



Microbiology

Subject :

Lec no : 13

Done By : Tabark Aldaboubi

وقل رب زدني علماً

10. Antimicrobial resistance (AMR)

تشمل كل مضادات الكائنات الحية



Faculty of Medicine
Hashemite University

Dr Mohammad Al-Tamimi, MD, PhD



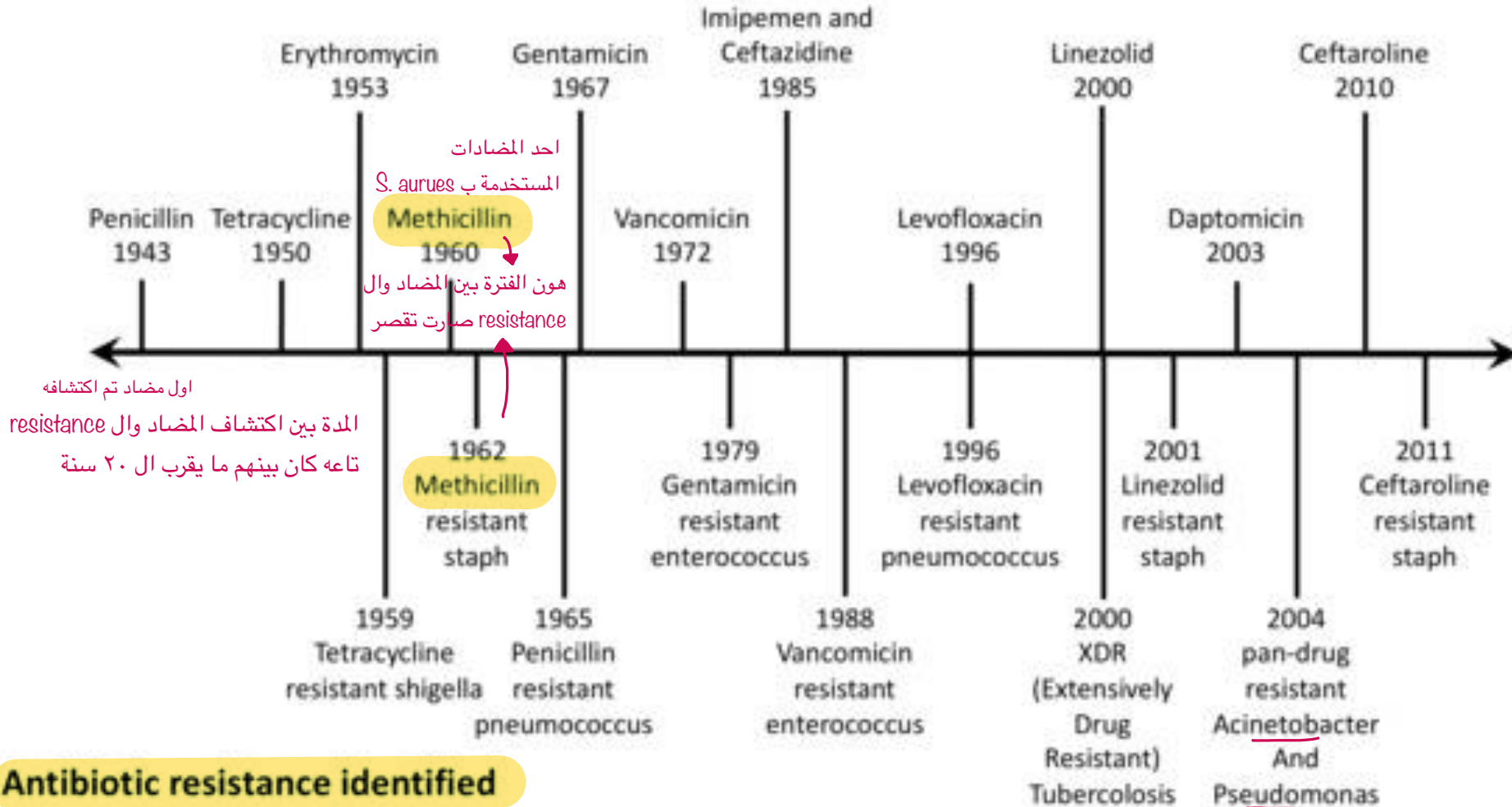
Introduction to Antibiotics Resistance

مضاد حيوي كان فعال وبعدين صار مش فعال

- 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
مثال ع ال Resistance : بالبداية penicillin G اول ما اكتشوه ، ان نسبة ال resistance 3% اما الان صارت النسبة 90%
- Many bacterial pathogens are currently resistance to many antibiotics with some organisms are currently resistance to every known antibiotics
اصبح فيه resistance لكثير من المضادات وفي بعض الكائنات طورت resistance لكل انواع المضادات ويسمي هاي الحالة PDR pane 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

التواريخ مش حفظ المهم الفكرة الرئيسية انه كان بين اكتشاف المضاد وال resistance تاغه كان الفترة تكون طويلة اما حسا صارت اقصر وممكن بس خلال سنة وهالاشي بدل ع سرعة وخطورة ال resistance

Antibiotic introduced

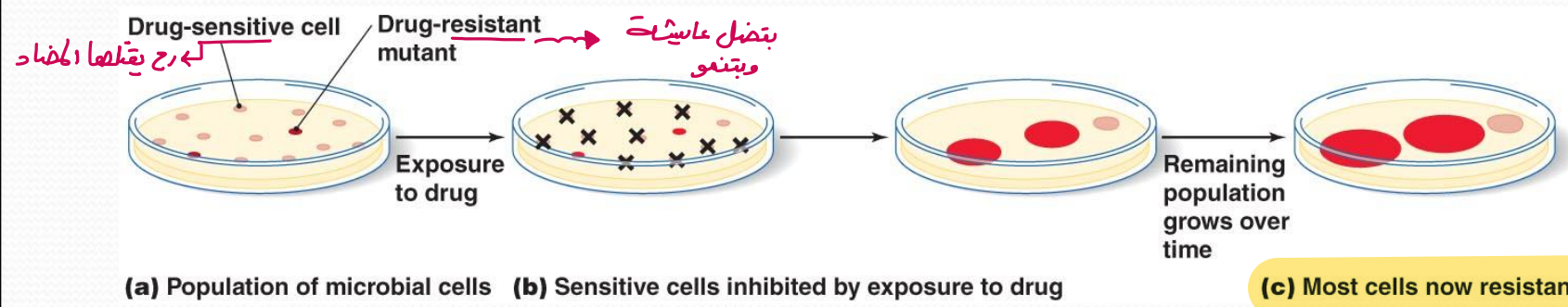


Antibiotic resistance identified

من اكثر انواع ال organism التي عملوا resistance لكل انواع المضادات

The Development of a Resistant Strain of Bacteria

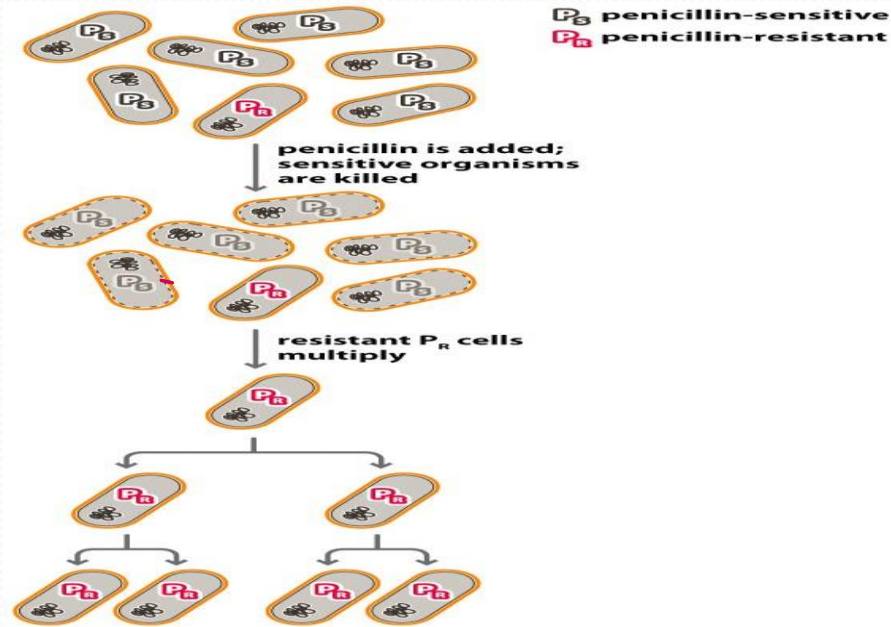
حطيت مضاد حيوي اكيه رح يقتل كل الخلايا ال Sensitive



(a) Population of microbial cells

(b) Sensitive cells inhibited by exposure to drug

(c) Most cells now resistant



مريض اصيب بالتهاب بكتيري
 وكان عنده مجموعة Sensitive ومجموعة
 Resistant احذ المريض المضاد فرح
 تقتضي على ال Sensitive ممكن تخففي
 ال Symptom ممكن ينقل العدوى للمريض
 ورح ينتقل ال Resistance لانه هي
 الي ضلت عايشة ومالاشي بغير
 سرعة انتشار ال Resistance

Natural & Acquired Resistance

النواع ال Resistance :

1. Natural resistance

- Intrinsic resistance: some species naturally insensitive
- Chromosomal genetic support
- Affect almost all species strains
- Existed before antibiotic use (*Enterobacter sp.* - amoxicillin)

البكتيريا من اول ما اوجدت وهي الها resistance لهيك
سموها natural المسؤول عنه كروموسوم مش بلازميد

2. Acquired resistance (mutation)

- Spontaneous mutation: happen as cells replicate
- Gene transfer: usually spread through conjugative transfer of R plasmid
- Affects a fraction of strains
- Increased with antibiotic use
(extended spectrum beta-lactamase producing *E. coli*)

الاضر والي بهما الي بطع جديد عادي بالبداية المضاد يكون فعال وبعدها يبطل هيك
قمش كل ال strain بتكون resistance
البلازميد هي المسؤولة هون

البلازميد بقدر ينتقل من بكتيريا للثانية لهيك بنقل ال resistance من strain للثاني

قمش كل ال strain يكون عندهم resistance

كل ما استخدمنا المضاد اكثر كل ما زادت نسبة ال strain الي عندها resistance

عندها beta lactame ring وحده ال E.coli طورت resistance to beta lactamase ككل

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

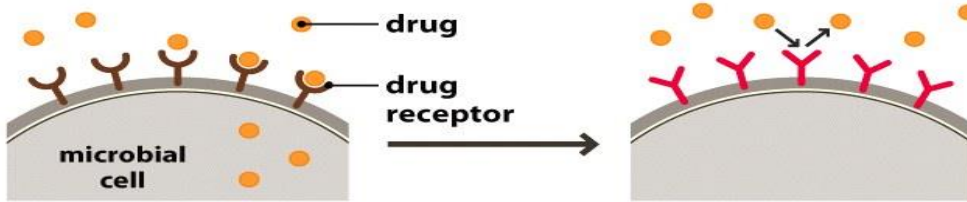
(a) drug inactivation



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

بتحليل البكتيريا وتفوز انزيم ال Penicillinase ويكسر ال ring ويجعل ال inactive

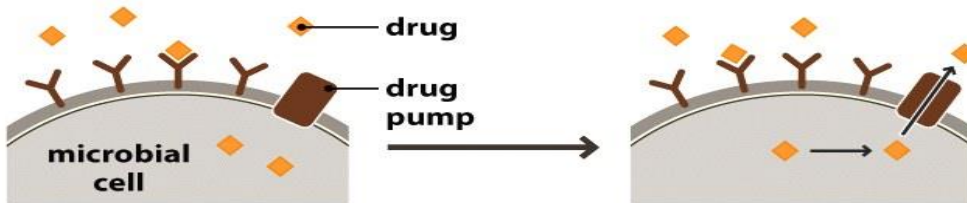
(b) decreased permeability/change in shape of receptor



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

المضاد لما يرتبط بال receptor يدخل لجوا ويبقى يشتغل، هون البكتيريا بتغير شكل ال receptor بحيث تمنع المضاد يرتبط فيها وهيل resistance

(c) activation of drug pumps

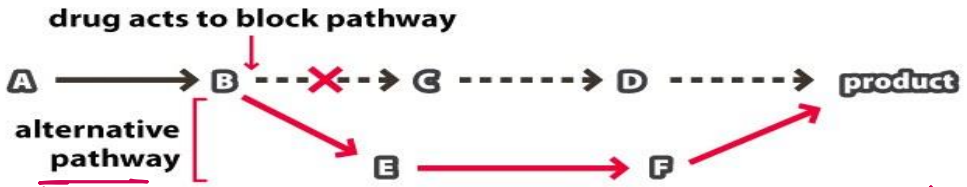


specialized membrane proteins are activated and continually pump the drug out of the cell

ال receptor موجود وارتبط فيه المضاد ودخل لجوا

البكتيريا بتروح تهيل pump بصير كل ما يدخل هيزدهن المضاد ترجع تطلعوا

(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 المضادات بتشتغل على ال metabolic pathway قاعة البكتيريا

(صهاي ال pathway مميزة للبكتيريا مش موجودة بالانسان) بروج ادور على ال pathway صهاي المميزة وبهينع مضاد بوقف هال Metabolism هيلك تهيل Killing للبكتيريا، البكتيريا بتروح تهيل pathway غير فيبطل هالمضاد ياثر عليه ويقبله.

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

Pathway
تانية

1. Enzymatic Inactivation

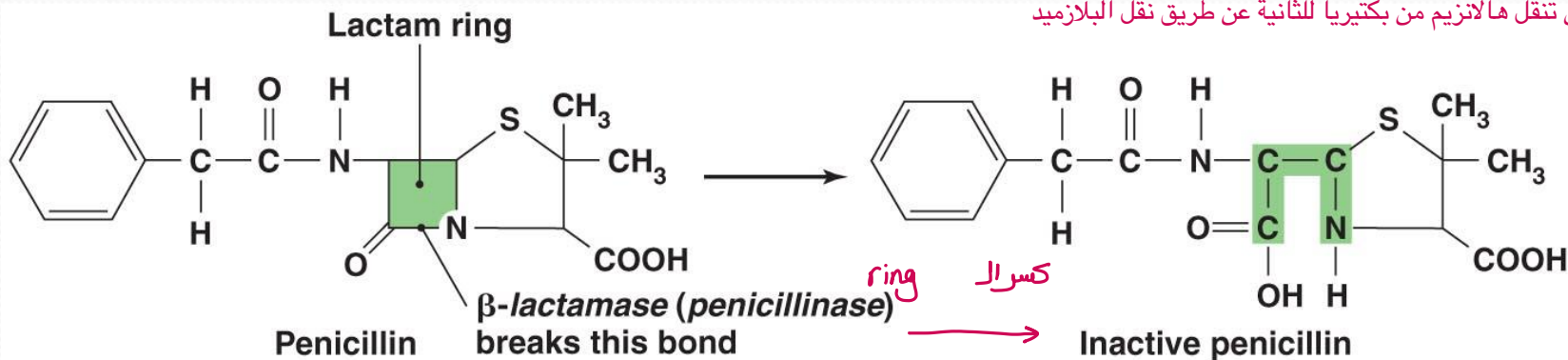
البكتيريا لازم تكون هالانزيم عشان يروح يكسر ال ring ويصير in active

البكتيريا لازم يكون عندها بلازميد يحتوي ع جين بحمل ال sequence المطلوبة لانتاج هالانزيم

- **Inactivation** involves enzymatic breakdown of antibiotic molecules.
- A good example is **β -lactamase**: مجموعة من المضادات التي تحتوي ع lactame ring
 - 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* (Extended spectrum beta-lactamases - ESBL)

لأنه بأثر ع عدد ضخم من المضادات

ممکن تنقل هالانزيم من بكتيريا للثانية عن طريق نقل البلازميد



2. Efflux Pumping

يحتاج طاقة حتى تطلع المضاد الحيوي للخارج

- 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
- Pumping keeps the concentration of antibiotic below levels that would destroy the cell
- Genes that code for efflux pumps are located on plasmids and transposons

فيها بروتينات أكثر وجزء منها

تعمل Pumping للمضاد لتصلح موجودة بال negative أكثر.

فمن ضروري اطلعوا كل لبراً المهم اخلو التركيز
تأخذ اقل من التركيز اللازم لقتل البكتيريا

لازم يكون في جين مسؤول عن هاي العملية

3. Decrease Permeability

- 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

الهدف معين معقد يكون : DNA و Cell wall و ribosome لئلا يكون المضاد صافيا معين جوا البكتيريا

- 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:

البكتيريا بدورها تغير الهدف تاغ المضاد بس بنفس الوقت ما بدو
يغير الfunction تاغت هالهدف

- Mutation of the gene coding for the target protein → Most common
- Importing a gene that codes for a modified target → يوخذ الجين من بكتيريا اخرى
- Bacteria have penicillin-binding-protein (PBPs) in their plasma membranes. These proteins are targets for penicillin
البكتيريا عندها (PBPs) بيحين ال Penicillin ويرتبط فيه ويكسر

ال Cell wall وبتعود البكتيريا ال البكتيريا اكيه مشرح تسكتة فعلت Modification ال (PBPs)

MRSA
باللايد تحة

(MRSA) تذكير

عندت شكله بحيث ال Antibiotic فاستوف عليها

- Benzyl penicillin is effective antibiotic, if the strain is sensitive
 - Cloxacillin or Methicillin is used against β -lactamase producing strains
 - Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains have become common
 - Vancomycin is used in treatment of infections with MRSA strains
- هذا النوع المضاد للميكروبات
يتعلق بشكل مضاد resistance

• MRSA (methicillin- resistant - *S. aureus*) has acquired

a gene (*mecA*) that codes for a different PBP

ال penicilline يرتبط PBP وبكسر

ال cell wall هون راحت طورت حين

• It has a different three-dimensional structure

mecA الي بروج ع PBP وبغير

• MRSA less sensitive to penicillins

الشكل تاعه ما اثر ع الوظيفة بس

بطل ال penicillin قادر يرتبط فيه

• MRSA is resistant to all β -lactam antibiotics,

ممكن تشتغل البكتيريا بأكثر من

mechanism مرة وحدة

¹ cephalosporins, and ² carbapenems ³

ممكن اوصف للمريض نوعين مضاد

حيوي كل واحد يشتغل ع

• *Streptococcus pneumoniae* also modifies PBP

mechanism معينة

S.aureus عندها penicillinase and PBP

• It can make as many as five different types of PBP

• It does this by rearranging, or shuffling, the genes بتغير بالجين كل مرة بتغير

PBP مختلف حتى تخريب المضاد

• Bacterial ribosomes are a primary target for antibiotics. Resistance can be the result of modification of ribosomal RNA so it is no longer sensitive

target

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

Purine
Pyrimiden
↓
المكون الرئيسي
للـ DNA

للتغلب على pathway ثانية تكون نفس التركيب بس بتعيق وصول المضاد لها

* معرفتنا بال mechanism يعرف ايش هي المضادات الي بطلت فعالته

Factor رح تزيير من ال resistance

Contributing Factors to Resistance

للزيم العريض يجمع المضاد الموصوف الاحكامل

- Misuse and overuse of antibiotics ممكن نوحذ مضاد حيوي غلط (ما بنفع لهاي البكتيريا) صليت بسالم
- Modern live: travelers carry resistant bacteria بزيادة ال resistance
- There are more large cities in the world today شخص بيلد معين طور resistance
- Food is also a source of infection and resistance وجدها انتقل لبلد تاليل وكان عندهم Sensitive ونقلهم ال resistance
- Increase in the number immunocompromised people بعطوا الحيوانات مضادات لوقايتها من الامراض ف انا لما استهلك لحوم هاي الحيوانات ، الحليب وما الى ذلك رح اكون اخذت مضاد الي ماخذينه بدون ما اعرف
- 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 انصاب بنوع بكتيريا pane drug resistance يكون معرض للوفاة ومعرض انه يعدي غيره اكثر

- 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 استخدم مضاد فعال بقلل انتشار البكتيريا لأنه يكون قضيت عليها اما اذا كان غير فعال انتقلها وانتشارها بصير اكثر

- AMR increases the costs of healthcare
- AMR has the potential to threaten health security, and damage trade and economies
- resistant

رح تزيد الوفيات والطبيب ما يكون قادر يعمل اشفي كونه البكتيريا pane drug resistance

Slowing the emergence and spread of antimicrobial resistance

1. Responsibilities of Physicians: must work to identify microbe and prescribe suitable antimicrobials, must educate patients مسؤولية ع الاطباء بأنه لازم يساعدوا بالتخفيف من ال resistance بأنه نحكي للمريض الطريقة المناسبة لاخذ المضاد عدد المرات
2. Responsibilities of Patients: need to carefully follow instructions وظيفة المريض انه يلتزم بكلام الطبيب
3. Educate Public: must understand appropriateness and limitations of antibiotics ; antibiotics not effective against viruses عامة الناس لازم نعمل حملات تثقيفية بكيفية استخدام المضادات وانه مش عطول لازم استخدم اي نوع مضاد ودون وصفة طبية
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 فقط عند الحاجة
- Maintain high concentration of drug in patient for sufficient time اخذ المضاد بتركيز عالي ولده كافية حتى اقضي ع البكتيريا بشكل كامل
- Use antimicrobial agents in combination ال combination طريقة فعالة بحيث اذا كان واحد منهم غير فعال الثاني يكون فعال
- Develop new variations of existing drugs
 - Second-generation drugs حاولوا يغيروا شوية بالشكل
 - Third-generation drugs حتى نتجاوز ال resistance
- 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 استخدم التركيز المناسب من المضاد ولمدة كافية
2	Selective removal, control, or restriction of classes of antibacterial agents
3	Use of antibacterial drugs in rotation or cyclic patterns
4	Use of <u>combination</u> antibacterial therapy to slow the emergence of resistance
5	Evaluation of routes of resistance نفهم ال resistance ونشتغل عليه
6	Implementation of global changes في شغلنا لازم نغيرها عالميا ومنها انه ما ينصرف المضاد الا بوصفة طبية

resistance اله penicilline اذا ال بنسبة عالية خلص ما في داعي اوصفه ينتقل لنوع ثاني

من الخبرة رح نصير نعرف انه هالمضاد الحيوي فعال بس ممكن من استخدامه بكثرة تميزه البكتيريا وتعزل ال resistance جديدة لهيك لازم اعمل cycli كيف ؟ انه اختار 3 او 4 انواع مضادات فعالات واصير انواع باستخدامهم



من هون لأخر الملف بنوخذهم باللاب

Determination of Drug Efficacy

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

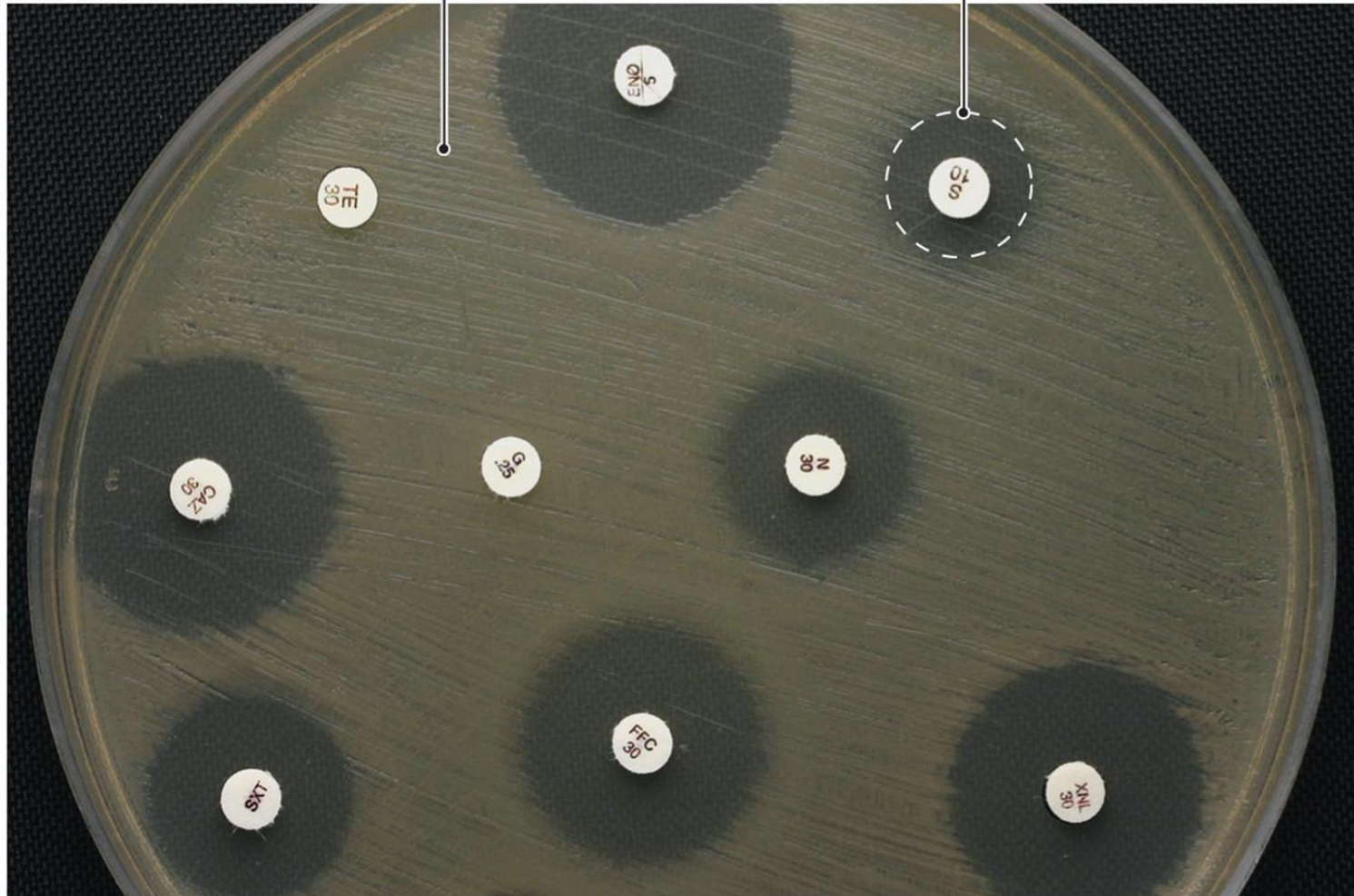
Including:

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

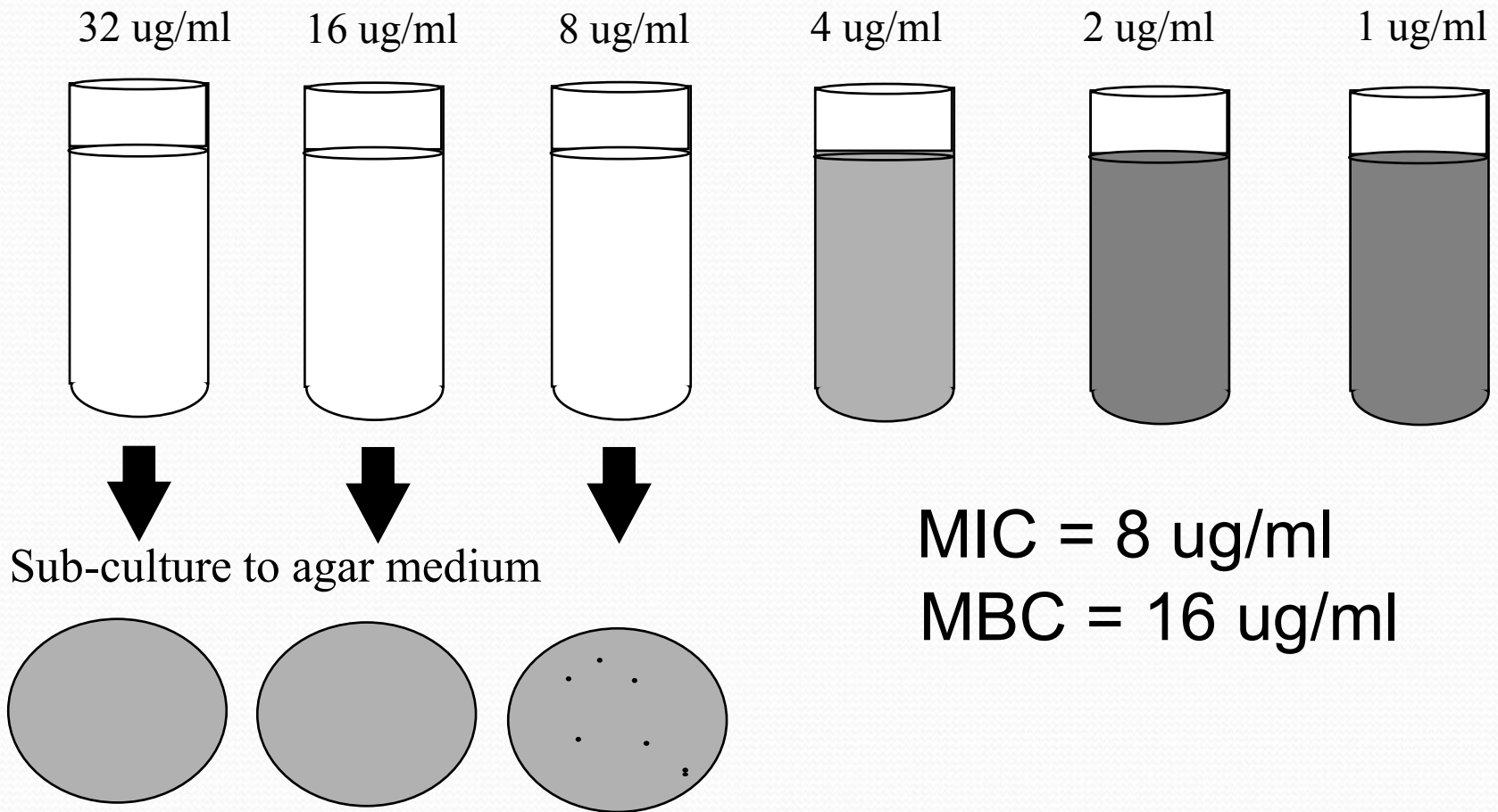
1. Kirby-Bauer Method (disc method)

Bacterial lawn

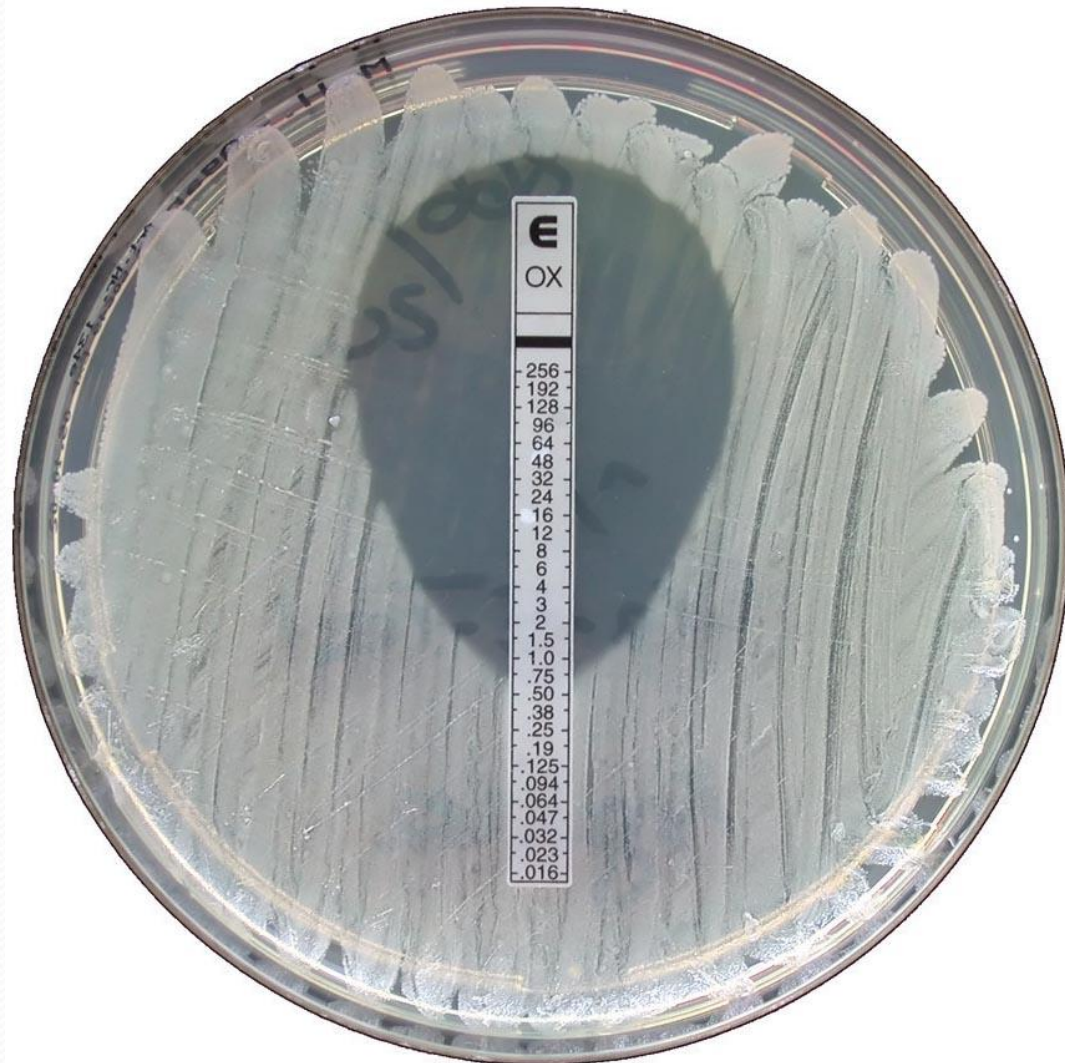
Zone of inhibition



2. Dilution Test



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



4. Automatic (Vitek, Vitek 2)

