

## -Principles of Antimicrobial Therapy

### -Antimicrobial drugs

are effective in the treatment of infections because of their selective toxicity; that is, they have the ability to injure or kill an invading microorganism without harming the cells of the host

ب البداية ك تعريف عام للأنتي مايكروبيال انو هي أدوية تكون فعالة بعلاج العدوى زين ليش تعالج الانفكشن ؟

لان الها سلكتف toxicity شنو يعنى هل الشئ ؟!

يعنى تجي وتقتل وتدمر ال microorganisms لي سببت الانفكشن يعنى الها تاركت معين تستهدفها من دون ما تضر الخلية المضيفة الها (يعنى الخلية لي بجسم الانسان المصاب)

 -هسة أحنأ عرفنا شنو يعنى antimicrobial بس هي ال microbial شنوو ؟؟

هاي ال microbial هي :

-  -Bacteria
-  -Virus
-  -parasite
-  -protozo
-  -other

## -SELECTION OF ANTIMICROBIAL AGENTS

شون نختار ال Antimicrobial المناسب حسب يا عوامل

### -the organism's identity

معرفة ال organism لي مسبب الانفكشن يعنى اذا جان بكتريا او فايروس او طفيلي وغيرها واذا جان بكتريا هل هي سالبة الغرام ام موجبة الغرام (هسة نوضح الفرق بينهم) ف ه الشئ من أحده ح يسهل عليه اختيار انتي مايكروبيال.

### -the organism's susceptibility to a particular agent

قابلية ه organism للعامل معين يعنى وجود عامل يحفز العمل مالتة أو يثبطه

### -the site of the infection

موقع الإصابة

### -patient factors

عوامل تتعلق ب البيشنت المصاب يعنى اذا جان صغير ب العمر او كبير او امرأة حامل او مرضعة أو عنده حساسية او اذا عنده امراض مزمنة وغيرها هاي كلها هم تأثر على اختيار antimicrobial

### -the safety of the agent

اذا جان أمن أو لآع

### -the cost of therapy.

همات عامل اذا جان العلاج غالي او رخيص

### -ملاحظة :

some patients require empiric therapy (immediate administration of drug(s) prior to bacterial identification and susceptibility testing).

شنو يعنى empiric therapy هنا مرات يجون أشخاص صاير عدهم انفكشن معين للطوارئ ف الدكتور و بناء ع الاعراض ينطي antimicrobial بدون ما يتعرف على نوع البكتريا او بدون ميسوي اختبار الحساسية للبيشنت

هاي العوامل ح ناخذهم ب التفصيل ل كلش ملل 

## -Identification of the infecting organism

أول فاكتر (:

 -Characterizing the organism is central to selection of appropriate therapy.

هنا دا يگول أنو من تعرف شنو خصائص ال organism وشنو هو اذا جان فيروس او طفيلي او فطريات او بكتيريا والبكتيريا شنو اذا جانت سالبة او موجبة هوائية او لاهوائية لي موجود ومسببة الانفكشن هوواية ح يفيد ب اختيار العلاج المناسب

🥥-زين شنو ال test لي ح نستخدمها ب التعرف ع ال organism ؟؟

 -rapid assessment of the nature of the pathogen can sometimes be made on the basis of the Gram stain.

عن طريق صبغة غرام لي هي أشتغل عليها العالم Gram شاف أنو من اسوي تصبغ للبكتيريا بصبغة لونها بنفسجي اكو بكتيريا تاخذ ه لون وتصير بنفسجية وسماها Gram positive بسبب أنو عدها طبقة thick من ال peptidoglycan

بينما اكو بكتيريا لخ تظهر بلون الوردي وسماها Gram negative bacteria وظهرت ب هذا لون لان عدها طبقة thin من ال peptidoglycan

👉👈 زين هذا الاختبار ع شنو نكدر نطبقة ح نطبقة على فلود متعددة ب الجسم مثلا

 -blood


 -cerebrospinal fluid [CSF]  
هذا لي يكون ب الحبل الشوكي

 -pleural fluid  
سوائل الرئتين

 -synovial fluid  
لي تكون ب المفاصل والعضام

 -peritoneal fluid  
سوائل الصفاق

 -urine

 -it is generally necessary to culture the infective organism to arrive at a conclusive diagnosis and determine the susceptibility to antimicrobial agents. Thus, it is essential to obtain a sample culture of the organism prior to initiating treatment.

هنا دا يگول انو من تعرف شنو ال organism ح يفيدك كلشش هوواية و أكثر نقطة تفيد انو التشخيص تعرف شنو مسوي ه organism للعضو لي بي وتختار العلاج المناسب ف كلش ضروري انو نسوي culture قبل لا نبدي treatment

✅ ملاحظة :

😓 أكثر عارض نكدر من خلال نعرف انو ه الشخص مصاب ب organism معين هو ال Fever

 -Fever =  $>37.2^{\circ}\text{C}$

اذا جانت أكبر من 37.2 يمكن يكون عدهم أنفكشن وهل الشي بنسبة 90%

 -WBC Test

 -WBC = 5000....11000

هاي النسبة اذا صارت ال WBC اقل من 5000 معناها اكو infection

♥-Neutrophil = 60-70%  
infection اذا ازدادت او قلت فوك هاي النسبة أكو

♥-Lymphocytes =30%  
TB اذا فوك هاي النسبة معناها اكو اصابة فايروسية او

♥-eosinophils=4-10%  
اذا صعدت عن هاي النسبة معناها اكو حساسية او اصابة براسايت

### ✂-other laboratory techniques:

👉 organism التقنيات الثانية لي نكدر من خلالها نعرف اذا اكو

👉 -detection of microbial antigens

👉 -DNA, or RNA

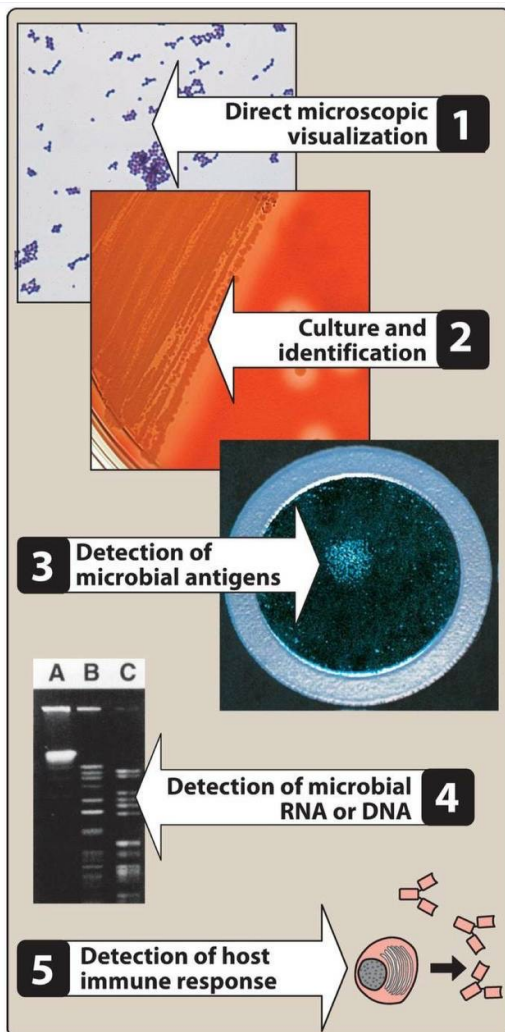
👉 -an inflammatory or host immune response to the microorganism

📌 -Newer techniques such

👉 -as rapid polymerase chain reaction (PCR)

👉 -matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry offer accurate, rapid, and cost-effective identification of the infecting organism(s).

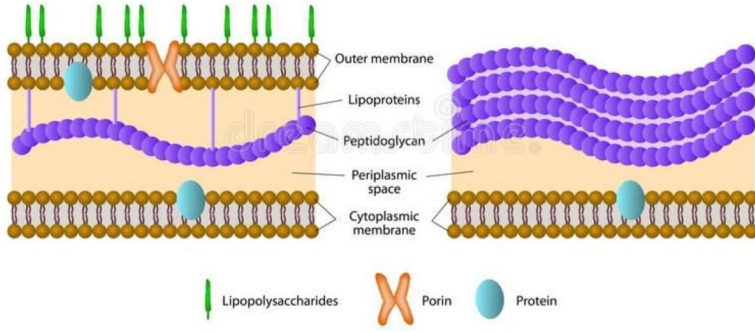
😓😓 هاي الطريقة تكون كلش دقيقة وسريعة و تكلفتها غالية



♥ هاي الصورة توضح الطرق لي ذكرتهن فوك [?]

## GRAM-NEGATIVE

## GRAM-POSITIVE



1-خ نسولف ع سالفة كلش مهمة :

2-أحنا عدنا animal cell و bacteria cell

شئو الفرق بينهم ؟

3-أنو ال gene (DNA) مالت البكتريا ما محاط ب nuclear membrane على عكس ال animal cell ولذلك نسميها للبكتريا prokaryotic يعني لي تكون خالية من nuclear membrane

ف البكتريا بسبب أنو تركيبها مابي ه membrane نكدر نجيب علاج يخرقها ويقتلها

4-وهما ضروري نعرف أنو بما أنو ال DNA مالت البكتريا ما محاط ب membrane ف من السهولة أنو تورث او تنقل احد الجينات الى بكتريا لـ و يمكن هذا يسبب مشكلة جبيررة

لأن هاي البكتريا يمكن تكون high resistance من تورث جيناتها تخلي هاي البكتريا هم تصير resistance وشون مشكلة جبيرة هايبي

5-هسة نعرف شئو هو ستركجر البكتريا

تركيب البكتريا يتكون من طبقة سمكية من مادة نسميها peptidoglycane لي هي نسميها ال cell wall والطبقة هاي يختلف السمك مالتها من بكتريا لـ وهذا ال cell wall موجود ب كل أنواع البكتريا

أكو عالم أسمة Gram سووا صبغة لونها (بنفسجي) شاف أنو من نخلي ه الصبغة على البكتريا أنو لي تكون thike cell wall ف سموها Gram positive bacteria ولي مأتاخذ لون البنفسجي تصير وردي سموها Gram negative bacteria

وهل المصطلحين ح يرافقونا لنهاية الجابتر :

ال Gram negative عندها طبقة ما موجودة ب positive اسمها outer membrane هاي بيها pore هاي الثقوب تتحكم بدخول المواد من والى الخلية هاي الانتبي بايوتك مايكدر يمر من هاي الثقوب من يجي يگول النة لا أنت مو لي نشغل علي ؟ ف يكون علاجها صعب

يعني حنلنا النسبة الاكبر من البورتف تتعلاج ب الانتبي بايوتك ع عكس السالبة.

6-الصورة توضح الكم الفرق بين البورتف والنكتف

## -Empiric antimicrobial therapy

### ثاني فاكتر :

 -Ideally, the antimicrobial agent used to treat an infection is selected after the organism has been identified and its susceptibility to antimicrobial agents established.

انو من الناحية المثالية حتى نعرف يا مضاد نستخدم انو نحدد ونعرف شنو ال organism ب الطرق لي ذكرناها فوگ

 -in the critically ill patient, such a delay could prove fatal, and immediate empiric therapy is indicated.

بس مرات يجي بيشنت للطوارئ ف ما نلحك نعرف نسوي culture لل organism ف ننطي مباشرة antimicrobial لان التأخير يمكن يموته للبشنت 🥺💔

## -Timing

 شوكت تصير هاي ال empiric therapy بيا حالات

 -Acutely ill patients with infections of unknown origin.

الاشخاص لي عدهم اصابة حادة وعدوى غير معروف المصدر مالتهم يتطلبون انو علاج antimicrobial ب اسرع وقت

 -a neutropenic patient (one who is at risk for infections due to a reduction in neutrophils)

البشنت لي عدهم نقص ب العدلات لان ب ه الحالة يعني جهازة المناعي مايشغل ف البكتريا لي موجودة ح تموته للبشنت لان ماكو نظام دفاعي ف يحتاج أنتي بكتريل ب اسرع وقتت.

 -a patient with meningitis (acute inflammation of the membranes covering the brain and spinal cord)  
التهاب السحايا لي هو عبارة عن التهاب يصير ب الغشاء لي يغطي الدماغ والحبل الشوكي (ح يمر علينا هواية)

 هذني الحاليتين

👉 —require immediate treatment.

## -Selecting a drug

شون أختار العلاج وبدون مانسوي culture

Drug choice in the absence of susceptibility data is influenced by

 انو اختار علاج بدون اختبار ه الشي يعتمد على

 -the site of infection

موقع الاصابة يمكن يساعدني انو اختار العلاج المناسب

 -the patient history for example :

 -previous infections

يعني أسألة للبشنت إذا جان عنده انفكشن مسبقا او لاع

 -age

العمر همات عام كلش مهم لان مرات اكو بكترياا يكون الطفل أكثر عرضة للأصابة بيها من لي يكون جبير ب العمر او العكس

 -recent travel history

آخر سفر الة 🗺️



♥-recent antimicrobial therapy  
شنو علاجات ال antimicrobial لي ماخذها

♥-immune status  
حالة المناعة اذا جانت قوية او ضعيفة او اذا جان مصاب ب امراض ب الدم او امراض مزمنة

♥-whether the infection was hospital- or community-acquired

أسأله اذا جان داخل مستشفى قبل هاي الانفكشن او رايح عرس او فاتحة او مكان مزدحم وهيچ حتى أعرف انو ه الانفكشن اجتة من المستشفى او من المجتمع

♥-local susceptibility data  
البيانات المحلية يعنني اذا جانت اكو انفكشن منتشرة ب المجتمع مثل لي صار بكورونا

هاي الحالات لي يتطلب أنو استخدم انتي مايكروبيال من دون ما اعرف شنو ال organism نستخدم بيها مايسمى

👓-Broad-spectrum therapy  
شنو يعنني Broad-spectrum يعنني واسع الطيف يعنني يشتغل وياخذ ويا كلشيبي لا يخلي البكتريا السالبة ولا موجبة

😬-may be indicated initially when the organism is unknown or polymicrobial infections are likely.  
فهاي صاحبتنا لي تكون برود سبكترم تفيدني اذا ما اعرف شنو ال organism او اذا جانت الاصابة ب أكثر من مايكروبيال

😬-The choice of agent(s) may also be guided by known association of particular organisms in a given clinical setting.

👉 هنا يگول انو اكو organism معين تصيب فئات عمرية معينة دون لى يعنني

For example :

🌿-gram-positive cocci in the spinal fluid of a newborn is unlikely to be Streptococcus pneumoniae and most likely to be Streptococcus agalactiae (a group B streptococci), which is sensitive to penicillin G.

يعنني جاي يگول انو الكرام بوزتف لي تصيب حديثي الولادة مو مثلها لي تصيب لي يكونون كبار ب العمر لي تصيب حديثي الولادة هي ال streptococcus agalactiae و لي نكدر نعالجها ب البنسلين G

🌿-gram-positive cocci in the spinal fluid of a 40-year-old patient are most likely to be S. pneumoniae. This organism is frequently resistant to penicillin G and often requires treatment with a high-dose third-generation cephalosporin (such as ceftriaxone) or vancomycin.

بينما لي تصيب الكبار هي ال streptococcus pneumoniae وهي تكون مقاومة للبنسلين G يعنني مانكدر نستخدمه للأشخاص لي عدهم انفكشن بهاي البكتريا

نستخدم لعلاج ه الانفكشن علاج من عائلة السيفالوسبورين (ح نشرحها بعدين) وبجرع عالية او من vancomycin

## -Determination of antimicrobial susceptibility

### ثالث فاكتر ):

شنو يعنى susceptibility لل أنتي مايكروبييل يعنى قابلية هذا العلاج انو يشتغل يعنى اذا جانت البكتريا لي بجسمنا تحطمة لهذا الانتي مايكروبييل او لاع عدها resistance او لاع

 -After a pathogen is cultured, its susceptibility to specific antibiotics serves as a guide in selection of antimicrobial therapy.

بعد ماسوينا Culture وعرفنا شنو نوع المايكروبييل او البكتريا لي ب الجسم واختارينا انتي بايوتك ع اساس هه الشي لازم اخلي ببالي نقطة انو هاي البكتريا حسب تركيبها وهيچ تگدر تحطم هذا الانتي بايوتك او اذا عدها resistance الة لو لاع من اعرف هل الشي يساعدني انو اختار الانتي بايوتك المناسب لي يقضي الي ع البكتريا

 -Some pathogens, such as *Streptococcus pyogenes* and *Neisseria meningitidis*, usually have predictable susceptibility patterns to certain antibiotics.

مثلا هه النوعين من البكتريا عدهم حساسية ويكون عدهم resistance ل انتي بايوتك معين ف من نعالج نتجنب هاي الانتي بايوتك

 -In contrast, most gram-negative bacilli, enterococci, and staphylococcal species often show unpredictable susceptibility patterns and require susceptibility testing to determine appropriate antimicrobial therapy.

هنا هذني البكتريا ع عكس لي فوك ماعدهم حساسية واضحة ل انتي بايوتك معين يعنى مثلا نصرف ل علاجها انتي بايوتك وماكو اي حساسية او resistance و بعد فترة تظهر حساسية

 -ب النسبة للبكتريا و اسمائها ح نوضح بعدين عنها منو البوزتف ومنو النكتف و كل نوع شنو يصيب أكثر .

 -الطرق لي ح نحدد بيها قابلية عمل الانتي بايوتك لي هي 



## -Bacteriostatic versus bactericidal drugs

ح نعرف شنو الفرق بين Bacteriostatic و bactericidal و ه المصطلحين كلش مهمات [?] .

### -bacteriostatic drugs :

were thought to only arrest the growth and replication of bacteria at drug levels achievable in the patient.

هاي الادوية ماتقتل البكتريا بشكل دايركت أنما تمنع التكاثر او النمو مالت البكتريا

### -bactericidal drugs :

were able to effectively kill  $\geq 99.9\%$  (3-log reduction)

هاي تقتل البكتريا بشكل دايركت و خلال فترة نمو مالتها

 -يعني من يسأل أحد منو الافضل أكيد هي ال bactericidal لان تموت البكتريا

 -ح تنقسم الأدوية ع ه الأساس الى cidal و static

 -شافو انو أدوية ال bacteriostatic يمكن أنو تقتل البكتريا بطريقة بس مو بنفس النسبة لي تكون ب bactericidal يمكن بنسبة 40% أو اقل

 -أكو علاجات يمكن أنو ع بكتريا معينة تشتغل bacteriostatic و ع بكتريا لx تشتغل bactericidal

مثلا :

 -linezolid is bacteriostatic against Staphylococcus aureus and enterococci

is bactericidal against most strains of S. pneumoniae

 -ح نسولف سالفة كلش مهمة ولي هي آليات شغل الانتي بايوتك يعني من يجي يشتغل ع البكتريا شون و ع شنو يشتغل

### -Cell Wall

يعني يجي الانتي بايوتك ويشبط ال cell wall وهذا اكيد ح يكون bactericidal

### -Cell membrane

همات ح يكون bactericidal

### -DNA

اكيد حيكون ه العلاج bactericidal

### -ribosome

مثل ما نعرف أنو الرايبوزوم هو المسؤول عن قراءة الماسنجر RNA يعني من شبطة ب اعتبارا شبطتنا تخليق ال protein الرايبوزوم يتكون من two subunits لي هم 30S و 50S ف الانتي بايوتك يا اما يجي ويرتبط ب 30S او ال 50S

هنا ما نكدر نحدد اذا قاتل او مثبط لنمو البكتريا لان يمكن يشبط بروتين مهم بهل الحالة يكون bactericidal و يمكن يشبط تخليق بروتين غير مهم ف يكون bacteriostatic

### -metabolic pathway

يعني تروح وتنشط باثواي معين يساعد بنمو البكتريا ف أكيد ح يكون bacteriostatic لان البكتريا م ماتتت [?] 



## -Minimum inhibitory concentration

The minimum inhibitory concentration (MIC) is

the lowest antimicrobial concentration that prevents visible growth of an organism after 24 hours of incubation.

تعريفها : انو أقل تركيز من الانتي مايكروبييل لي يمنع نمو ال organism بعد 24 ساعة من حضانتها

كل انتي بايوتك ب الدنيا عندها MIC حتى تقتل البكتريا لازم يكون تركيزها أكبر من هذا التركيز اذا نزل عن مراح تأتي ال effect مالتها ع البكتريا

هنا ب هذا الرسم لي موجود ب المصدر و أول نقطة واجو العلماء وجابو الانتي بايوتك وخلوها ب test tube متعددة وبتراكيز مختلفة مثل ما جاي نشوف من تركيز 64 لي هو اعلى شي حد تركيز ال 0.5

بعدها ضافو بكتريا لهاي التيوبات شافو انو مثلا ب أعلى تركيز نهائيا ماكو نمو للبكتريا ولي اقل هم لحد ماوصل لل 2 شافو انو البكتريا بهذا التركيز قادرة ع النمو ف سمو هاي ال 2 ب Minimum inhibitory concentration لي اختصارها (MIC)

## -Minimum bactericidal concentration:

The minimum bactericidal concentration (MBC)

is the lowest concentration of antimicrobial agent that results in a 99.9% decline in colony count after overnight broth dilution incubations

هنا هو نفس التيوبات لي فوك بس سوو الها تخفيف وشافو انو بحالة التخفيف اقل تركيز للانتي بايوتك ولي يقتل 99.9% من البكتريا هو ال 32 ف سموها ب MBC

## -Effect of the site of infection on therapy : the blood–brain barrier

رابع فاكتر :

 -Adequate levels of an antibiotic must reach the site of infection for the invading microorganisms to be effectively eradicated







الانتي بايوتك او اي علاج ب الدنيا حتى يشتغل يحتاج اكيد وه الشي بديهي أنو يوصل الى موقع الانفكشن حتى يقضي ع المايكروبييل بشكل فعال

 -Capillaries with varying degrees of permeability carry drugs to the body tissues.

مثل ما عرفنا بجابتر الفارماكوكاينتك أنو الاعضاء بيها كابلري بتوزيع مختلف اكو تكون بيها هووية capillary واكو قليل ف استقبال هاي الكابلري للعلاج تختلف من عضو للآخر

 -Natural barriers to drug delivery are created by the structures of the capillaries of some tissues, such as

باعو بجسم الانسان بشكل طبيعي اكو barrier ب اماكن مختلفة ف حتى العلاج يشتغل لازم يعبر هاي ال barrier مرات عبورها لل هذا ال barrier يعتبر سايد أفكت الأماكن لي يمكن تتواجد بيها هاي :

-  - prostate
-  -testes
-  -placenta
-  -the vitreous body of the eye
-  -the central nervous system (CNS)
-  -blood–brain barrier

This barrier is formed by the single layer of endothelial cells fused by tight junctions

👉 هذا الحاجز يتكون من طبقة واحدة من الخلايا ال endothelial ليّ تندمج عن طريق ال tight junction هاي الخلايا

😞-that impede entry from the blood to the brain of virtually all molecules.

تمنع دخول الجزيئات الى الدماغ من خلال الدم ب استثناء

😞-except those that are small and lipophilic.

ليّ تكون صغيرة ب الحجم وليّ تكون محببة للدهون تكدر تعبر ال BBB

❤️😞 هاي سوالف كلها سولفناها ببداية ب الفارماكوكاينتك

🤔-هسة نعرف شنو العوامل ليّ تأثر على عبور الانتى بايوتك الى CSF

## 1-Lipid solubility

The lipid solubility of a drug is a major determinant of its ability to penetrate the blood–brain barrier.

مثل ما عرفنا ونرجع ونكول أنو العلاجات ليّ تكون lipid soluble هيّ ليّ تعبر ال BBB

🌸-Lipid-soluble drugs, such as

من الادوية ليّ تكون انتي بايوتك وتكون lipid soluble هيّ

-chloramphenicol

-metronidazole

have significant penetration into the CNS,

وبما انو هيّ lipid soluble ف اكيد تعبر ال BBB بتركيز عالية

🌸-  $\beta$ -lactam antibiotics, such as penicillin, are ionized at physiologic pH and have low lipid solubility.

البيتا لاکتم مثل البنسلين تكون ايونايذ ف تكون low lipid soluble بتالي صعب انو تعبر ال BBB

🌸-In infections such as meningitis in which the brain becomes inflamed, the barrier does not function as effectively, and local permeability is increased.

هنا دا يگول انو بحالة التهاب السحايا يكون ال brain ملتهب وبتالي ال barrier مايعمل بنفس الفعالية ليّ جان يعمل بيها من يكون ال brain سليم و بالتالي بما انو هو ما جاي يشتغل عدل تزداد نفاذية الادوية ف الادوية ليّ جانت ما تكدر تعبر من هو سليم ح تعبر بحالة ال inflamed

❤️❤️😞

🌸-Some  $\beta$ -lactam antibiotics can enter the CSF in therapeutic amounts when the meninges are inflamed.

ف هنا مثلا البيت لاکتم ح تكدر تدخل ال CSF ب كمية معينة وعلاجية بحالة التهاب السحايا

## 2-Molecular weight:

🌸-A drug with a low molecular weight has an enhanced ability to cross the blood–brain barrier.

طبعا ليّ تكون وزنها الجزيئي صغير الها القدرة انو تعبر ال BBB

🌸-whereas compounds with a high molecular weight (for example, vancomycin) penetrate poorly, even in the presence of meningeal inflammation.

بينما ليّ وزنها الجزيئي جبير ماتكدر تعبر ال BBB حتلو جان اكو التهاب السحايا

### 3-Protein binding:

 -A high degree of protein binding of a drug restricts its entry into the CSF. طبعا الادوية لي ترتبط بالالبومين ح يكبر حجمها فصعب انو تعبر ال BBB

 -Therefore, the amount of free (unbound) drug in serum, rather than the total amount of drug present, is important for CSF penetration.

بينما لي تكون unbound ف تعبر ال BBB

### 4-Susceptibility to transporters or efflux pumps:

Antibiotics that have an affinity for transporter mechanisms or do not have an affinity for efflux pumps have better CNS penetration.

### -Patient factors

الفاكتور الخامس ):

 -In selecting an antibiotic, attention must be paid to the condition of the patient. أنسي من أختار الانتي بايوتك لعلاج معين لازم اخذ بعين الاعتبار حالة المريض يعني شنو

For example :

 -the status of the immune system, kidneys, liver, circulation,

لازم نعرف الحالة المناعية والجهاز المناعي ونشاطه عند البيشنت

حالة كل من الكلية والكبد و الدورة الدموية

 -age must be considered.

العمر ه مات الة دور يعني مثل مانعرف مثلا اكو انتي بايوتك تكون فعالة لل كبار ومانقدر نصرفها للأطفال

 -In women, pregnancy or breast-feeding also affects selection of the antimicrobial agent.

اذا جانت المرأة مَرُضعة أو حامل هم هاي النقطة لازم تنوخذ بعين الاعتبار لان يمكن انو الانتي بايوتك يعبر ال placenta barrier و بتالي تأثير سلبي









ح ناخذهم ب التفصيل هاي العوامل :

### -Immune system

 -Elimination of infecting organisms from the body is highly dependent on an intact immune system, and the host defense system must ultimately eliminate the invading organisms.

هنا دا يگول انو التخلص من البكتيريا ومن الانفكشن ه الشئ يعتمد على سلامة الجهاز المناعي

شنو لي يمكن يؤثر على المناعة ):

-  -Alcoholism
-  -diabetes
-  -HIV infection
-  -malnutrition
-  -autoimmune diseases
-  -pregnancy
-  -advanced age
-  -immunosuppressive drugs can affect immunocompetence

😓 -High doses of bactericidal agents or longer courses of treatment may be required to eliminate infective organisms in these individuals.

ف هذولي الأشخاص و بما انو عدهم نقص ب المناعة ح يتطلب للتخلص من البكتيريا جرعة عالية من ال bactericidal و كورس طويل يمكن شهر أو شهرين

😓 -Poor kidney function may cause accumulation of certain antibiotics.

الكندي اذا جانت مريضة ح يصير بيها poor function و بتالي ح تتجمع الانتي بايوتك لي يصير الها excretion من ال kidney

😓 -Dosage adjustment prevents drug accumulation and therefore adverse effects.

أنسي ك دكتور او صيدلاني من صار عندي علم أنو ه الشخص يعاني من renal dysfunctional من اصرف الة انتي بايوتك لازم أضبط الجرعة بحيث أتفاد انو يتراكم العلاج ب الكلية أو سايد أفكت

😓 -Serum creatinine levels are frequently used as an index of renal function for adjustment of drug regimens.

دائما ما يستخدمون قياس ال serum creatinine حتى نعرف اذا الكلية جانت تعالي من مشاكل ب function مالتها وبتالي نضبط الجرعة

😓 -direct monitoring of serum levels of some antibiotics (for example, vancomycin, aminoglycosides) is preferred to identify maximum and/or minimum values to prevent potential toxicities.

نقيس تركيز الانتي بايوتك ب السيرم حتى نعرف شنو اقل واقصى قيمة تمنع ال toxicity

🌸 -Note:

The number of functional nephrons decreases with age. Thus, elderly patients are particularly vulnerable to accumulation of drugs eliminated by the kidneys.

الواحد كل مايتقدم ب العمر ف النفرون تقل فعاليتها ونشاطها بتالي ما تؤدي وظيفتها بشكل فعال ويمكن انو يتراكم العلاج ف ناخذ ه الشي ب عين الاعتبار اذا شخص جبير ب العمر يمكن من نصرف الة انتي بايوتك يتراكم ب الكلية 💔😓

💛 -Hepatic dysfunction

Antibiotics that are concentrated or eliminated by the liver

for example :

-erythromycin

-doxycycline

must be used with caution when treating patients with liver dysfunction.

الادوية لي يكون تركيزها عالي ب الكبد او يصير الها ميتابولزم من خلال الكبد او elimination مثل الارثومايسين لازم ننظيها بحذر. liver dysfunction. للي عندهم

💛 -Poor perfusion

😓 -Decreased circulation to an anatomic area, such as the lower limbs of a diabetic patient, reduces the amount of antibiotic that reaches that site of infection, making it more difficult to treat.

مثل ما نعرف انو الاعضاء لي يوصل الها دم قليل بحكم انو الشعيرات الدموية بيها قليلة مثل الاطراف السفلية ح يكون ووصول العلاج لهل المناطق قليل

على سبيل المثال الاشخاص لي عدهم سُكري (قدم السُكري) ف الدم يكون قليل بهل المنطقة ب التالي صعب انو يوصل الانتي بايوتك لهل المنطقة

🥲-Decreased perfusion of the gastrointestinal tract may result in reduced absorption, making attainment of therapeutic concentrations more difficult with enteral routes.

كذلك ال perfusion اذا جان قليل ب الجهاز الهضمي الامتصاص ح يكون قليل للانتني بايوتك

### ❤️-Age

🌱-Renal or hepatic elimination processes are often poorly developed in newborns.

الاطفال لي هسة جايين ع الدنيا 🥲❤️❤️ ال elimination سواء كان من renal او hepatic يكون كُش poor

🥲-ملاحظة :

حديثي الولادة ممنوع نصرف الهم عائلة :

🌻-Chloramphenicol

🌻-sulfonamide

🌱-making neonates particularly vulnerable to the toxic effects of agents such as chloramphenicol and sulfonamides.

ه الشي ح يتسبب أنو الادوية تكون ال toxicity الها عالية لان طرح الادوية كُش قليل

🌱-Young children should not be treated with tetracyclines or quinolones, which affect bone growth and joints, respectively.

الاطفال بشكل عام مايصير نصرف الهم tetracycline او ال quinolones لان هاي الانتني بايوتك تؤثر على نمو العظام والمفاصل

🌱-Elderly patients may have decreased renal or liver function, which may alter the pharmacokinetics of certain antibiotics.

🥲 مثل ما كولنا فوك انو الشخص كُ مايتقدم ب العمر كُ ما الكلية و الكبد مالتة يتعب ب تالي الميتابوليزم او الطرح للعلاج يقلل 🥲❤️

### ❤️-Pregnancy and lactation

🌱-Many antibiotics cross the placental barrier or enter the nursing infant via the breast milk.

هوواية مَضادات يمكن انو تعبر ال placenta barrier او تدخل للحليب ب التالي تكون ضارة للمرأة الحامل او المُرضع

🌱-Prescribers should consult the product labeling of an antibiotic to review the risk summary and clinical considerations for use in pregnancy and lactation.

العلماء مسووين جدول للانتني بايوتك وملخص للمخاطر لي يمكن يسببها كُ انتني بايوتك للحامل او المُرضع ف كُ واحد قبل لا يوصف انتني بايوتك يرجع لهل labeling

🌱-Although the concentration of an antibiotic in fetal circulation or in breast milk is usually low, the total dose to the infant may be sufficient to produce detrimental effects.

هنا دا يگول التراكم من الانتني بايوتك لي تدخل للحليب او للطفل من خلال الدورة الدموية اغلب الاحيان تكون قليلة بس حتى هاي القليلة تآثرررر 🥲🥲🥲❤️

🌱-For example :

congenital abnormalities have been reported after administration of tetracyclines to pregnant women

هوواية من العيوب الخلقية لي تصير للبيبي سببها صرف ال tetracycline وهي حامل 🥲❤️❤️❤️🥲🥲

### ❤️-Risk factors for multidrug-resistant organisms

Infections with multidrug-resistant pathogens need broader antibiotic coverage when initiating empiric therapy.

اذا جانت الانفكشن لي موجودة ب بكترياا تكون resistance يحتاج انو ننطيهها boarded انتني بايوتك

## -Safety of the agent الفاكتر السادس :

 -Penicillins are among the least toxic of all antimicrobial drugs because they interfere with a site or function unique to the growth of microorganisms.

البنسلين يعتبر هو أقل سمية من بين كل الانتبي بايوتك ليش يابة ؟

لأن البنسلين يشتغل ع cell wall مالت الخلية البكتريا ومايأثر على الخلية الحيوانية.

## -Other antimicrobial agents

for example:

-chloramphenicol

have less specificity and are reserved for life-threatening infections because of the potential for serious toxicity to the patient.

هذا ال chloramphenicol يمكن ما يكون specific للخلية البكتريا يمكن يؤثر على الخلية الحيوانية همت بتالي يكون الة toxicity خطرة للبشنت بتالي كلش قليل صرفة الاب الحالات الضرورية

## -Cost of therapy

It is common for several drugs to show similar efficacy in treating an infection but vary widely in cost.

هوواية انتبي بايوتك تعالج نفس الانفكشن بس يكون اختلاف ب السعر مالتها

For example, treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) generally includes one of the following:

 علاج البكتريا لي تكون مقاومة لل *Staphylococcus* بهاي الانتبي بايوتك و يكون حسب السعر ب توالي

-vancomycin

-clindamycin

-daptomycin

-linezolid

## -Route of Administration

طرق إعطاء الانتبي بايوتك :

 -The oral route of administration is appropriate for mild infections that can be treated on an outpatient basis.

بحالات الالتهابات الخفيفة ف أفضل route هو لي يكون oral يعني الكبسول والتابلت والشرابات هو الافضل و ميحتاج الانجكشن

 -In hospitalized patients requiring intravenous therapy initially, the switch to oral agents should occur as soon as possible.

الاشخاص لي ب المستشفيات لي يحتاجون ب البداية الى علاج الانتبي بايوتك ب اسرع وقت يعني ننطهم انجكشن ب البداية وبعدين نحول الجرعة الى أوول

 -some antibiotics, such as

 -vancomycin

 -aminoglycosides

 -amphotericin B

are so poorly absorbed from the gastrointestinal (GI) tract that adequate serum levels cannot be obtained by oral administration.

هناك الادوية الالانتى البايوتك لى مذكورة فوك تتميز ب أنو امتصاصها ب الجهاز الهضمى يكون كُش قليل (بسبب تركيبها ) بتالى من انطىها اورل وبعدين اچى اقيس تركيزها ب الدم ح يكون قليل كُش اكيد لان امتصاص قليل ف بتالى ال bioavailability همات ح تكون قليلة شون نعالج ه البروبلم

 **-Parenteral administration is used for :**  
نستخدم الالانتى بايوتك الحقن لسببين

■ **-drugs that are poorly absorbed from the GI tract**  
العلاجات لى يكون امتصاصها قليل ب GI لى ذكرناهم فوك ف حتى نتفاده ه المشكلة صنعوها على شكل حقن

■ **- for treatment of patients with serious infections, for whom it is necessary to maintain higher serum concentrations of antimicrobial agents.**

البيشنت لى تكون حالتهم خطرة وحرجة وماتحمل انو اورل وتعال يصير الة disintegrated وبعدين adsorption ووو  
ننطى حقن لان ضرورى يكون تركيز عالى ب الدم من الالانتى بايوتك يعنى تكون ال bioavailability الة 100%

### **-Determinants of Rational Dosing**

**Rational dosing of antimicrobial agents is based on**  
نطاق الجرعات المعقولة لى تُصرف من الالانتى بايوتك يعتمد على :

 **-pharmacodynamics (the relationship of drug concentrations to antimicrobial effects)**  
الفارماكوداينك للعلاج وتأثير تركيز العلاج على الفعالية لى ينتجها

 **-pharmacokinetic properties (the absorption, distribution, metabolism, and elimination of the drug).**  
الفارماكوكاينتك لى وضعناها ب الجابتر الاول من ميتابولزم وامتصاص وانتشار وتخلص للعلاج

**Three important properties that have a significant influence on the frequency of dosing are :**  
أهم ثلاث عوامل تأثري على شغل المضاد الحيوى

 **-concentration dependent killing**

 **-time-dependent (concentration-independent) killing**

 **-postantibiotic effect (PAE).**

و ح نشرح كل وحدة ب التفصيل

### **-concentration dependent killing**

**Certain antimicrobial agents, including**  
 من الالانتى بايوتك لى تعتمد بعملها ع التركيز هى

 **-aminoglycosides**

 **-daptomycin**

 **-show a significant increase in the rate of bacterial killing as the concentration of antibiotic increases from 4- to 64-fold the MIC of the drug for the infecting organism**  
شافو انو معدل البكتريا المقتولة يزداد بزيادة التركيز مالت الالانتى بايوتك ولى يكون فوك MIC

 **-Giving drugs that exhibit this concentration-dependent killing by a once-a-day bolus infusion achieves high peak levels, favoring rapid killing of the infecting pathogen.**

ف الادوية لى تعتمد ع التركيز بعملها شافو انو انسب شي تنعطى بجرعة عالية ومرة وحدة ب اليوم حتى تؤدي اقصى تأثير ع البكتريا



🌻-نأخذ مثال توضيحي :

🥲-الجنتاميسين الحقنة مآلتها أول ما سووها قبل هي 40g ويستخدم 3 مرات ب اليوم

بعدين صنوع جنتاميسن بتركيز 80g ويعطى مرتين ب اليوم

بعدين سووها 170g واعطاها مرة وحدة

زين ليش هيچ زودو ؟

لأن شافو انو الجنتاميسين يموت البكتريا تبعاً لتركيزه كل مايزيد التركيز كل ما ال kill يزداد

ف من ننطي 40g مايفيد لأن تركيزها ب الدم قليل ف البكتريا ماتموت بشكل جيد

ف سووها جرعة وحدة حتى تقتل البكتريا ف مرة

🟡-Time-dependent (concentration-independent) killing

In contrast :

- 🌻-β-lactams
- 🌻-glycopeptide
- 🌻-macrolides
- 🌻-clindamycin
- 🌻-linezolid

do not exhibit concentration-dependent killing

هاي العوائل ماتظهر الاعتماد ع التركيز

The clinical efficacy of these antimicrobials is best predicted by the percentage of time that blood concentrations of a drug remain above the MIC.

هاي العلاجات تعتمد ع التايم لي يتعرض بيها البكتريا لل انتي بايوتك يعني كل ما كان المضاد الحيوي موجود لفترة طويلة في الدم كل ما كان يموت البكتريا

This effect is sometimes called time-dependent (or concentration-independent) killing.  
هاي شنو سموها time-dependen

🌻-For example:

👉👉 اشهر الادوية لي شغلها يكون معتمد على التايم هي

- 🍒-penicillins
- 🍒-cephalosporins

🌱-that ensure blood levels greater than the MIC for 50% and 60% of the time, respectively, provide the most clinical efficacy.

لازم يكون تركيزه ب الدم فوق ال MIC بنسبة 50% و 60% حتى يؤدي ال efficacy المطلوب

🌱-extended (generally 3 to 4 hours)

يعطى الانتي بايوتك لي تعتمد ع التايم بشكل متكرر خلال اليوم يعني كل 3 أو 4 مرات ب اليوم

🌱-continuous (24 hours) infusions can be utilized instead of intermittent dosing (generally 30 minutes) to achieve prolonged time above the MIC and kill more bacteria.

مرات ينطوها بشكل مستمر ع شكل infusion حتى نتحقق ونأكد من انو يقتل اكبر عدد من البكتريا

## -Post antibiotic effect

The PAE is a persistent suppression of microbial growth that occurs after levels of antibiotic have fallen below the MIC.

شنو يعنى ال PAE انو الانتى بايوتك يمكن يوصل لل MIC أو أقل و مع ذلك عندة فعالية ع البكتريا يعنى قادر انو يقتلها او يثبط نموها

هاي شون؟؟؟

لي صار انو الانتى بايوتك عاف البلازما وراح تجمع ب المنطقة لي بيها infection وتجمع ب macrophages ويبقى قادر انو يجيب effect ع رغم انو هو موجود ب serum

 -Antimicrobial drugs exhibiting a long PAE for example :  
العلاجات لي تظهر ه الخاصية هي :

 -aminoglycosides  
 -fluoroquinolones

 -often require only one dose per day, particularly against gram-negative bacteria.

ب التالي من أنو هي حتى من تكون تحت ال MIC وتكرر تكون البكتريا ف ننطيهام مرة وحدة ب اليوم وتتكرر تشتغل حتى على لي تكون نكتف

## -CHEMOTHERAPEUTIC SPECTRA

هنا شنو المقصود ب هذا المصطلح؟

المقصود هو نطاق عمل هذا الانتى بايوتك يعنى ع شنو يشتغل ع نوع واحد من البكتريا ؟ ع أكثر من نوع ع الموجبة والسالبة ؟

 ف صنفو الانتى بايوتك الى 3 اقسام لي هم

## -Narrow-spectrum antibiotics

 -Chemotherapeutic agents acting only on a single or a limited group of microorganisms are said to have a narrow spectrum.

من نكول أنو هاي الانتى بايوتك narrow spectrum شنو تقصد بيها ؟

معناها أنو هاي الانتى بايوتك تشتغل او تموت نوع مُحدد من البكتريا دون الآخر (مثلا تشتغل ع البورزف فقط أو ع النكتف ع البكتريا الهوائية أو ع البكتريا الالهوائية ) او عدد محدود مثلا اذا عدنا بكتريا السالبة بيها 1000 نوع فتجي أنتى بابوتك تقتل 500 نوع بس

## -For example

 -isoniazid is active only against Mycobacterium tuberculosis.

تكون هاي الادوية ال isoniazid فعالة فقط ع بكتريا لي تسبب السل

## -Extended-spectrum antibiotics

 -Extended spectrum :

is the term applied to antibiotics that are modified to be effective against gram-positive organisms and also against a significant number of gram-negative bacteria.

كلمة Extended يعنى مُمتد شنو يعنى هاي ؟

هنا عدنا مُضادات حيوية تشتغل ع البورزف اجوي العلماء والصيادلة الصناعيين عدلو ع ليها بحيث تموت البكتريا البورزف وهما عدد من النكتف

🌻 -For example :

🌻 -ampicillin is considered to have an extended spectrum because it acts against gram-positive and some gram-negative bacteria

هنا عدنا الامبسلين يعتبر هو extended spectrum لان قبل جان عدنا ال pencilin G يشتغل ع البوزتف عدلو ب تركيبه سو يستغل همت ع النكتف وسموها ب ال ampicillin

🌻 -Broad-spectrum antibiotics

🌻 -Drugs such as :

- 🌻 -tetracycline
- 🌻 -fluoroquinolones
- 🌻 -carbapenems

🌻 -affect a wide variety of microbial species and are referred to as broad-spectrum antibiotics

هاي الادوية تعتبر مجموعة واسعة الطيف شنو يعنني ؟

يعنني ماتخلي شي كدامها ما تقتله 🌻😭😭  
لا بوزتف ولا نكتف و لا هوائية و لا الالهوائية و لا الفلورا كلهننن تقتلن

شنو الفلورا flora؟  
يعنني البكتريا النافعة لي تكون بجسمنا تساعد ب شكل نافع ومايضر

🌻 -Administration of broadspectrum antibiotics can drastically alter the nature of the normal bacterial flora and precipitate a superinfection due to organisms such as Clostridium difficile.

هنا دا يكل أنو هاي المجموعة من الانتي بايوتك تغير طبيعة البكتريا النافعة وتشارك انو يصير عدنا superinfection بسبب ال Clostridium difficile لان هي ح تقتل النافعة تخلي الملعب بس لل Clostridium difficile

## A Medically important micro-organisms

Gram (+) cocci  
Gram (+) bacilli  
Gram (-) cocci  
Gram (-) rods  
Anaerobic organisms  
Spirochetes  
Mycoplasma  
Chlamydia  
Other

## B Isoniazid: narrow-spectrum antimicrobial drug

Gram (+) cocci  
Gram (+) bacilli  
Gram (-) cocci  
Gram (-) rods  
Anaerobic organisms  
Spirochetes  
Mycoplasma  
Chlamydia  
Other

**Mycobacteria**

## C Ampicillin: extended-spectrum antimicrobial drug

Gram (+) cocci  
**Enterococci**  
Gram (+) bacilli  
**Listeria monocytogenes**  
Gram (-) cocci  
Gram (-) rods  
**Escherichia coli**  
**Haemophilus influenzae**  
**Proteus mirabilis**  
**Salmonella typhi**

Anaerobic organisms  
Spirochetes  
Mycoplasma  
Chlamydia  
Other

## D Tetracycline: broad-spectrum antimicrobial drug

Gram (+) bacilli  
Gram (-) cocci  
Gram (+) cocci  
Gram (-) rods  
Anaerobic organisms  
Spirochetes  
Mycoplasma  
Chlamydia  
Other  
**Actinomyces, Rickettsiae, Amoebae**

هذا الجدول يوضح الحجي لي فوك أني من وجهة نظري  
احفظو البكتريا لي يشتغل عليهن لان احنا ح ناخذ كل بكتريا  
وشنو أكثر شي تصيب ف من نعرف انو هذا الانتي بايوتك يا  
بكتريا يقتل ح يسهل علينا مور تنك.

## -COMBINATIONS OF ANTIMICROBIAL DRUGS

شنو يعنى هـ العنوان يعنى أنو أنطى أكثر من أنتى بايوتك للبشنت لعلاج حالة معينة

 -It is therapeutically advisable to treat patients with a single agent that is most specific to the infecting organism.

علاجيا يفضل أنو يعالج البشنت ب agent (أنتى بايوتك) واحد لان ح يكون كلش سبسفك لل organism لي سبب الانفكشن و هـ الشئ يفيد ب 


 -reduces the possibility of superinfections

 -decreases the emergence of resistant organisms

 -minimizes toxicity.

 -some situations require combinations of antimicrobial drugs.

بس ٤ الرغم انو سنكل أنتى بايوتك هو لي يكون أفضل لكن ببعض الحالات يتطلب أنو يصير combinations ل أكثر من أنتى بايوتك مثلا 

 -For example

the treatment of tuberculosis benefits from drug combinations.

ب علاج مرض السل نستخدم أكثر من أنتى بايوتك

هـاي ال combinations نستخدمها من العيان يكون عنده 

### 1 - Mixed infection

يعنى مثلا بحالات diabetic foot

ب هـاي الحالة مثلا يكون البشنت عنده انفكشن ب أكثر من أوركانزم يعنى بكتريا سالبة وموجبة و يمكن هوائية و يمكن لا هوائية

و ح نعرف مستقبلا انو اكو أنتى بايوتك تشتغل كلش زين ٤ بكتريا بوزتف

واكو تشتغل بشكل فعال ٤ نكتف

ف من يكون ضروري انو اغطي كل هـاي الاوركانزم استخدم هذا ال combination

### 2 -Sever infection

يعنى مثلا بحالات ال meningitis

### 3 -highly resistance of bacteria

مثلا بحالات مرض ال TB (السل)

هـاي البكتريا تكون كلش resistance ف ينطوها أكثر من أنتى بايوتك حتى يموتها

 -Advantages of drug combinations

 -Certain combinations of antibiotics

show synergism : that is, the combination is more effective than either of the drugs used separately.

٤ شنو يعنى synergism ؟ 

أكتشفو أنو احيانا بعض الانتى بايوتك من ينوخزون سواا ح يكون بينهم توافق كلش قوي و مفعولهم يصير أقوى من اذا جان كل واحد بوحدة وبالتالي تزداد ال respond يعنى مثلا أنى من انطى أنتى بايوتك بوحدة اكو رسيونز بس اذا اجمع اثنين ح تكون الرسيونز اعلى وأسرع.

🧐-such as  
👉

😞)  $\beta$ -lactams + aminoglycosides

يعني مثلا البنسلين وي الامينوكلايكوسايد

البنسلين يشتغل ع البكتيريا الموجبة أكثر شي ويدمر ال cell wall

الامينوكلايكوسايد تشتغل ع البكتيريا السالبة أكثر تدمير ال cell wall لي صار بسبب البنسلين ح يسهل ويسرع عمل ال الامينوكلايكوسايد.

وهذا مايسمى ب synergism

🌸-Because such synergism among antimicrobial agents is rare  
لان هذا التآزر يصير بين الانتي بايوتك بشكل كلش نادر ف يكون فقط

only indicated in special situations

👉😞 بحالات خاصة مثلا

🌸-for example :

😞-in the treatment of enterococcal endocarditis

بعلاج التهاب الشغاف بالمكورات المعوية

🧐-شوكت يكون ال combination فعال جدا ؟

❤️-bactericidal + bactericidal

يعني الأنتي بايوتك لي أستخدمهم اثنينهم ك combination اذا جانو اثنينهم bactericidal ح ينطي افكت كلش عالي ونتيجة رائعة 🙌😄

❤️-bacteriostatic + bacteriostatic

هذا عبارة عن addition يعني شون

1+1=2.

❤️-bactericidal + bacteriostatic

هنا النتيجة ب شكل عام غير متوقعة

لكن ب الأغلب تكون النتيجة وحشية ومو مضمونة 🤔😞

مثلا ناخذ البنسلين يشتغل bactericidal ويشتغل ع cell wall  
وي التتراسايكلين لي هو يشتغل bacteriostatic

البنسلين يحتاج انو يلغي كدامه بكتريا فعالة يعني موجودة

ف التتراسايكلين يخليها تنام او تضعف يعني يجي البنسلين ومايلاكيها بشكل اكتف

🟣-DRUG RESISTANCE

☂️-Bacteria are considered resistant to an antibiotic if the maximal level of that antibiotic that can be tolerated by the host does not halt their growth.

👉 resistance هاي البكتريا شوكت أكل هاي البكتريا

❤️😞 البكتريا تعتبر مقاومة للأنتي بايوتك اذا جان اقصى لفل من الانتي بايوتك موجود بس مو قادر انو يوقف نموها ويقتلها



☔ -Some organisms are inherently resistant to an antibiotic.

بعض ال organism لي هنا يقصد بيها البكتيريا تكون وراثيا مقاومة يعنى من بداية وجودها inherently resistance

♥ -For example

🌿 -most gram-negative organisms are inherently resistant to vancomycin.

البكتيريا لي تكون نكتف بطبيعة تركيبها ومن الاف السنين هي تقاوم ال vancomycin لذلك ماينصرف الها

☔ -Microbial species that naturally respond to a particular drug may develop more virulent or resistant strains through spontaneous mutation or acquired resistance and selection.

هنا يمكن أنو البكتيريا بداية الامر جانت تستجيب لل العلاج بس بمرور الزمن تغير جيناتها وتسبب resistance وهاي  
acquired resistance حنسمي

🟤 -Altered expression of proteins in drug-resistant organisms

🌻 -Drug resistance is mediated by a variety of mechanisms, such as :

تصير المقاومة من خلال هاي الليات

🍇 -an alteration in an antibiotic target site.

يصير تغيير او تعديل ع التاركت لي يشتغل علي الانتى بايوتك يعنى هنا عدنا ع الخلية البكتيريا فد تاركت او رسبتر يشتغل  
علي الانتى بايوتك ف الخلية ك طريقة للمقاومة تسوي altered لهذا التاركت

🍇 -lowered penetrability of the drug due to decreased permeability

قلة نفاذية ودخول العلاج الى الخلية البكتيريا

🍇 -increased efflux of the drug

هنا يعنى انو الانتى بايوتك يدخل الى الخلية لكن سرعان ما تجي الخلية وتطلعة بتالي الانتى بايوتك ما يشتغل

🍇 -presence of antibiotic-inactivating enzymes

افراز انزيم يحطم الانتى بايوتك

👉❤❤🌞🌞 نشرحهم ب التفصيل :)

🟪 -Modification of target sites:

Alteration of an antibiotic's target site through mutation can confer resistance to one or more related antibiotics.

تغيير او تعديل يصير ع الموقع لي يشتغل علي الانتى بايوتك.

🌻 -For example

S. pneumoniae resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics

👉👉 هاي البكتيريا تقاوم البيتا لاکتم أنتى بايوتك زين ليش ؟

involves alterations in one or more of the major bacterial penicillin-binding proteins

👉 ح تغيير ب البروتين لي يرتبط ب البنسلين لي هو من مجموعة البيتا لاکتم (بعدين نفهم شنو يعنى هذا) وب التالي

resulting in decreased binding of the antibiotic to its target.

ح يجي الانتى بايوتك يلكة ال penicillin-binding proteins صاير بي altered م يكرر يشتغل بعد



## 🟡-Decreased accumulation:

😓-Decreased uptake

😓-increased efflux of an antibiotic

هاي الاليتين ح تكون ك نوع من الميكائزم لي تخلي البكتريا مقاومة للانتي بايوتك ليش؟

😓-because the drug is unable to attain access to the site of its action in sufficient concentrations to injure or kill the organism.

لان يقل ال uptake او يزداد efflux الانتي بايوتك مايوصل الى موقع العمل مالتة بتراكيز الكافية بتالي مو قادر انو kill للبكتريا

## 🌻-For example :

🌿-gram-negative organisms can limit the penetration of certain agents, including  $\beta$ -lactam antibiotics

البكتريا السالبة تحد من دخول الكثير من المواد مثل ماذكرنا من شرحنا الستركجر مالتها انو عدها pore ف تجي و تغلق هاي الثقوب  $\beta$ -lactam antibiotics وتمنع دخول ال

🌿-the presence of an efflux pump can limit levels of a drug in an organism, as seen with tetracyclines. او الية ثانية لي هي انو تزود اخراج الانتي بايوتك من الخلية من خلال مضخة اخراج

## 🟡-Enzymatic inactivation:

The ability to destroy or inactivate the antimicrobial agent can also confer resistance on microorganisms.

انزيم تنتجه البكتريا ويحطم الانتي بايوتك هاي هاي كل السالفة

## 🌻-Examples of antibiotic-inactivating enzymes include

🌿- $\beta$ -lactamases (“penicillinases”) that hydrolytically inactivate the  $\beta$ -lactam ring of penicillins, cephalosporins, and related drugs.

هذا اول انزيم يحطم البيتا لاكتم لي موجود ب البنسلين والسيفالوسبورين

🌿-acetyltransferases that transfer an acetyl group to the antibiotic, inactivating chloramphenicol or aminoglycosides

هذا الانزيم يسوي transfer لمجموعة الاستيل وبتالي تثبيط لعمل ه المجموعتين من الانتي بايوتك

🌿-esterases that hydrolyze the lactone ring of macrolides.

او ه الانزيم esterases لي يحلل حلقة ال lactone لي موجودة ب مجموعة ال macrolides

## 🟡-مُختصر سألقة ال resistance وحسب ما سولف علينا د عبد المتعال هي :

أساس كلمة resistance هو جيني

يعني من أكل bacterial resistance السالفة كلها الها علاقة ب الجينات

🌻-البكتريا يا أما انو هي من البداية تكون مخلوقة مقاومة مثل

mycobacterium tuberculosis

هاي البكتريا من بداية وجودها انو هي مخلوقة ب thicker cell wall وتركيبه يختلف والها انظمة حماية تخليها highly resistance

البكتيريا تكون **acquired resistance** يعنى المقاومة مالتها مكتسبة فيما بعد يعنى ب البداية الأنتي بايوتك يشتغل عليها ويموتها بس بعدين تسوي مقاومة ل هذا الأنتي بايوتك ه المقاومة تجي من

♥ - توريث الجينات من بكتريا resistance الى بكتريا غير resistance بتالي تكتسب المقاومة

♥ -البكتريا هنا هي بنفسها تتحاييل ع أنتي بايوتك شون :

تنتج أنزيم يكسر الأنتي بايوتك مثلا  $\beta$ -lactamases  
مرات اكو أنتي بايوتك تدخل للبكتريا من pore معين ف تجي هاي البكتريا وتقفل هاي ال pore

اذا جان الأنتي بايوتك يشتغل انو يثبط باثواي معين تجي البكتريا تغير الباثواي و تسوي resistance لل أنتي بايوتك

اذا جان أنتي بايوتك يشتغل على رايبوزوم تجي هاي البكتريا تسوي modification الة  
بتالي الأنتي بايوتك ماتكدر ترتبط ب رايبوزوم

كل هاي ميكائزم ال resistance لي مذكورة تكون متعلقة ب جين م

Drug resistance due to altered targets	Drug resistance due to decreased accumulation	Drug resistance due to enzymatic inactivation
	↓ Permeability	↑ Efflux
Aminoglycosides		Aminoglycosides
Chloramphenicol		Chloramphenicol
Clindamycin		
Fluoroquinolones	Fluoroquinolones	Fluoroquinolones
$\beta$ -Lactams	$\beta$ -Lactams	$\beta$ -Lactams
Macrolides	Macrolides	Macrolides
Rifampin		
Sulfonamides		
Tetracycline	Tetracycline	Tetracycline
Trimethoprim		
Vancomycin		

Alteration in the target enzyme, DNA gyrase, has resulted in resistance to fluoroquinolones.

$\beta$ -Lactams enter gram-negative cells through porin channels. Enterobacter is largely resistant to cephalosporins by producing  $\beta$ -lactamases. However, resistant organisms may also have altered porin channels through which carbapenems do not pass.

Tetracycline was effective against gynecologic infection due to Bacteroides, but now these organisms are resistant due to the presence of plasmid-mediated protein that promotes efflux of the drug.

$\beta$ -Lactamases (penicillinases) destroy antibiotic with the  $\beta$ -lactam nucleus. *Neisseria gonorrhoeae* is now largely resistant to penicillin because of penicillinase activity.

Figure 28.7 Some mechanisms of resistance to antibiotics.

هذا يمثل اليات مقاومة البكتريا للأنتي بايوتك (:

♥ -أول لايين هو انو البكتريا تقاوم هاي المجاميع من الأنتي بايوتك عن طريق انو تسوي altered ب التاركت سايت وخاصة ال fluoroquinolones تقاومها البكتريا انو تسوي تغيير ب ال DNA مالتها.

♥ -ثاني لايين هو آلية لي تسوي بما منع لدخولها الى داخل الخلية الادوية لي تقاومها البكتريا بهاي اميكائزم هي

- Fluoroquinolones
- $\beta$ -Lactams
- Tetracycline

♥ -ثالث لايين العلاجات لي يصير الها مقاومة عن طريق طردها من الخلية

- Fluoroquinolones
- Macrolides
- Tetracycline

♥ -رابع لايين هو لي يصير الهم مقاومة عن طريق افراز انزيمات من البكتريا تدمرهن

- Aminoglycosides
- Chloramphenicol
- $\beta$ -Lactams
- Macrolides
- Tetracycline

## -Prophylactic Use of Antibiotics

الاستخدام الوقائي للأنتي بايوتك

 -Certain clinical situations, such as dental procedures and surgeries, require the use of antibiotics for the prevention rather than for the treatment of infections

هنا دا يگول انو استخدام الأنتي بايوتك مو شرط يكون حتى نعالج انفكشن موجود استخدام يكون وقائي وين هاي ؟

مثل بعمليات الانسان مثل حشوة السن وقلع السن أو العمليات الجراحية حتى نوقي نفسنه من الانفكشن لي يصير

 -Because the indiscriminate use of antimicrobial agents can result in bacterial resistance and superinfection, prophylactic use is restricted to clinical situations in which the benefits outweigh the potential risks.

الاستخدام المتكرر للأنتي بايوتك يمكن أنو يسبب مقاومة البكتيريا للعلاج ف ب التالي من نستخدم الأنتي بايوتك ك عامل وقائي لازم انو الفائدة تفوق الخطر المحتمل

## -Complications of Antibiotic Therapy

Even though antibiotics are selectively toxic to an invading organism, the host may still experience adverse effects.

مثل ما ذكرنا ببداية الجابت أنو المضادات الحيوية السمية مالتها تكون سلكتف ع الخلية البكتيرية بس ع رغم هذا يمكن أنو تؤثر على خلايا الانسان أو الهوست لي بي البكتيريا

## -For example

the drug may produce an allergic response or may be toxic in ways unrelated to the antimicrobial activity.

أشهر سايد افكت يسوي الأنتي بايوتك هو ال allergic و toxic

ح ناخذهم ب التفصيل  

## -Hypersensitivity

 -Hypersensitivity or immune reactions to antimicrobial drugs or their metabolic products frequently occur.

فرط الحساسية او مايسمى ب immune reactions هو اشهر سايد افكت للأنتي بايوتك ويتكرر كلش هوواية ف كلش ضروري انو نسأل الشخص اذا عنده حساسية قبل مانصرف خاصة مجموعة البنسلين والسيفالوسبورين

زين ليش يسموها immune reactions ؟

معناها هنا هو تفاعل الجهاز المناعي يشتغل ويصنف الأنتي بايوتك ع انو اجسام غريبة

## -For example

 -the penicillins, despite their almost absolute selective microbial toxicity

هاي مجموعة البسلين ع الرغم انو هي تصنف أكثر سلكتف ب السمية ع المايكروبييل بس يمكن

can cause serious hypersensitivity problems

تسبب مشاكل فرط حساسية خطيرة تتراوح بين :

ranging from urticaria (hives) to anaphylactic shock.

 -Some reactions may be related to the rate of infusion, such as “Red man syndrome” seen with rapid infusion of vancomycin.

بعض الحالات من الحساسية تكون مُرتبطة ب معدل ال infusion اذا جان بطيء أو سريع مثلا بعض حالات فرط الحساسية شافو انو هي تصير ب ال infusion السريع لل vancomycin

**Patients with a documented history of**  
 البيشنت لي مسجل من قبل انو يصير عدهم

 -Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis reaction (a severe sloughing of skin and mucus membranes)

هاي عبارة عن تاكل او تقشر ب الجلد و الأغشية المخاطية

 -should never be rechallenged, not even for antibiotic desensitization.

أبد مايصير ننطيهم الانتى بايوتك لان حيرجع يسبب الهم هاي المتلازمة

### -Direct toxicity

High serum levels of certain antibiotics may cause toxicity by directly affecting cellular processes in the host.

هنا دا يگول انو الانتى بايوتك وخاصة اذا جان بجرع عالية يمكن يسبب تسمم للإنسان شون و ليش ؟

لان يمكن يؤثر بشكل مباشر على العمليات الخلوية داخل الجسم

### -For example :

أمثلة ع الانتى بايوتك لي يمكن تؤدي الى direct toxicity هاي توضح أكثر من نوصل ل كل مجموعة هسة ح ناخذها ب شكل سطحي.

 -aminoglycosides can cause ototoxicity by interfering with membrane function in the auditory hair cells.

الامينوكلايكوسايد يمكن تسبب سمية الأذن عن طريق التدخل في وظيفة الغشاء في خلايا الشعر السمعية.

 -Chloramphenicol can have a direct toxic effect on mitochondria, leading to bone marrow suppression.

هاي تؤثر بشكل مباشر ع المايكوكوندريا ب التالي يصير suppression لنخاع العظم

 -Fluoroquinolones can have effects on cartilage and tendons.  
أكثر شي تؤثر ع الغضاريف والاعوتار

 -tetracyclines have direct effects on bones.  
تؤثر بشكل دايركت ع العظام لذلك كلنا فوك انو مايصير نصرفها للأطفال

## -Superinfections

 -Drug therapy, particularly with broad-spectrum antimicrobials or combinations of agents

 العلاج ب الانتى بايوتك و خاصة لي يكون برود سبكترم يسبب

 -can lead to alterations of the normal microbial flora of

 يؤدي الى تغير طبيعة البكتريا الفلورا لي موجودة بهاي الاماكن

 -the upper respiratory

 -oral

 -intestinal

 -genitourinary tracts

 -permitting the overgrowth of opportunistic organisms, especially fungi or resistant bacteria.

ب التالي من تموت هاي البكتريا النافعة ح تبقى البكتريا لي كلش شريرة و اشهرها هي Clostridium difficile و بتالي هاي تجي وتنتهز الفرصة وتسوي اكتفيتها لعمل البكتريا لي بجسمنا ويطلع لنا toxic هاي تموت ال superficial layer لي ب intestine و يسبب diarrhea وهي تكون خطرة ونعالجها ب metronidazole

نفس التأثير على الاورل يمكن يطلع بقع بيضاء و تكون مؤلمة بسبب انو ماتت البكتريا الفلورا لي ب الاورل و اجت الفطريات وزادت وسببت هاي البقع

## -ملاحظة :

 -الانتى بايوتك تسوي hypovitamin وتحديد ال B,K ليش ؟

لان ال git لي عدنا بي عدد جبير من البكتريا flora هاي تصنع فيتامين B,K ف من ننطي أنتى بايوتك وجان هو برود سبكترم تموت هاي البكتريا فينقص تخليق هاي الفيتامينات ويسبب مشاكل مثلا

فيتامين K مسؤول عن تصنيع ال clotting factor احيانا من ننطي أنتى بايوتك ويقلل ماراح تصير الكلوتنك فاكثر ب الكبد ويصير عند البيشنت بقع زرقة على جلد.

## ♥-Sites of Antimicrobial Action

احنا شرحناهم بس هسة نعددهم ونعرف يا مجمايع

شنو يعنى موقع عمل الانتي مايكروبييل

يعنى هذا الانتي بايوتك شن يموت او يقتل البكتريا ؟

الطرق

## 😄-cell wall inhibitor

يعنى تجي وتدمر جدار الخلية منو هاي لي تشتغل بهاي آلية

- 🌿-β-Lactams
- 🌿-Vancomycin
- 🌿-Daptomycin
- 🌿-Telavancin
- 🌿-Fosfomycin

## 😄-Inhibitors of protein synthesis

مثل ما ذكرنا انو الرايبوزوم لي موجود ب الخلية يكون مسؤول عن قراءة ال mRNA لي هو يصنع البروتين ف من انطي أنتي بايوتك يجي ويمنع الرايبوزوم من شغلة اكيد ح يتثبط تخليق البروتين

- 🌿-Tetracyclines
- 🌿-Aminoglycosides
- 🌿-Macrolides
- 🌿-Clindamycin
- 🌿-Chloramphenicol
- 🌿-Linezolid

## 😄-Inhibitors of nucleic acid function or synthesis

يعنى دايركت ع DNA

- 🌿-Fluoroquinolones
- 🌿-Rifampin

## 😄-Inhibitors of cell membrane function

- 🌿-Isoniazid
- 🌿-Amphotericin B
- 🌿-Polymyxins

## 😄-Inhibitors of metabolism

يعنى يثبط العمليات لي تساعد ب النمو

- 🌿-Sulfonamides
- 🌿-Trimethoprim

