja põletikulise soolehaiguse tekkega (Turta ja Rautava 2016: 57).

Hambaarstide poolt väljakirjutatud antibiootikumid on üks kümnest kõigist määratud antibiootikumikuuridest Ameerikas. Siiski on hambaarstide poolt kirjutatud antibiootikumidest Ameerikas läbiviidud uuringute põhjal keskmiselt 81% ebavajalikud. Profülaktikaks määratud antibiootikum võib olla oluline südameprobleemidega inimese puhul, kuid muudel juhtudel võib olla ravi ohtlikum kui ravimist saadav kasu. (Suda jt, 2019: 1–2).

## 7. ARUTELU

Antibiootikumiresistentsus on järjest suurenevaks ohuks inimkonnale. Resistentseid tüvesid tekib järjest rohkem ning bakterid leiavad aina rohkem viise jääda ellu antibiootikumide kasutamisel. Bakterid on loonud mitmeid mehhanisme, et vähendada antibiootikumi toimet ning kanda resistentseid gene edasi teistele bakteritele. Nende hulka kuuluvad näiteks geenimutatsioon ja võõra antibiootikumi resistentsust kodeeriva DNA omandamine läbi horisontaalse geeniülekanne. Geenimutatsioonid jagunevad veel omakorda mehhanismideks, mille kaudu resistentsuse teke toimib. Horisontaalne geeniülekanne jaguneb kolmeks: konjugatsioon, transformatsioon ja transduktsioon.

Tetratsükliinid on antibiootikumid, mida saab kasutada paljude bakteriaalsete infektsioonide puhul. Nende toime põhineb bakteri valgusünteesi pärssimises, mis takistab bakteri edasist funktsiooni. Tetratsükliinide puhul, nagu antibiootikumide puhul üldiselt, on resistentsuse levik tõusutrendis. Eriti sageli on leitud tetratsükliinide resistentsust grupp A streptokokkidest põhjustatud hingamisteede haiguste korral. Euroopas on tetratsükliinide vastu resistentsete bakterite tüvesid leitud näiteks *Escherichia coli* ja *Klebsiella* sp. puhul. Eestis on tõusnud viimaste aastatega *Campylobacter* sp. resistentsete tüvede osakaal tetratsükliini suhtes. Samuti *Salmonella typhimurium* puhul on näha kõrgemat resistentsete tüvede osakaalu tetratsükliini suhtes.

Uuritakse erinevaid alternatiive antibiootikumiravile. Kõige rohkem on uuritud faagiteraapiat, kus bakterite vastased viirused ehk bakteriofaagid hävitavad baktereid ja sünteesivad selle käigus uusi faage. Faage esineb nii inimese mikrobiotas kui ka looduses, hoides bakterite populatsiooni kontrolli all. Faagiteraapiat on kasutatud inimeste ravis, kus on saadud häid ravitulemusi, näiteks kasutatakse bakteriofaage inimeste ravis Gruusias. Siiski läheb faagiteraapia laialdase kasutusele võtmisega veel aega, kuna täpsete haigust põhjustavate bakterite määramine on keerukas. Samuti on leitud bakterite poolt tekkinud resistentsust bakteriofaagide vastu.

Alternatiivina on veel uuritud antimikroobseid peptiide. Tegu on peptiidi molekulidega, mis toimivad bakterirakku surmavalt läbi bakteri rakumembraani laengu muutmise. Olles ise positiivse laenguga, siis kinnitades negatiivse laenguga bakteri rakumembraaniga, bakterirakk hävib. Antimikroobseid peptiide esineb taimedes, loomades ja samuti selgrootutes



organismides. Kõige suuremaks kõrvaltoimeks peetakse hemolüütilise toime teket, mistõttu ei ole AMP-e veel kasutusele võetud, kuid nendega viiakse läbi kliinilisi uuringuid.

Antibiootikumiresistentsuse peamiseks tekkepõhjuseks on ebaõige antibiootikumide kasutamine. Alates arstide poolt väljakirjutatud ebavajalikest antibiootikumikuuridest kuni patsiendi otsuseni ravikuuri mitte lõpuni teha. Uuringutest selgus, et arstid kirjutavad antibiootikume välja üleliigselt, eriti laste puhul. Kõige sagedamini kirjutavad liigselt antibiootikume välja hambaarstid ning seda enamasti põletike vältimiseks. Lastele kirjutatud ebavajalikud antibiootikumikuurid põhjustavad aga sageli allergiaid ja tüsistusi hilisemas elus, näiteks astmat või põletikulist soolehaigust. Antibiootikumidest põhjustatud allergiate tõttu satuvad paljud lapsed erakorralise meditsiini osakonda. Paljud nendest on imikud, kuna imikutel on suurem risk ravimi kõrvaltoimete tekkimiseks. Ebavajalikke antibiootikumikuure kirjutatakse sageli patsientide poolse survestamise ning lühikese konsultatsioonaja tõttu. Samuti väljastati apteekrite poolt antibiootikume ka siis, kui patsient ütles, et see on varem toiminud või enne reisile minekut. Apteekrite poolt on oluline antibiootikumi väljastades nõustada patsienti, et ära hoida resistentsete bakterite teket. Nõustamise alla kuulub ravimi manustamise selgitamine, et kindlasti võetaks ravikuur lõpuni ning hiljem ei kasutataks antibiootikumi teiste haiguste raviks.

Lisaks on veel muid tegureid, mille järgimine on oluline antibiootikumiresistentsuse ärahoidmises või leviku vähendamises. Sinna alla kuuluvad hügieen, et ära hoida resistentsete bakterite levikut, mis on eriti oluline haiglate, apteekide ja muude tervishoiuasutuste puhul. Samuti resistentsete bakterite olemasolul rangete meetmete kasutuselevõtt ja patsiendi jälgimine, et vältida resistentsete bakterite edasist levikut.

Lõputöö erialatähtsus seisneb tervishoiutöötajate rolli, eriti apteekrite olulisuse väljatoomises antibiootikumiresistentsuse ärahoidmises ja leviku vähendamises. Apteekri rolliks on antibiootikumide dooside jälgimine ja arsti poolt õige ravi määramise kontrollimine. Kõige olulisem on patsiendi nõustamine ravikuuri pikkuse osas ehk patsiendile tuleb selgeks teha, et antibiootikumikuur tuleb võtta lõpuni, isegi kui enesetunne on hea. Samuti nõustada patsienti selles, mida teha järelejäänud antibiootikumidega, et neid ei kasutataks hiljem iseseisvalt või kellegi teise ravimiseks ning need ei satuks keskkonda.

## 8. JÄRELDUSED

Lõputöös saadi järgmised järeldused uurimisülesannetele:

- antibiootikumiresistentsus on järjest suurenev probleem ning iga aasta sureb resistentsete bakterite tõttu järjest rohkem inimesi. Tegu on aktuaalse ja järjest rohkem tähelepanu nõudva teemaga, kuna bakterid leiavad aina rohkem viise, kuidas antibiootikumide toimet pärssida. Peamisteks mehhanismideks on geenimutatsioon ja võõra antibiootikumi resistentsust kodeeriva DNA omandamine läbi horisontaalse geeniülekanne. Mõlemad variandid jagunevad veel omakorda mehhanismideks. Geenimutatsiooni mehhanismideks on: antibiootikumi ravimi märklaua muutmine, ravimi omastamise vähendamine ning väljavoolu mehhanismide aktiveerimine. Horisontaalse geeniülekanne puhul on kolm mehhanismi: konjugatsioon, transformatsioon ja transduktsioon.
- tetratsükliinide resistentsuse mehhanisme on kolm: väljavool, ribosomaalne kaitse ja ensümaatiline tetratsükliinide inaktiveerimine. Väljavoolu puhul tõukavad spetsiifilised väljavoolu pumbad rakust tetratsükliini välja. Ribosomaalne kaitse tähendab, et tetratsükliini spetsiifilisi ribosoomi kaitsvaid genee levitatakse bakterite populatsioonis. Ensümaatiline inaktiveerimise puhul inaktiveeritakse kõiki tetratsükliine. Tetratsükliinide resistentsus on viimastel aastatel tõusutrendis. Kõige sagedamini esineb tetratsükliinide resistentsust grupp A streptokokkide puhul. Eestis on viimastel aastatel tõusnud resistentsus tetratsükliini vastu mitmete bakterite puhul;
- antibiootikumiravile otsitakse alternatiive, mida kasutada nii antibiootikumiresistentsuse puhul kui selle ennetamiseks. Kõige rohkem on uuritud faagiteraapiat ehk ravimist bakteriofaagidega. Bakteriofaagid on viirused, mis surmavad baktereid ning kasutavad neid paljunemiseks. Faagiteraapiat on katsetatud ka inimeste ravis ning saadud on häid ravitulemusi. Euroopa Liidus pole faagiteraapia kasutamine reguleeritud, kuid mõnedes endistes Nõukogude Liidu riikides kasutatakse faagiteraapiat edukalt. Siiski läheb veel faagiteraapia laialdase kasutusele võtmisega aega, kuna täpsete haigust põhjustavate bakterite määramine on keerukas. Lisaks on uuritud antimikroobseid peptiide. Tegu on positiivse laenguga peptiidi molekulidega, mis puutudes kokku negatiivse bakteri rakumembraani laenguga, hävitab bakteri. Bakterirakk hävib, kuna toimub elektrostaatiline interaktsioon. Antimikroobsete peptiididega viiakse läbi kliinilisi uuringuid, et neid kasutusele võtta

infektsioonivastaste ravimitena. Kõige suuremaks ohuks AMP-de kasutamisel on hemolüüsi teke organismis.

- tervishoiutöötajatel on väga oluline roll antibiootikumiresistentsuse ärahoidmises. Resistentsuse teket saavad vähendada arstid, kes enne antibiootikumi väljakirjutamist peavad veenduma, et tegu on bakteriaalse haigusega ning valima raviks sobiva toimespektriga ravimi. Resistentsuse levikut saab vähendada haiglapersonal, kes tagab pindade ja töövahendite puhtuse, et vältida resistentsete bakterite levimist haiglas ja teistes tervishoiuasutustes. Leviku vähendamises on oluline roll ka apteekritel, kes antibiootikume väljastades peavad veenduma, et kirjutatud on õige ravim õiges annuses. Seejärel nõustama patsienti ravimi manustamise osas, et ei lõpetataks ravikuuri varem ning ei kasutataks järelejäänud antibiootikumi teiste haiguste või inimeste raviks.

## KASUTATUD KIRJANDUS

Antibiotic resistance. (2018). World Health Organization.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (27.09.2020).

Antibiotic resistance threats in the United States: 2013 AR Threats Report. (2013). Centers for disease control and prevention.

<https://www.cdc.gov/drugresistance/Threat-Report-2013/pdf/ar-Threats-2013-508.pdf> (21.10.2020).

Antibiotic resistance threats in the United States: 2019 AR Threats Report. (2019). Centers for disease control and prevention.

<https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html> (21.10.2020).

Antibiotic Use in the United States: Progress and Opportunities. (2017). Centers for Disease Control and Prevention.

<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/pdf/stewardship-report.pdf> (05.11.2020).

Antimikroobse resistentsuse seire Eestis, 2012–2018: Ülevaade. (2019). Terviseamet.

[https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Haigestumine/nakkush\\_statistika/amr\\_eestis\\_2012-2018.pdf](https://www.terviseamet.ee/sites/default/files/Nakkushaigused/Haigestumine/nakkush_statistika/amr_eestis_2012-2018.pdf) (21.10.2020).

Bacteria Cell. Science Facts.

<https://www.sciencefacts.net/bacteria-cell.html> (14.11.2020).

Bahar, A. A., Ren, D. (2013). Antimicrobial Peptides. *Pharmaceuticals*, 6(12), 1543–1575.

<https://www.mdpi.com/1424-8247/6/12/1543/htm> (14.03.2021).

Balamurugan, K., Vineela, C., Manohar, B. S. (2018). A Review Role of Pharmacists: Antimicrobial Stewardship and in the Battle Against Antimicrobial Resistance in India. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 7(3), 2277–4572.

[http://www.jpsionline.com/admin/php/uploads/565\\_pdf.pdf](http://www.jpsionline.com/admin/php/uploads/565_pdf.pdf) (05.11.2020).

CDC: 1 in 3 antibiotic prescriptions unnecessary. (2016). Centers for Disease Control and Prevention.

<https://www.cdc.gov/media/releases/2016/p0503-unnecessary-prescriptions.html> (05.11.2020).

Chan, B. K., Abedon, S. T. (2012). Phage Therapy Pharmacology: Phage Cocktails. *Advances in Applied Microbiology*, 78, 1–23.

<https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123948052000014> (10.03.2021).

Chanishvili, N., Natroshvili, G., Makalatia, K., Kakabadze, E., Bakuradze, N. (2019). These Superbug-Fighting Viruses are Making a Comeback. Eliava Institute.

<http://eliava-institute.org/these-superbug-fighting-viruses-are-making-a-comeback/> (09.05.2021).

- Eestis kehtiva Euroopa patendi patendikirjelduse tõlge. (2017). Patendiamet. Tallinn.  
<https://www1.epa.ee/ep/EPtolked/E014182.pdf> (01.05.2021).
- Eband, R. M., Walker, C., Eband, R. F., Magarvey, N. A. (2016). Molecular mechanisms of membrane targeting antibiotics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Biomembranes*, 1858(5), 980–987.  
<https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273615003582>  
 (14.11.2020).
- Euroopa Antibiootikumipäev – Igaüks vastutab! (2013). Terviseamet.  
<https://www.terviseamet.ee/et/uudised/euroopa-antibiootikumipäev-igauks-vastutab>  
 (27.09.2020).
- Feiring, E., Walter, A. B. (2017). Antimicrobial stewardship: a qualitative study of the development of national guidelines for antibiotic use in hospitals. *BMC Health Services Research*, 17(747).  
<https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-017-2683-4#Sec3>  
 (09.11.2020).
- Ghosh, C., Sarkar, P., Issa, R., Haldar, J. (2019). Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. *Trends in Microbiology*, 27(4), 323–338.  
[https://sci-hub.se/https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(18\)30286-5](https://sci-hub.se/https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(18)30286-5)  
 (02.11.2020).
- Gramicidin D. (2021). *National Library of Medicine: National Center for Biotechnology Information*.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gramicidin-D> (14.03.2021).
- Grossman, T. H. (2016). Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(4), 1, 3, 5–7.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817740/> (15.10.2020).
- Heinaru, A. (2012). Geneetika. Õpik kõrgkoolile. Tartu Ülikooli Kirjastus.
- Hobot, J. A. (2015). Bacterial Ultrastructure. *Molecular Medical Microbiology*, 7–32.  
<https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123971692000020>  
 (14.11.2020).
- Kasman, L. M., Porter, L. D. (2020). Bacteriophages. StatPearls Publishing.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493185/> (24.02.2021).
- Kehrer, J. P., Eberhar, G., Wing, M., Horon, K. (2013). Pharmacy's role in a modern health continuum. *Canadian Pharmacist Journal*, 146(6).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819958/> (04.11.2020).
- Kumar, P., Kizhakkedathu, J. N., Straus, S. K. (2018). Antimicrobial Peptides: Diversity, Mechanism of Action and Strategies to Improve the Activity and Biocompatibility In Vivo. *Biomolecules*, 8(1), 4.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5871973/> (11.04.2021).

- Lei, J., Sun, L., Huang, S., Zhu, C., Li, P., He, J., Mackey, V., Coy, D. H., He, Q. (2019). The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *American Journal of Translational Research*, 11(7), 3919–3931.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6684887/> (02.11.2020).
- Liljas, A. (2013). Ribosomes. *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)*, 248–253.  
<https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123749840013395> (14.11.2020).
- Lin, D. M., Koskella, B., Lin, H. C. (2017). Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8(3), 162–173.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5547374/> (14.11.2020).
- Lovegrove, M. C., Geller, A. I., Fleming-Dutra, K. E., Shehab, N., Sapiano, M. R. P., Budnitz, D. S. (2018). US Emergency Department Visits for Adverse Drug Events from Antibiotics in Children, 2011–2015. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 8(5), 384–391.  
<https://academic.oup.com/jpids/article/8/5/384/5063274> (09.11.2020).
- Low, D. E. (2012). Nonpneumococcal Streptococcal Infections, Rheumatic Fever. *Goldman's Cecil Medicine*, 1824, 1828–1829.  
<https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437716047002980?via%3Dihub> (15.10.2020).
- Lutsar, I., Mändar, R., Mikelsaar, M., Karki, T., Brilene, T., Kõljalg, S., Meriste, S., Sepp, E., Avi, R., Truusalu, K., Parm, Ü. (2017). *Meditiiniline mikrobioloogia. Üldmikrobioloogia*. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus.
- Mahlapuu, M., Hakansson, J., Ringstad, L., Björn, C. (2016). Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6: 194.  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2016.00194/full> (17.04.2021).
- Marks, L., Bamrungthai, J., Clokie, M., Sagona, A., Soothill, J. (2019). Phage therapy.  
<https://www.whatisbiotechnology.org/index.php/science/summary/phage-therapy/> (01.03.2021).
- Maslinska, M. (2013). Immune system as a new therapeutic target for antibiotics. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2013(4), 91–101.  
[https://www.researchgate.net/publication/266202548\\_Immune\\_system\\_as\\_a\\_new\\_therapeutic\\_target\\_for\\_antibiotics](https://www.researchgate.net/publication/266202548_Immune_system_as_a_new_therapeutic_target_for_antibiotics) (04.11.2020).
- Mason, T., Trochez, C., Thomas, R., Babar, M., Hesso, I., Kayyali, R. (2018). Knowledge and awareness of the general public and perception of pharmacists about antibiotic resistance. *BMC Public Health*, 18(711), 1–10.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994078/> (27.09.2020).
- McKenna, M. (2013). Antibiotic resistance: The last resort. *Nature*, 499, 394–396.  
<https://www.nature.com/articles/499394a> (27.09.2020).

- Melo, L. D. R., Oliveira, H., Pires, D. P., Dabrowska, K., Azeredo, J. (2020). Phage therapy efficacy: a review of the last 10 years of preclinical studies. *Critical Reviews in Microbiology*, 1–22.  
<https://scihubtw.tw/10.1080/1040841X.2020.1729695> (07.03.2021).
- Mojsoska, B., Jenssen, H. (2015). Peptides and Peptidomimetics for Antimicrobial Drug Design. *Pharmaceuticals*, 8(3), 366–415.  
[https://www.researchgate.net/publication/281555477\\_Peptides\\_and\\_Peptidomimetics\\_for\\_Antimicrobial\\_Drug\\_Design](https://www.researchgate.net/publication/281555477_Peptides_and_Peptidomimetics_for_Antimicrobial_Drug_Design) (19.04.2021).
- Munita, J. M., Arias, C. A. (2015). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2).  
<https://sci-hub.st/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27227291/> (14.11.2020).
- Oechslin, F. (2018). Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. *Viruses*, 10(7), 351.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6070868/> (10.04.2021).
- Opal, S. M., Pop-Vicas, A. (2015). Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria.  
<https://oncohemakey.com/molecular-mechanisms-of-antibiotic-resistance-in-bacteria/> (05.10.2020).
- Overuse and overprescribing of antibiotics. Center for Infectious Disease Research and Policy.  
<https://www.cidrap.umn.edu/asp/overuse-overprescribing-of-antibiotics> (05.11.2020).
- Pirnay, J. P., Vos, D. D., Verbeken, G. (2019). Clinical application of bacteriophages in Europe. *Microbiology Australia*, 40(1).  
<https://sci-hub.se/10.1071/MA19010> (09.05.2021).
- Rooshenas, L., Wood, F., Brookes-Howell, L., Evans, M. R., Butler, C. C. (2014). The influence of children's day care on antibiotic seeking: a mixed methods study. *British Journal of General Practice*, 64 (622), e302–e312.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4001146/> (09.11.2020).
- Roque, F., Soares, S., Breitenfeld, L., Lopez-Duran, A., Figueiras, A., Herdeiro, M. T. (2013). Attitudes of community pharmacists to antibiotic dispensing and microbial resistance: a qualitative study in Portugal. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 35(3), 417–424.  
<https://sci-hub.se/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23397322/> (27.09.2020).
- Sheykhsaran, E., Bahgi, H. B., Soroush, M. H., Ghotaslou, R. (2019). An overview of tetracyclines and related resistance mechanisms. *Reviews in Medical Microbiology*, 30(1).  
[https://www.researchgate.net/publication/329473554\\_An\\_overview\\_of\\_tetracyclines\\_and\\_related\\_resistance\\_mechanisms](https://www.researchgate.net/publication/329473554_An_overview_of_tetracyclines_and_related_resistance_mechanisms) (05.10.2020).
- Silhavy, T. J., Kahne, D., Walker, S. (2010). The Bacterial Cell Envelope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*.  
<https://sci-hub.st/https://cshperspectives.cshlp.org/content/2/5/a000414.short> (14.11.2020).
- Soucy, S. M., Huang, J., Gogarten, J. P. (2015). Horizontal gene transfer: building the web of life. *Nature Reviews Genetics*, 16(8), 472–482.  
<https://sci-hub.st/https://www.nature.com/articles/nrg3962> (14.11.2020).

Suda, K. J., Calip, G. S., Zhou, J., Rowan, S., Gross, A. E., Hershow, R. C., Perez, R. I., McGregor, J. C., Evans, C. T. (2019). Assessment of the Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Infection Prophylaxis Before Dental Procedures, 2011 to 2015. *JAMA Network Open*, 2(5).

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2734798> (05.11.2020).

Zhang, L., Gallo, R. L. (2016). Antimicrobial peptides. *Current Biology*, 26(1), R14–R19.

<https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982215014098>

(14.03.2021).

Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe. (2011). World Health Organization.

[http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/136454/e94889.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/136454/e94889.pdf) (27.09.2020).

The Lytic and Lysogenic Cycles of Bacteriophages. (2020). General Microbiology at Boundless.

[https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Introductory\\_and\\_General\\_Biology/Book%3A\\_General\\_Biology\\_\(Boundless\)/21%3A\\_Viruses/21.2%3A\\_Virus\\_Infections\\_and\\_Hosts/21.2B%3A\\_The\\_Lytic\\_and\\_Lysogenic\\_Cycles\\_of\\_Bacteriophages](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_and_General_Biology/Book%3A_General_Biology_(Boundless)/21%3A_Viruses/21.2%3A_Virus_Infections_and_Hosts/21.2B%3A_The_Lytic_and_Lysogenic_Cycles_of_Bacteriophages) (24.02.2021).

Tillekeratne, G. L., Bodinayake, C. K., Dabrera, T., Nagahawatte, A., Arachchi, W. K., Sooriyaarachchi, A., Stewart, K., Watt, M., Ostbye, T., Woods, C. W. (2017). Antibiotic overuse for acute respiratory tract infections in Sri Lanka: a qualitative study of outpatients and their physicians. *BMC Family Practice*, 18 (37), 1–10.

<https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-017-0619-z> (27.09.2020).

Turta, O., Rautava, S. (2016). Antibiotics, obesity and the link to microbes - what are we doing to our children? *BMC Medicine*, 14, 57.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836077/> (08.11.2020).

Ventola, L. C. (2015). The Antibiotic Resistance Crisis. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277–283.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/> (27.09.2020).

Viruses. Structure of T4 Bacteriophage. Nature Tech Home.

[http://cronodon.com/BioTech/Virus\\_Tech.html](http://cronodon.com/BioTech/Virus_Tech.html) (07.03.2021).

What are genome editing and CRISPR-Cas9? U.S. National Library of Medicine.

<https://medlineplus.gov/genetics/understanding/genomicresearch/genomeediting/>

(10.04.2021).

Williams, L., Stapleton, F., Carnt, N. (2019). Microbiology, Lens Care and Maintenance. *Contact Lenses*, 65–96.

<https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702071683000040>

(14.11.2020).

Wright, G. D. (2010). Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biology*, 8, 123.

<https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7007-8-123> (08.11.2020).



Yap, M. L., Rossmann, M. G. (2014). Structure and function of bacteriophage T4. *Future Microbiology*, 9, 1319–1327.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4275845/> (24.02.2021).

Youssef, D. A., Miller, C. W. T., El-Abbassi, A. M., Cutchins, D. C., Cutchins, C., Grant, W. B., Peiris, A. N. (2011). Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermato-endocrinology*, 3(4), 220–229.  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256336/pdf/de0304\\_0220.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256336/pdf/de0304_0220.pdf) (11.04.2021).