



Istorijat antimikrobne terapije

Sumeri (3500 p.n.e) su davali pacijentima "supu" od piva u koju su stavljali **kožu zmije** i **nastrugan oklop kornjače**.

Vavilonci su koristili mast napravljenu od **žući zabe** i **kiselog mleka**

Stari Egipćani, Kinezi i indijanska plemena Centralne Amerike su koristili **plesni** za tretman inficiranih rana.

Prvi recepti za tretiranje infekcija su nadjeni kod Egipćana oko 1.550 p.n.e označenih kao "myrrh," "byt," i "ftt," što je bilo **mešavina sala, meda** i **paperja** za prekrivanje rana.

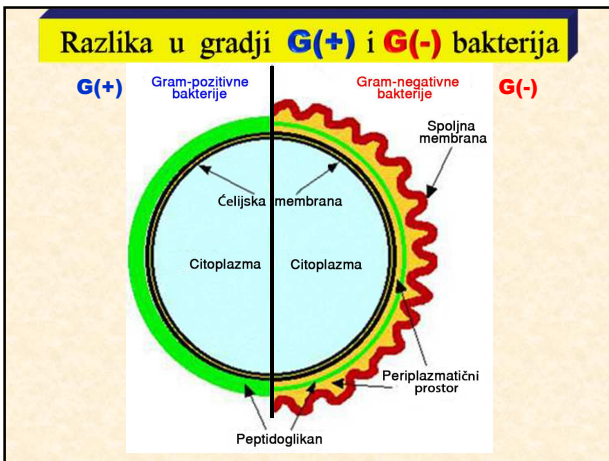
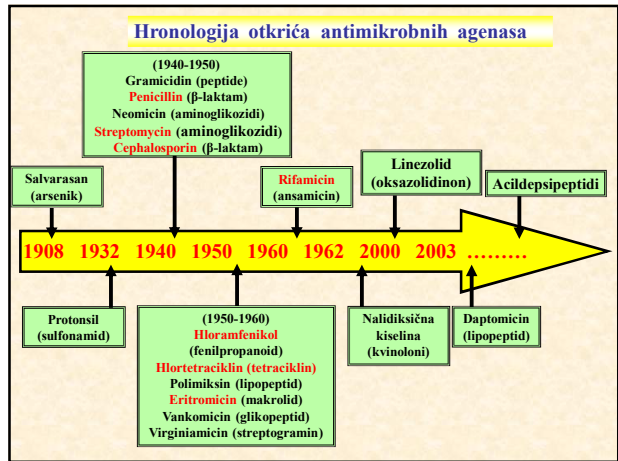
Najraniji podaci o **korišćenju biljaka u terapeutske svrhe** od strane čoveka potiču od Neandretalaca (živeli pre 50.000 godina).

Period I (od 1600. do 1900. godine), karakterisao se korišćenjem **ekstrakata kininog drveta** da bi se uspešno lečila malarija. Godine 1632., prvi put je kora kininog drveta doneta iz Perua u Evropu. Aktivna komponenta kininog drveta – **kinin**, izolovana je 1820. godine. U ovom periodu, izolovan je i alkaloid **emetin** (1871. godine), za koga je pokazano da je efikasan agens protiv amebne dizenterije.

Godina otkrića i poreklo nekih antibiotika

Antibiotik	Godina otkrića	Mikroorganizam proizvođač
Penicilin	1929	<i>Penicillium notatum</i>
Streptomycin	1944	<i>Streptomyces griseus</i>
Bacitracin	1945	<i>Bacillus licheniformis</i>
Hloramfenikol	1947	<i>Streptomyces venezuelae</i>
Cefalosporini	1948	<i>Cephalosporium</i> sp.
Neomicin	1949	<i>Streptomyces fradiae</i>
Tetraciklin	1950	<i>Streptomyces rimosus</i>
Eritromicin	1950	<i>Streptomyces erythreus</i>
Gentamicin	1963	<i>Micromonospora purpurea</i>
Cefamicini	1971	<i>Streptomyces lactamdurans</i>
Klavulanska kiselina	1976	<i>Streptomyces clavuligerus</i>
Nokardicin A	1976	<i>Nocardia uniformis</i>
Sulfazecin	1979	<i>Pseudomonas acidophila</i>

Bakterije reda **Actinomycetales** (58%) *Streptomyces*, *Nocardia* i *Micromonospora*.
 Gljive, uglavnom **Fungi imperfecti** (18%) *Penicillium*, *Aspergillus* i *Cephalosporium*
 Prave bakterije **Eubakterije** (8%) rodovi *Bacillus* i *Pseudomonas*.

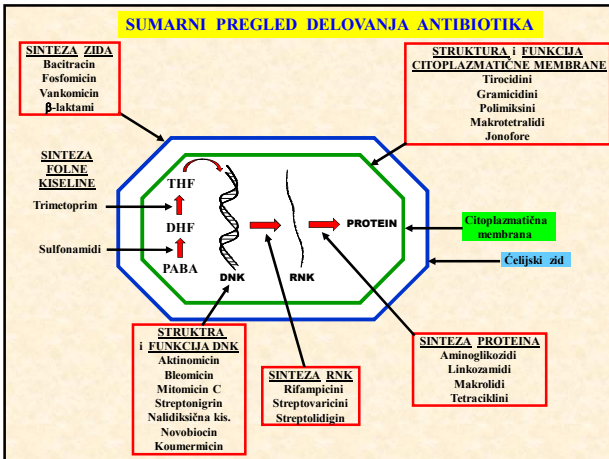


RELACIJA BAKTERIJA – ANTIBIOTIK

Antimikrobna tolerancija: svojstvo bakterija da prežive tretman baktericidnih antibiotika, a da ne poseduju mehanizme rezistancije.

Antimikrobna rezistencija: nasledno svojstvo bakterija da rastu u prisustvu visokih koncentracija antibiotika bez obzira na dužinu tretmana antibiotikom. Kvantifikuje se preko minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za određeni antibiotik.

Antimikrobna perzistencija: sposobnost bakterijske subpopulacije da udje u dormantno stanje i preživi izlaganju visokoj koncentraciji različitih antibiotika. Perzistencija se tipično uočava kada najveći deo bakterijske populacije biva brzo ubijen antibiotikom dok subpopulacija opstaje živa u mnogo dužem vremenskom periodu.



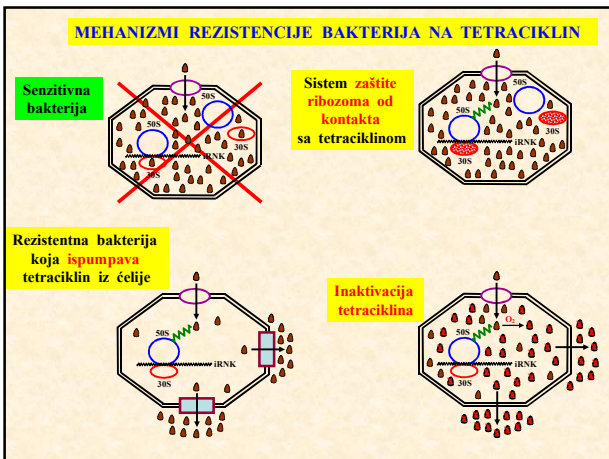
Modifikacija targeta kao osnova za rezistenciju na različite antibiotike

Target	Antibiotik
Proteini koji vezuju penicilin (PBP)	β -Laktamski antibiotici
DNK giraza	Novobiocin, Koumermicin, Nalidiksična kiselina
RNK polimeraza	Ansamicini (Rifampicin)
Ribozomi	Inhibitori sinteze proteina

Rezistencija na antibiotike koji inhibiraju sintezu proteina uslovljena modifikacijom targeta

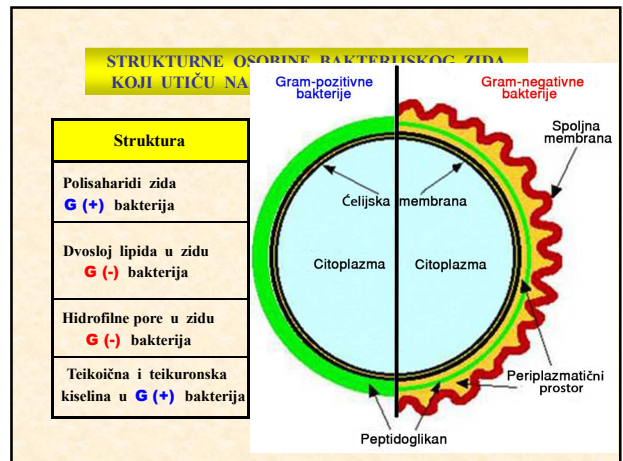
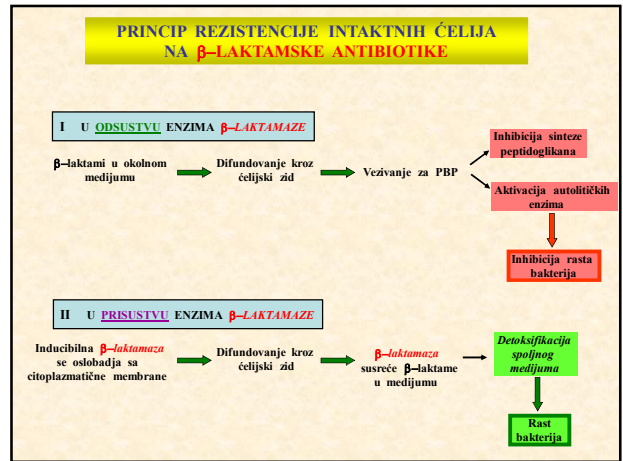
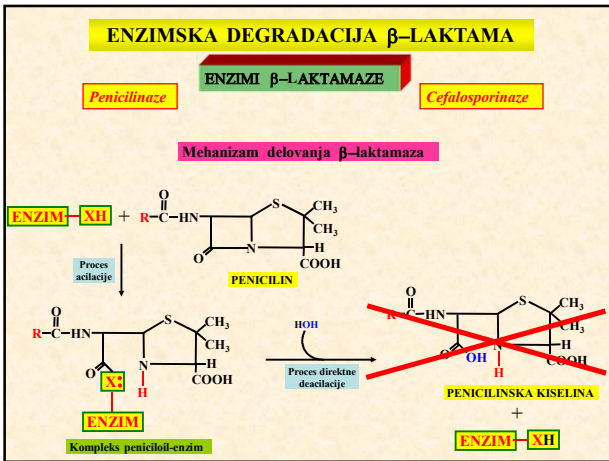
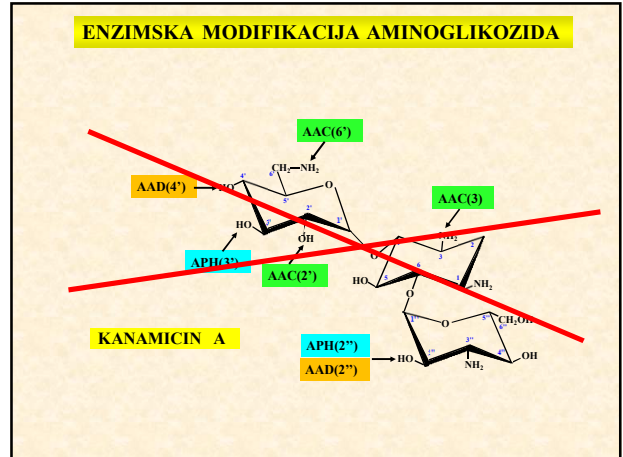
Antibiotik	Modifikovana komponenta
Spektinomycin	protein S5 ili 16S rRNK
Streptomycin	protein S12 ili 16S rRNK
Neamin	protein S17 ili proteini S5 i S12
Kanamycin	protein S12 ili metilacija 16S rRNK*
Gentamicin	protein L6 ili metilacija 16S rRNK*
Kasugamicin	protein S2 ili submetilacija 16S rRNK*
Eritromycin	protein L4, protein L22, 23S rRNK ili metilacija 23S rRNK*
Tiostrepton	protein L11 ili metilacija 16S rRNK*
Hloramfenikol	23S rRNK
Kiromycin	elongacioni faktor EF-Tu
Fusidinska kis.	elongacioni faktor EF-G

- BIOHEMIJSKA OSNOVA REZISTENCIJE**
1. MODIFIKACIJA TARGETA
 2. SPREČAVANJE DOLASKA U KONTAKT TARGETA I AGENSA
 3. ENZIMSKA INAKTIVACIJA ANTIBIOTIKA



- BIOHEMIJSKA OSNOVA REZISTENCIJE**
1. MODIFIKACIJA TARGETA
 2. SPREČAVANJE DOLASKA U KONTAKT TARGETA I AGENSA
 3. ENZIMSKA INAKTIVACIJA ANTIBIOTIKA

ENZIMSKA MODIFIKACIJA AMINOGLIKOZIDA		
Modifikacija	Enzim	Aminoglikozidi - supstrati
ACETILACIJA	AAC(2 ^o)	Gentamicin, Tobramicin
	AAC(6 ^o)	Tobramicin, Kanamicin, Amikacin, Neomicin
	AAC(3 ^o)	Gentamicin, Tobramicin, Kanamicin
ADENILACIJA	AAD(4 ^o)	Amikacin, Tobramicin, Kanamicin
	AAD(2 ^o)	Gentamicin, Tobramicin, Kanamicin
	AAD(3 ^o)	Streptomycin, Spektinomycin
	AAD(6 ^o)	Streptomycin
FOSFORILACIJA	APH(3 ^o)	Kanamicin, Neomicin
	APH(3 ^o)	Streptomycin
	APH(2 ^o)	Gentamicin
	APH(5 ^o)	Ribostamicin
	APH(6 ^o)	Streptomycin



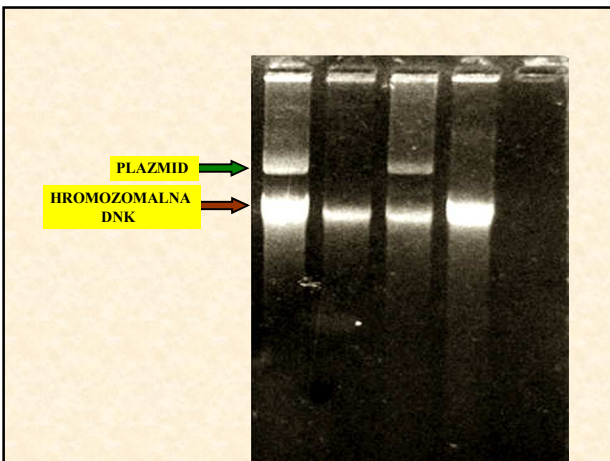
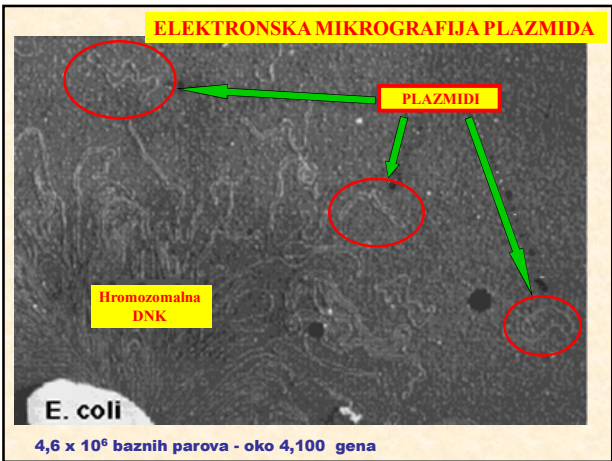
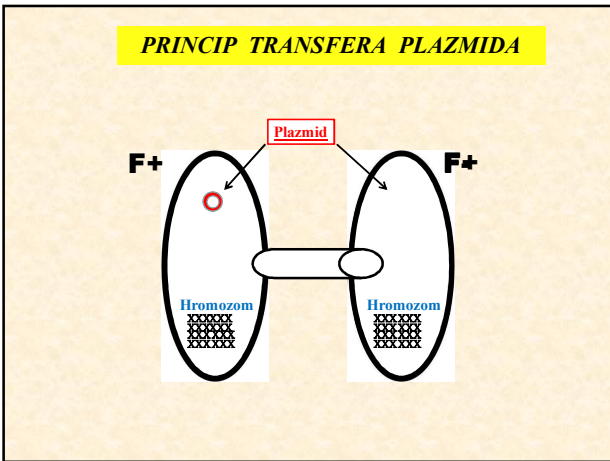


PLAZMIDI i TRANSPOZONI

PLAZMIDI SU SAMOSTALNI REPLIKONI

Funkcije bakterijske ćelije determinisane plazmidima

1. Replikacija, reparacija, rekombinacija
2. Fertilitnost
3. Restrikcija i modifikacija
4. Rezistencija na antimikrobne agense **R-plazmidi**
5. Rezistencija na teške metale i deterdžente
6. Rezistencija na bakteriofage
7. Metabolizam saharida i aromatičnih jedinjenja
8. Adhezija i vezivanje bakterijskih ćelija
9. Virulencija

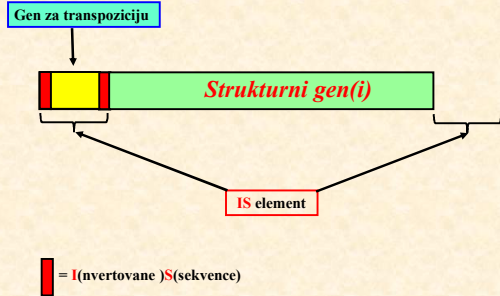


Rezistencije determinisane genima lociranim na plazmidima

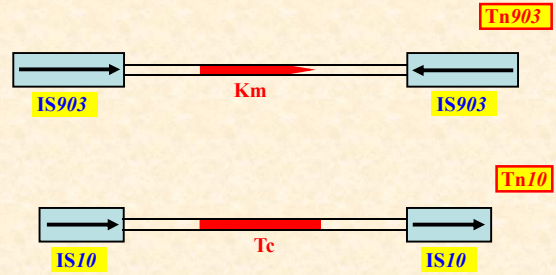
Plazmid	Poreklo plazmida	Rezistentne determinante
R57b	<i>Salmonella typhimurium</i>	Amp ^r Cam ^r Gen ^r Kan ^r Sul ^r
R1	<i>Salmonella paratyphi</i>	Amp ^r Cam ^r Kan ^r Str ^r Sul ^r Spe ^r
JR72	<i>Escherichia coli</i>	Cam ^r Kan ^r Str ^r Sul ^r Tet ^r
JR66	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gen ^r Tet ^r Cam ^r Str ^r Kan ^r Sul ^r
R938	<i>Serratia marcescens</i>	Amp ^r Cam ^r Kan ^r Str ^r Spe ^r Sul ^r Tet ^r
RP4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amp ^r Kan ^r Tet ^r
R994	<i>Vibrio cholerae</i>	Cam ^r Str ^r Tet ^r
pJH1	<i>Enterococcus faecalis</i>	Ery ^r Kan ^r Str ^r Tet ^r

Amp^r = rezistencija na ampicilin
Cam^r = rezistencija na hloramfenikol
Gen^r = rezistencija na gentamicin
Kan^r = rezistencija na kanamicin
Sul^r = rezistencija na sulfonamide
Str^r = rezistencija na streptomycin
Spe^r = rezistencija na spektinomycin
Tet^r = rezistencija na tetraciklin
Ery^r = rezistencija na tetraciklin

BAK INERCIJONE SEKVENCE (IS elementi) ↓



STRUKTURA TRANSPOZONA

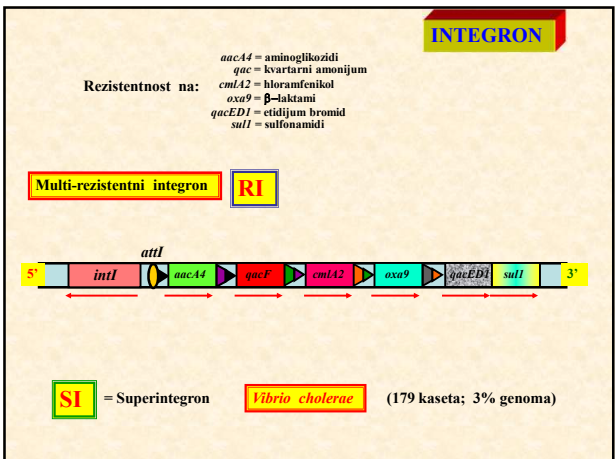
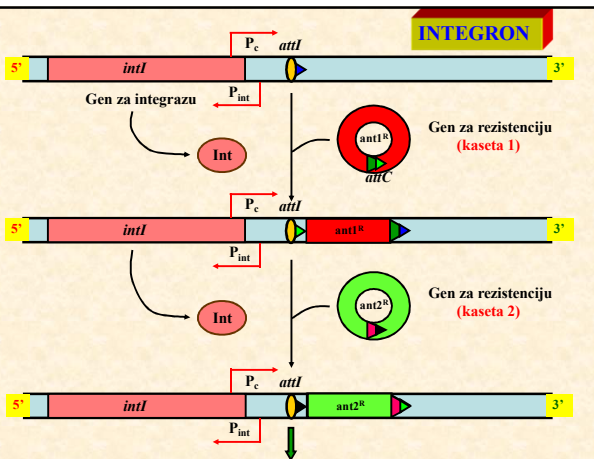
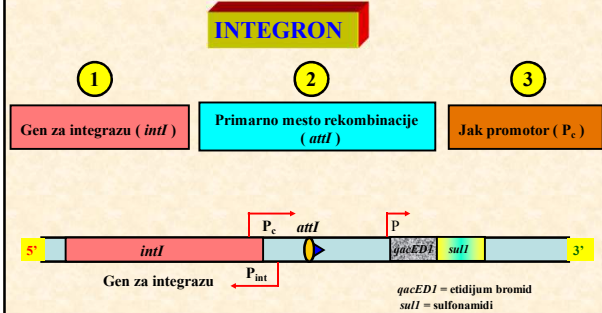


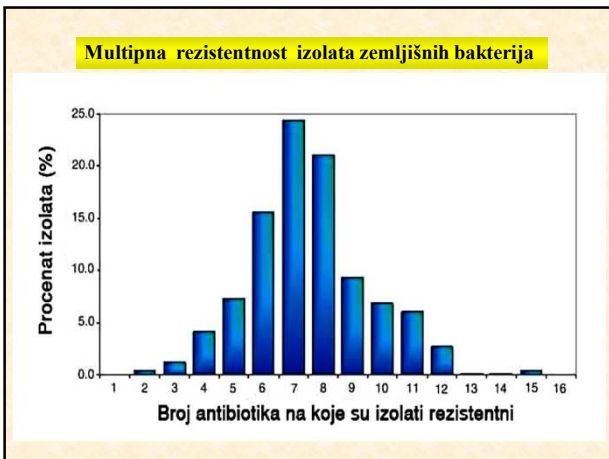
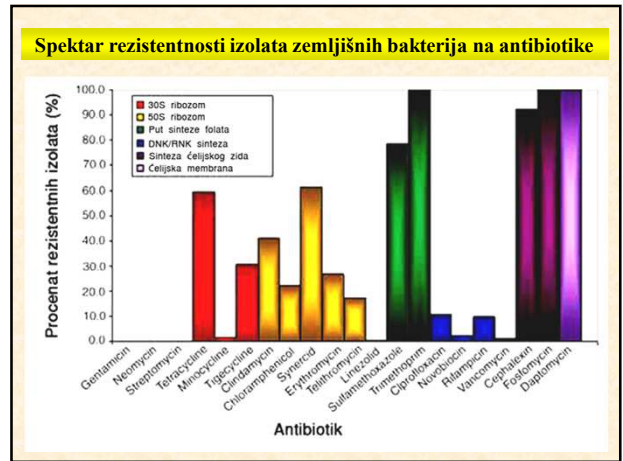
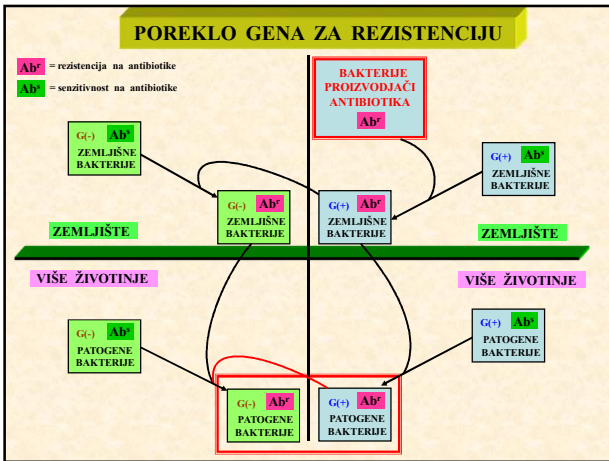
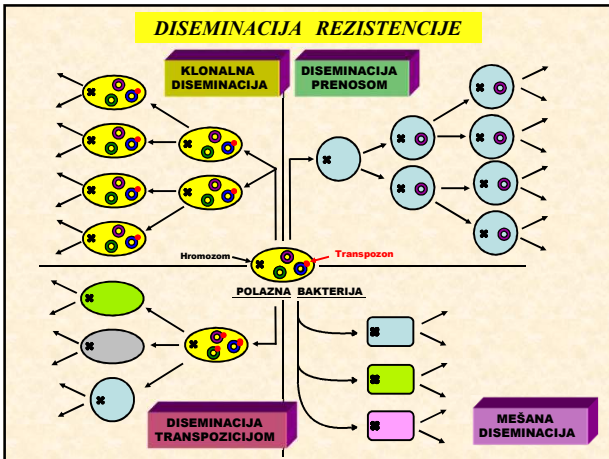
Neki tipovi rezistencije determinisani genima lociranim na transpozonima

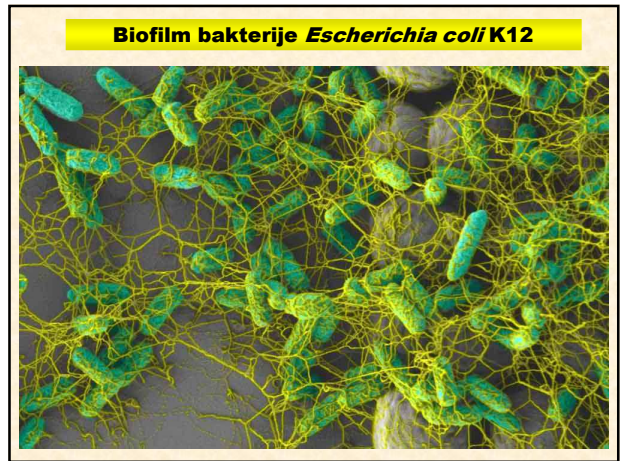
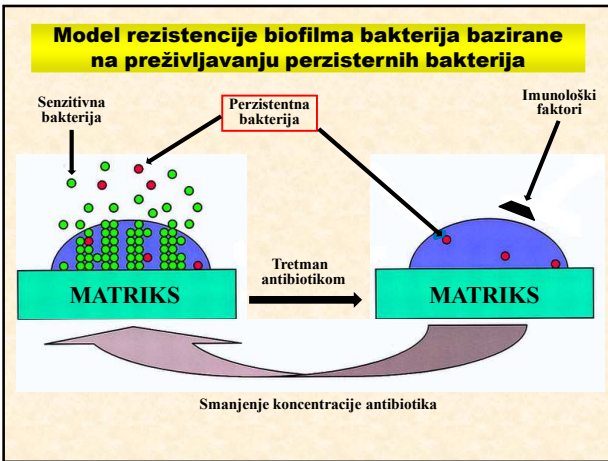
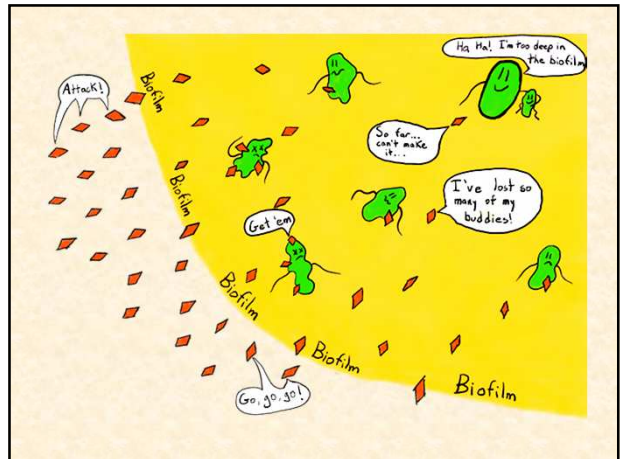
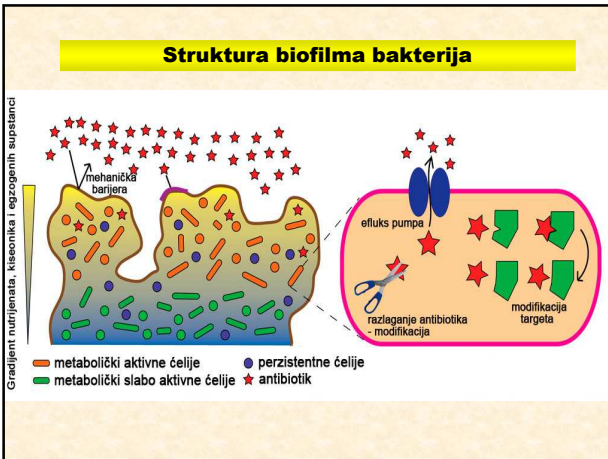
Transpozon	Rezistencija na antibiotik	Plazmid; Bakterija u kojoj je otkriven
Tn1	Ampicilin	RP-4; <i>Pseudomonas</i> sp.
Tn2	Ampicilin	RSP1030; <i>Salmonella</i> sp.
Tn3	Ampicilin	R1-19; <i>Salmonella</i> sp.
Tn4	Ampicilin-Streptomycin-Sulfonamid	R1-20; <i>Salmonella</i> sp.
Tn5	Kanamycin-Neomicin	JR67; <i>Klebsiella</i> sp.
Tn6	Kanamycin	JR72; <i>Escherichia coli</i>
Tn7	Streptomycin-Spektinomycin-Trimetoprim	R483; <i>Escherichia coli</i>
Tn9	Hloramfenikol	R10; <i>Shigella</i> sp.
Tn10	Tetraciklin	R100; <i>Shigella</i> sp.
Tn(AB)	Ampicilin-Sulfonamid	R938; <i>Serratia</i> sp.
Tn551	Eritromicin	p1258; <i>Staphylococcus</i> sp.
Tn917	Makrolid-Linkozamid-Streptomycin	PAD2; <i>Streptococcus faecalis</i>
Tn1721	Tetraciklin	pRS01; <i>Escherichia coli</i>
Tn4400	Klindamicin-Eritromicin-Tetraciklin	pBFTM10; <i>Bacterioides</i> sp.
Tn4551	Klindamicin	pB1136; <i>Bacterioides</i> sp.

REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE KODIRANA GENIMA NA INTEGRONIMA

Integrini su mobilni DNK elementi koji mogu da prihvate druge gene preko mesto-specifične rekombinacije (*attI* "attachment site")







Karakteristike rezistentnih, tolerantnih i perzistentnih bakterija

a Sensitivne u odnosu na rezistentne bakterije

b Sensitivne u odnosu na tolerantne bakterije

c Sensitivne u odnosu na perzistentne bakterije

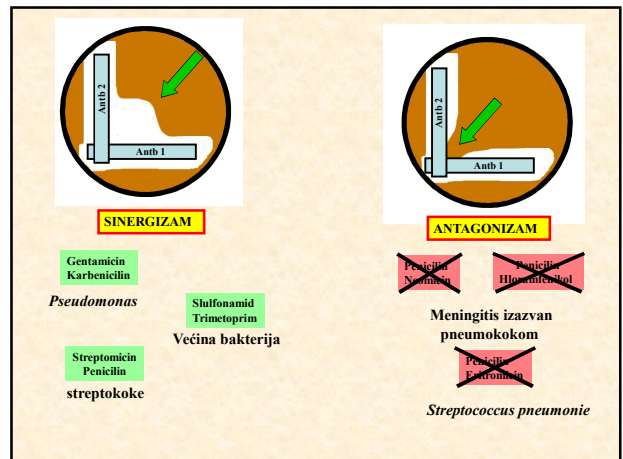
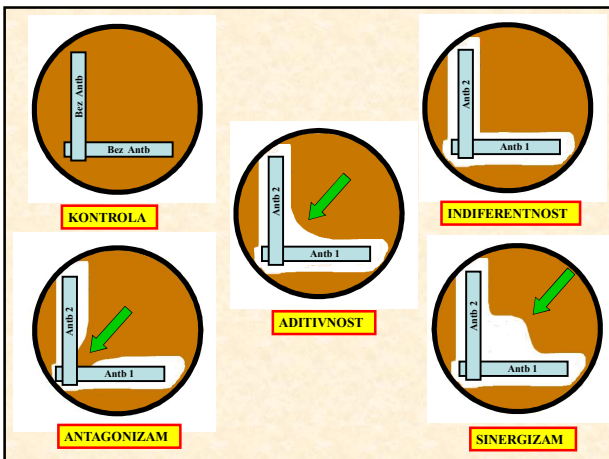
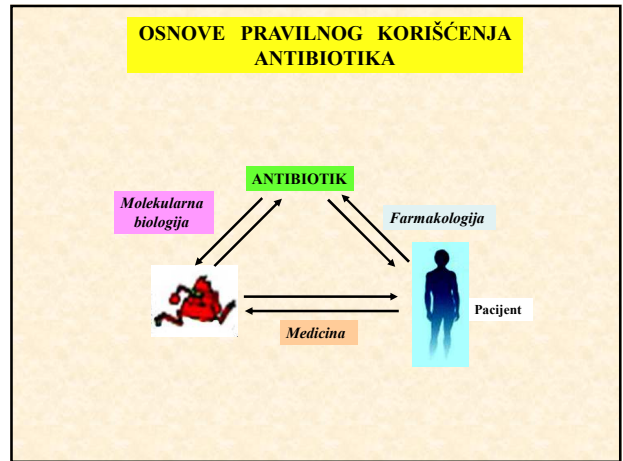
Minimalna inhibitorna koncentracija (MIC) je minimalna koncentracija antibiotika prisutnog u standardnom medijumu za rast bakterije u kojoj ne mogu da rastu posle 16-20 sati inkubacije na optimalnoj temperaturi.

Minimalno vreme za ubijanje bakterija (MDK; minimum duration for killing) je vreme za koje tretman antibiotikom u koncentraciji mnogo većoj od MIC eliminiše veći deo populacije bakterija (npr. 99%).

ANTIBIOTIK – ACILDEPSIPEPTID

ADEP-4

Nova familija antibiotika **acildepsipeptida (ADEP)** koje proizvodi *Streptomyces hawaiiensis* – kandidati za anti-perzistentnu terapiju



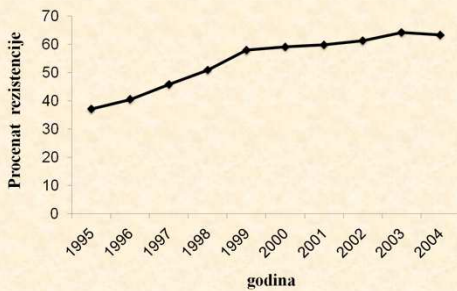
Pozitivni efekti kliničkog korišćenja kombinacije antibiotika

- Sprečavanje pojave rezistentnih bakterija
- Efikasniji tretman istovremene infekcije sa više različitih bakterija
- Inicijalna terapija
- Smanjena toksičnost
- Sinergizam u delovanju

Vreme pojave rezistencije na antibiotike

Antibiotik	Godina uvođenja antibiotika u praksu	Godina pojave rezistencije na antibiotik	Δ godina
Sulfonamidi	Tokom 1930-tih	1940.	Oko 5
Penicilin	1943.	1946.	3
Streptomycin	1943.	1959.	16
Hloramfenikol	1947.	1959.	12
Tetraciklin	1948.	1953.	5
Eritromicin	1952.	1988.	36
Vankomicin	1956.	1988.	32
Meticilin	1960.	1961.	1
Ampicilin	1961.	1973.	12
Cefalosporini	Tokom 1960-tih	Krajem 1960-tih	Oko 5

Meticilin (oxacilin)-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) među pacijentima u intenzivnoj nezi u periodu 1995-2004. godina



OSNOVA PRAVILA VEZANA ZA SPREČAVANJE ŠIRENJA REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE U MEDICINSKIM USTANOVAMA



Microbes have the last word.

A drastic re-evaluation of antimicrobial treatment is needed to overcome the threat of antibiotic-resistant bacteria.



Julian Davies

KONTROLA PROMETA ANTIBIOTIKA

KORIŠĆENJE ANTIBIOTIKA – EDUKACIJA LEKARA I PACIJENATA

HVALA VAM NA PAŽNJI !!!

