



Antibiyotikler ve Yeni Aday Moleküllerin Mikroorganizmalar Üzerine Oluşturduğu Çeşitli Etkilerin Belirlenmesi (MİK, MBK, MBİK, FİK, TKC, PAE)

Doç.Dr. Çağla Bozkurt-Güzel

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beyazıt, Fatih,
İstanbul

caglabozkurt@hotmail.com



Sunum içeriđi

- Antibiyotik
- Yeni aday antibiyotik molekülleri (Anabilim Dalımızda alışılan)
- Antimikrobiyal aktivite testleri (MİK, MBK, MBİK, FİK, TKC ve PAE Tayini)
- Anabilim Dalımızda yapılan çalışmalardan örnekler

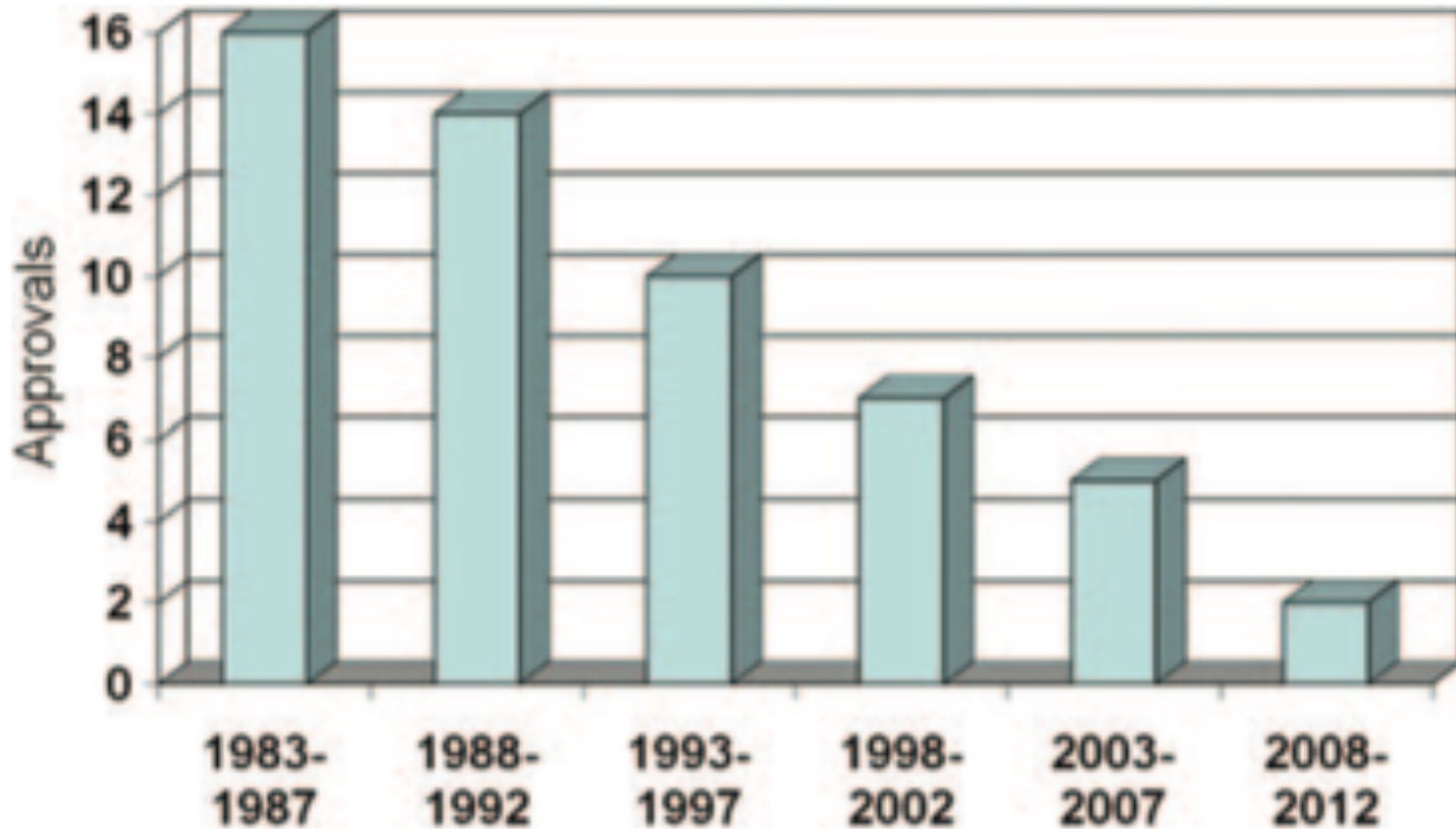


Antibiyotikler



- Çok küçük dozlarda bile mikroorganizmaları öldürücü veya üremeyi durdurucu etki gösteren, çeşitli mikroorganizma türleri tarafından üretilen ve infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ajanlardır.
- Diğer kemoterapötik ajanlarla olan tedaviden farklı olarak, **antibiyotik tedavisinde** ilacın bağlandığı reseptörler, hastadan izole edilebilen ve laboratuvarlarda in vitro koşullarda çalışma imkanı veren canlı mikroorganizmalardır.
- Bu durum bize **deney hayvanında** ve **insanda** uygulanması güç olan **in vivo** çalışmalara temel oluşturacak ön bilgilerin elde edilmesine büyük kolaylık sağlamaktadır.

FDA tarafından 2012 yılına kadar onaylanan yeni sistemik antibakteriyal ajanlar



2010 yılından günümüze kadar

- Teflaro (ceftaroline fosamil, Forest Laboratories)
- Dalvance (dalbavancin, Durata Therapeutics)
- Sivextro (tedizolid phosphate, Cubist Pharmaceuticals)
- Orbactiv (oritavancin, The Medicines Co.)
- Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam, Cubist Pharmaceuticals)
- Avycaz (ceftazidime/avibactam, Actavis)

New FDA-Approved Antibiotics (2014-15)

Drug Name	Indication	Spectrum of Activity	Comments
Tedizolid (Sivextro)	Acute bacterial skin and skin structure infection (ABSSSI)	Gm + including MRSA and VRE	Similar to linezolid, except qday dosing
Dalbavancin (Dalvance)	ABSSSI	Gm+ including MRSA	Prolonged ½ life
Oritavancin (Orbactiv)	ABSSSI	Gm + including MRSA	Prolonged ½ life
Ceftolozane-tazobactam (Zerbaxa)	Treatment of cIAI and cUTI	MDR-GNRs including MDR-PseA	Inadequate anaerobic coverage alone
Ceftazidime-avibactam (Avycaz)	Treatment of cIAI and cUTI	MDR-GNRs including PseA, ESBL and some CRE	Inadequate anaerobic coverage alone
Isavuconazonium (Cresemba)	Invasive aspergillosis and mucormycosis	Mold infections including aspergillus, Mucor	Non-inferior to vori for aspergillus; limited data in single arm trial for Mucor

- İlaç endüstrisinin araştırmaları sonucunda kullanıma yeni antibiyotikler katıldıkça, etkinliğin yanı sıra maliyet, toksisite ve tedavi sırasında gelişen dirençle ilgili sorunların çözümü ancak **en ideal doz rejiminin** saptanmasıyla mümkün olabilmektedir.
- Kullanıma yeni giren, daha da önemlisi var olan antibiyotiklerden (kolistin vb) en iyi şekilde yararlanmak için ideal tedavi rejimlerinin saptanması görevini ise hastane veya üniversitelerdeki hekim, biyolog, kimyacı, eczacılardan... oluşturan **araştırma grupları** üstlenmektedir.

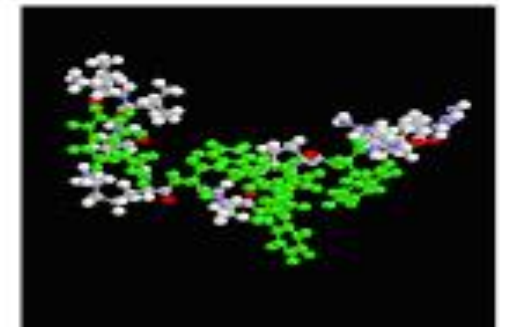
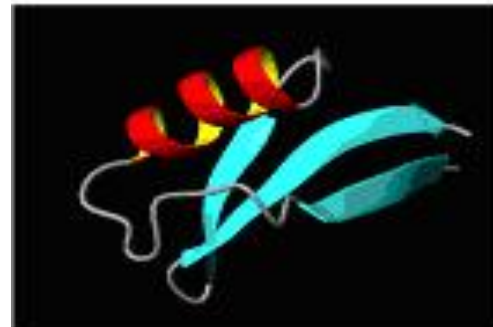
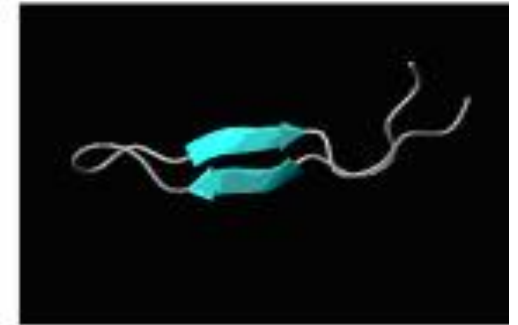
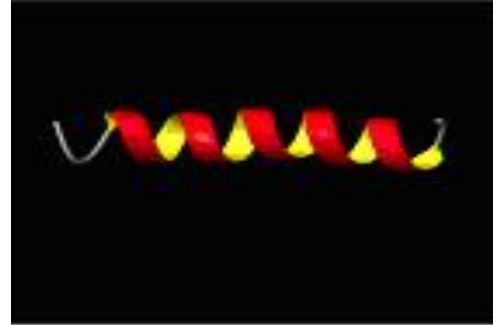
Anabilim Dalımızda araştırılan ve de üzerinde durulan antimikrobiyal özelliğe sahip yeni aday molekülleri

- *antimikrobik etkili peptitler (AMP)*
- *katyonik steroid moleküller (CSA)*
- çeşitli bitkilerden elde edilmiş ekstraktlar
- kimyasal sentez yoluyla elde edilen maddeler

Antimikrobik etkili peptitler (AMP)



Böcekler mikroorganizmalar, amfibiyanlar, sürüngenler, kuşlar, bitkiler, memeli hayvanlar ve insanlar gibi her tür canlıdan izole edilebilmektedir

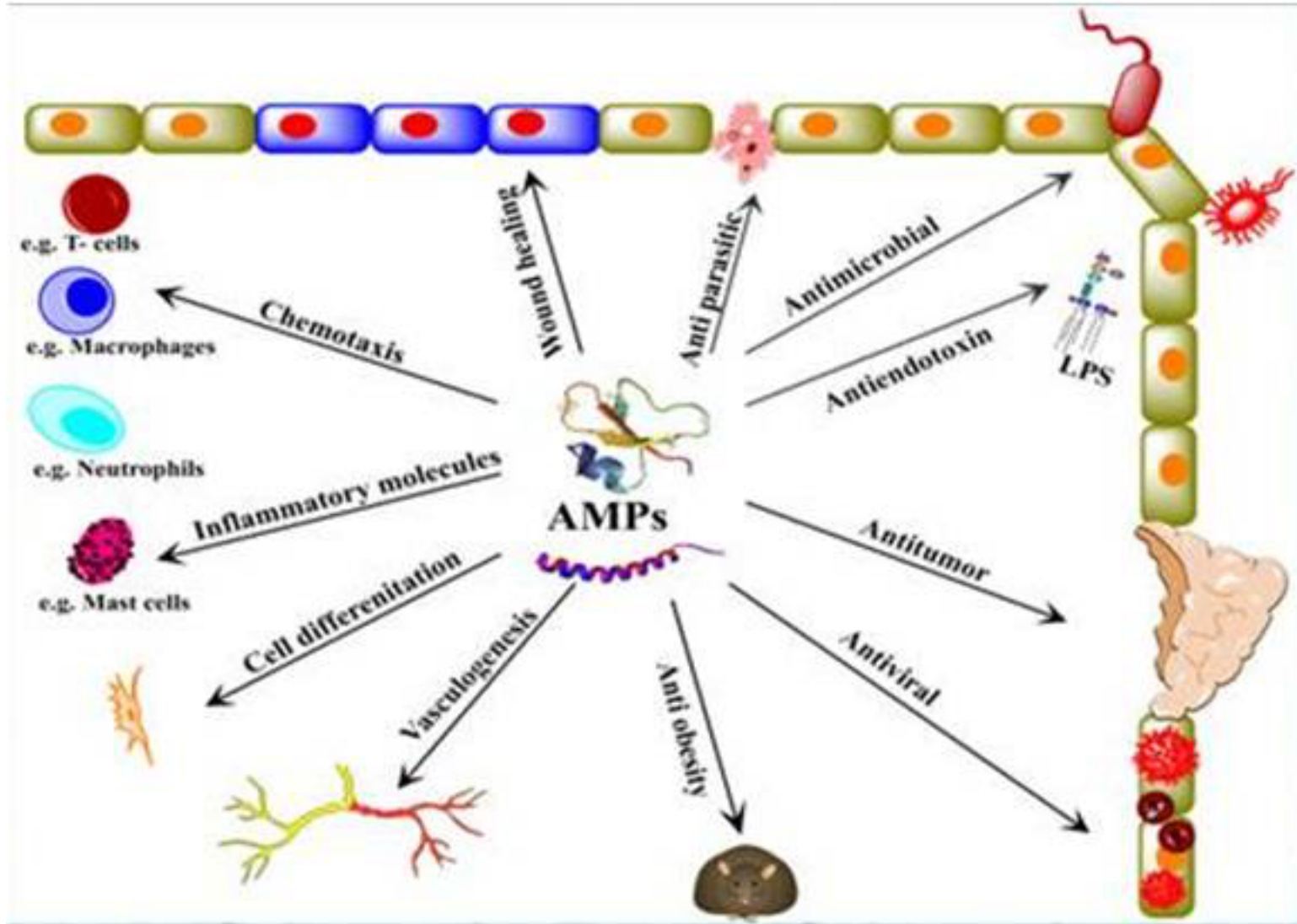


Antimikrobik etkili peptitler (AMP)

- Canlıların çevrede bulunan mikroorganizmalarla meydana gelebilecek infeksiyonlarına karşı en etkili silahlarından ve doğal bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır.
- Günümüzde 600'den fazla sayıda doğal antimikrobik etkili katyonik peptit bilinmektedir.
- Mellitin, magaininler, sekropinler, katelisidinler, buforin II, LL-37, α ve β defensinler, protegrinler ve takiplesinler, baktenesin, tanatin, indolisidin, PR 39, profeninler, laktoferrisin B.....

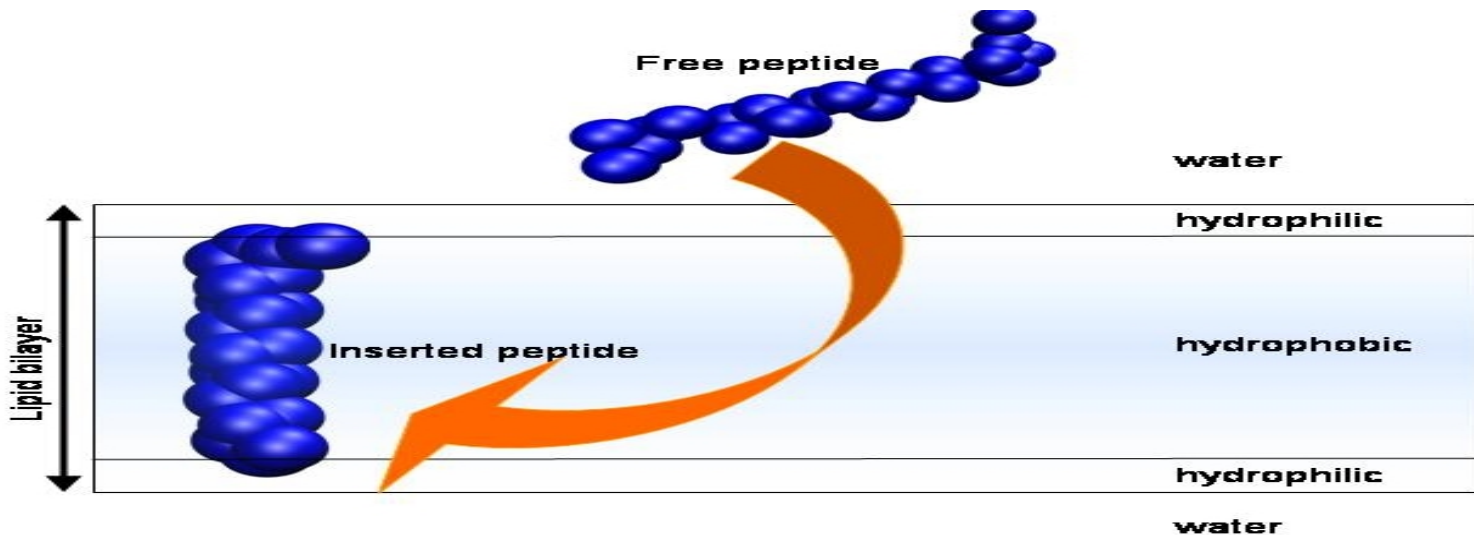
AMP'lerin etki spektrumları

- Gram negatif bakteriler
- Gram pozitif bakteriler
- Mantarlar
- HIV
- Herpes simplex ve influenza gibi bazı zarflı virüsleri
- Parazitler
- Antiendotoksik
- Antitümör
- Hemolitik
- Kemotaktik
- Mitojenik
- İmmünomodülatör
- Kontraseptif aktiviteleri
- Sinerjist etki



AMP'lerin etki mekanizmaları

- Antimikrobik etkili peptidlerin pozitif yüklü ve hidrofobik yapıda olmaları, bu maddelerin bakteri membranıyla etkileşime girmeleri için çok önemlidir.
- AMP'lerin birçoğu bu özelliklerinden dolayı herhangi bir reseptöre ihtiyaç duymaksızın direkt olarak negatif yüklü *olan bakteri yüzeyine bağlanarak* etkisini göstermektedir.



Çeşitli klinik çalışma aşamalarında bulunan AMP'ler

Peptid adı	Tanımı	Kullanım amacı	Şirketi	Faz çalışması
Omiganan (MBI-226, MX-226, CLS-001)	İndolisidin'in sentetik analogu	Kateter infeksiyonlarının, şiddetli akne ve roseceanın önlenmesinde topikal antiseptik	Migenix/BioWest therapeutics Cutanea Life Sciences	III/II
Pexiganan (MSI-78)	Maganin 2'nin sentetik analogu	Topikal antibiyotik-diabetik ülserlerde	MacroChem	III
Iseganan (IB-367)	Protegrin 1 türevi	Oral mukozitten korunmada	Ardea Biosciences	III
LTX-109	Peptidomimetik	Topikal antibiyotik-Kolonize olmuş nazal MRSA	Lytic Biopharma	I/II
hLF1-11	Lactoferrin türevi	Bakteriyemi ve mantar enfeksiyonlarında	AM Pharma	I/II
OP-145	LL-37 türevi	Kronik orta kulak tedavisinde	Octoplus	II
Novexatin - NP213	Siklik arginin bazlı heptamer	Fungusidal	Novabiotics	II
NVB302	B sınıfı lantibiyotik	Clostridium difficile	Novacta (Welwyn Garden City, UK)	I
MU1140	Lantibiyotik	Gram pozitif bakteriler (Clostridium difficile, MRSA)	Oragenics (Tapma, Florida)	Klinik öncesi
Arenicin	21 aarjinin ve hidrofobik aallerce zengin	Çoklu dirençli Gram pozitif bakteriler	Adenium Biotech Copenhagen	Klinik öncesi
Avidocin ve purocin	Pseudomonas aeruginosa'dan modifiye edilmiş R-tipi bakteriyosinler	Dar spektrumlu antibiyotik	AvidBiotics (S.San Francisco, California)	Klinik Öncesi
IMX 924	Sentetik 5-aminoasit peptidi	Gram pozitif ve negatif bakteriler	Iminex (Coquitlam, British Columbia, Canada)	Klinik Öncesi

GELECEĞİN ANTİBİYOTİKLERİ: ANTİMİKROBİK ETKİLİ KATYONİK PEPTİTLER

Sibel DÖŞLER*, Bülent GÜRLER, A.Alev GERÇEKER***

* İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beyazıt, İSTANBUL

** İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

ÖZET

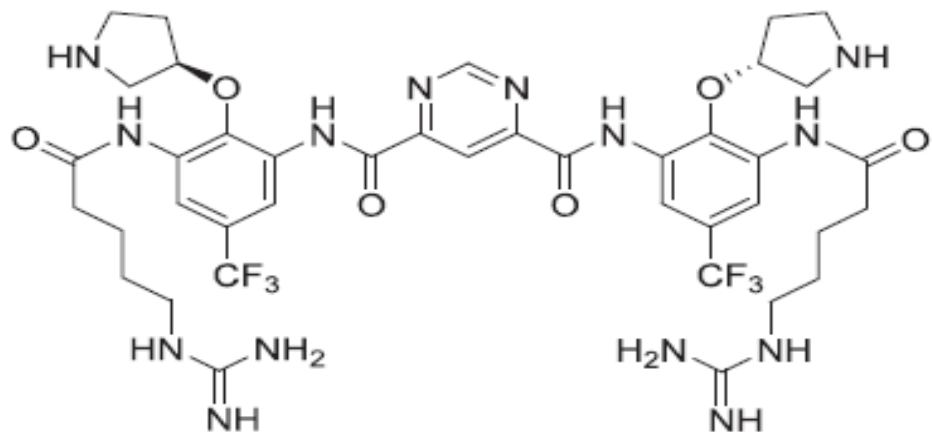
Günümüzde, kliniklerde yoğun olarak kullanılan antibiyotiklere karşı bakterilerin yüksek oranda direnç geliştirmesi, araştırmacıları yeni antimikrobik etkili kaynakların arayışına yöneltmiştir. Bunların arasında en fazla öne çıkan grup, canlıların çevrelerini kuşatan mikroorganizmalara karşı savunmalarında doğal bağışıklığın önemli unsurlarından olan antimikrobik etkili katyonik peptitlerdir. Her tür canlıdan izole edilebilen bu maddelerin geniş spektrumlu antibakteriyal, antifungal, antiviral, antiprotozoal, antitümör ve antiendotoksin gibi çeşitli aktiviteleri ve bunlarla ilgili olarak devam eden pek çok başarılı çalışma bulunmaktadır. Katyonik peptitler özellikle, kullanımda olan pek çok antibiyotiğe karşı yüksek düzeyde dirençli bulunan bakteri suşları üzerine olan etkileri ve antibiyotiklerle meydana getirdikleri sinerjist etkileri ile oldukça ümit vaad etmektedirler.

Ancak

- Bazı mikroorganizmalar AMP'lere karşı doğal olarak *dirençlidirler (Serratia, Proteus, Providencia ve Burkholderia)*
- Karmaşık yapı ve boyutlarından dolayı bir çok AMP'nin *sentezlenmesi ve saflaştırılması zordur*
- AMP'ler *proteazların* substratları olabilmektedir ve bu da vücuttaki yarı ömürlerini etkilemektedir.
- AMP'lerin *peptit olmayan formlarının* geliştirilmesi, uzun zamandır kullanılan antimikrobiyal stratejilerinin ve peptit tedavilerin dezavantajları olmadan kullanılmasını sağlayacaktır.

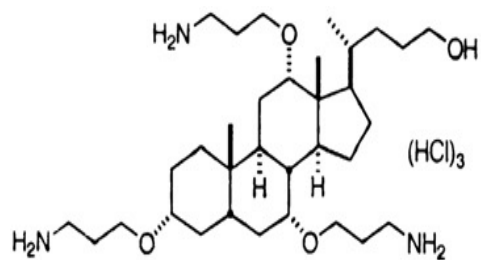
Katyonik Steroid Antibiyotikler (CSA)

- Son zamanlarda, bir dizi *katyonik kolik asit türevi* sentezlenmiş
 - Endojen katyonik antimikrobiyal peptitlerin peptit olmayan formları olarak geliştirilmiştir.
 - Magainin ve LL-37 gibi AMP'lere yapısal olarak benzer
 - AMP'leri taklit etmek üzere *cerageninler* (Cationic Steroid Antibiotics-CSA-katyonik steroid antibiyotikler) toksisitesi düşük olan yeni bir sınıf antimikrobiyal moleküllerdir,
 - 160'den fazla sayıdadır: CSA-8, CSA-11, CSA-13, CSA-27, CSA-54

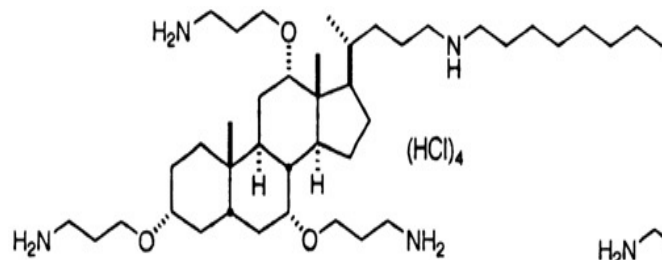


LLGDFFRKSKKEKIGKEFKRIVQRIRKDFLRNLVPRTES

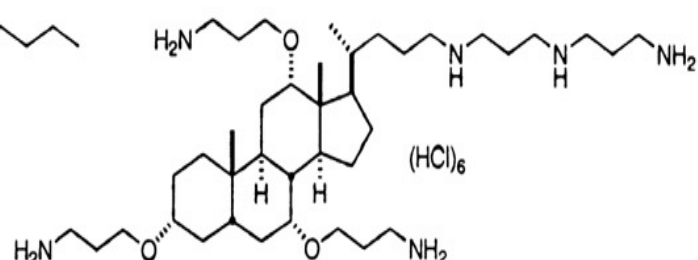
LL-37



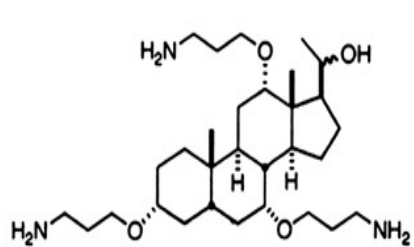
CSA-8



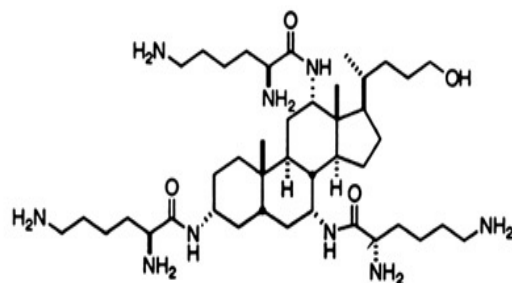
CSA-13



CSA-54



CSA-11



CSA-27

Peptitler ile CSA'ların arasındaki en önemli farklar

- CSA'ların hidrofobik kısımlarının lipid yapıda olmasından dolayı, bu molekülün hücre membranı içerisine daha dengeli bir şekilde yerleşmesidir.
- proteolitik enzimler tarafından parçalanmaya karşı daha dirençli olmasıdır.

CSA'ların Yapısal Sınıflandırılması

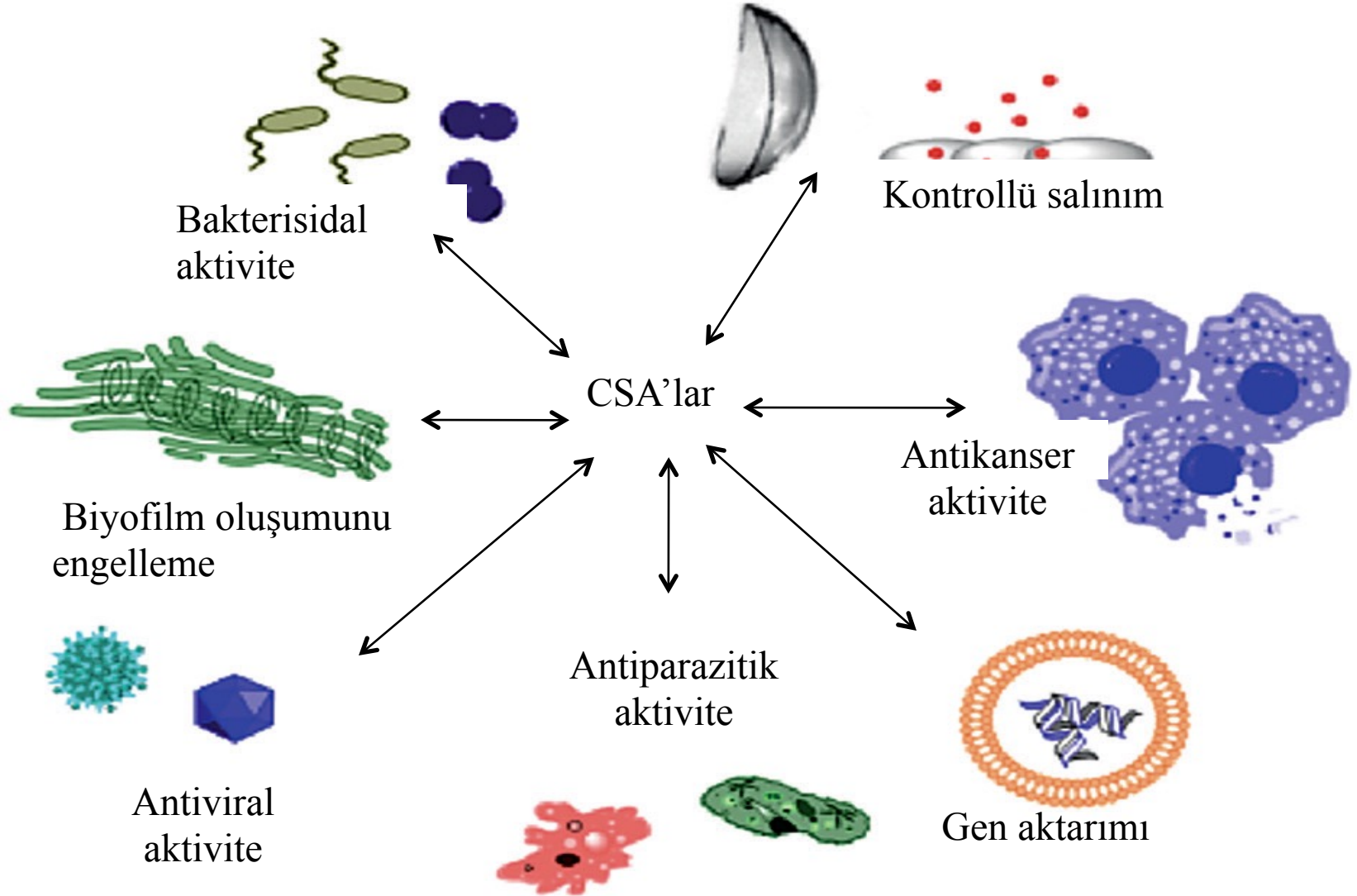
Polimiksin türevleri

- Üç amin grubunun eter ile steroid çekirdeğe bağlanması
- C24' e bağlanarak etki gösterirler

Skualamin türevleri

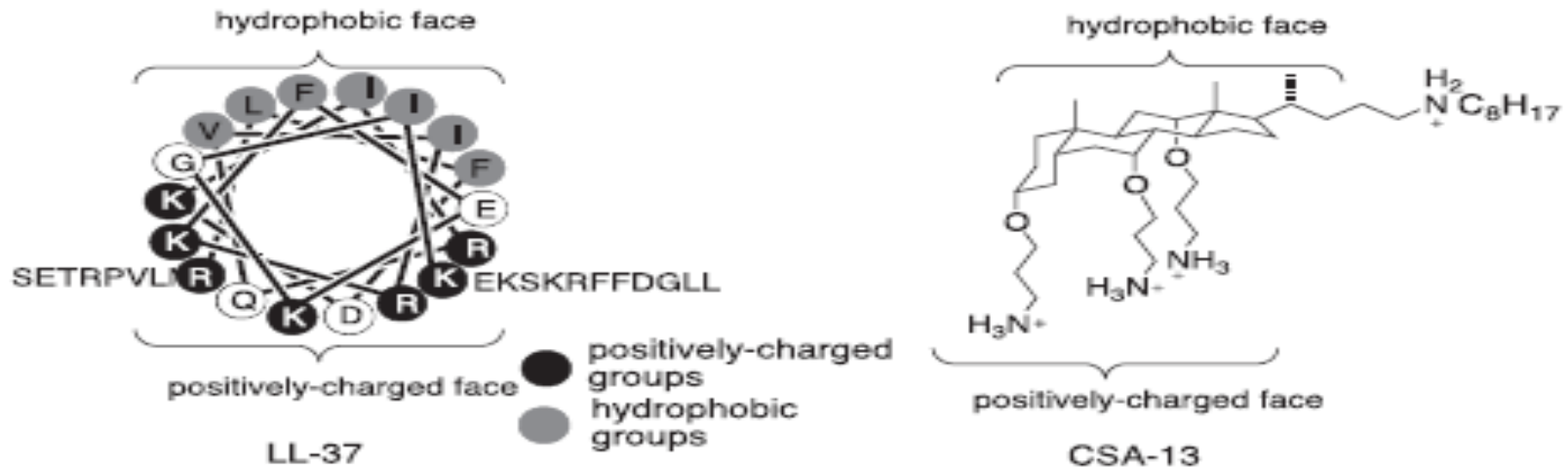
- Köpek balığından izole edilen ilk CSA'lardandır
- Poliamin ve sülfat gruplarının ters pozisyonda durması
- Sülfat grubunun kaldırılmasıyla

CSA'ların çeşitli potansiyel uygulama alanları



CSA-13

- vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Acinetobacter baumannii*,
- *Helicobacter pylori*,
- *Streptococcus mutans* ve *Porphyromonas* türleri
- (antifungal, antiviral, antiparazitik, antibiyofilm ve antikanser etki)



CSA'lar konak hücreye zarar vermeden mi prokaryotik hücrelere etki ediyor?

- Membran aktif moleküller olan CSA'ların, klinikteki yerini hemolitik özellikleri belirlemektedir
- Minimum Hemolitik Konsantrasyon (MHK) değerindeki eritrosit miktarının hesaplanması sonucunda,
 - Yüksek MHK değeri, düşük MİK değeri = artan membran geçirgenliği
- Bazı CSA'lar hem prokaryotik hem de ökaryotik membran yapısını bozabilirken, birçok CSA düşük MİK, yüksek MHK değerine sahip olabilir

Molekül	MİK (MBK) ve MHK sonuçları (µg/ml)						MHK sonuçları
	Gram negatif bakteriler			Gram pozitif bakteriler			
	Escherichia coli ATCC 25922	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Klebsiella pneumoniae ATCC 13883	Enterococcus faecalis ATCC 29212	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Streptococcus pyogenes ATCC 19615	
Polimiksin B	1.8 (1.8)	0.20 (3.9)	5.3 (6.8)	40 (>100)	26 (>100)	19	-
CSA-2	36 (40)	21 (36)	47 (50)	3.3 (19)	2.0 (9.2)	4.2 (5.8)	100
CSA-3	3.0 (3.0)	2.0 (3.2)	2.6 (6.7)	3.1 (5.5)	0.40 (2.0)	2.3 (2.9)	29
CSA-4	7.3	-	-	-	2.0	1.6	>200
Skualamin	1-2	4-8	-	1-2	1-2	-	-
CSA-5	12.5	1.56	-	-	3.13	-	100
CSA-6	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56	0.78	12.5

Literatürde CSA'larla ilgili olan çalışmalar

Kaynak	Çalışmanın kapsamı	Metod	Sonuç
Polat ZA. ve ark., Türkiye, 2016 ⁽³⁶⁾	Cerageninlerin <i>Trichomonas vaginalis</i> 'e karşı in vitro etkileri	In vitro yöntemler kullanılmıştır	CSA-13, CSA-131 ve CSA-138 T. vaginalis enfeksiyonlarında etkili ajanlar arasındadır.
Bucki R.ve ark., ABD, 2015 ⁽⁴⁾	CSA-13'ün fare peritoneal enfeksiyon modellerinde ve hücre kültüründe bakterisidal aktivitesi	In vitro, in vivo yöntemler kullanılmıştır	Mukozal yüzeyde CSA-13'ün sinerjist etki gösterdiği ve enfekte olmuş abdominal boşlukta etkisini devam ettirebildiği için yeni antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilceği gösterilmiştir.
Niemirowicz K.ve ark., Polonya 2015 ⁽³⁵⁾	Kolon kanser hücreleri üzerinde CSA-13'ün apoptozis, canlılık ve antikanser özelliklerinin incelenmesi	Nanosistem yöntemi ile gümüşle kaplanan CSA-13, LL-37 antimikrobiyal ajanların in vivo yöntemlerle karşılaştırılması	CSA-13 molekülünün apoptozisi fark edilebilir şekilde azaltması ve LL-37 peptidinin etkisiyle karşılaştırıldığında umut verici olacağı açıklanmıştır.
Niemirowicz K.ve ark., Polonya 2015 ⁽³⁴⁾	Nanosistem yöntemi ile kaplanan manyetik CSA-13 molekülünün antimikrobiyal etkisi, biyoyoumluluğu, hemolitik aktivitesi ve fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi	Transmisyon elektron mikroskobu, fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR), differansiyel tarama kalorimetresi (DSC) ve termogravimetrik analiz (TGA)	Güçlü antimikrobiyal etkisi olduğu, farklı vücut sıvılarında biyofilm oluşumunu engellediği, vücut içerisinde etkisini koruduğu ve düşük hemolitik aktivitesinin olduğu açıklanmıştır.
Hoppens MA. ve ark., 2014, ABD ⁽¹⁹⁾	Nanosistem yöntemiyle gümüş kaplanan CSA-13 ve katyonik steroid moleküllerinin Gram pozitif ve negatif bakterilere karşı in vitro ve hemolitik etkilerinin araştırılması	Transmisyon elektron mikroskobu(TEM), dinamik ışık saçılımı (DSL), zeta potansiyel,yüksek performanslı sıvı kromatografisi,electrosprayuçuş zamanı kütle spektrometresi (HPLC-ESI-TOF-MS) yöntemlerini kullanarak MİK, MBK, zamana bağlı öldürme ve hemolitik aktivitesinin araştırılması	CSA-13 ve CSA-124 molekülünün etkili bir ajan olduğu açıklanmıştır
Bozkurt-Güzel Ç. ve ark., Türkiye 2014 ⁽³⁾	<i>C.albicans</i> suşuna karşı CSA moleküllerinin in vitro etkisinin araştırılması	In vitro yöntemler kullanılmıştır	CSA moleküllerinin etkili bir antifungal ajan olabileceği açıklanmıştır
Hoppens MA. ve ark., ABD 2014 ⁽¹⁸⁾	Nanosistem yöntemi ile magnetik gümüş kaplanan CSA-124 molekülünün antimikrobiyal etkisinin araştırılması	<i>S.aureus</i> ve <i>E.coli</i> suşlarına karşı antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır	CSA moleküllerinin yeni antimikrobiyal ajan olarak kullanıma girebileceği aktarılmıştır
Bozkurt-Güzel C. ve ark., Türkiye 2014 ⁽¹⁾	Karbapenem dirençli <i>A.baumannii</i> suşlarına karşı CSA-13 molekülünün in vitro etkisi	MİK, MBK ve çeşitli antibiyotikler kombinasyon sonuçları incelenmiştir	CSA-13, klinikte kullanılan antibiyotiklerle sinerjist etki gösterdiği ve etkili bir ajan olabileceği açıklanmıştır.
Gu X.ve ark., ABD 2013 ⁽¹⁷⁾	Hidrojel kontakt lenslerde enfekte olabilen <i>S.aureus</i> ve <i>P.aeruginosa</i> suşlarına karşı çeşitli CSA moleküllerinin etkisinin incelenmesi	CSA-138, CSA-136, CSA-134 ve CSA-120 moleküllerinin MİK, MBK sonuçları ve biyofilm oluşumuna etkisinin incelenmesi	Farklı konsantrasyonlarda <i>S.aureus</i> suşunun biyofilm oluşumunu inhibe etmiş yada azaltmış, <i>P.aeruginosa</i> kolonizasyonunu engellediği ve CSA-138 molekülünün abiyotik ortamlarda doğal bağışıklık etkisi gösterdiği açıklanmıştır
Williams DL. ve ark., ABD 2013 ⁽⁴⁶⁾	İmplant ilişkili enfeksiyonlarda biyofilm oluşumunun in vitro incelenmesi	In vitro yöntemlerle CSA-13 molekülünün biyofilm oluşumuna etkisi	CSA-13 molekülü PDMS molekülü ile aynı ortamda kullanıldığında zaman etkisinin stabil olduğu ve biyofilm oluşumu tedavisinde kullanılabilceği belirtilmiştir
Sinclair KD. ve ark., ABD 2013 ⁽⁴⁰⁾	Ameliyat cihazlarıyla ilişkili enfeksiyonların engellenmesinde CSA-13 molekülünün in vivo etkisi	12 tane iskelet yapısı uygun kuzu, dört gruba ayrılmış ve metisilin dirençli <i>S. aureus</i> enjekte edilmiştir	İskelet yapısında daha önceden CSA-13 molekülüyle kaplı olan grupta 12 hafta sonunda enfeksiyon gözlenmemiş, cihazlarla bağlantılı enfeksiyon tedavilerinde CSA moleküllerinin kullanılabilceği açıklanmıştır
Nagant C. ve ark., ABD 2012 ⁽³³⁾	<i>P.aeruginosa</i> suşuna karşı bakterisidal etkisini engellemeden CSA-13 molekülünün insan umbilikal endotel hücrelerinde toksite etkisinin araştırılması	MTT test yöntemi kullanılmıştır	Pluronic asit F-127, CSA-13 molekülün bakterisidal etkisini engellemeden mitokondri hasarını önlediği ve toksisiteyi azalttığı aktarılmıştır
Leszczynska K. ve ark., Polonya 2012 ⁽³⁶⁾	LL-37, CSA-13, CSA-90 ve CSA-92 moleküllerinin oral ve üst solunum yolu enfeksiyonları tedavisinde antimikrobiyal aktivitesinin incelenmesi	In vitro yöntemler kullanılmıştır	CSA moleküllerinin potansiyel yeni antimikrobiyal ajan olabileceği sonucu aktarılmıştır
Bozkurt-Güzel Ç. ve ark., Türkiye 2011 ⁽²⁾	Kistik fibroz hastalarından izole edilen <i>P. aeruginosa</i> suşuna karşı CSA-13 molekülünün in vitro aktivitesinin araştırılması	In vitro yöntemler kullanılarak MİK, MBK ve zamana bağlı öldürme eğrileri çalışılmıştır	CSA-13 molekülünün etkili bir ajan olduğu ve ikili, üçlü kombinasyonlarda sinerjist etki gösterdiği belirtilmiştir

Leszczynka K. ve ark., Polonya 2011 ⁽²⁷⁾	Pluronic asit varlığında CSA-13 molekülünün topikal infeksiyonlara karşı in vitro etkisi ve hemolitik aktivitesinin araştırılması	MİK, MBK ve zamana bağlı öldürme in vitro yöntemlerle çalışılmış, eritrosit hücrelerinin hemolitik aktivitesi incelenmiştir	Pluronic F-127 asit varlığında CSA-13 molekülü bakterisidal ve güçlü hemolitik etki göstermiş olduğu açıklanmış olup topikal infeksiyonların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir
Lara D. ve ark., ABD 2010 ⁽²⁴⁾	CSA moleküllerinin antitripanozomid etkisinin araştırılması	In vitro yöntemler kullanılmıştır	CSA-8, CSA-13 ve CSA-54 moleküllerinin parazitlere etkili olduğu açıklanmıştır
Howell MD., ve ark., ABD 2009 ⁽²⁰⁾	CSA moleküllerinin antiviral etkisinin araştırılması	Elektron mikroskobu, PCR, ve in vitro yöntemler kullanılmıştır	CSA-13 molekülünün iyi bir antiviral ajan olarak kullanılabileceği saptanmıştır
Polat ZA. ve ark., Türkiye 2009 ⁽³⁷⁾	CSA moleküllerinin antiprotozoan etkisinin araştırılması	Acanthamoeba castellanii protozoanına karşı CSA-13 molekülünün in vitro yöntemlerle antimikrobiyal aktivitesi ve fare bağ doku fibroblast hücre dizisinde sitotoksik etkisinin araştırılması	CSA-13 molekülünün ameboisidal etki gösterdiği ve konsantrasyon farkına göre toksik etki göstermediği saptanmıştır
Isogai E. ve ark., Japonya 2009 ⁽²¹⁾	CSA-13 molekülünün oral mikrobiyotada bulunan patojenlere karşı antimikrobiyal etkisinin araştırılması	S.mutans ve Porphyromonas türlerine karşı CSA moleküllerinin in vitro etkisinin araştırılması	CSA-13 molekülünün kariyojenik ve periodontopatik bakterilere karşı etkili olduğu ve yeni ajan olarak kullanılabileceği açıklanmıştır
Chin JN. ve ark., ABD 2007 ⁽⁶⁾	Çoklu ilaç direnci gösteren P.aeruginosa suşuna karşı antipseudomonal aktivitenin araştırılması	MİK, MBK ve zamana bağlı öldürme yöntemiyle antimikrobiyal etki çalışılmıştır	CSA-13 molekülünün çoklu ilaç direnci gösteren P. aeruginosa suşuna karşı etkili bir ajan olabileceği açıklanmıştır
Chin JN. ve ark., ABD 2007 ⁽⁵⁾	Glikopeptid dirençli S.aureus suşuna karşı çeşitli CSA moleküllerinin etkisinin araştırılması	MİK, MBK ve zamana bağlı öldürme yöntemleri ve post antibiyotik etki çalışılmıştır	CSA moleküllerinin dirençli S.aureus suşlarına karşı etkili bir ajan olduğu açıklanmıştır

YENİ BİR GRUP ANTİMİKROBİYAL AJAN: SERAGENİNLER (KATYONİK STEROİD ANTİBİYOTİKLER)

Çağla BOZKURT-GÜZEL, Gözde İNCİ

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Günümüzde özellikle Gram negatif ve Gram pozitif patojenler başta olmak üzere mikroorganizmalardaki çoklu ilaç direncinin artması, araştırmacıları alternatif tedavi seçeneklerinin ve antimikrobik etkili ajanların arayışına yöneltmiştir. Bu konuda sıklıkla çalışılan hedeflerden bir tanesi bakteri membranıdır. Bakteri membranını etkileyen birçok ajan, katyonik ve yüzeysel olarak amfifilik özellikte olup, LL-37 ve magainin gibi endojen antimikrobiyal peptidleri (AMP) de içeren moleküllerdir. Ancak, karmaşık yapı ve boyutlarından dolayı birçok AMP'nin sentezlenmesi ve saflaştırılması zordur. Bunlara ek olarak, AMP'ler proteazların substratları olabilmektedir ve bu da vücuttaki yarı ömürlerini etkilemektedir. AMP'lerin peptid olmayan formlarının geliştirilmesi, uzun zamandır kullanılan antimikrobiyal stratejilerinin ve peptid tedavilerin dezavantajları olmadan kullanılmasını sağlayacaktır. Son zamanlarda, bir dizi katyonik kolik asit türevi sentezlenmiş ve antimikrobiyal ajan olarak kullanılmalarını sağlayacak özellikleri saptanmıştır. AMP'leri taklit etmek üzere tasarlanan serageninler (Cationic Steroid Antibiotics-CSA-katyonik steroid antibiyotikler) toksisitesi düşük olan yeni bir sınıf antimikrobiyal moleküllerdir. Peptid yapıda olmayan serageninler tuza duyarlı değildir, büyük ölçeklerde hazırlanabilirler ve saflaştırılmaları nispeten daha kolaydır. Bunlardan biri olan CSA-13 (Cationic Steroid Antibiotic-13), prototip ceregenin molekülüdür ve dirençli suşlar dahil olmak üzere Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı oldukça etkilidir. CSA-13, vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Helicobacter pylori* gibi bakterilere ek olarak; *Streptococcus mutans* ve *Porphyromonas* türleri gibi periodontopatik bakterilere karşı antimikrobiyal özellik göstermektedir. Serageninlerin sahip olduğu antibakteriyal etkilerinin yanı sıra, bu moleküller aynı zamanda, antifungal, antiviral, antiparazitik, antibiyofilm ve antikanser etki de gösterebilmektedirler. CSA'ların tüm hücresel aktiviteleri bakterilerin plazma membranı ile ilişkili olup, membran içine girdikten sonra etkilerini membranın depolarizasyonu ile sonuçlanan birtakım membran organizasyonu değişiklikleri ile göstermektedir. Ancak, serageninlerin stabilite, immünogenetik, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerindeki eksiklikler, bu konuda daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir. Bu derlemede, bu ajanların çeşitli özelliklerinin tartışılıp, aktiviteleri hakkında şu anakadar bilinenlerin ve mikrobiyal özgüllüklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Antimikrobiyal aktivite testleri
(MİK, MBK, MBİK, FİK, TKC ve
PAE Tayini)**

Antibiyotiklerin konak ve mikroorganizmayla olan ilişkisini ve buna bağlı olarak uygulanan dozun stratejisini belirleyen parametreler *iki farklı grupta toplanmaktadır:*

- Konağın antibiyotiğe etkisini inceleyen *farmakokinetik*,
- Antibiyotiğin konağa etkisini inceleyen *farmakodinamik*,
- Antibiyotiğin farmakolojik ve toksikolojik etkisinin yanı sıra **mikroorganizma üzerindeki etkisini** de içine alır.
- Farmakokinetik ve farmakodinamikler arasındaki ilişki antibiyotiğin zamana bağlı olarak infeksiyon yerinde gösterdiği **antimikrobik aktiviteyi** belirler.
- Bu da, günümüzde hedeflenen antibiyotik tedavisinin esasını oluşturur; yani infeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonunun optimal süre boyunca yeterli konsantrasyonda tutulmasını sağlayarak, dirençli suşların seçilme riskini azaltırken infeksiyon etkeninin tamamiyle ortadan kaldırılmasıdır.

MİK

- Antibiyotiklerin doku ve vücut sıvılarındaki konsantrasyonlarının ölçümü kolay olduğundan, farmakokinetik prensiplerin yanı sıra infeksiyon etkeni olan bakterinin **minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK)** saptanmasının, son yıllarda uygulanan doz rejimlerinin oluşturulmasında belirleyici bir etkisi olmuştur.
- Tedavide uygulanacak antibiyotiğin seçimi için kullanılan duyarlık deneyleri genellikle antibiyotiğin inhibitör etkisini ölçmektedir.
- Pratikte bu veriler birçok infeksiyonun tedavisinde yeterli olmaktadır.

- Ancak; yetersiz tedavinin genellikle mortaliteyle sonuçlandırıldığı ciddi infeksiyonların tedavisinde, bakterisidal aktivitenin yani **minumum bakterisidal konsantrasyonu-MBK** nın da bilinmesi önem taşımaktadır.

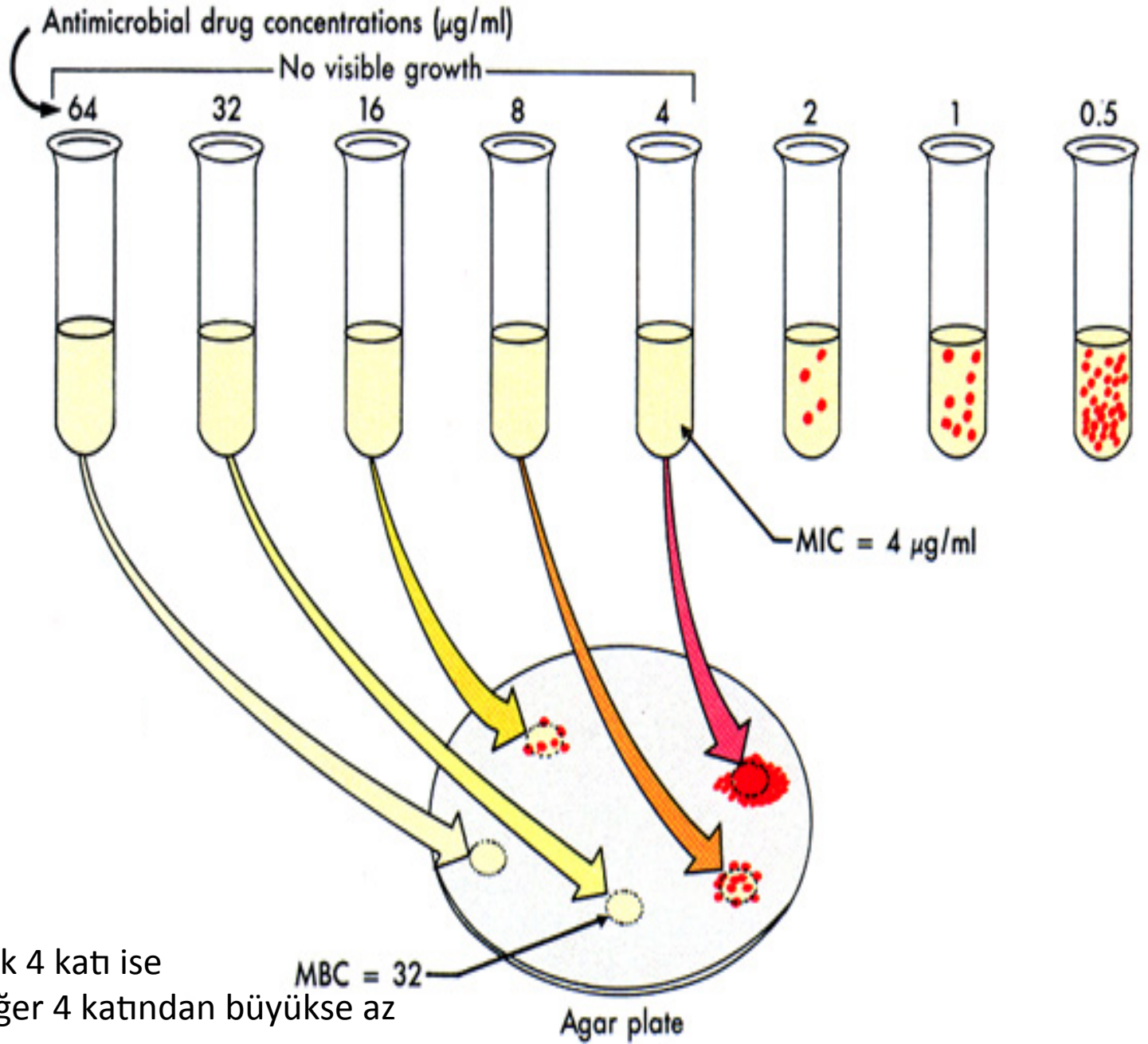
MİK TAYİNİ

- Dilüsyon yöntemleri
 - a-Sıvı besiyerinde sulandırım yöntemleri
 - Makrodilüsyon yöntemi
 - Mikrodilüsyon yöntemi
 - b-Agarlı besiyerinde sulandırım yöntemi
- Disk difüzyon yöntemi
- Gradient yöntemi

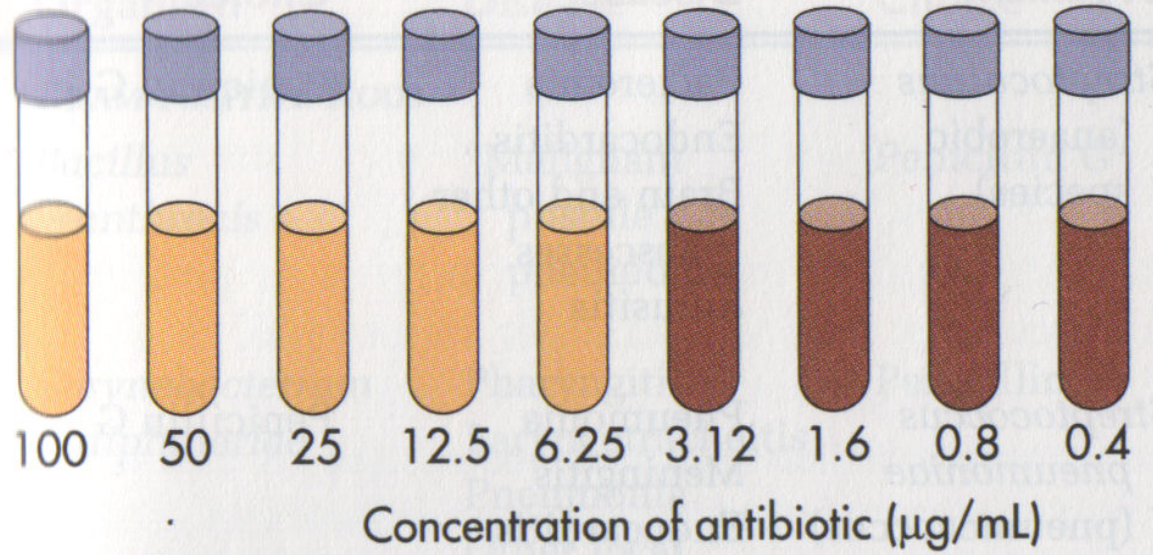


MİK

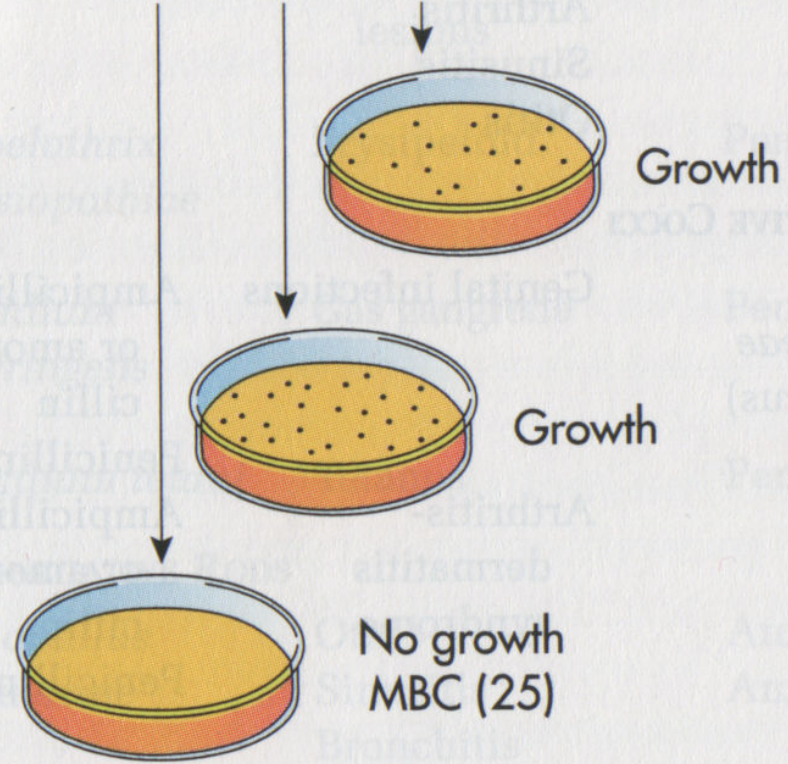
MBK



MBK=MİK veya en çok 4 katı ise tedavide çok etkin, eğer 4 katından büyükse az etkili kabul edilir.

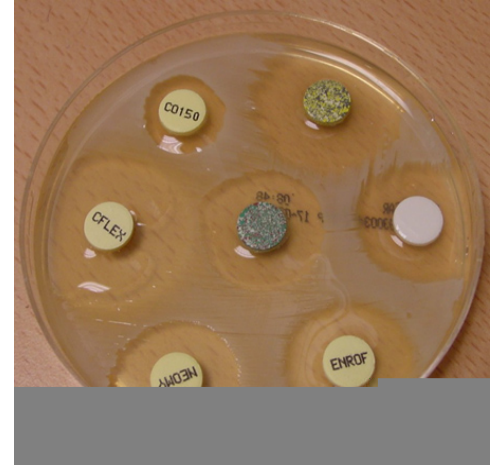


Makrodilüsyon yöntemi (Tüp dilüsyon)



Disk difüzyon yöntemi

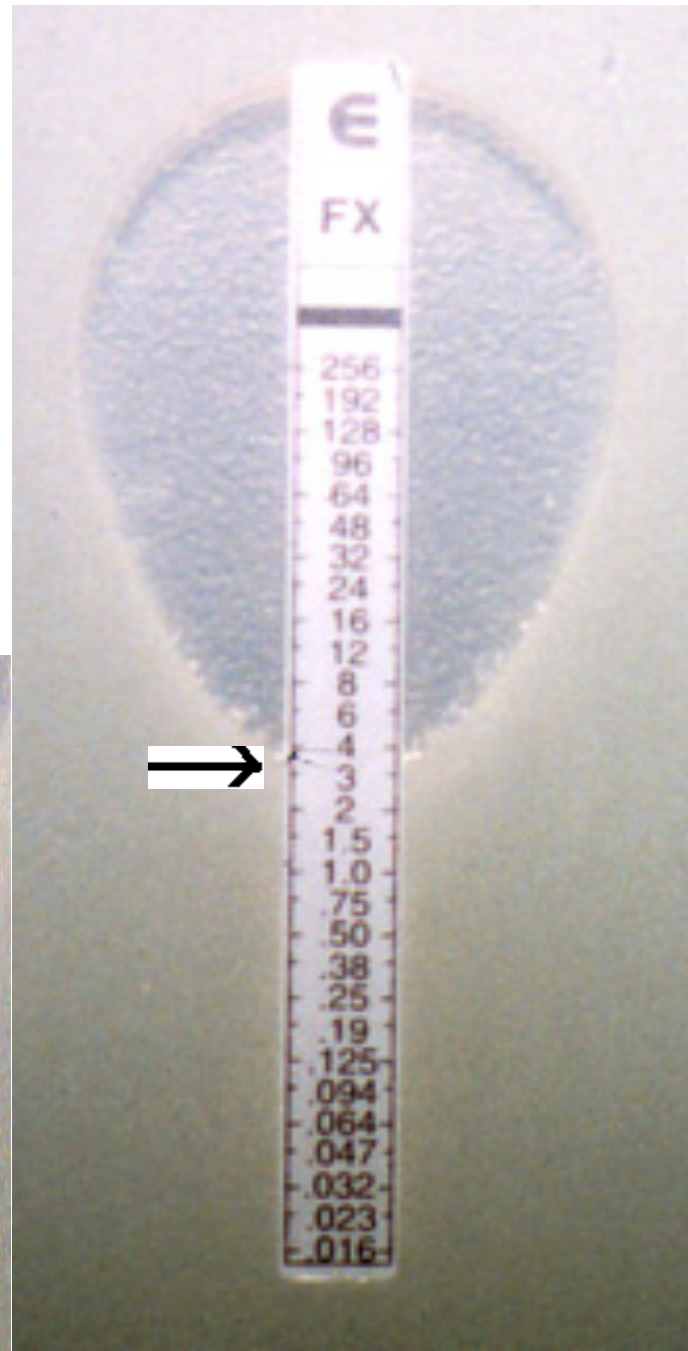
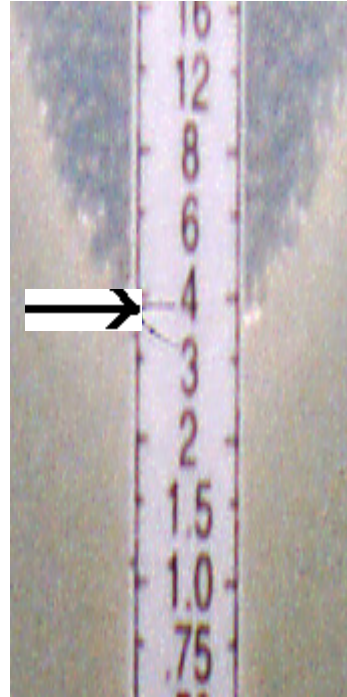
- MH Agar
- Petrilere, Mc Farland Stand. göre hazırlanmış bakteri yöntemine göre ekilir.
- Diskler 90 mm lik petriye, çevrede 6 disk, ortada 1 disk olacak şekilde dizilmelidir.
- Her disk birbirinden 2.5-3 cm, plak kenarından 1.5 cm uzakta olmalıdır.
- 35°C' de 24 saat enkübasyon
- Antibiyotik etkili ise üremenin engellendiği bir inhibisyon zonu oluşur.
- İnhibisyon zon çapları milimetrik cetvelle ölçülür.
- Laboratuvarlarda en yaygın kullanılan ve en ucuz yöntemdir.

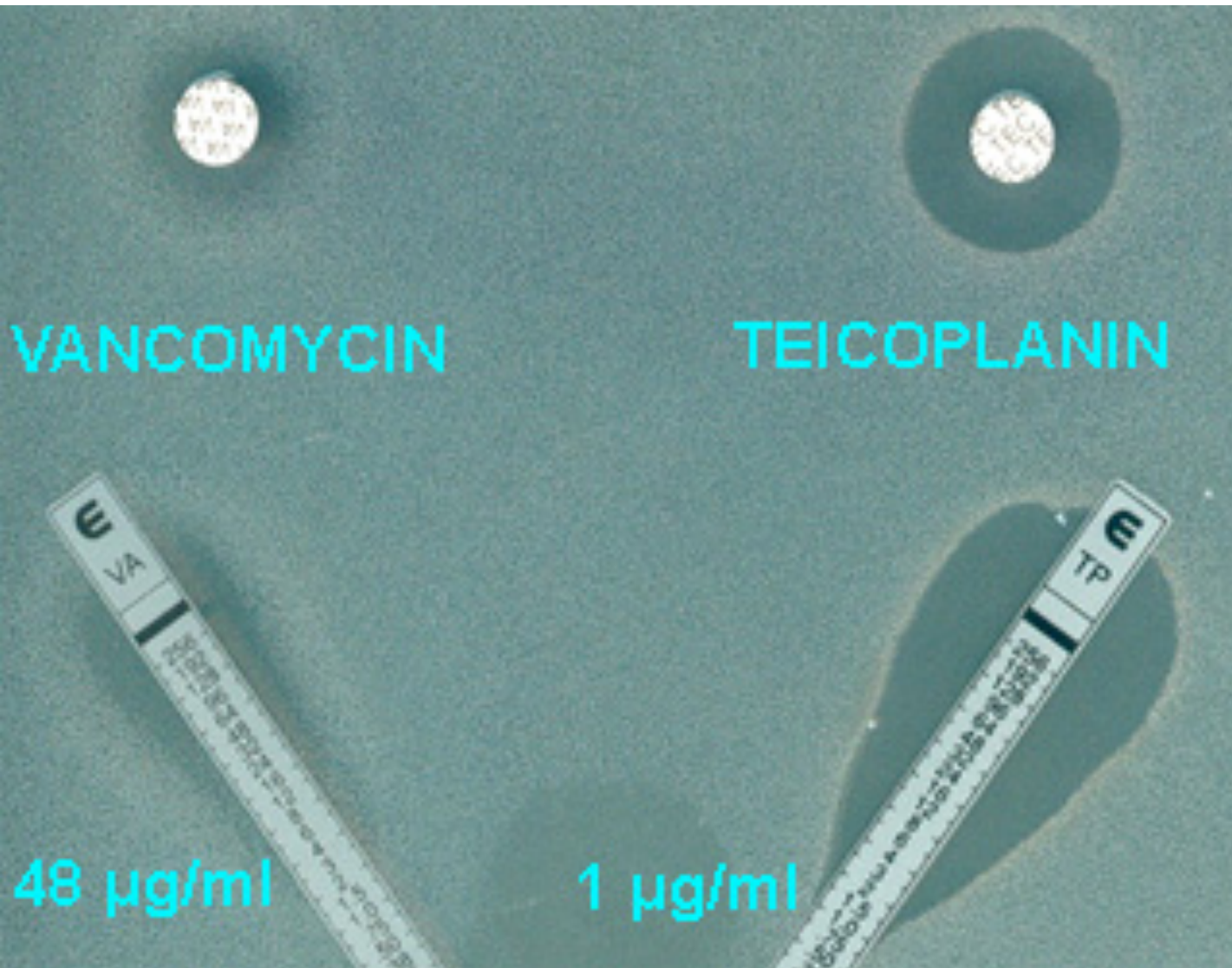




Gradient test

- Kantitatif ölçüm yapar.
- Gittikçe artan konsantrasyonlarda antibiyotik içeren inert plastik şeritler kullanılır.
- 35 °C de 18-20 saat inkübasyon
- Elips şeklindeki inhibisyon alanınının stripi kestiği nokta MİK değerini verir.





VANCOMYCIN

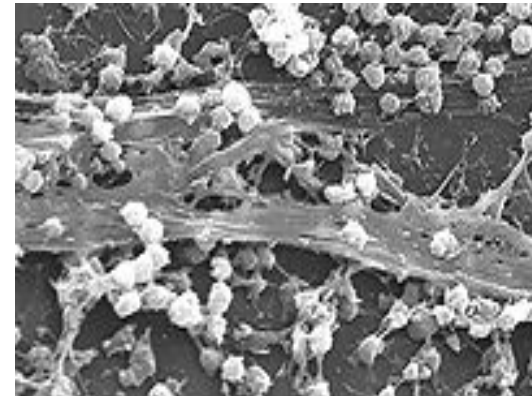
TEICOPLANIN

48 µg/ml

1 µg/ml

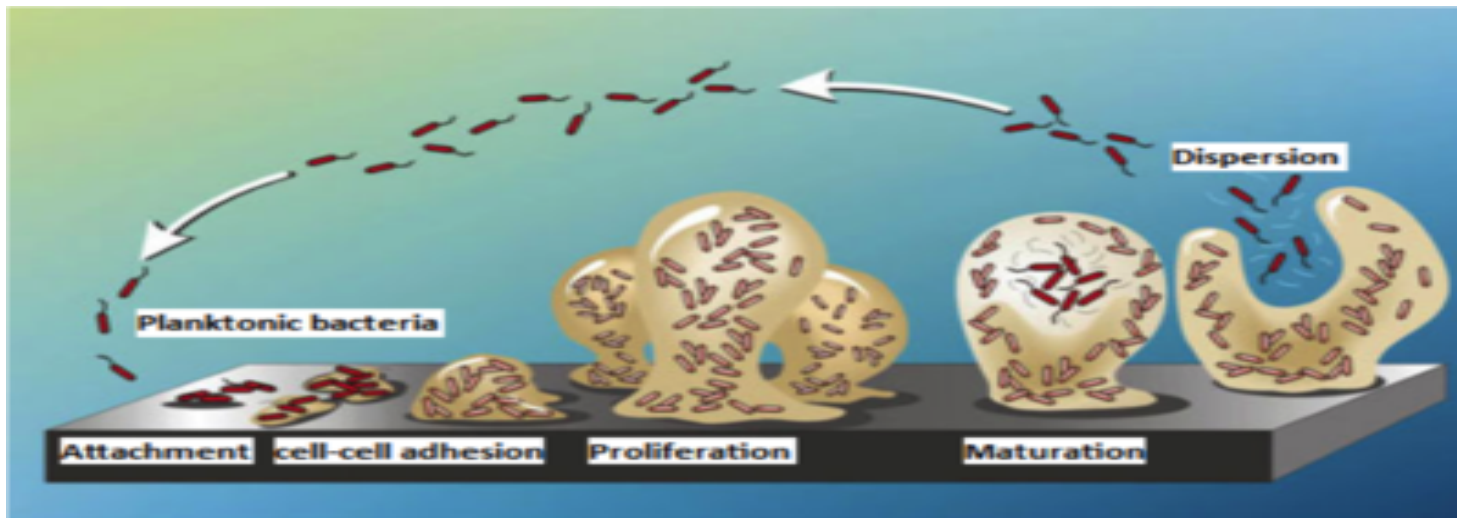
Biyofilm

- Mikroorganizmalar tarafından oluşturulan,
- herhangi bir yüzeye, ara yüzeye veya birbirlerine yapışmalarını sağlayan,
- büyüme oranları ile gen transkripsiyonuna bağlı olarak farklı fenotip gösterebilen,
- oluşturan mikroorganizmaların içinde gömülü olarak bulunduğu,
- *ekstraselüler polimerik maddeden oluşmuş matriks*



Ardışık olarak beş aşamadan oluşmaktadır.

1. Mikroorganizmanın yüzeye adezyonu
2. Ayrı kolonilerin oluşması ve hücrelerin organizasyonu
3. Ekstraselüler matriks bileşenlerinin salgılanması
4. Üç boyutlu yapının olgunlaşması
5. Hücrelerin koparak bu yapıdan ayrılması



Minimum biyofilm inhibe edici konsantrasyon (MBİK) Deęerlerinin Saptanması

Biyofilmin hazırlanması

Antimikrobiyallerin tatbik edilmesi

İnkübasyon

MBİK deęerlerinin belirlenmesi (XTT...)

İn vitro antibiyotik kombinasyon testleri

1. Katı besiyerinde difüzyon yöntemi

2. Dilüsyon-checkerboard yöntemi

*mikrodilüsyon

*makrodilüsyon

*agar dilüsyon

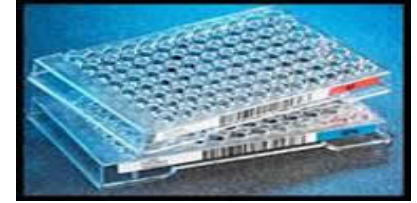


3. Zamana bağlı öldürme (time-kill) yöntemi (TKC)

4. Gradient test



Mikrodilüsyon “checkerboard” yöntemiyle antibiyotiklerin kombinasyon halinde etkilerinin saptanması



A Antibiyotiği µg/ml	1	2	3	4	5	6	7
16 A	16/0					16/4	16/8
8 B	8/0				8/2		
4 C							
2 D	2/0			2/1			
1 E							
0.5 F							0.5/8
0 G						0/4	
	0	0.25	0.5	1	2	4	8

B Antibiyotiği
µg/ml

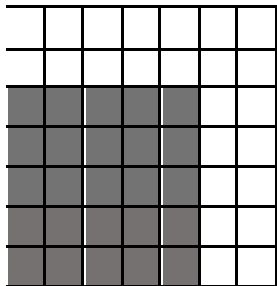
A ve B Antibiyotiklerinin MİK Değerleri

Checkerboard yönteminin esası,

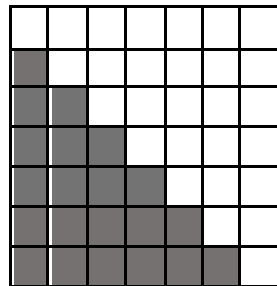
dikey düzlemde A antibiyotiğin denenen suşa karşı saptanan MİK değerinin iki katı konsantrasyondaki çözeltileri bir seri kuyu içinde yukardan aşağıya doğru MİK değerinin dört dilüsyon altına kadar,

yatay düzlemde ise çalışmada kullanılan diğer B antibiyotiğin aynı suşa karşı önceden saptanan MİK değerinin iki katı konsantrasyondaki çözeltileri bir seri kuyu içinde sağdan sola doğru antibiyotiğin MİK değerinin dört dilüsyon altına kadar seyreltilerek

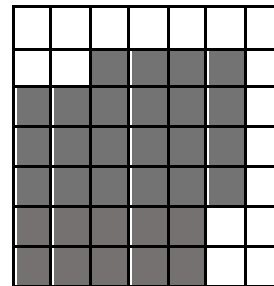
her kuyuda her iki antibiyotiğin farklı konsantrasyondaki çözeltilerini içeren **kombinasyonlarının** elde edilmesidir.



(a) Additif



(b) Sinerjist



(c) Antagonist

$$\frac{A}{\text{MİK}_A} + \frac{B}{\text{MİK}_B} = \text{FİK}_A + \text{FİK}_B = \text{FİK indeksi}$$

A : A antibiyotığının B antibiyotiği ile birlikte üremeyi inhibe ettiği kuyudaki en düşük konsantrasyon

MİK_A : A antibiyotığının tek başına denenene suşa karşı saptanan MİK değeri

FİK_A : A antibiyotığının fraksiyonel inhibitör konsantrasyonudur.

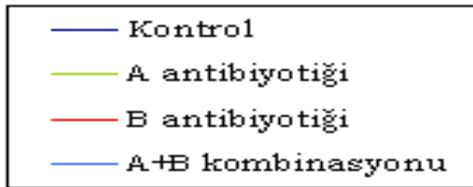
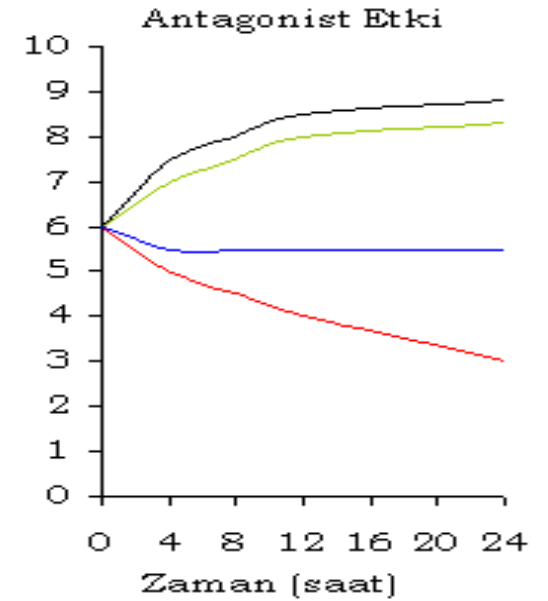
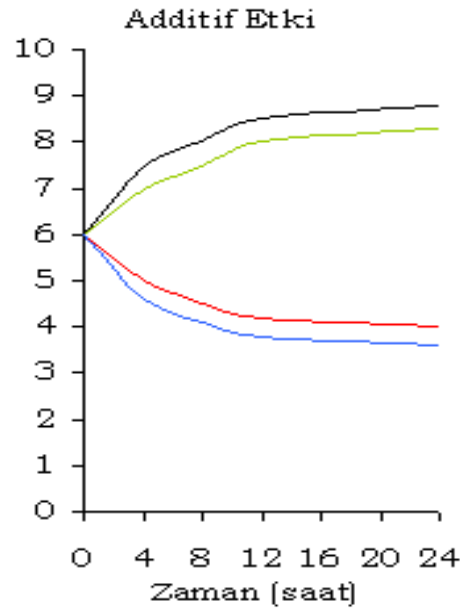
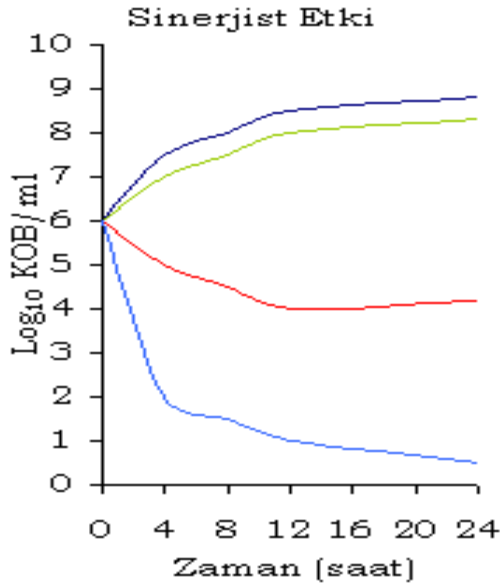
Aynı terimler B, MİK_B ve FİK_B için geçerlidir.

FİK indeksi ≤ 0.5 olan değerler sinerjistik
0.5-4 olan değerler additif
 ≥ 4 olan değerler antagonist

Zamana bağlı öldürme (time kill curve-TKC) yöntemi

- Diğer testlerde antibiyotiklerin inhibitör etkisi belirlenirken, bu yöntem kombinasyonun **bakterisidal aktivitesinin dinamięini** ölçmektedir.
- Saatler içindeki bakterinin ölme hızını belirler
- Bu yöntem ile bakteri ve antibiyotik arasındaki karşılıklı etkileşimin 24 saatlik dinamiğinin ortaya koyulması **linik uygulamalara daha yakın sonuçların elde edilmesini** mümkün kılmaktadır.
- Ancak zor, zahmetli ve zaman alıcı bir yöntemdir
- Rutinde kullanılmaz.

- Antimikrobiyallerin stok çözeltilerinden çeşitli MİK değerindeki çözeltileri hazırlanır
- Bakteri süspansiyonu hazırlanır
- Her tüpte antibiyotiklerin tek başlarına ve kombinasyon halinde çeşitli konsantrasyondaki çözeltileri ve suşların 10^6 kob/ml'lik süspansiyonlarını içeren hacimler elde edilmiştir.
- Bu tüpler 37°C 'de, 70 devir/dakika hızındaki çalkalayıcı su banyosunda inkübasyona bırakılır
- 0., 4., 8., 12 ve 24.gibi çeşitli saatlerde bu tüplerden alınan örneklerde canlı bakteri sayımı yapılmıştır.
- Ertesi gün oluşan koloniler sayılır, seyreltme faktörü dikkate alınarak süspansiyonun mililitresinde bulunan bakteri sayısı (kob/ml) her iki Petri kutusundaki kolonilerin ortalaması alınarak saptanır.
- Bütün bu deneyler kontrol olarak antibiyotiksiz besiyerinde de yapılmıştır.



Elde edilen değerler zaman “x” ekseninde, bakteri sayısının logaritmik değeri “y” ekseninde olacak şekilde gösterilerek zaman-ölüm eğrileri çizilerek, sonuçlar NCCLS verilerine göre yorumlanır.

Post antibiyotik etki (PAE)

Antibiyotik sonrası etki (ASE)

- Antibiyotiklerin gösterdiği farmakodinamikler bakterisidal aktivite ve kalıcı baskılayıcı etkiden oluşur:

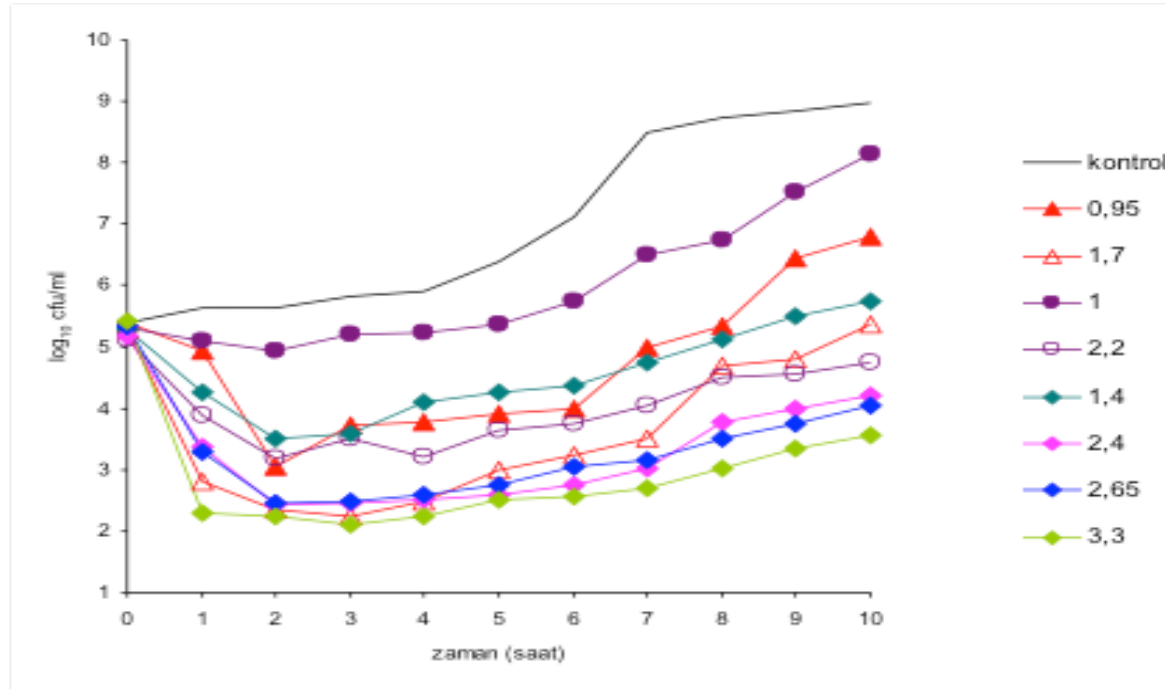
1- Bakterisidal aktivitelere göre antibiyotikler konsantrasyona- veya zamana- bağımlı olmak üzere iki gruba ayrılırken,

2- Kalıcı baskılayıcı etkilerin başlıcaları antibiyotik sonrası etki (PAE), PAE-sub-MİK etki (AS-SME) ve lökosit aktivitesini arttıran PAE (postantibiotic leukocyte enhancement, PALE) olarak gösterilmektedir.

- Mikroorganizmaların antibiyotiklerle kısa bir süre karşılaştıktan sonra oluşan üremedeki *kalıcı baskılayıcı etki* aslında **penisilinin** keşfedildiği günden beri bilinmekte olup, ilk defa 1944 yılında Bigger tarafından fark edilmiştir.
- Birkaç yıl sonra ise Parker ve Luse yapmış oldukları bir çalışmada, penisilin G ile 5-30 dakika maruz bıraktıkları stafilokokları antibiyotiksiz bir ortama aktardıklarında, bakterinin ancak 1-3 saat sonra normal üreme hızına ulaştıklarını göstermişlerdir.

- Penisilinle görülen bu “kalıcı baskılayıcı etki”, “kalıcı antibiyotik etkisi”, “post MİK-etki” veya diğer bir deyişle “nekahat periyodu” in vitro ve in vivo deneylerle Eagle ve çalışma arkadaşları tarafından da saptanmış ve diğer Gram pozitif koklarla da gösterilmiştir.
- Ancak bu etkinin Gram negatif bakterileri, hatta penisilinden sonra keşfedilen antibiyotikleri de içine alabileceği 1970’li yılların sonunda fark edilmiştir.
- ASE’nin bu şekilde Gram negatif çomaklar arasında gözlenmesi ve deney hayvanı modellerinde in vivo şartlarda da gösterilmesi, bu etkinin tedavi sırasında doz aralıkları belirlenirken dikkate alınması gereken bir parametre olduğunu düşündürmüştür.

- **PAE:** antibiyotiğin ortamdan çeşitli yollarla uzaklaştırılmasından sonra deney tüpünde antibiyotiğe maruz kalan ile kontrolde antibiyotiğe maruz kalmayan mikroorganizmaların üreme kinetikleri arasında görülen farkın karşılaştırılması esasına dayanır (birimi saat)



PAE'nin in vitro tayin edilme yöntemleri

canlı bakteri sayımına
dayanan yöntem

bakteri hücreindeki
ATP düzeyi ölçümü

optik dansitenin
ölçümü

bakterilerin
metabolizması sonucu
oluşan CO₂ düzeyinin
BACTEC sistemiyle
ölçümü

filaman oluşturan
bakteri oranının
kontrast-faz
mikroskopunda veya
akış sitometrisinde
saptanması

PAE'nin in vivo tayin edilme yöntemleri

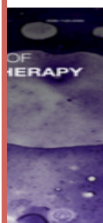
nötropenik farelerde
oluşturulan fare
budu enfeksiyonu
modeli

in vivo şartları
stimüle eden in
vitro kinetik
modeller

- Genellikle aminoglikozitler, makrolidler, tetrasiklinler, kloramfenikol, rifampin, klindamisin, kinolonlar gibi protein ve nükleik asit sentezini inhibe eden antibiyotikler, hem Gram negatif çomaklar hem de Gram pozitif koklara karşı uzun süreli (2-6 saat) PAE gösterirler.
- Buna karşılık beta laktam grubu antibiyotikler ve vankomisin gibi hücre duvarı sentezi üzerine etkili olan antibiyotikler ve trimetoprim, Gram pozitif koklara karşı yaklaşık 2 saat süreyle PAE oluştururken, Gram negatif çomaklara karşı çok kısa veya hiç etki göstermezler.
- Ancak beta laktamlar arasında önemli bir istisna var ki, o da karbapenemlerdir. Yapılan araştırmalarda, *Enterobacteriaceae* ailesindeki birçok türün ve *P. aeruginosa*'nın imipeneme ve diğer karbapenemlere maruz kaldıklarında 2-3 saate varan PAE'nin olduğu gösterilmiştir.

PAE'nin Önemi

antibiyotiklerin etkinliklerinin yanı sıra maliyet, toksisite ve tedavi sırasında gelişen dirençle ilgili sorunların çözümünü sağlayabilen *en ideal doz rejiminin saptanmasına*, dolayısıyla bu antibiyotiklerden en iyi şekilde yararlanılmasına olanak vermektedir.



Antibacterial and anti-biofilm activities of melittin and colistin, alone and in combination with antibiotics against Gram-negative bacteria

Sibel Dosler, Elif Karaaslan & A. Alev Gerceker

Peptides 62 (2014) 32–37

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Peptides

journal homepage: www.elsevier.com/locate/peptides



Inhibition and destruction of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by antibiotics and antimicrobial peptides

Sibel Dosler^{a,*}, Elif Karaaslan^b

^a University of Istanbul, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, 34116 Beyazit, Istanbul, Turkiye

^b University of Bezmî Alem, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, 34116 Fatih, Istanbul, Turkiye



Peptides 49 (2013) 53–58

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Peptides

journal homepage: www.elsevier.com/locate/peptides



In vitro pharmacokinetics of antimicrobial cationic peptides alone and in combination with antibiotics against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* biofilms

Sibel Dosler^{*}, Emel Mataraci



**KATYONİK STEROİD ANTİBİYOTİK CSA-13'ÜN, KOLİSTİN VE ÇEŞİTLİ
ANTİBİYOTİKLERLE KOMBİNASYONLARININ KİSTİK FİBROZLU
HASTALARDAN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARINA
KARŞI ÜÇLÜ SİNERJİSTİK ETKİLERİ**

Çağla BOZKURT-GÜZEL¹, Zayre ERTURAN², Paul B. SAVAGE³, Ayşe Alev GERÇEKER¹

¹İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

³Brigham Young University, Department of Chemistry and Biochemistry, Provo, Utah, USA

**KATYONİK STEROİD ANTİBİYOTİKLERDEN OLAN CSA-8, CSA-13, CSA-44,
CSA-131 VE CSA-138'İN, KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN
CANDIDA ALBICANS SUŞLARINA KARŞI ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Çağla BOZKURT-GÜZEL¹, Mayram TÜYSÜZ¹, Neşe İNAN², Paul B. SAVAGE³

¹İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

³Brigham Young University, Department of Chemistry and Biochemistry, Provo, Utah, USA

**YENİ BİR GRUP ANTİMİKROBİYAL AJAN:
SERAGENİNLER (KATYONİK STEROİD ANTİBİYOTİKLER)**

Çağla BOZKURT-GÜZEL, Gözde İNCİ

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Chemotherapy

Microbiology

Chemotherapy 2011;57:505–510
DOI: [10.1159/000335588](https://doi.org/10.1159/000335588)

Received: May 17, 2011
Accepted after revision: December 4, 2011
Published online: January 27, 2012

**In vitro Activities of the Novel Ceragenin CSA-13,
Alone or in Combination with Colistin, Tobramycin,
and Ciprofloxacin, against *Pseudomonas aeruginosa*
Strains Isolated from Cystic Fibrosis Patients**

Cagla Bozkurt-Guzel^a Paul B. Savage^b Ayse Alev Gerceker^a

^aDepartment of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Turkey;

^bDepartment of Chemistry and Biochemistry, Brigham Young University, Provo, Utah, USA

Hindawi Publishing Corporation
BioMed Research International
Volume 2014, Article ID 710273, 5 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/710273>



Research Article

**Potential Synergy Activity of the Novel Ceragenin, CSA-13,
against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains
Isolated from Bacteremia Patients**

Cagla Bozkurt-Guzel,¹ Paul B. Savage,² Alper Akcali,³ and Berna Ozbek-Celik¹

In vitro pharmacodynamic properties of colistin methanesulfonate and amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*

*Ç Bozkurt- Guzel, AA Gerceker

Abstract

Purpose: *In vitro* pharmacodynamic properties of colistin methanesulfonate and amikacin were investigated by studying time-kill kinetics and post-antibiotic effect (PAE) against strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis. **Method:** Synergy was investigated at 0.5×, 1× and 5× MIC of antibiotics using time-kill curve method. PAEs were determined by the standard viable counting method where bacteria in the logarithmic phase of growth were exposed for 1 h to the antibiotics at 1× or 20× MIC, alone and in combinations. Synergy and additive effects were detected at 1×MIC, at 24 h. **Results:** Some of the strains produced an earlier synergistic effect at 12 h. No antagonism was observed. Colistin methanesulfonate and amikacin produced PAEs 1.16 ± 0.10 to 2.25 ± 0.16 h and 0.96 ± 0.15 to 2.69±0.32 h, respectively. When the antibiotics were used in combination the PAEs were prolonged to a value of 3.88±0.25 h. Consequently, the **Conclusions:** Findings of this study may play useful role in selecting the appropriate combinations when a single agent is inadequate, and may have important information for optimizing the dose intervals.

Key words: Antibiotic combinations, colistin methanesulfonate, cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, postantibiotic effect

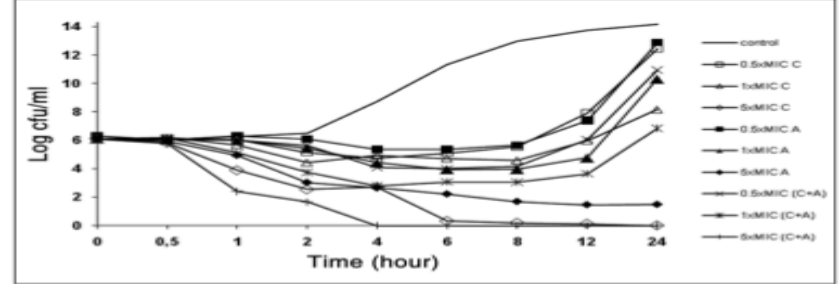


Figure 1: Time-kill kinetics of antibiotics alone and in combination on five *P. aeruginosa* strains isolated from CF patients, 0.5× MIC C: Colistin methanesulfonate equal to the 0.5× MIC 1× MIC C: C equal to the 1xMIC 5xMIC C: C equal to the 5xMIC, 0.5× MIC A: Amikacin equal to the 0.5×MIC 1× MIC A: A equal to the 1× MIC 5× MIC A: A equal to the 5xMIC

Folia Microbiol (2012) 57:495–499
DOI 10.1007/s12223-012-0161-2

Postantibiotic effect of various antibiotics on *Legionella pneumophila* strains isolated from water systems

Ayşe Seher Birteksöz-Tan · Zuhal Zeybek

Hindawi Publishing Corporation
BioMed Research International
Volume 2014, Article ID 397421, 6 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/397421>

Research Article

Effects of Various Antibiotics Alone or in Combination with Doripenem against *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated in an Intensive Care Unit

Berna Ozbek Celik,¹ Emel Mataraci-Kara,¹ and Mesut Yilmaz²

¹ Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Beyazit, 34116 Istanbul, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Istanbul Medipol, 34083 Istanbul, Turkey

Essential Oil Composition, Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Two Endemic *Stachys cretica* Subspecies (Lamiaceae) from Turkey

Tuba Şerbetçi^{a*}, Betül Demirci^b, Çağla Bozkurt Güzel^c, Şükran Kültür^d, Mine Ergüven^e and Kemal Hüsnü Can Başer^b

^aDepartment of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, 34116 Istanbul, Turkey

^bDepartment of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, 26470 Eskişehir, Turkey

^cDepartment of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, 34116 Istanbul, Turkey

^dDepartment of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, 34116 Istanbul, Turkey

^eDepartment of Histology and Embryology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, 34093 Istanbul, Turkey

serbetci@istanbul.edu.tr

J Antimicrob Chemother 2013; **68**: 827–830
doi:10.1093/jac/dks472 Advance Access publication 29 November 2012

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

***In vitro* effectiveness of colistin, tigecycline and levofloxacin alone and combined with clarithromycin and/or heparin as lock solutions against embedded *Acinetobacter baumannii* strains**

Berna Ozbek^{*} and Emel Mataracı

Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Istanbul, Turkey

*Corresponding author. Tel: +90-212-440-00-00; Fax: +90-212-440-02-57; E-mail: bernaobek@hotmail.com

Molecules **2011**, *16*, 6806–6815; doi:10.3390/molecules16086806

OPEN ACCESS

molecules

ISSN 1420-3049

www.mdpi.com/journal/molecules

Article

Synthesis and Biological Activity of New 1,3-Dioxolanes as Potential Antibacterial and Antifungal Compounds

Hatice Başpınar Küçük¹, Ayşe Yusifoğlu^{1,*}, Emel Mataracı² and Sibel Döşler²

Dinlediđiniz için teŝekkürler...