



Microbiology

Subject :

Lec no : 13

Done By : Dana khalaf 🌸

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

10. Antimicrobial resistance (AMR)



Faculty of Medicine
Hashemite University

Dr Mohammad Al-Tamimi, MD, PhD

آخر محاضرة للدكتور محمد 🥲

Introduction to Antibiotics Resistance

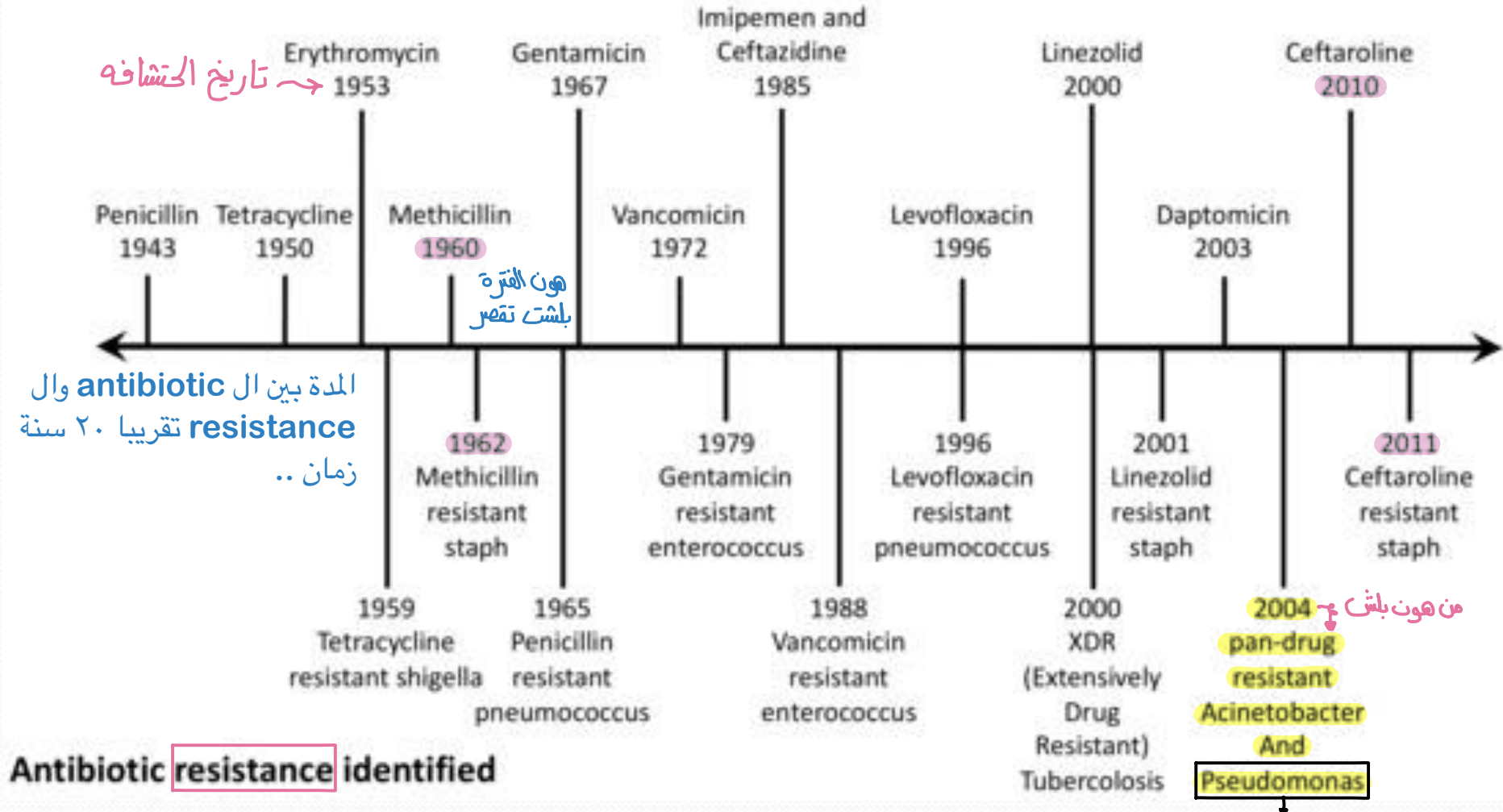
تشمل كل مضادات الكائنات الحية (بكتيريا، فايروسات..) لكن حنركز اكثر عال بكتيريا ح

- **Antimicrobial resistance (AMR)** is resistance of a microorganism to an antimicrobial drug that was originally effective for treatment of infections caused by it
- **Penicillin G**: first introduced, only **3% of bacteria resistant**, **now, over 90% are resistant** → بطل المضاد الحيوي فعال
أول مضاد حيوي تم اكتشافه
- Many bacterial pathogens are currently resistance to many antibiotics with some organisms are currently **resistance to every known antibiotics** صار في عنا resistance لكثير من المضادات الحيوية، بعض ال organisms طورت resistance لكل انواع ال antibiotics وهاد بسميه PDR (pan drug resistance)
- WHO's 2014 report on global surveillance of antimicrobial resistance reveals that antibiotic resistance is no longer a prediction for the future; it is happening right now, across the world, and is putting at risk the ability to treat common infections in the community and hospitals

منظمة الصحة العالمية عام 2014 عملوا دراسة عالمية ضخمة جدا،، بعثو survey لكل الدول حتى يوزعوه على مختبراتهم ويشوفوا كم نسبة ال resistance لكل ال organisms وجمعوا النتائج سوا ف لقوانو في زيادة بعدد ال resistance لل antibiotics ،، فهيك الموضوع صار خطير ..
واكيد هلاً موضوع ال resistance صار اخطر وتعقيداته اكثر..

التواريخ مو حفظ بس اعرفو انو زمان ال resistance كان ياخذ وقت وهلاً هو سريبييع

Antibiotic introduced



تاريخ اكتشافه →

هون الفترة بليست تقصر

المدة بين ال antibiotic وال resistance تقريبا ٢٠ سنة زمان ..

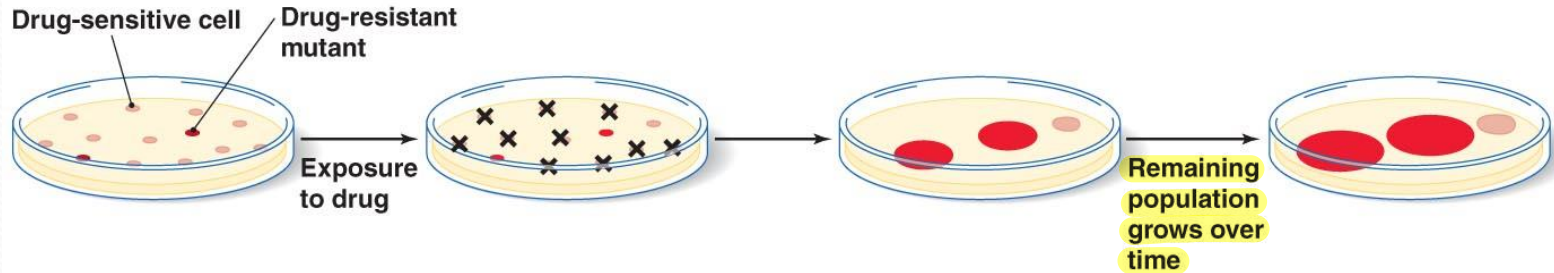
من هون بليست

Antibiotic resistance identified

وحدة من اكثر ال organisms اللي عندها resistance

The Development of a Resistant Strain of Bacteria

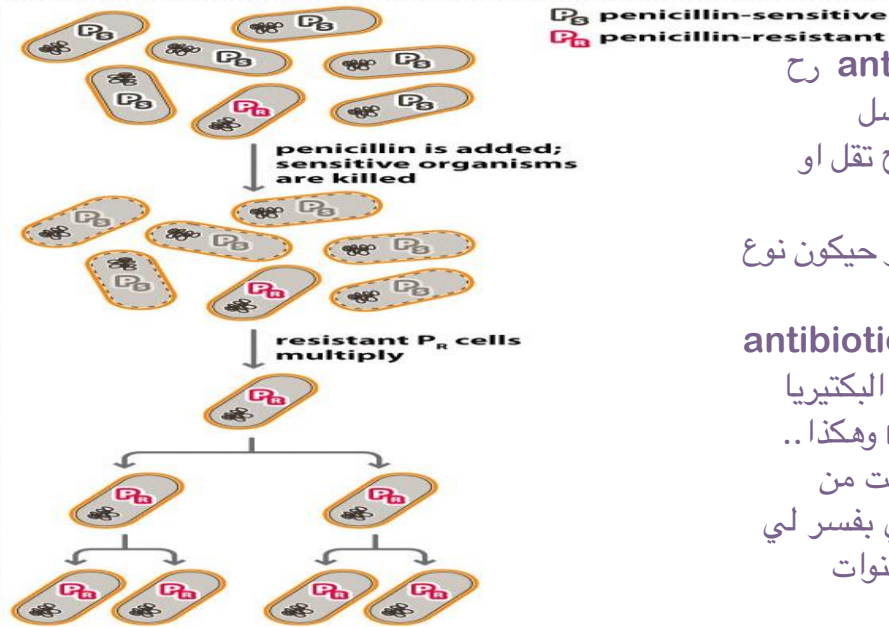
بعض ال cells كانت sensitive ويعضها resistance



(a) Population of microbial cells (b) Sensitive cells inhibited by exposure to drug

Remaining population grows over time

(c) Most cells now resistant
antibiotic قتل ال sensitive strains



نفس الشيء لما نعطي المريض antibiotic رح يقضي على sensitive cells وحتصل resistance موجودة ف الاعراض رح تقل او تختفي ...

المريض نقل البكتيريا لشخص تاني شو حيكون نوع ال strains ؟

اغلبها حتكون resistance لانو ال antibiotic ما قضى عليها ، فالمرضى اللي انتقلتو البكتيريا حتكون كل cells عندو resistance وهكذا .. يعني بأقل من اسابيع ال strain تحولت من sensitive ل resistance وهاد اللي بفسر لي resistance صار يصير بسرعه بالسنوات الاخيرة

Natural & Acquired Resistance

1. Natural resistance antibiotics البكتيريا من اول ما خلقت عندها natural resistance لبعض ال antibiotics لها اكتشفوه بالأحافير وما كنا مكتشفين ال antibiotics لها

- Intrinsic resistance: some species naturally insensitive
- Chromosomal genetic support
- Affect almost all species strains → كلهم عادة يكونوا resistance
- Existed before antibiotic use (*Enterobacter sp.* - amoxicillin) هو اللي بهمنا وهو الأخطر

2. Acquired resistance (mutation)

- Spontaneous mutation: happen as cells replicate
- Gene transfer: usually spread through conjugative transfer of R plasmid → ينتقل من بكتيريا لبكتيريا ففي strain طولت ال resistance بتروح تعطيه ل strain تاني وهكذا
- Affects a fraction of strains → جزء منهم هو كلهم
- Increased with antibiotic use
(extended spectrum beta-lactamase producing *E. coli*)

ال **beta-lactam antibiotic** مجموعة من ال **antibiotic** تشترك بإنو الها **ring** وحدة اسمها **beta-lactam ring** .. ال **E-coli** بالسنوات الاخيرة طورت **resistance** لكل انواع **beta-lactamase** 

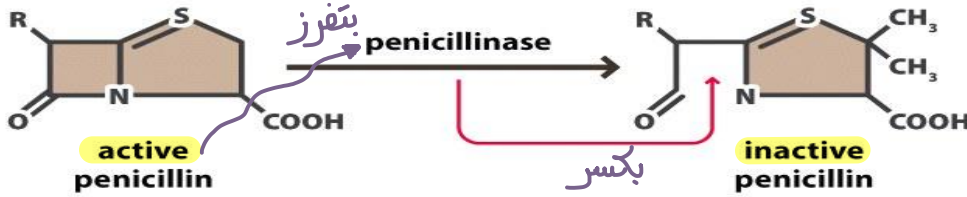
شو الشروط اللي لازم تكون حتى احكي هاد **Acquired resistance** ؟

- ١- بتكون **sensitive** قبل فترة وفجأة صارت **resistance** بعد استخدام **antibiotic**
- ٢- مو كل ال **strain** بكون **(fraction) resistance**
- ٣- بعتمد عال **plasmid** و **transferable**

Mechanisms of Resistance

1. Production of enzyme that destroys or deactivates drug
2. Pump antimicrobial drug out of the cell before it can act
3. Slow or prevent entry of drug into the cell
4. Alter target of drug so it binds less effectively
5. Alter their metabolic chemistry

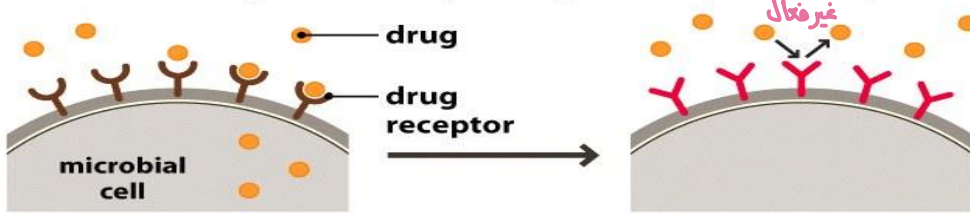
(a) drug inactivation



بحول antibiotic من active form ل inactive form ويبطل فعال

an enzyme (in this case **penicillinase**) cleaves a portion of the antibiotic molecule and renders it inactive

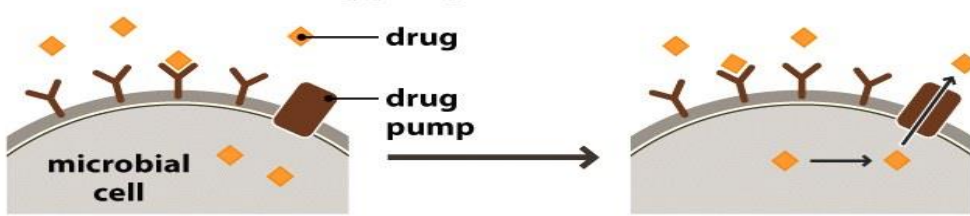
(b) decreased permeability/change in shape of receptor



mutations can alter the receptor that transports the drug, so that the drug cannot enter the cell

يبرتبب antibiotic مع receptor ويدخل جوا ال cell ويعمل mechanism معينه ليقتلها مثلا يقتل DNA او يقتل الرايبوسوم... الخ ف لازم يكون في receptor ليبدل antibiotic.. لهيك البكتيريا بتغير شكل المستقبل لحتى antibiotic ما يدخل

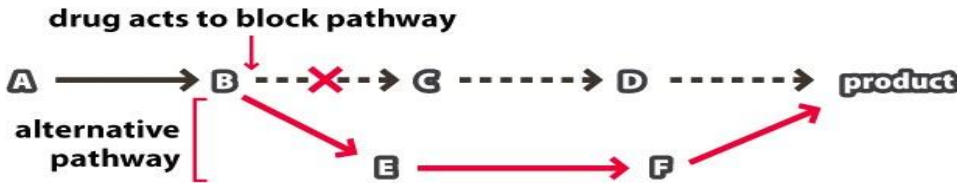
(c) activation of drug pumps



specialized membrane proteins are activated and continually pump the drug out of the cell

البكتيريا فشلت بأنها تغير شكل المستقبل ف بتحط pump لتطلع antibiotic اللي دخل لبرا

(d) use of alternative metabolic pathway



some drugs block the usual metabolic pathway, organisms can circumvent this by using an alternative, unblocked pathway that produces the required product

بعض انواع antibiotic بتشتغل على metabolic pathway تتبع البكتيريا وعادة بتكون هلا metabolic مو موجودة بال human ف بنصنع دواء يعمل ل inactivation pathway تتبع البكتيريا وهيكون قتلها،، البكتيريا رح تروح تعمل alternative pathway ما يشتغل عليه الدوا ...

Figure 20.2 Microbiology: A Clinical Approach (© Garland Science)

1. Enzymatic Inactivation

- **Inactivation** involves enzymatic breakdown of antibiotic molecules.

البكتيريا لازم يكون في عندها جين بالبلازميد بحمل

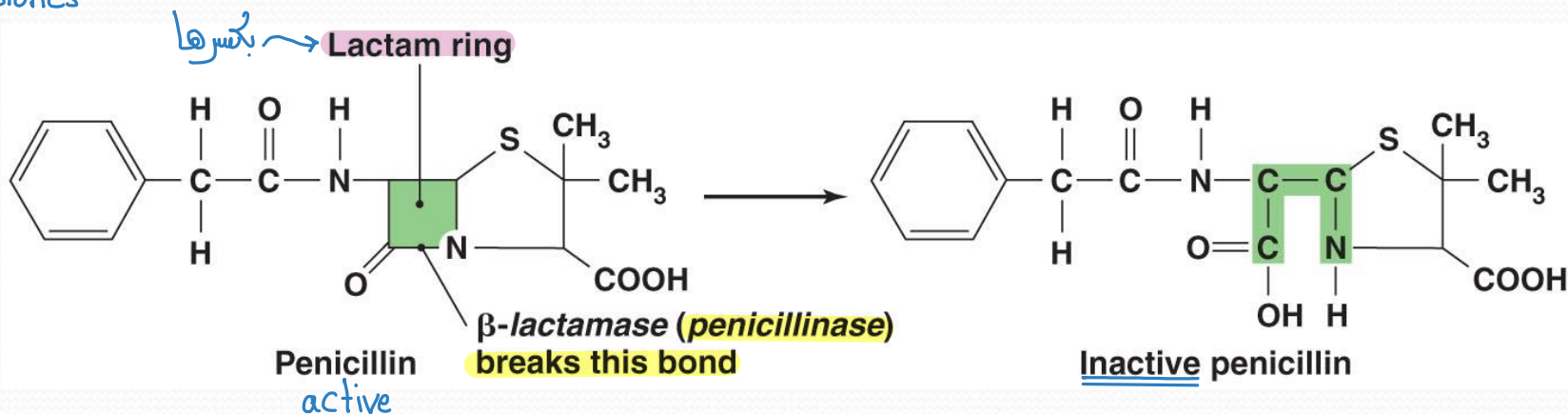
.. **beta-lactamase** sequence المطلوب لانتاج هاد

- A good example is **β -lactamase**: والبكتيريا بتقدر تعطيه لبكتيريا تانيه تجعل طريق نقل البلازميد

- Secreted into the bacterial periplasmic space
- Attacks the antibiotic as it approaches its target
- There are more than 190 forms of β -lactamase
- E.g of lactamase activity in *E.coli* and *S. aureus*

لأنو بأثر على عدد
ضخم من
antibiotics

(**Extended spectrum beta-lactamases - ESBL**) أشهر مثال



2. Efflux Pumping

- Efflux pumping is an **active transport mechanism**. It **requires ATP**
- Efflux pumps are found in:
 - The **bacterial plasma membrane**
 - The **outer layer of gram-negative organisms** → فيها بروتينات كيتير
- Pumping keeps the concentration of antibiotic **below** levels that would destroy the cell
مو شرط اطلع كل antibiotic برا، المهم انو يضل التركيز اقل مما يجب لقتل البكتيريا
- **Genes that code** for efflux pumps are located on plasmids and transposons
لار ايكون في جين مسؤول عن عملية ال pump هاي

3. Decrease Permeability

قرأهم قراءة

- Some bacteria reduce the permeability of their membranes as a way of keeping antibiotics out
- They turn off production of porin and other membrane channel proteins
- Seen in resistance to streptomycin, tetracycline, and sulfa drugs

4. Modification of Antibiotics

Targets

ال antibiotic الو target معين بالبكتيريا ممكن يكون الرايبوسوم، ال cell wal او DNA البكتيريا
ف بتيجي البكتيريا وبتغير ال target هاد حتى antibiotic ما يرتبط فيه بس بنفس الوقت بدها تحافظ ع وظيفة target

- Bacteria can modify the **antibiotic's target** to escape its activity
- Bacteria must change structure of the target but the modified target must still be able to function. **This can be achieved in two ways:**
 - Mutation of the gene coding for the target protein
 - Importing a gene that codes for a modified target
- Bacteria have **penicillin-binding-protein (PBPs)** in their plasma membranes. These proteins are targets for penicillin

بتعمل تغيير بسيط بال structure بحيث antibiotic ما يرتبط ولكن الوظيفة تضل

لحتى يشتغل ال penicillin يرتبط ب PBP على سطح البكتيريا وبكسر البكتيريا من خلاله ف البكتيريا طورت جين اسمه mecA بروج على PBP وبغير ال structure الثلاثي تبعه ،، وطبعاً penicillin يبطل قادر يرتبط فيه بس الوظيفة ما تغيرت

- MRSA (methicillin- resistant - *S. aureus*) has acquired a gene (*mecA*) that codes for a different PBP
 - It has a different three-dimensional structure
 - MRSA less sensitive to penicillins
- MRSA is resistant to all β -lactam antibiotics, cephalosporins, and carbapenems
- *Streptococcus pneumoniae* also modifies PBP
 - It can make as many as five different types of PBP
 - It does this by rearranging, or shuffling, the genes
- Bacterial ribosomes are a primary target for antibiotics. Resistance can be the result of modification of ribosomal RNA so it is no longer sensitive

كل مرة بتفرز PBP مختلف

لو كانت مثلاً بتفرز ال penicillinase وعندها mecA ويتغير شكل PBP هيك ال resistance بصير اعلى للبكتيريا ف البكتيريا بكون عندها عاقل ٢ من ال mechanisms

يمنع ارتباط
antibiotic

5. Alteration of Pathway

- Some drugs competitively inhibit **metabolic pathways**.
- Bacteria can overcome this method by using an alternative pathway
- Some sulfonamide-resistant bacteria do not require para-aminobenzoic acid (**PABA**), an important precursor for the synthesis of folic acid and nucleic acids in bacteria inhibited by sulfonamides, instead, like mammalian cells, they turn to using preformed folic acid

ال **sulfa drugs** بتشتغل على **metabolic pathway (PABA)** تبع البكتيريا اللي بتكون **DNA structure** ف لما ياخذ المريض **antibiotic** هيك بتوقف تصنيع ال **DNA** بالتالي بتموت البكتيريا ،، ف البكتيريا عملت **pathway** مختلف لتعمل تركيب **DNA** من دون ما يوصله **antibiotic**

هاي ال **mechanisms** بتخلييني اعرف شو ال **antibiotic** الفعال واللي مو فعال قبل ما اوصفه للمريض

Contributing Factors to Resistance

لما يكون ال infection مو محتاج antibiotic او اخدت antibiotic غلط انت هيك بتزيد من نسبة resistance

- Misuse and overuse of antibiotics
- Modern live: travelers carry resistant bacteria بتتحول ال strain من sensitive ل resistance
- There are more large cities in the world today
- Food is also a source of infection and resistance الحيوانات عم تاخذ antibiotic برضو واحنا بناكلها
- Increase in the number immunocompromised people
- Emerging and re-emerging diseases are another source of resistance.
- Hospitals are ideal reservoirs for the acquisition of resistance.
- Destruction of normal flora allows pathogenic pathogens to dominate

Impact of Antibiotics Resistance

مريض اصيب ب pan drugs resistance وما عنا ولا antibiotic نقدر نفيده فيه ف هاد المريض معرض للوفاة ورح يعدي ناس كتير

- Infections caused by resistance organisms result in prolonged illness, disability, or death
- Antimicrobial resistance reduces the effectiveness of treatment; thus patients remain infectious for a longer time, increasing the risk of spreading resistant microorganisms to others
لما تعطي antibiotic فعال بتقضي عالبيكتيريا بسرعة واحتمال انتقالها لشخص جديد بتصير اقل ، لو مو فعال بصير العكس
- AMR increases the costs of healthcare
- AMR has the potential to threaten health security, and damage trade and economies
لما تطلع عنا بكتيريا مقاومة لكل انواع المضادات الحيوية ولو صار outbreak هيك احنا ما بنقدر نعمل شي وللأسف هالشئ بآثر عكل المجتمع بشكل عام
- resistant

Slowing the emergence and spread of antimicrobial resistance

1. **Responsibilities of Physicians:** must work to identify microbe and prescribe suitable antimicrobials, must educate patients
على الطبيب انو يستخدم **antibiotic** مناسب من البداية ويعلم المرضى انو لازم ياخدوه
بالوقت المناسب والطريقة وللمدة المناسبة
2. **Responsibilities of Patients:** need to carefully follow instructions
لازم المريض يلتزم بالجرعة
على وزارة الصحة
3. **Educate Public:** must understand appropriateness and limitations of antibiotics ; antibiotics not effective against viruses
استخدام ال**antibiotic** بكثرة او بدون لازم يزيد ال
resistance
4. **Global Impacts:** organism that is resistant can quickly travel to another country, in some countries antibiotics available on non-prescription basis

Approaches to Antibiotic Therapy To Prevent Resistance

- Use antimicrobials only when necessary
- Maintain high concentration of drug in patient for sufficient time
- Use antimicrobial agents in combination لحتى اذا كان في resistance ل واحد منهم الثاني يكون فعال ونقضي عالبيكتيريا
- Develop five ومطو هلال new variations of existing drugs
 - Second-generation drugs
 - Third-generation drugs
- Search for new antibiotics, semi-synthetics, and synthetics
- Design drugs complementary to the shape of microbial proteins to inhibit them

Point	Guideline
1	Optimal use of all antibacterial drugs استخدام التركيز الفعال لفترة مناسبة
2	Selective removal, control, or restriction of classes of antibacterial agents اللي اله resistance بوقفه وينتقل ل agent ثاني فعال
3	Use of antibacterial drugs in rotation or cyclic patterns البكتيريا هيك بتعرض ل antibiotics مختلفه ما بتلحق تفهمه وتطور resistance اله
4	Use of combination antibacterial therapy to slow the emergence of resistance
5	Evaluation of routes of resistance
6	Implementation of global changes

كيفية تحديد الـ antibiotic resistance باللاب بناخذهم ...

Determination of Drug Efficacy

- Drug efficacy determined based on clinical and laboratory parameters
- Drug efficacy can be measured by susceptibility testing

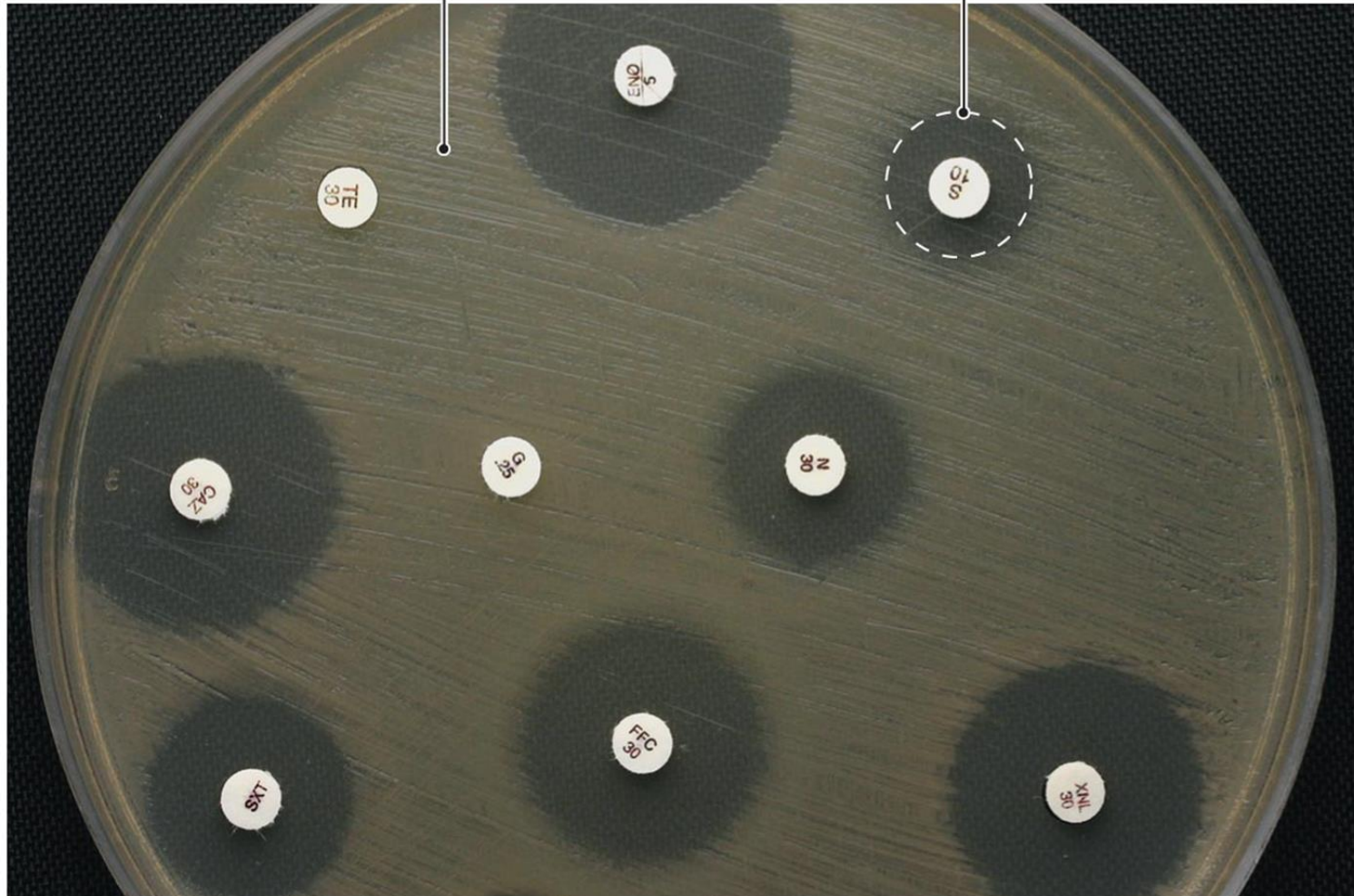
Including:

1. Kirby-Bauer Method (diffusion test)
2. Broth dilution test
3. The E test
4. Automatic (Vitek, Vitek 2)

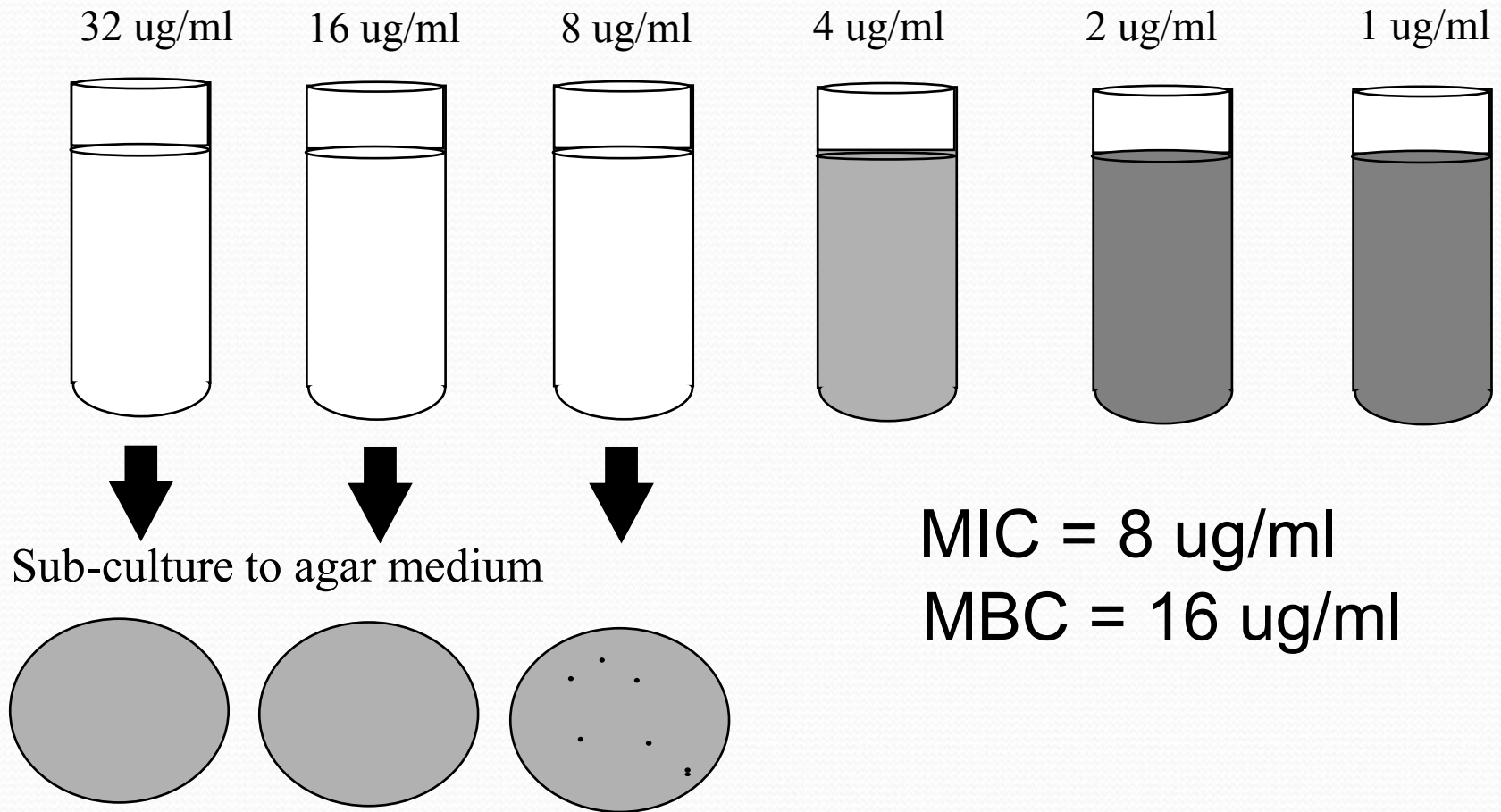
1. Kirby-Bauer Method (disc method)

Bacterial lawn

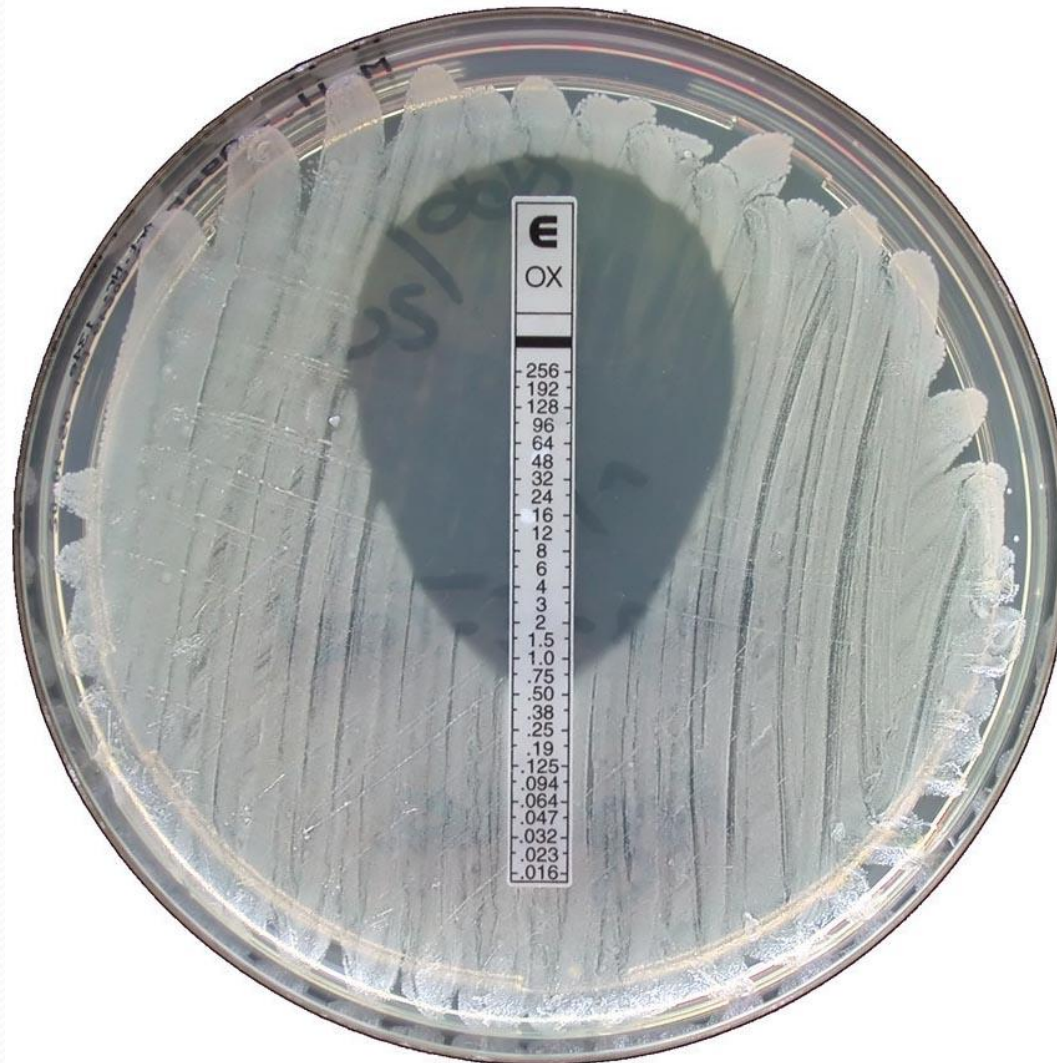
Zone of inhibition



2. Dilution Test

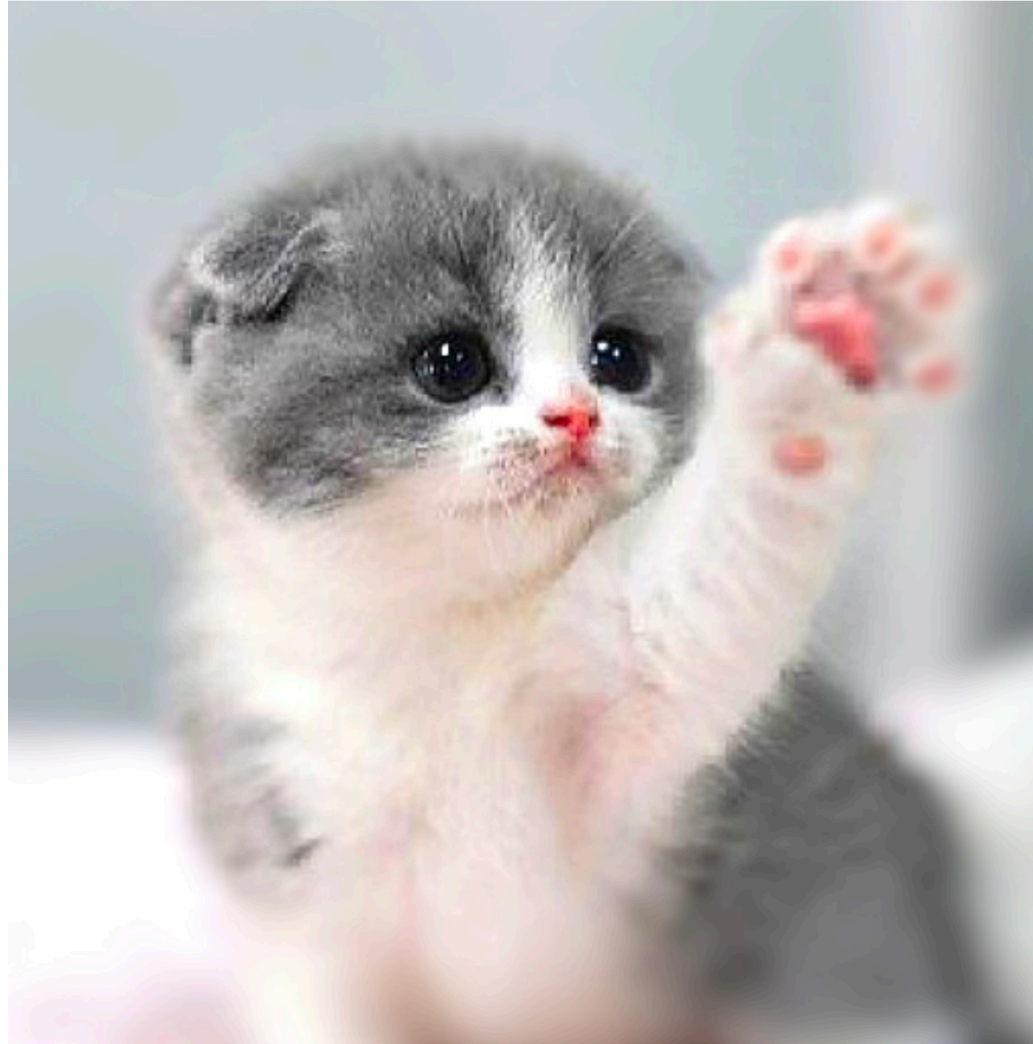


3. E test combines aspects of Kirby-Bauer and MIC tests



4. Automatic (Vitek, Vitek 2)





بالتوفيق    

dane