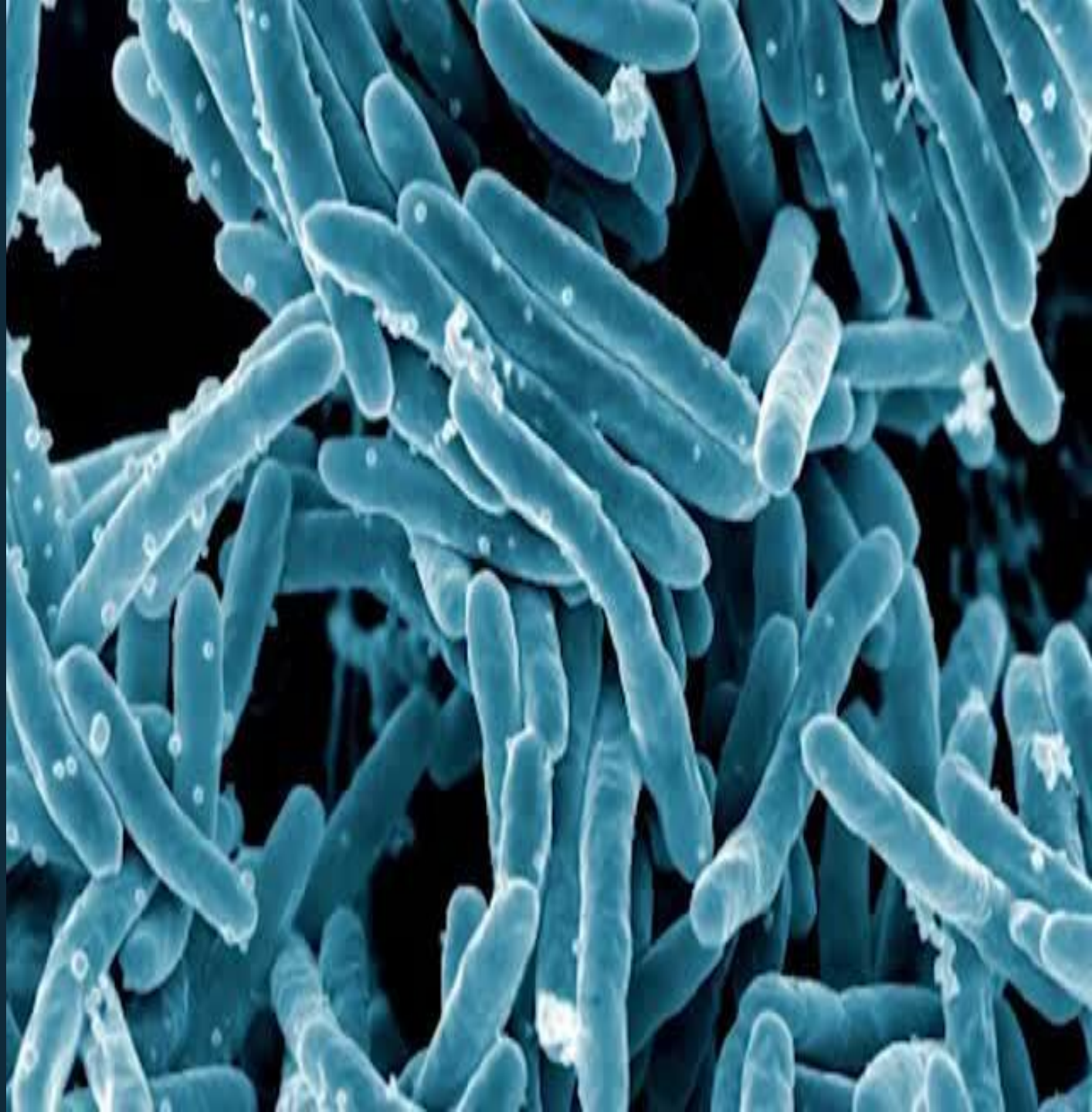


Biotički faktori i antibiotici

Međusobni odnosi mikroorganizama · antimikrobna sredstva · mehanizmi delovanja i grupe antibiotika · principi upotrebe



Sadržaj predavanja

01

Biotički faktori

- Faktori okruženja
- Međusobni odnosi mikroorganizama
- Odnos mikroorganizama i domaćina

02

Antibiotici

- Antimikrobna sredstva – pojmovi i podela
- Selektivna toksičnost, efekat i spektar
- Mehanizmi delovanja i grupe antibiotika
- Značaj i principi upotrebe

Ćelijski zid

Sinteza proteina

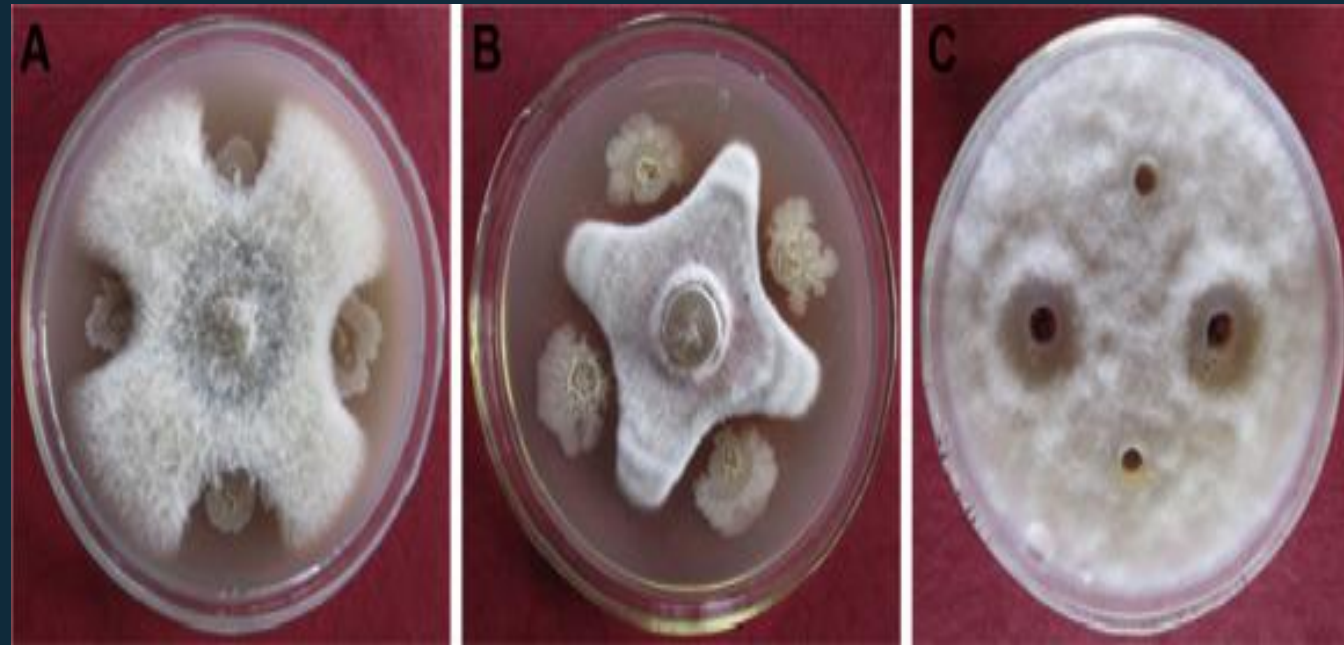
Membrana

Nukleinske kiseline

01

Biotički faktori

Kako mikroorganizmi utiču jedni na druge i na organizam domaćina



Mikroorganizmi su svuda



Nastanjuju sve ekološke niše koje sadrže **vodu** i **minimalnu količinu organskih materija** – kao i organizme biljaka, insekata, ljudi i životinja



Teško je definisati šta je **prirodna sredina** za život mikroorganizama



Ogromna **brojnost** i **brzo razmnožavanje** mikroorganizama



Mogli bi brzo da se **prenamnože** i potisnu sva živa bića



Ipak, njihov broj se **milijardima godina** održava na određenom nivou

*Zašto? Zbog uticaja faktora okruženja – **abiotičkih** i **biotičkih***

Faktori okruženja koji utiču na mikroorganizme



Abiotički faktori

Fizički i hemijski uslovi sredine



Biotički faktori

Međusobni uticaji samih mikroorganizama i uticaji mikroorganizama i organizma domaćina

Mikroorganizam ↔ mikroorganizam

- Komensalizam
- Sinergizam (mutualizam)
- Kompeticija
- Antagonizam

Mikroorganizam ↔ domaćin

- Komensalizam
- Simbioza
- Parazitizam

Međusobni odnos mikroorganizama

Komensalizam

Jedna vrsta ima koristi, a druga nema ni štete ni koristi

Sinergizam (mutualizam)

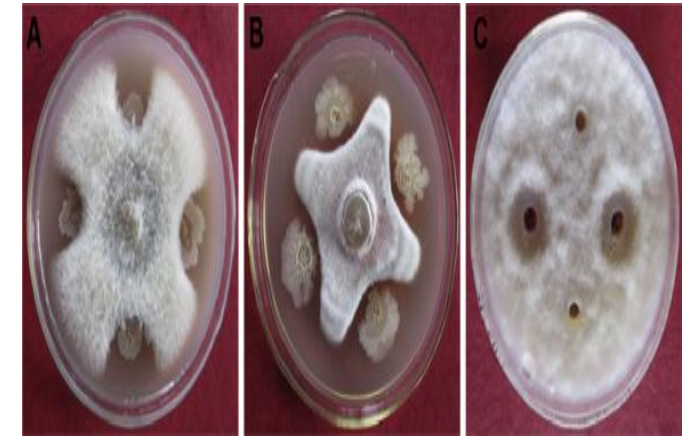
Oba mikroorganizma imaju koristi
Pr. zajednički život striktno anaerobne i fakultativno anaerobne vrste

Kompeticija

Nadmetanje – uglavnom za hranljive materije
Nepovoljno za jednu, slabiju vrstu

Antagonizam

Nepovoljno za jednu ili čak obe vrste
Mikroorganizmi izlučuju metabolite (**antibiotike, bakteriocine**) koji ubijaju druge mikroorganizme



Antagonizam u kulturi

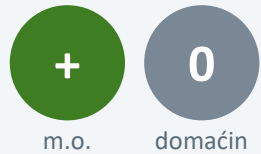


ZAPAMTI

Antagonizam je prirodna osnova antibiotika – na njemu se zasniva ceo drugi deo predavanja.

+ korist 0 ni štete ni koristi – šteta (vrsta A / vrsta B)

Odnos mikroorganizama i domaćina



Komensalizam

Mikroorganizam ima koristi od domaćina, a domaćin nema ni štete ni koristi

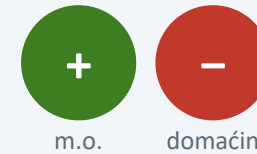
Komensali na koži i sluznicama ljudi i životinja: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*



Simbioza

Obe vrste imaju korist od zajedničkog života

Bakterije crevnog mikrobioma izlučuju **vitamine B i K** i štite od patogenih bakterija



Parazitizam

Interakcija nepovoljna za domaćina – mikroorganizam dovodi do **bolesti**

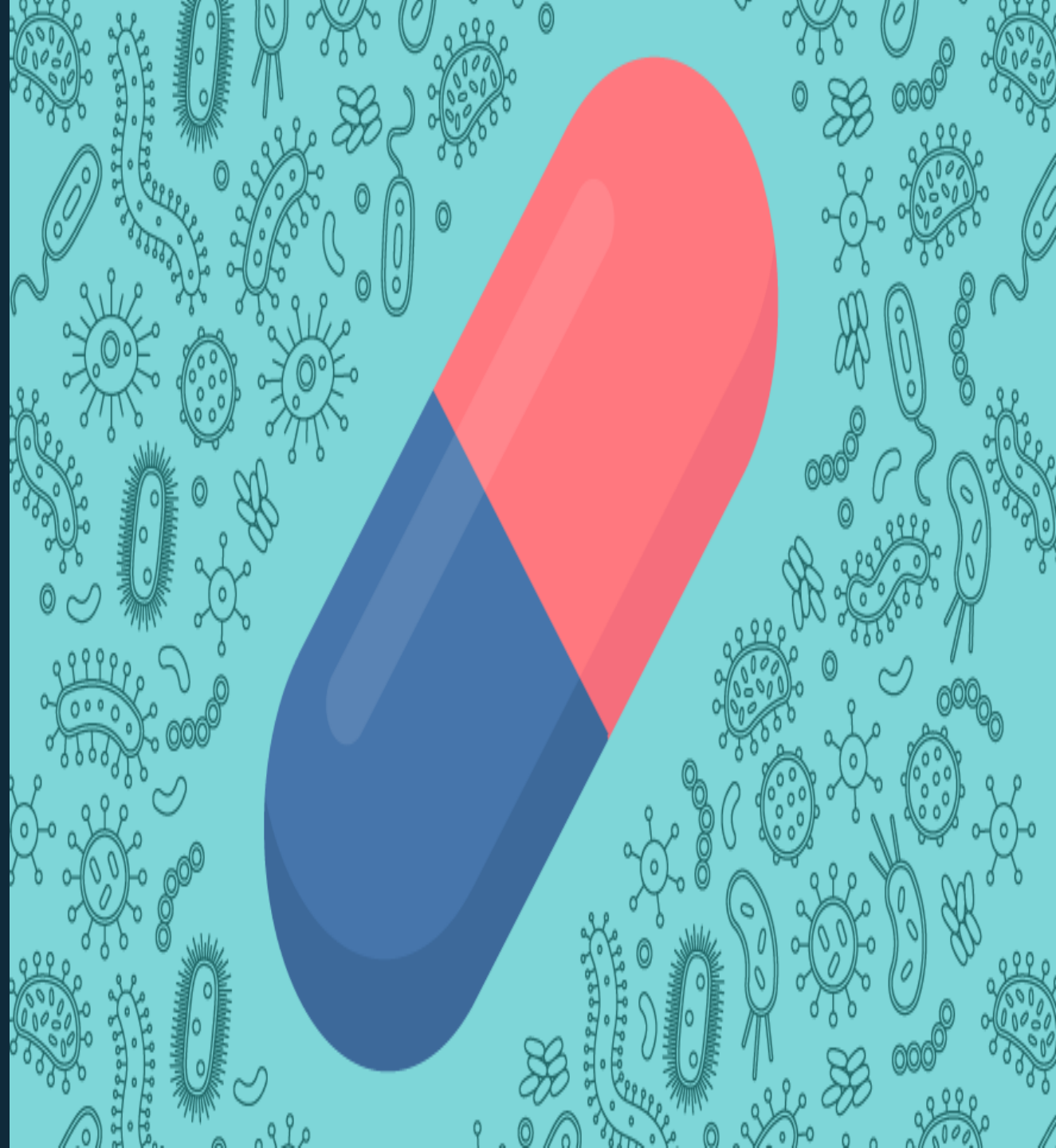
Jedna vrsta mora da bude potisnuta

+ korist 0 ni štete ni koristi – šteta (mikroorganizam / domaćin)

02

Antibiotici

Pojmovi i podela, mehanizmi delovanja, grupe antibiotika i principi upotrebe



Antimikrobna sredstva

Antimikrobna sredstva – sva sredstva koja **ubijaju ili inhibiraju** rast i razmnožavanje mikroorganizama

Antibiotici

Antivirusni lekovi

Antiparazitici

Antiprotozoici

Antimikotici

⊘ + dezinficijensi i konzervansi – ne koriste se za lečenje zbog toksičnosti

Antibakterijsko sredstvo

Bilo koje jedinjenje – **prirodno, sintetsko ili polusintetsko** – koje se koristi:

- za **lečenje bakterijskih infekcija** životinja i ljudi
- za **smanjivanje broja bakterija** na predmetima i površinama ili u namirnicama



Podela prema poreklu



Antibiotici (prirodni)

Supstance **mikrobiološkog** porekla – proizvode ih neke vrste bakterija i gljivica da bi ubile druge mikroorganizme iz okruženja



Polusintetski antibiotici

Dobijeni **hemijskom modifikacijom** prirodnih antibiotika



Hemioterapeutici

Antibiotici **sintetisani u hemijskim laboratorijama**

PRIMERI IZ PREDAVANJA

penicilin G (*Penicillium*); streptomycin, tetraciklini, makrolidi (*Streptomyces*)

PRIMERI IZ PREDAVANJA

cefalosporini, amikacin

PRIMERI IZ PREDAVANJA

fluorohinoloni, sulfonamidi

Selektivna toksičnost



Samo supstance koje **deluju na patogene bakterije**, a **nemaju štetno delovanje na ćelije domaćina**, mogu se upotrebiti u lečenju sistemskih oboljenja ljudi i životinja

NAJVEĆA

NAJSLABIJA



Penicilini

Najveća

Oštećuju strukture karakteristične **samo za bakterije** (ćelijski zid)

Fluorohinoloni

Niska

Inhibiraju sintezu **DNK** – deluju i na DNK ćelija domaćina

Polimiksini

Najslabija

Oštećuju **ćelijsku membranu**



Niža selektivna toksičnost → više **neželjenih dejstava** antibiotika

Podela prema efektu i spektru delovanja

Prema efektu

Baktericidno

ubijaju bakterije

npr. β-laktami, aminoglikozidi, fluorohinoloni, polimiksini

Bakteriostatski

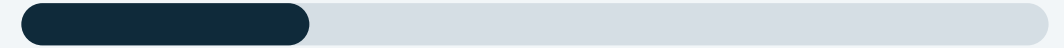
zaustavljaju rast i razmnožavanje

npr. tetraciklini, makrolidi (pretežno), sulfonamidi i trimetoprim pojedinačno

Sulfonamid + trimetoprim (oba bakteriostatici) → zajedno deluju **baktericidno**

Prema spektru delovanja

Uskog spektra



npr. penicilin G, glikopeptidi, monobaktami, linkozamidi

Širokog spektra



npr. cefalosporini, karbapenemi (najširi), hloramfenikol

Gram+ i Gram– vrste:

G+

G–

– oznake koje prate grupe antibiotika

Mehanizmi delovanja antibiotika

1

Inhibicija sinteze ćelijskog zida

β -laktami (penicilini, cefalosporini, karbapenemi, monobaktami), glikopeptidi

2

Inhibicija sinteze proteina

aminoglikozidi, tetraciklini, makrolidi, amfenikoli, linkozamidi

3

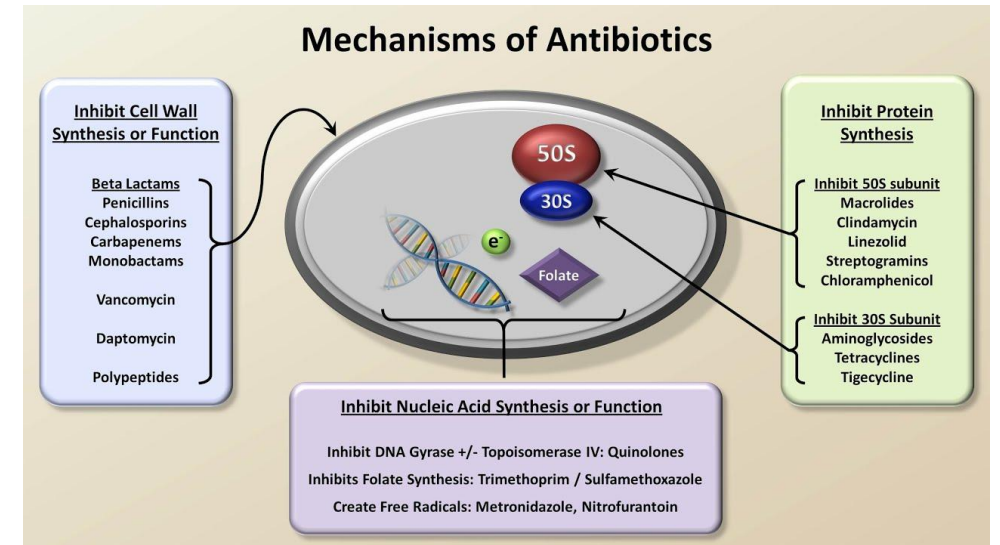
Oštećenje ćelijske membrane

polimiksini (promena propustljivosti membrane)

4

Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina

fluorohinoloni, sulfonamidi i trimetoprim, rifamicini



OZNAKE NA NAREDNIM SLAJDOVIMA

G+

Gram-pozitivne

G-

Gram-negativne

Baktericidno

Bakteriostatski

boje kao kod bojenja
po Gramu

Inhibicija sinteze ćelijskog zida

Ćelijski zid – **esencijalna** komponenta bakterijske ćelije



Inhibicija sinteze = **smrt bakterije**

β-laktamski antibiotici

Penicilini

Cefalosporini

Karbapenemi

Monobaktami

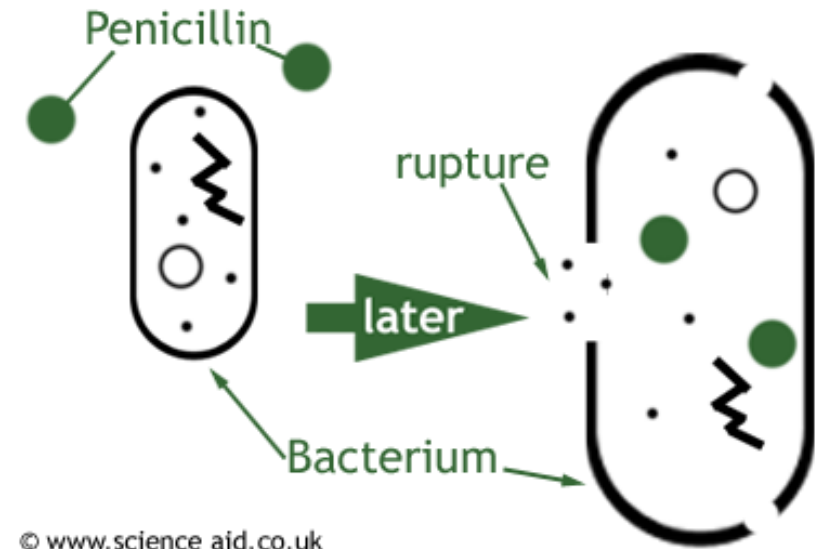
Ostali

Glikopeptidi (vankomicin)

Bacitracin

Cikloserin

1 · ĆELIJSKI ZID



© www.science aid.co.uk

Penicilin → ruptura bakterijske ćelije



ZAPAMTI

Ćelijski zid postoji samo kod bakterija → zato β-laktami imaju **najveću selektivnu toksičnost**.

Penicilini

1 · ĆELIJSKI ZID



Ekstrahuju se iz vrsta *Penicillium*

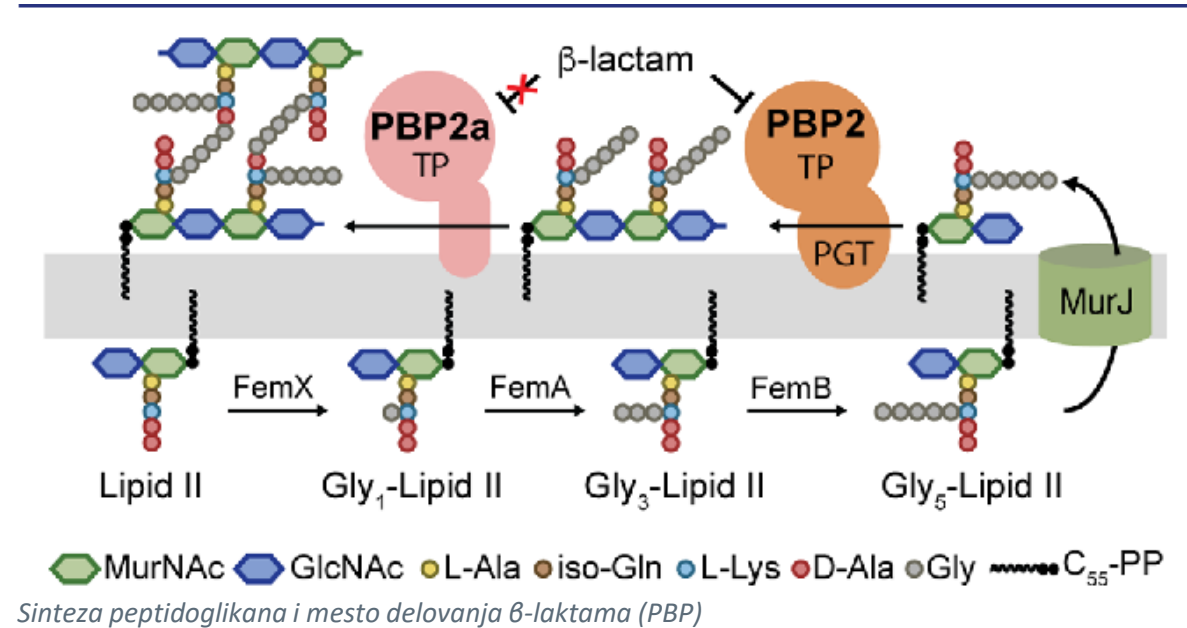


Delovanje:

Baktericidno



Ciljno mesto: **penicilin-vezujući proteini (PBP)** u ćelijskom zidu



Vezivanje za **PBP**



Poremećena sinteza
peptidoglikana



Bakterija **umire**

Penicilini u veterinarskoj praksi

1 · ĆELIJSKI ZID

Penicilin G

prirodni penicilin · uskog spektra

G+

Clostridium spp., *Streptococcus* spp.

G-

jedini Gram-: *Treponema pallidum*, *Pasteurella* i *Mannheimia* spp.



Kloksacilin

Lečenje **mastitisa krava** izazvanih vrstama *S. agalactiae* i *S. aureus*



Amoksicilin + klavulanska kiselina

LEK IZBORA ZA:

- stafilokokne infekcije **kože i ušiju** pasa i mačaka
- **urinarne i crevne** infekcije (*E. coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella*...)

Cefalosporini

1 · ĆELIJSKI ZID

POREKLO

Polusintetski β -laktamski antibiotici

DELOVANJE

Baktericidno – inhibicija sinteze ćelijskog zida

PODELA

„Generacije“ I, II, III, IV

SPEKTAR

Širok spektar delovanja

I generacija (npr. cefaleksin)

G+

naročito *Staphylococcus* i *Streptococcus*

→ infekcije kože pasa i mačaka

G-

E. coli, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Moraxella* itd.

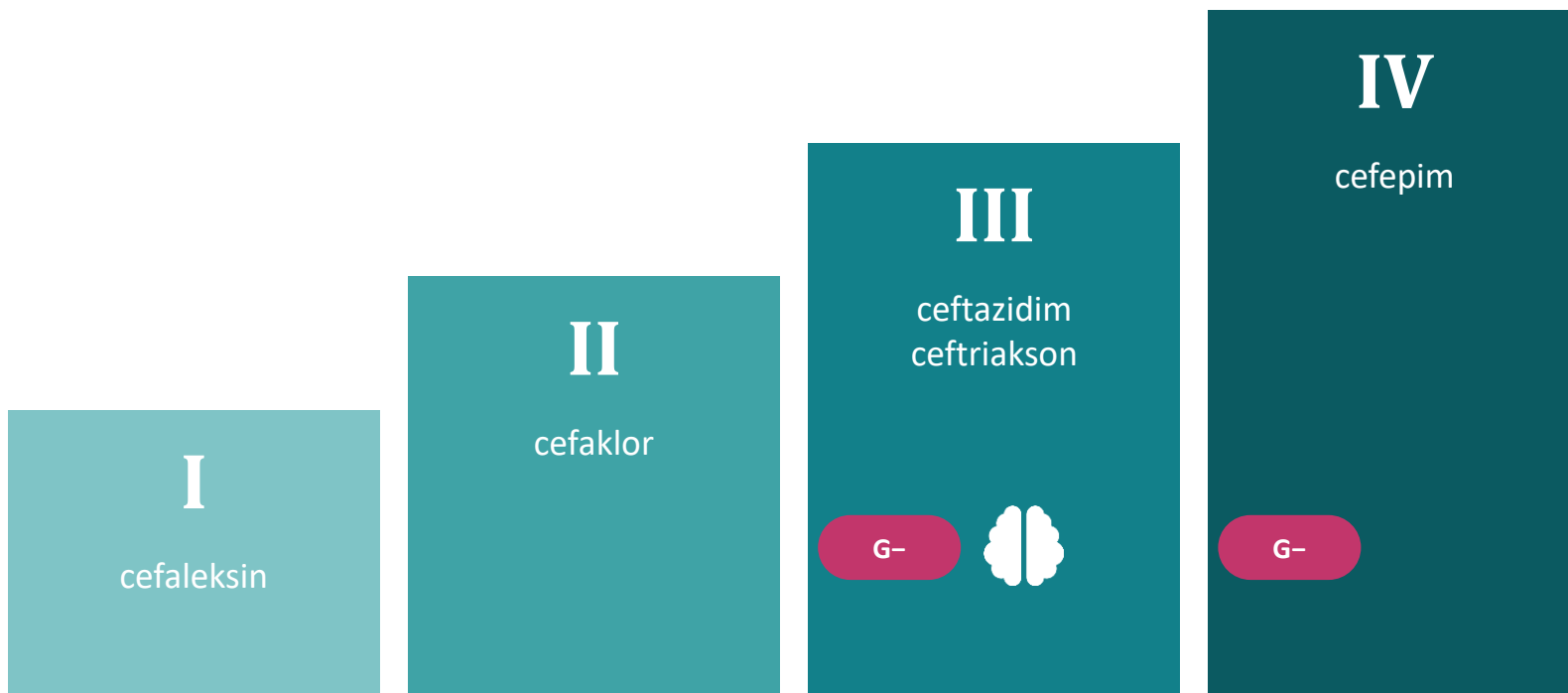
→ urinarne infekcije, infekcije tkiva



Cefalosporini II, III i IV generacije

1 · ĆELIJSKI ZID

Od I ka IV generaciji – sve češća primena kod infekcija izazvanih **Gram– bakterijama**



II–IV

Češće kod infekcija izazvanih **Gram– bakterijama**: urinarne, meka tkiva i kosti, rane



III i IV

Infekcije izazvane vrstom ***Pseudomonas aeruginosa***



III

Lekovi izbora za infekcije mozga i moždanih ovojnica – prolaze **hematoencefalnu barijeru**

Karbapenemi i monobaktami

1 · ĆELIJSKI ZID

Zajedničko: β -laktamski antibiotici · deluju baktericidno · aplikuju se **isključivo i.v. ili i.m.**

Karbapenemi

imipenem, meropenem

- **Najjači** do danas otkriveni β -laktamski antibiotici
- **Najširi spektar** – gotovo sve Gram+ i Gram– vrste, uključujući i anaerobe

„REZERVNI“ ANTIBIOTICI

samo za najteže, komplikovane (mešovite) infekcije ili kada je uzročnik rezistentan na sve druge antibiotike

Monobaktami

aztreonam

Uskog spektra

G–

isključivo Gram– bakterije, posebno
Pseudomonas aeruginosa



U veterini: karbapenemi nisu nigde u svetu registrovani za životinje, ali je njihova upotreba dozvoljena u većini država (uključujući Srbiju) – kada drugi antibiotici ne deluju

Glikopeptidi

1 · ĆELIJSKI ZID

Uskog spektra

G+

samo Gram-pozitivne bakterije



Ugrađuju se u ćelijski zid i inhibiraju sintezu **prekursora peptidoglikana**

Vankomicin

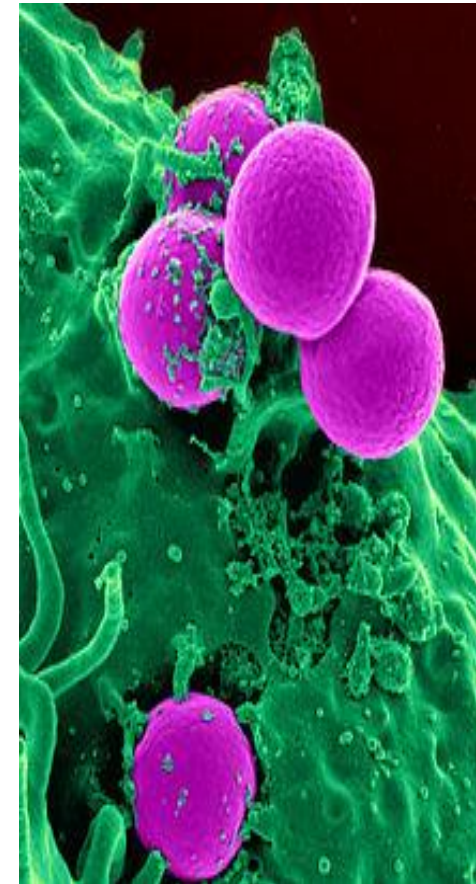
Lečenje infekcija izazvanih **meticilin-rezistentnim *S. aureus*** (MRSA)

Teikoplanin

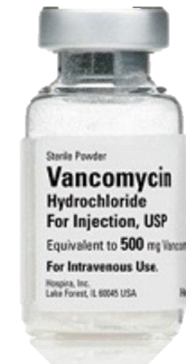
drugi predstavnik grupe



Oba antibiotika su u celom svetu registrovana **samo za upotrebu kod ljudi**



S. aureus (SEM)



Inhibicija sinteze proteina

2 · SINTEZA PROTEINA



Proteini – najzastupljenija strukturna komponenta bakterijske ćelije; svi enzimi su proteini

30S

subjedinica

Aminoglikozidi

Baktericidno

ireverzibilno vezivanje

Tetraciklini

Bakteriostatski

reverzibilno vezivanje

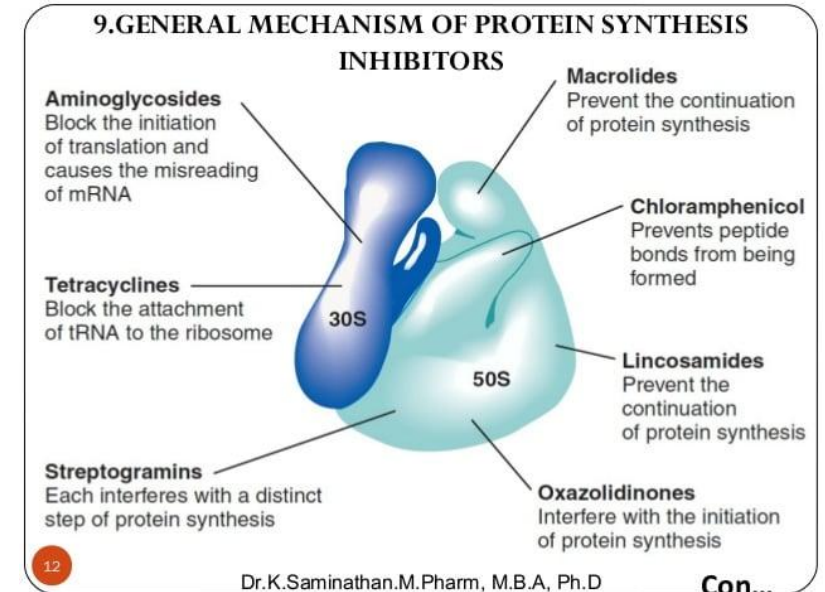
50S

subjedinica

Makrolidi

Amfenikoli

Linkozamidi



POMOĆ ZA PAMĆENJE

30S → Aminoglikozidi, Tetraciklini

50S → Makrolidi, Amfenikoli, Linkozamidi

Aminoglikozidi – mehanizam i sinergija

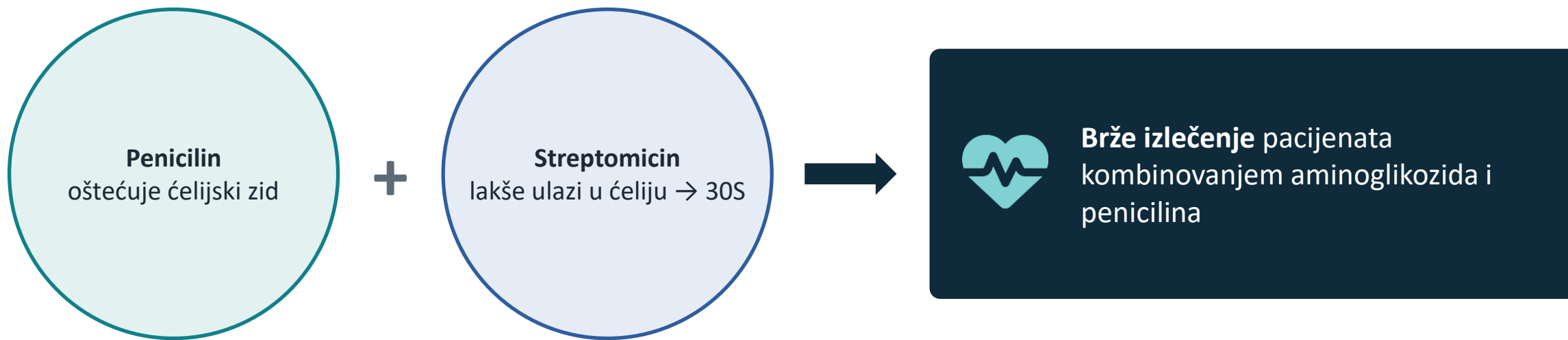
2 · SINTEZA PROTEINA

Baktericidno

30S – ireverzibilno vezivanje

- U ćeliju ulaze **aktivnim transportom** ili **pasivnom difuzijom**
- Pasivnu difuziju **olakšava prethodno delovanje inhibitora sinteze ćelijskog zida** (penicilini)

KLINIČKA PRAKSA



Aminoglikozidi u praksi

2 · SINTEZA PROTEINA



Predstavnici

Streptomycin, neomicin, tobramicin,
kanamicin – iz *Streptomyces* vrsta
Amikacin – polusintetski



Lokalna primena

Gentamicin, neomicin, tobramicin – kapi
za oči, masti, vaginalete, intramamarni
injektori



Peroralno – kod proliva

Streptomycin i neomicin se ne resorbuju
→ deluju lokalno, samo u lumenu creva



Tuberkuloza ljudi

Streptomycin – lek drugog izbora



Tetraciklini

2 · SINTEZA PROTEINA

POREKLO

Prirodni – iz
Streptomyces spp.

DELOVANJE

Bakteriostatski

CILNO MESTO

30S – reverzibilno
vezivanje



Visoka prevalencija rezistencije – ne bi ih trebalo koristiti bez rezultata
antibiograma!



Lekovi izbora za intracelularne bakterije

Koncentrišu se u **citoplazmi ćelija domaćina** → *Chlamydiae*, *Rickettsiaceae*,
Mycoplasmataceae



Makrolidi

2 · SINTEZA PROTEINA

POREKLO

Prirodni – iz *Streptomyces* vrsta

CILJNO MESTO

50S subjedinica

DELOVANJE

Pretežno bakteriostatski;
mogu biti i baktericidi

PREDSTAVNICI

Azitromicin, eritromicin,
klaritromicin, tilozin

G+

Spektar

Staphylococcus, *Streptococcus*, *Enterococcus*,
Corynebacterium, *Listeria*, *Erysipelothrix*,
Rhodococcus

... i neke Gram– vrste



Intracelularne vrste

Koncentrišu se u **citoplazmi ćelije**
domaćina → *Mycoplasma*, *Ureaplasma*,
Chlamydia



Delovanje zavisi od vrste mikroorganizma i doze

Amfenikoli

2 · SINTEZA PROTEINA

CILJNO MESTO

50S subjedinicu

PREDSTAVNICI

Hloramfenikol, tiamfenikol, florfenikol

Hloramfenikol

Širok spektar; prolazi hematoencefalnu barijeru



Toksičan za ljude: poremećaj funkcije kostne srži → **aplastična anemija**

ZABRANJEN kod životinja čije se meso i drugi proizvodi koriste u ishrani ljudi!

- Koristi se uglavnom **lokalno**: masti za oči i kožu, vaginalete
- Sistemska upotreba kod ljudi nije zabranjena u posebnim slučajevima

Tiamfenikol i florfenikol

- Registrovani **samo za upotrebu u veterini**
- Tiamfenikol **nema toksično dejstvo** na kostnu srž



Linkozamidi

2 · SINTEZA PROTEINA

POREKLO

Prirodni – iz *Streptomyces* vrsta

PREDSTAVNICI

Linkomicin i klindamicin

G+

Relativno uzak spektar: samo neke Gram+ vrste i **anaerobi**



Klindamicin u veterini: lečenje **osteomijelitisa** – dobro prodire u kost i kostnu srž



Klindamicin lako dovodi do **teških poremećaja mikrobiote creva** → **kontraindikovano kod konja i kunića**



Bone infection



ADAM.

Oštećenje ćelijske membrane – polimiksini

3 · ĆELIJSKA MEMBRANA

PREDSTAVNICI

Polimiksin B i polimiksin E (**kolistin**)



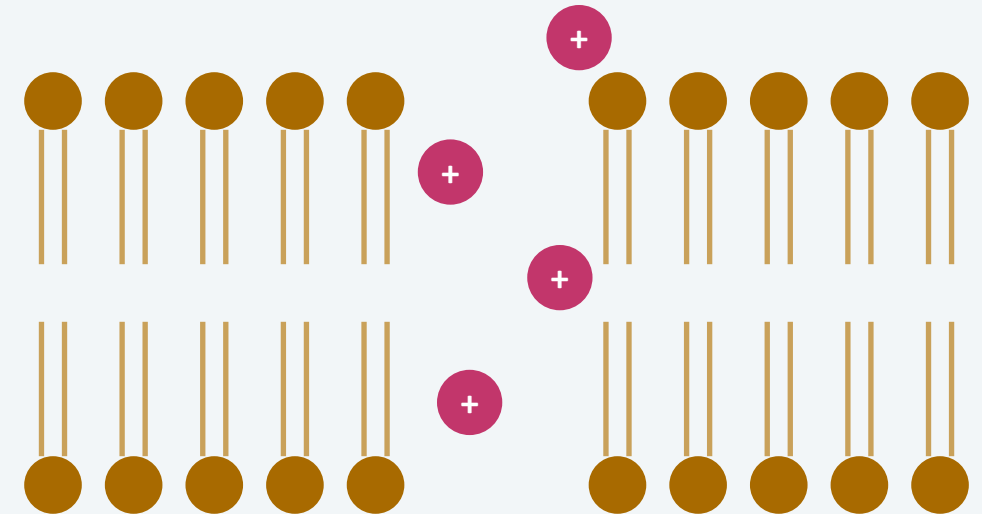
Ponašaju se kao **katjonski deterdženti** → velika oštećenja **fosfolipidnog dela** ćelijske membrane



Najslabija selektivna toksičnost

Koriste se uglavnom **lokalno** ili kod vrlo teških infekcija kada je **ugrožen život**

Fosfolipidni dvosloj



 polimiksin (katjonski deterdžent)

 fosfolipidi membrane – oštećenje

Fluorohinoloni

4 • NUKLEINSKE KISELINE

POREKLO

Sintetska jedinjenja – hemioterapeutici

CILJNO MESTO

Enzim **DNK giraza** → sinteza DNK

DELOVANJE

Baktericidno

SELEKTIVNOST

Deluju i na DNK ćelija domaćina

Spektar i primena

G– i neke

G+

- *Chlamydia* vrste
- *Pseudomonas aeruginosa* – antipseudomonasni antibiotici
- Lečenje tuberkuloze ljudi

Predstavnici

nalidiksinska kiselina, pipemidinska kiselina, ciprofloksacin, **enrofloksacin**, levofloksacin, norfloksacin, ofloksacin, **marbofloksacin**...



Ne davati **mladim jedinkama** – fluorohinoloni **ireverzibilno oštećuju hrskavicu**

Sulfonamidi i trimetoprim

4 · NUKLEINSKE KISELINE

Sulfonamid
bakteriostatik

+

Trimetoprim
bakteriostatik

=

Baktericidno



Blokada sinteze folne kiseline. Bakterije same sintetišu folnu kiselinu, za razliku od ostalih živih bića → **nema delovanja na ćelije sisara, riba i ptica**



Najčešće u upotrebi: **sulfametoksazol**

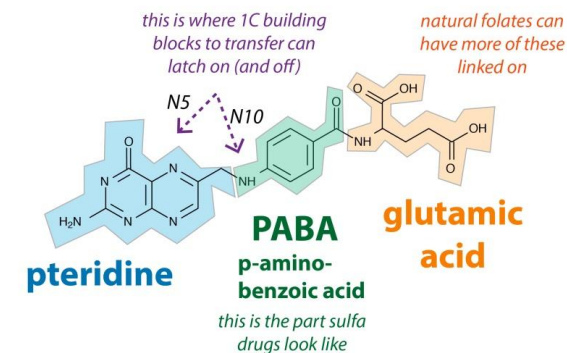


Smatra se da je ***Pseudomonas aeruginosa*** jedini prirodno neosetljiv



Primena: **urinarne i respiratorne** infekcije ljudi i životinja

Folic acid



Rifamicini

4 • NUKLEINSKE KISELINE

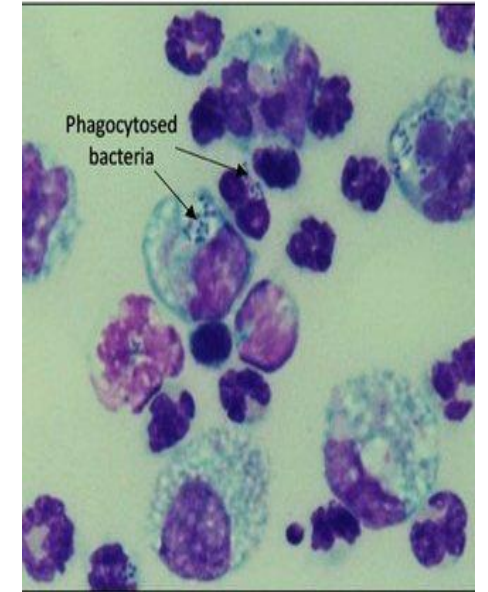
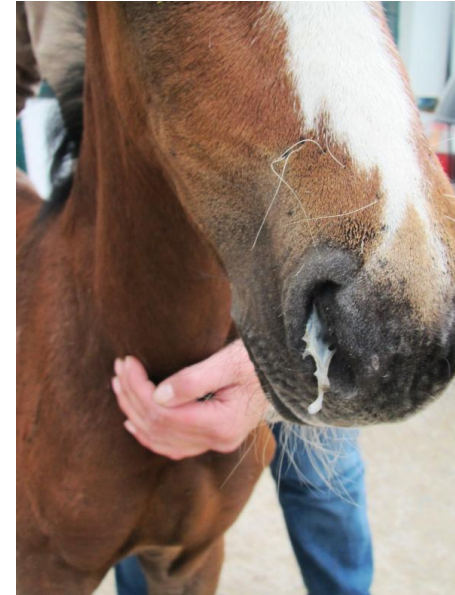
PREDSTAVNIK

Rifampicin (rifampin)

CILJNO MESTO

Bakterijska RNK polimeraza

- *Mycobacterium* vrste – prvenstveno **tuberkuloza ljudi**
- Odlično deluje i na **većinu Gram+** vrsta
- Ždrebac: gnojne infekcije izazvane vrstom *Rhodococcus equi* – rifampicin + makrolidi



R. equi u citološkom razmazu

ZAŠTO KOMBINACIJA RIFAMPICIN + MAKROLIDI KOD *R. EQUI*?

R. equi je **otporan na fagocitozu**



Sa mesta infekcije se **širi putem makrofaga**



Rifampicin i makrolidi se **koncentrišu u makrofagima**

Pregled grupa antibiotika

Mehanizam	Grupa	Ciljno mesto	Efekat	Spektar i ključne napomene
Ćelijski zid	Penicilini	PBP – sinteza peptidoglikana	baktericidno	penicilin G uzak (Gram+); amoksisilin + klavulanska k. – koža, uši, urinarni i crevni trakt
	Cefalosporini	ćelijski zid	baktericidno	širok; III–IV gen. <i>P. aeruginosa</i> ; III gen. prolaze HEB
	Karbapenemi	ćelijski zid	baktericidno	najširi spektar; rezervni antibiotici
	Monobaktami	ćelijski zid	baktericidno	uzak: samo Gram–, posebno <i>P. aeruginosa</i>
	Glikopeptidi	prekursor peptidoglikana	baktericidno	uzak: samo Gram+; MRSA; registrovani samo kod ljudi
Sinteza proteina	Aminoglikozidi	30S (ireverzibilno)	baktericidno	sinergija sa penicilinima; lokalno i peroralno (proliv)
	Tetraciklini	30S (reverzibilno)	bakteriostatski	intracelularne bakterije; visoka rezistencija – antibiogram!
	Makrolidi	50S	pretežno bakteriostatski	Gram+, intracelularne vrste; <i>R. equi</i> (+ rifampicin)
	Amfenikoli	50S	bakteriostatski	hloramfenikol zabranjen kod životinja za ishranu ljudi
	Linkozamidi	50S	bakteriostatski	Gram+ i anaerobi; osteomijelitis; ne kod konja i kunića
Membrana	Polimiksini	fosfolipidi membrane	baktericidno	najslabija selektivna toksičnost; uglavnom lokalno
Nukleinske kiseline	Fluorohinoloni	DNK giraza	baktericidno	Gram–, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Chlamydia</i> ; ne mladim jedinkama
	Sulfonamidi + TMP	sinteza folne kiseline	zajedno baktericidno	urinarne i respiratorne infekcije
	Rifamicini	RNK polimeraza	baktericidno	mikobakterije (TB), Gram+; <i>R. equi</i> (+ makrolidi)

Zašto mikrobiolog mora poznavati antibiotike



Antibiogram – ispitivanje osetljivosti na antibiotike

Izolacija uzročnika



Antibiogram

MIKROBIOLOG MORA ZNATI:



Koji antibiotici deluju na **određene uzročnike**



Koji se daju **lokalno**, a koji **sistemiški** – i koji su **dostupni** pacijentu



Farmakokinetiku – u kojim tkivima se antibiotici akumuliraju, a u koja ne prolaze



Kod lokalnih infekcija **ušiju, očiju i kože** – ispitati antibiotike koji se mogu davati lokalno



Koji se **ne smeju davati mladim jedinkama** (npr. fluorohinoloni – oštećuju hrskavicu)



Najteža stručna greška: mikrobiolog ne poznaje spektar delovanja antibiotika

Osnovni principi upotrebe antibiotika

-  Samo kod **dijagnostikovanih bakterijskih infekcija** ne davati ih bespotrebno kod alergija, virusnih infekcija itd.
-  Ne birati antibiotik na osnovu **ličnog iskustva ili mišljenja** (empirijski)
-  Ako je **život u opasnosti** ili terapiju treba započeti odmah → antibiotik **širokog spektra** delovanja
-  Antibiotiku terapiju **ne prekidati prerano**
-  Antibiotik mora biti **ispravno doziran**