

Antibakterijski učinak tvari prirodnog porijekla u kombinaciji s lijekovima za liječenje bakterijskih infekcija

Hrsan, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:755264>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Nikolina Hrsan

Antibakterijski učinak tvari prirodnog porijekla u kombinaciji s lijekovima za liječenje bakterijskih infekcija

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Dizajniranje novih lijekova Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmaceutsku kemiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Monike Barbarić.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	6
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	8
3. MATERIJALI I METODE.....	9
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	10
4.1. Antibiotici i njihov mehanizam djelovanja.....	10
4.1.1. Beta-laktamski antibiotici.....	10
4.1.2. Aminoglikozidi	11
4.1.3. Sulfonamidi.....	11
4.1.4. Tetraciklini.....	12
4.1.5. Makrolidi.....	12
4.1.6. Kinoloni.....	13
4.1.7. Glikopeptidi.....	13
4.1.8. Polimiksini.....	14
4.2. Antibakterijski učinak tvari porijeklom iz biljaka u kombinaciji s lijekovima za liječenje bakterijskih infekcija.....	14
4.2.1. Eterično ulje cimeta, origana, paprene metvice i timijana u kombinaciji s oksaciklinom, gentamicinom i norfloksacinom.....	14
4.2.2. Ekstrakti biljaka iz porodice katalpovki u kombinaciji s oksaciklinom, gentamicinom i ampicilinom.....	17
4.2.3. Ekstrakti i eterično ulje ljepljivog omana i žutog anaciklusa u kombinaciji s oksaciklinom i gentamicinom.....	18
4.2.4. Ekstrakt biljke ečeverija u kombinaciji s karbenicilinom i meticilinom.....	19

4.2.5. Ekstrakt biljke mageljanova bobica u kombinaciji s ampicilinom i cefalotinom.....	20
4.2.6. Kurkumin iz biljke kurkuma u kombinaciji s više lijekova za liječenje bakterijskih infekcija.....	22
4.2.7. Eterično ulje lovora i marelice u kombinaciji s flukonazolom, ciprofloksacinom i vankomicinom.....	24
4.2.8. Ekstrakt kumarina iz biljke bodljikavi lisnati jasen u kombinaciji s više lijekova za liječenje bakterijskih infekcija.....	25
4.2.9. Fiksirana ulja brazilskih palmi u kombinaciji s aminoglikozidima.....	27
4.2.10. Ekstrakt biljke <i>Spatholobus suberectus</i> , Fabaceae u kombinaciji sa streptomycinom.....	28
4.2.11. Ružmarinska kiselina iz ružmarina u kombinaciji s amoksicilinom, ofloksacinom i vankomicinom.....	29
4.2.12. Ekstrakt biljke arak i cejlonski cimet u kombinaciji s azitromicinom, tetraciklinom, metronidazolom i amoksicilinom	30
4.2.13. Ulja i ekstrakti sjemenki biljke barbadoški oraščić u kombinaciji s ciprofloksacinom, cefotaksimom, rifampicinom, moksifloksacinom i ofloksacinom.....	32
4.3. Antibakterijski učinak tvari porijeklom iz životinja u kombinaciji s lijekovima za liječenje bakterijskih infekcija.....	34
4.3.1. 7,8-dideoksigriseorhodin C iz malog puža u kombinaciji s oksaciklinom.....	34
4.3.2. Ekstrakt propolisa u kombinaciji s nizom lijekovima za liječenje bakterijskih infekcija.....	35
4.4. Antibakterijski učinak ekstrakta različitih vrsta gljiva u kombinaciji s ampicilinom, imipenemom, cefuroksimom i vankomicinom.....	36

5. ZAKLJUČAK.....	41
6. LITERATURA.....	42
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	50
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOKUMENTATION CARD.....	51

1.UVOD

Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija su selektivno toksični za bakterije, a netoksični ili slabije toksični za čovjeka. Postoje kao prirodni spojevi izolirani iz gljivica i bakterija, a mogu se dobiti i polusintetskim, odnosno sintetskim postupcima. Primjenjuju se u liječenju infektivnih bolesti koje uzrokuju bakterije. Antibiotici djeluju na osnovne metaboličke procese u bakterijskoj stanici te joj tako onemogućavaju normalan rast i funkcioniranje. Prema mehanizmu djelovanja možemo ih podijeliti na četiri skupine: inhibitori sinteze stanične stijenke, agensi oštećenja citoplazmatske membrane, inhibitori sinteze proteina, inhibitori sinteze nukleinske kiseline. Moguća je i podjela prema kemijskoj strukturi. (Kalenić, 2013)

Bakterije su mikroorganizmi vrlo kratkog evolucijskog ciklusa. Nekim vrstama potrebno je svega 20 minuta da bi se diobom razvila posve nova generacija bakterija te se zbog toga mogu jako brzo prilagoditi novim životnim uvjetima u okolišu. Učestalom primjenom antibiotika, okolišni uvjeti za bakterije se mijenjaju te bakterije postaju sve više rezistentne na određene antibiotike. Antibiotička rezistencija je veliki globalni problem koji značajno umanjuje efikasnost antibiotika zbog čega se pristupa racionalnijem propisivanju antibiotika i pravilnom uzimanju u ispravnoj dozi. (www.synlab.hr) Jedan od načina smanjenja rezistencije i pojačavanja antibiotskog djelovanja je kombinacija dva ili više antibiotika te u novije vrijeme i kombiniranje antibiotika s prirodnim bioaktivnim tvarima.

Kombiniranjem lijekova javljaju se različite interakcije i učinci; antagonizam, aditivni učinak ili sinergizam. Antagonistički učinak javlja se kada kombinacija lijekova pokazuje učinak manji od zbroja pojedinačnih učinaka, a može doći i do poništavanja djelovanja jednog ili oba lijeka. Aditivni učinak je zbrajanje pojedinačnih učinaka lijekova bez međusobnog utjecaja jednog na drugi, odnosno djelovanje bez interakcije dok sinergistički učinak predstavlja snažnije djelovanje, odnosno veće od zbroja pojedinačnih učinaka samih lijekova. Sinergistički učinak dvaju ili više lijekova važan je dio različitih kliničkih situacija, npr. kombiniraju se različiti antitumorski lijekovi u manjim dozama kako bi se povećala učinkovitost ili pak smanjila učestalost razvoja ili intenzitet nuspojava. (Breitiniger, 2012)

Sinergijski učinak antibiotika može se odvijati različitim mehanizmima. Kombiniranjem dvaju antibiotika možemo blokirati različite korake u metaboličkom putu bakterije. Primjer je kombinacija sulfonamida i trimetoprima. Sulfonamidi inhibiraju sintezu *para*-amino-benzojeve kiseline, koja je prethodnik folne kiseline, a trimetoprim inhibira pretvorbu folne u tetrahidrofolnu kiselinu. Na taj način blokirana su dva koraka metaboličkog puta; sinteza purinskih baza i nukleinskih kiselina u bakterija. Antibiotici koji inhibiraju sintezu stanične

stijenke bakterija (npr. penicilin) kombiniraju se s aminoglikozidima. Penicilin na taj način povećava koncentraciju aminoglikozida u bakterijskoj stanici. Postoje i kombinacije antibiotika koji narušavaju konzistenciju citoplazmatske membrane s antibioticima drugačijih mehanizama djelovanja kako bi se povećala njihova učinkovitost. (Bedenić, 2009.)

Osim kombinacije dva antibiotika u terapiji oboljelih postoje i kombinacije sa spojevima koji sami nemaju antibiotski učinak. Jedan od takvih primjera je poznata kombinacija penicilina s inhibitorima beta-laktamaze poput klavulanske kiseline i sulbaktama koji nemaju antibiotski učinak, ali onemogućuju razgradnju penicilina koji djeluje na staničnu stijenku bakterija. (Silverman, 2014.)

U novije vrijeme, sve se više ispituju kombinacije antibiotika s prirodnim bioaktivnim spojevima porijeklom iz biljaka, životinja ili gljiva jer je za njih dokazano da imaju antimikrobno djelovanje. Biljke se smatraju vrijednim izvorom prirodnih spojeva koji pokazuju antidiijabetički, protuupalni, antitumorski i antimikrobni učinak. Pronalazak takve kombinacije djelovao bi povoljno na smanjivanje antibiotske rezistencije i povećanje učinkovitosti liječenja. (Angiolella, 2018.)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Antibiotici su jedni od najučinkovitijih i najvažnijih lijekova u povijesti medicine. Uvelike doprinose kontroli širenja zaraznih bolesti, ali ipak najvažniji su u liječenju teških, često i po život opasnih infekcija, koje su bile jedan od glavnih uzroka smrti. Upravo zbog pozitivnih iskustava iz povijesti, antibiotici postaju lijekovi koji se propisuju prečesto i u situacijama kada nisu nužno potrebni. Slijedom toga javlja se novi javnozdravstveni problem, problem sve veće rezistencije bakterija na antibiotike. Uzimajući u obzir dugotrajnost i veliku količinu novca potrebnu za kemijsko i kliničko istraživanje novih lijekova, kao i kratko vrijeme u kojem bakterije razvijaju rezistenciju, ne nalazi se adekvatno rješenje za taj problem.

Uvidom u povijest medicine i tradicionalne načine liječenja, nailazimo na podatke kako se većina bolesti i infektivnih stanja liječila biljkama i pripravcima potpuno prirodnog porijekla. Danas su dobro poznate biljke i druge tvari prirodnog porijekla koje imaju antibakterijska, antivirusna i antifungalna djelovanja te se njihov sastav pomno istražuje u potrazi za bioaktivnim molekulama. Ekstrakti tvari prirodnog porijekla ili izolirane bioaktivne molekule kombiniraju se s antibioticima u potrazi za poboljšanim, sinergističkim djelovanjem. Istraživanjima se doprinosi i smanjenju razvoja rezistencije bakterija na antibiotike, pojačanom djelovanju na patogene, ali i primjena standardnih antibiotika u znatno manjim dozama što za posljedicu ima smanjenje nuspojava.

Cilj ovog rada je sažeti istraživanja u recentnoj znanstvenoj i stručnoj literaturi o ekstraktima i bioaktivnim molekulama biljnog i životinjskog porijekla ili iz gljiva, koji imaju antibakterijska svojstva pa se u istraživanjima kombiniraju sa antibioticima koji se koriste u terapijama.

3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura vezana uz pojavu rezistencije na antibiotike, interakcije lijekova, sinergizam i kombinacije prirodnih bioaktivnih tvari s antibioticima koji se koriste u terapiji. Korištena literatura prikupljena je pretraživanjem bibliografskih baza podataka (PubMed Central i Web of Science) te drugih dostupnih stručnih i znanstvenih knjiga i članaka prema ključnim riječima i njihovim kombinacijama: *antibiotics, antibacterial, resistance, resistant strains, antimicrobial activity, synergism, drug interaction, plants extract*.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Antibiotici i njihov mehanizam djelovanja

4.1.1. Beta-laktamski antibiotici

Beta-laktami su najraširenija skupina antimikrobnih lijekova koja pokazuje vrlo snažno antibakterijsko djelovanje i nisku toksičnost. Široku primjenu pronalaze u humanoj i veterinarskoj medicini za liječenje bakterijskih infekcija. Karakterizira ih prisutnost beta-laktamskog prstena u kemijskoj strukturi zbog čega su podložni razgradnji beta-laktamazama, što je jedan od glavnih razloga razvoja rezistencije. Inhibiraju sintezu peptidoglikaza vezanjem na penicilin vezajuće proteine (penicilin binding protein-PBP) i inhibiraju aktivnost transpeptidaza koje vrše završnu fazu umrežavanja peptidoglikana, strukture karakteristične za staničnu stijenkku bakterija. U skupinu beta-laktamskih antibiotika ubrajamo peniciline, cefalosporine, monobaktame i karbapeneme. (Solomun-Kolanović, 2011.)

Penicilini

Penicilini (Slika 1a) su prvi antibiotici uvedeni u liječenje, a zbog svoje niske toksičnosti i dobre učinkovitosti, koriste se u velikoj mjeri i danas. Prvi penicilin otkrio je Alexander Fleming 1928. godine, a danas se dobivaju polusintetski iz plijesni *Penicillium notatum*. Djeluju na široki spektar mikroorganizama, na gram pozitivne bakterije koje luče beta-laktamaze, neke sojeve gram negativnih bakterija (*Neisseria* spp.), spirohete *Treponema palidum* i neke anaerobne sojeve (*Clostridium* spp.). U skupinu penicilina ubrajamo benzilpenicilin (penicilin G), fenoksimetilpenicilin (penicilin V), meticilin, nafcilin, oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin, aminopeniciline (ampicilin, amoksicilin, karbenicilin, tikarcilin) te ureidopeniciline (piperacilin). (Šalković-Petrišić i Bradamante,)

Cefalosporini

Cefalosporini (Slika 1b) su beta-laktamski antibiotici prvi put izolirani iz plijesni *Cephalosporium* spp. Kemijskom strukturom i mehanizmom djelovanja slični su penicilinima,

ali za razliku od penicilina ne izazivaju reakcije preosjetljivosti te se mogu koristiti kod pacijenata preosjetljivih na peniciline. Dobro djeluju i na gram pozitivne (stafilokoke, pneumokoke, beta-hemolitičke streptokoke) i na gram negativne bakterije. Dijelimo ih u četiri generacije od kojih svaka ima širi spektar djelovanja od prethodne. U prvu generaciju cefalosporina ubrajamo cefazolin, cefaloridin, cefaleksin, cefradin, cefapirin, cefalotin, u drugu cefaklor i cefuroksim, u treću ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson, cefoperazon, ceftibuten, cefiksim, cefetamet dok u četrvtu generaciju spadaju cefpirom, cefepim i cefaciklidin. (Bedenić, 2009.)

4.1.2. Aminoglikozidi

Aminoglikozidi su baktericidni antibiotici. Prema mehanizmu djelovanja svrstavamo ih u antibiotike koji inhibiraju sintezu proteina. Ireverzibilno se vežu na 30 S podjedinicu ribosoma i takav ribosom onda ne može vršiti translaciju mRNA, važnog koraka u sintezi proteina. Postoji još jedan mehanizam, a to je pogrešno čitanje genetskog koda što dovodi do stvaranja pogrešno sintetiziranih bjelančevina koje onda ne vrše svoje enzimske i strukturne funkcije. Često se kombiniraju s inhibitorima stanične stijenke bakterija, posebice beta-laktamima. Slabo se apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta zbog čega se uglavnom primjenjuju parenteralno, osim pri ciljanom djelovanju u lumenu crijeva. Primjenjuju se kod infekcija uzrokovanih gram negativnim bakterijama *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Providencia* spp, a od gram pozitivnih dobro djeluju jedino na stafilokoke. U terapiji koriste se za liječenje sepse, bakterijskog endokarditisa, tuberkuloze, tularemije, kuge i bruceloze. U skupinu aminoglikozida spadaju streptomycin, kanamicin, gentamicin, tobramicin, klaritromicin, netilmicin i amikacin. (Bedenić, 2009.)

4.1.3. Sulfonamidi

Sulfonamidi (Slika 1c) spadaju u skupinu bakteriostatskih antibiotika koji kompetitivno inhibiraju pretvorbu *para*-aminobenzojeve kiseline u dihidropteroat potreban bakterijama za sintezu folne kiseline koja je nužna za sintezu purinskih baza i DNA. Učinkovito se apsorbiraju peroralno i lokalno primjenjeni na opekline. Imaju širok spektar djelovanja na gram pozitivne (stafilokoke, streptokoke) i gram negativne bakterije (najserije, enterobakterije *Escherichia coli*, *Shigella* spp, *Salmonellae* spp, *Yersiniae* spp...) te parazite *Plasmodium* i *Toxoplazma*.

Primjenjuju se za liječenje upalne bolesti crijeva, infekcija urinarnog trakta i malarije uzrokovane *Plasmodium falciparum* rezistentne na klorokin. Rezistencija na sulfonamide široko je rasprostranjena, a dodatni problem je što rezistencija na jedan sulfonamid znači rezistenciju na sve. U skupinu ubrajamo sulfacetamid, sulfadiazin, sulfadoksin, sulfametizol, sulfametoksazol, sulfanilamid, sulfasalazin, sulfisoksazol i trimetoprim. (Bedenić,2009, www.msd-prirucnici.placebo.hr)

4.1.4. Tetraciklini

Tetraciklini (Slika 1d) su skupina kemijski i farmakološki srodnih antibiotika širokog spektra djelovanja. Produkti su metabolizma bakterija *Streptomyces* spp., a prema mehanizmu djelovanja inhibiraju sintezu proteina u bakterijama. Vežu se na 30 S podjedinicu ribosoma te na taj način sprječavaju pristup aminokiselini koja dolazi vezana na molekulu transportne RNA (tRNA). Takav mehanizam odvija se i u ljudskim i u bakterijskim stanicama, ali bakterijske stanice su osjetljivije. Naime, bakterijske stanice posjeduju aktivni transportni sustav koji prenosi tetracikline u bakteriju nasuprot koncentracijskom gradijentu. Tako se postižu visoke koncentracije antibiotika u stanici te značajna selektivnost u odnosu na stanice ljudskog organizma. Tetraciklini djeluju bakteriostatski na gram pozitivne (stafilokoke, pneumokoke), gram negativne bakterije (meningokoki, gonokoki), anaerobe, spirohete, mikoplazme, klamidije, brucele, rikecije ali i na viruse i praživotinje. U skupinu ubrajamo tetraciklin, doksiciklin, minociklin, klortetraciklin, demeklocilin, metaciklin, oksitetraciklin i tigeciklin. (Bedenić,2009.)

4.1.5. Makrolidi

Makrolidi (Slika 1e) su bakteriostatski antibiotici koji svoje djelovanje ostvaruju inhibirajući sintezu proteina u bakterijskim stanicama. Vežu se na 50 S podjedinicu ribosoma te tako sprječavaju dolazak tRNA na kojoj je vezana aminokiselina do ribosoma. Djelotvorni su protiv više vrsta aerobnih i anaerobnih gram pozitivnih bakterija; *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydochila pneumoniae*, *Legionella* sp, *Corynebacterium diphtheriae*, *Campylobacter*, *Treponema pallidum*, *Propionibacterium acnes* i *Borrelia burgdorferi*. Većina enterokoka, sojevi *Staphylococcus aureus*, te neki sojevi *Streptococcus pneumoniae* i *S. pyogenes* su rezistentni na makrolide. Makrolidi se smatraju lijekom izbora za

pneumonije uzrokovane mikoplazmom, legionarsku bolest, infekcije klamidijama, difteriju, gastroenteritis uzrokovan *C. jejuni*. U skupinu makrolida spadaju azitromicin, klaritromicin, diritromicin, eritromicin, telitromicin. (Bedenić,2009.; www.msd-prirucnici.placebo.hr)

4.1.6. Kinoloni

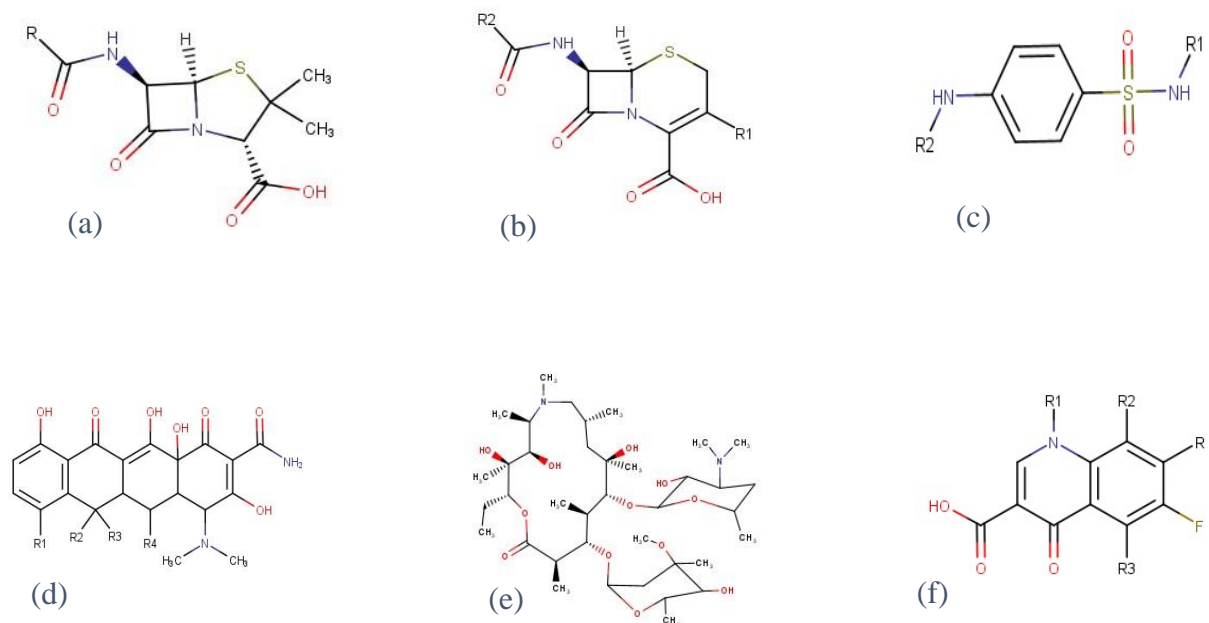
Kinoloni (Slika 1f) su sintetski antibakterijski lijekovi. Njihov mehanizam djelovanja usmjeren je na inhibiciju sinteze nukleinskih kiselina. Inhibiraju DNA-girazu i topoizomerazu, bakterijske enzime nužne za replikaciju DNA. Primjenjuju se parenteralno i peroralno, a kod peroralne primjene treba biti oprezan prilikom istovremene konzumacije preparata s kationima jer dolazi do kompleksacije. Djelotvorni su protiv protiv *Neisseria*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Chlamydochila*, *Legionella*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, nekih atipičnih mikobakterija i stafilokoka, uključujući meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA). Primjenjuju se u liječenju infekcija urinarnog trakta, bakterijskog prostatitisa, *Salmonella* bakterijemije, trbušnog tifusa, dijareje, infekcija s *Chlamydia trachomatis*, i pneumonija. U skupinu kinolona ubrajamo ciprofloksacin, gatifloksacin, gemifloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin, ofloksacin i trovafloksacin. (Bedenić, 2009; www.msd-prirucnici.placebo.hr)

4.1.7. Glikopeptidi

Glikopeptidi su sintetski antibakterijski lijekovi koji inhibiraju sintezu peptidoglikana u staničnoj stijenci bakterije stvarajući kompleks s D-alanin-D-alaninom, prekursorom u sintezi staničnog zida. Spektar djelovanja obuhvaća aerobne i anaerobne gram pozitivne bakterije (stafilokoke, streptokoke, enterokoke, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp, *Lactobacillus* spp., *L. monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp), dok na gram negativne bakterije i mikobakterije ne djeluju. Indicirani su za infekcije uzrokovane MRSA-om i kod pneumokoknih infekcija rezistentnih na peniciline. Primjenjuju se u terapiji kod dijereje, endokarditisa, meningitisa i enterokolitisa. U skupinu glikopeptida ubrajaju se vankomicin i teikoplanin. (Bedenić, 2009.)

4.1.8. Polimiksini

Polimiksini su kationski polipeptidi koji djeluju na staničnu membranu bakterija. Vežu se na citoplazmatsku membranu bogatu fosfolipidima narušavajući funkcije membrane povećavajući joj permeabilnost i narušavajući osmotski integritet. Djeluju baktericidno na gram negativne bakterije, posebno na *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter*, dok na gram pozitivne organizme i *Proteus* spp nisu djelotvorni. (Bedenić, 2009.; www.msd-priručnici.placebo.hr)



Slika 1. Opća strukturna formula (a) penicilina; (b) cefalosporina (c) sulfonamida; (d) tetraciklina; (e) azitromicina (predstavnik makrolida); (f) kinolona.

4.2. Antibakterijski učinak tvari porijeklom iz biljaka u kombinaciji s lijekovima za liječenje bakterijskih infekcija

4.2.1. Eterično ulje cimeta, origana, paprene metvice i timijana u kombinaciji s oksaciklinom, gentamicinom i norfloksacinom

A. Rosato i suradnici u svojoj studiji kombiniraju eterično ulje cimeta (*Cinnamomum zeylanicum* Blume, Lauraceae), origana (*Origanum vulgare* L., Lamiaceae), paprene metvice

(*Mentha x piperita* L., Lamiaceae) i timijana (*Thymus vulgaris* L., Lamiaceae) (Slika 2a-d) s oksaciklinom, norfloksacinom i gentamicinom. Istraživanje je provedeno na 4 vrste gram pozitivnih bakterija: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*. Bakterija su najprije tretirane samo s antibioticima, a zatim eteričnim uljima biljaka u koncentracijama koje su rezultirale sličnom zonom inhibicije rasta bakterija kao kod antibiotika. Zatim je primjenjena kombinacija eteričnih ulja i antibiotika i pritom je korištena metoda šahovske ploče. Bakterijski sojevi tretirani su kombinacijama koje su sadržavale 40%, 20%, 10% i 5% vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za eterična ulja i 25%, 12,5%, 6,25% i 3,12% vrijednosti MIK za antibiotike. U rezultatima studije uočen je značajan sinergistički učinak uz primjenu značajno manje količine antibiotika. Tako je za antibakterijski učinak oksacilina potrebno 64 µg, a u kombinaciji sa eteričnim uljima dovoljno je 2 µg oksacilina, odnosno za isti učinak oksacilina potrebna je do 32 puta manja količina antibiotika. Isti omjer dobiven je i za gentamicin i za norfloksacin. Određen je i indeks razlomljenih inhibitornih koncentracija (FIK) koji je za kombinacije oksacilina i norfloksacina s eteričnim uljima iznosio od 0.08-0.23, a za gentamicin 0.08-0.16. (Rosato i sur, 2020.)



Slika 2a. Cimet (*Cinnamomum zeylanicum* Blume, Lauraceae)

(www.pioneerherbal.com)



Slika 2b. Origano (*Origanum vulgare* L., Lamiaceae)

(www.plantrescue.co.nz)



Slika 2c. Paprena metvica (*Mentha x piperita* L., Lamiaceae)

(www.plantea.com.hr)



Slika 2d. Timijan (*Thymus vulgaris* L., Lamiaceae)

(www.plantea.com.hr)

Indeks razlomljene inhibitorne koncentracije (eng. *Fractional inhibitory concentration*, FIK) matematički je izraz interpretacije mjerenja sinergije metodom šahovske ploče, koji iskazuje snagu kombinacije antibiotika i neke tvari u odnosu na pojedinačnu aktivnost antibiotika. Vrijednost indeksa FIK uzima u obzir kombinaciju dva antibiotika ili bioaktivnih tvari koja stvara najveću promjenu u odnosu na MIK pojedinog antibiotika ili bioaktivnih tvari. Za kvantificiranje interakcije koristi se jednačba:

$$\frac{A}{MIK_A} + \frac{B}{MIK_B} = FIK_A + FIK_B = FIK$$

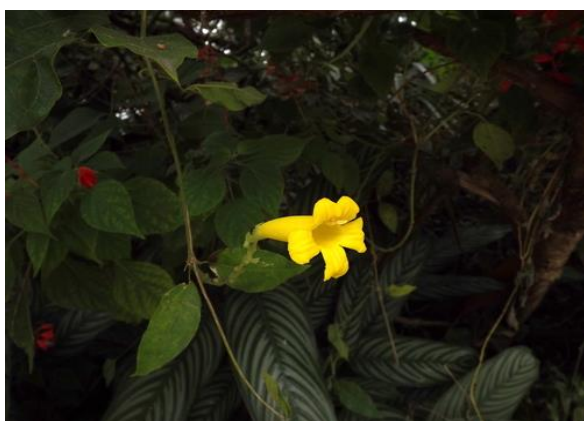
gdje su A i B minimalne inhibitorne koncentracije pojedinog antibiotika ili bioaktivne tvari u kombinaciji, a MIK_A i MIK_B minimalne inhibitorne koncentracije pojedinačno primijenjenih antibiotika ili tvari. Dobivene FIK vrijednosti daju podatke za kategoriziranje interakcija antibiotika u sinergističke, aditivne ili antagonističke (Tablica 1). (www.emerypharma.com)

Tablica 1. Vrste interakcija i pripadajuća vrijednost indeksa razlomljene inhibitorne koncentracije (FIK)

Vrsta interakcije	FIK vrijednost
Sinergistički	<0.5
Aditivno	0.5-4
Antagonistički	>4

4.2.2. Ekstrakti biljaka iz porodice katalpovki u kombinaciji s oksaciklinom, gentamicinom i ampicilinom

C. A. Torres i suradnici opisali su još jedan primjer uspješnog sinergizma antibiotika s prirodnim bioaktivnim tvarima. U studiji na multirezistentnim sojevima *Staphylococcus* te gram negativnim bakterijama koristili su oksacilin, gentamicin i ampicilin u kombinaciji s ekstraktima penjačica iz porodice katalpovki (Bignoniaceae): *Adenocalymma marginatum* (Cham.) DC., *Amphilophium vauthier* DC., *Cuspidaria convoluta* Vell. i 20-tak drugih vrsta (Slika 3a-c). Svi ekstrakti pokazali su sinergistički učinak s antibioticima, a najaktivnijima pokazali su se ekstrakti biljke *Fridericia caudigera* (S. Moore) A.H. Gentry (Slika 3d). Analizom biljnih ekstrakata pronađeno je da su apigenin, krizin i luteolin odgovorni za antimikrobni učinak biljnih ekstrakata korištenih u studiji. (Torres i sur, 2017.)



Slika 3a. *Adenocalymma marginatum* (Cham.) DC., Bignoniaceae

(www.naturalista.mx)



Slika 3b. *Amphilophium vauthier* DC., Bignoniaceae

(www.inaturalist.ca)



Slika 3c. *Cuspidaria convoluta* DC.,
Bignoniaceae

(www.plantasonya.com.br)



Slika 3d. *Fridericia caudigera* (S. Moore)
A.H. Gentry, Bignoniaceae

(www.plantsoftheworldonline.org)

4.2.3. Ekstrakti i eterično ulje ljepljivog omana i žutog anaciklusa u kombinaciji s oksaciklinom i gentamicinom

K. Side Larbi i suradnici u svom radu također opisuju kombinacije oksacilina i gentamicina s prirodnim tvarima biljnog porijekla. U studiji su tretirana tri bakterijska soja *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Bacillus subtilis* kombinacijom antibiotika gentamicina i oksacilina s metanolnim ekstraktima i eteričnim uljima biljaka ljepljivi oman (*Inula viscosa* L., Asteraceae) i žuti anaciklus (*Anacyclus valentinus* L., Asteraceae) (Slika 4a,b). Najprije je ispitana antibakterijska učinkovitost metanolnih ekstrakata i eteričnih ulja, zatim antibiotika, te njihovih kombinacija. Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) iznosile su za metanolne ekstrakte od 6,25 do 50 mg/ml, za eterična ulja od 12,5 do 125 μ L/ml. MIK vrijednost za gentamicin iznosila je od 62,5 do 250 μ l/ml i 250 μ l/ml za oksacilin. Sinergijski učinak određivan je disk difuzijskom metodom. Na Mueller-Hintonovim pločicama s agarom uzgojeni su sojevi bakterija te je na površinu svake pločice stavljen disk s antibiotikom te dodano po 20 μ l metanolnih ekstrakata biljaka u koncentraciji od 50 mg/ml ili eteričnog ulja u koncentraciji 250 μ l/ml. Istraživane su kombinacije s antibioticima ali i međusobna kombinacija metanolnih ekstrakata, odnosno eteričnih ulja biljaka u količinama od po 20 μ l svakog uzorka. Za točniju procjenu sinergističkih učinaka određeni su FIK indeksi za pojedine kombinacije te oni

pokazuju sinergizam između antibiotika i biljnih ekstrakata. Vrijednos FIK indeksa za kombinacije antibiotika s eteričnim uljem ljepljivog omana iznose 0.06 (*E. coli*) - 0.09 (*B. subtilis*) dok za eterično ulje žutog anaciklusa iznosi 0.067(*E. coli*) - 0.09 (*B. subtilis*). Za kombinacije s metanolnim ekstraktima FIK vrijednosti iznose 0.15 (*E. coli*) - 0.3 (*B. subtilis*) za ljepljivi oman te 0.08 (*E. coli*) - 0.36 (*B. subtilis*) za žuti anaciklus. Protiv bakterije *S. aureus* kombinacije antibiotika i ekstrakata obje biljke pokazuju aditivni do bez međusobnog učinka (FIK=0.6-2.007). Međusobna kombinacija eteričnih ulja biljaka pokazuje sinergistički učinak inhibicije rasta bakterija *E. coli* i *S. aureus* (FIK=0.09), a antagonistički protiv *B. subtilis* (FIK=8.24), dok kombinacije metanolnih ekstrakata pokazuju antagonistički učinak protiv *E. coli* (FIK=6) i *S. aureus* (FIK=9) te bez učinka protiv *B. subtilis* (FIK=2.5). (Side Larbi i sur, 2016.)



Slika 4a. Ljepljivi oman (*Inula viscosa*, Asteraceae)

(<https://lavior.com>)



Slika 4b. Žuti anaciklus (*Anacyclus valentinus*, Asteraceae)

(<https://eunis.eea.europa.eu>)

4.2.4. Ekstrakt biljke ečeverija u kombinaciji s karbencilinom i meticilinom

Y. P. Ahumada-Santos i suradnici proučavali su sinergistički učinak beta-laktamskih antibiotika s prirodnim tvarima. U studiji su istraživani metanolni ekstrakt biljke ečeverija (*Echeveria subrigida*, Crassulaceae) (Slika 5) u kombinaciji sa različitim antibioticima na inhibiciju rasta multirezistentnih sojeva *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*. Sojevi

bakterija najprije su tretirani samo metanolnim ekstraktom i antibioticima, a zatim njihovom kombinacijom. Metanolni ekstrakti pokazao je zadovoljavajuću aktivnost (MIK=250-1000 µg/ml), čak bolju od nekih registriranih antibiotskih lijekova. Pronađen je sinergistički učinak antibiotika karbenicilina i metecilina s metanolnim ekstraktom biljke *Echeveria subrigida* protiv soja *Staphylococcus aureus* (FIK=0,28-0,5). (Ahumada-Santos i sur, 2016.)



Slika 5. Ečeverija (*Echeveria subrigida*, Crasulaceae)

(<https://worldofsucculents.com>)

4.2.5. Ekstrakt biljke mageljanova bobica u kombinaciji s ampicilinom i cefalotinom

Bakteriostatski učinak metanolnih ekstrakata alkaloida ekstrahiranih iz lišća, stabljike i korijena biljke mageljanova bobica (*Berberis microphylla* G. Forst, Berberidaceae) (slika 6) u kombinaciji s ampicilinom i cefalotinom istraživani je na gram pozitivnim bakterijama (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus epidermidis* i *Bacillus subtilis*) i gram negativnim bakterijama (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Enterobacter aerogenes*). Određene su vrijednosti MIK za ekstrakte alkaloida i antibiotika te FIK indeks za vrednovanje učinka kombinacije ekstrakta i antibiotika. U pokusima je korištena disk-difuzijska tehnika. Ekstrakt alkaloida biljke mageljanova bobica djeluje samo na sojeve

gram pozitivnih bakterija (MIK=83-333 $\mu\text{g/mL}$), ovisno o dijelu biljke iz koje je izoliran alkaloid. Ekstrakti izolirani iz stabljike i korijena biljke imaju manju vrijednost MIK na *S.epidermidis* (83 $\mu\text{g/mL}$) dok ekstrakt alkaloida iz lišća veću vrijednost MIK (125 $\mu\text{g/mL}$). Kombinacije ekstrakata alkaloida i ampicilina ili cefalotina djelotvorne su samo na gram pozitivnim bakterijama. Ampicilin djeluje sinergistički u kombinaciji s ekstraktom iz stabljike na *S. aureus* i *B. subtilis* (FIK=0.5), ekstraktom iz lišća na *B. cereus*, *S. epidermidis* i *B. subtilis* (FIK=0.5), s ekstraktom iz korijena samo na *B. subtilis* (FIK=0.5) dok u ostalim slučajevima nema učinka (FIK=1-2). Kombinacija cefalotina ima sinergistički učinak u kombinaciji s ekstraktom iz lišća na *S. aureus*, *B. cereus* i *S. epidermidis* (FIK=0.5), s ekstraktom stabljike protiv *S. aureus*, i *B. subtilis* (FIK=0.5), a s ekstraktom korijena protiv *B. cereus* i *S. epidermidis* (FIK=0.5) dok na ostale vrste bakterija sinergističkog učinka nije bilo (FIK=1). (Manosalva i sur, 2016)

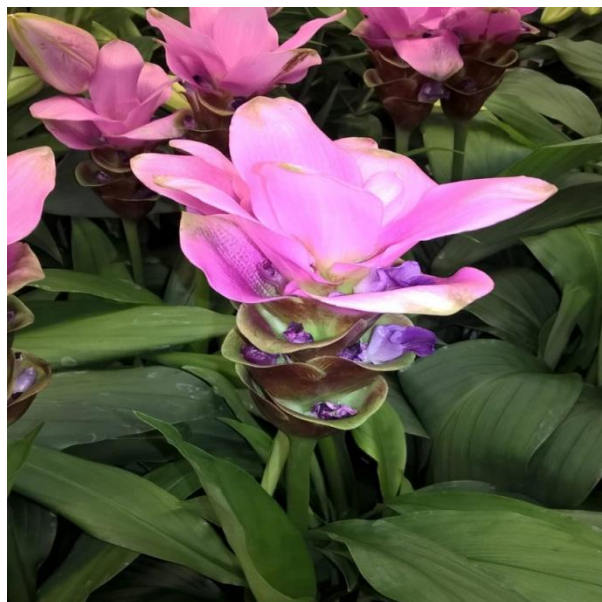


Slika 6. Mageljanova bobica (*Berberis microphylla* G. Forst, Berberidaceae)

(<https://garden.org>)

4.2.6. Kurkumin iz biljke kurkuma u kombinaciji s više lijekova za liječenje bakterijskih infekcija

I. A. Rangel-Castaneda i suradnici u svom radu iznose još jednu pozitivnu studiju o kombiniranju različitih antibiotika s prirodnim bioaktivnim tvarima. Predmet njihovog istraživanja su enterotoksigeni sojevi *Escherichia coli* koja je glavni uzročnik akutne dijareje, važnog globalnog zdravstvenog problema. Od prirodnih bioaktivnih tvari koristili su kurkumin; kurkuminoid izoliran iz kurkume, *Curcuma longa* L., Zingiberaceae (Slika 7a). Kurkumin posjeduje različite biološke učinke poput antioksidativnog, antiinflamatornog, antitumorskog, antiproliferativnog te antibakterijskog. Antibiotici korišteni u studiji su ampicilin, amoksisicilin/klavulanska kiselina, ampicilin/sulbaktam, ceftriakson, cefotaksim, ceftazidim, cefazolin, aztreonam, imipenem, ciprofloksacin, tetraciklin i trimetoprim. Osjetljivost bakterije ispitana je disk-difuzijskom metodom i mjerenjem zona inhibicije rasta bakterija. *Escherichia coli* pokazala se rezistentnom na ampicilin, ampicilin/sulbaktam, amoksisicilin/klavulanska kiselina i cefazolin, dok je na ostale antibiotike bila osjetljiva. Primijenjen pojedinačno, kurkumin nije pokazao učinak na bakteriju vjerojatno zbog specifične građe stanične membrane gram negativnih bakterija. U studiji kombinacije antibiotika s kurkuminom korištene su koncentracije kurkumina 110, 220 i 330 µg/mL, a najdjelotvornijom se pokazala koncentracija 330 µg/mL. Sinergistički učinak iskazan je kao postotak povećanja promjera zone inhibicije rasta ispitivanih bakterija. Najjači sinergistički učinak uočen je u kombinaciji kurkumina s ceftazidimom (74.2% povećanja zone inhibicije rasta bakterija), dok je s ostalim antibioticima učinak bio nešto manji: cefotaksimom (56.2%), amoksisicilinom/klavulanskom kiselinom (56.2%), ampicilinom (56.2%). U kombinaciji s aztreonamom, trimetoprimom, ciprofloksacinom, ceftriaksonom, cefazolinom, tetraciklinom i imipenemom osjetljivost bakterije *E.coli* značajno se povećala dok je na kombinaciju s ampicilinom/sulbaktamom *Escherichia coli* i dalje bila rezistentna. (Rangel-Castañeda, 2019.)



Slika 7a. Kurkuma (*Curcuma longa* L.,
Zingiberaceae)

(www.plantea.com.hr)

Još jedna skupina znanstvenika istraživala je antimikrobne učinke bioaktivnog spoja izoliranog iz kurkume. Kim i suradnici izolirali su ksantorizol (XTZ) (Slika 7b) koji ima snažno protugljivično i antibakterijsko djelovanje prema gram pozitivnim bakterijama, kao što su *Streptococcus mutans* i *Staphylococcus aureus*. Antibakterijsko djelovanje protiv gram negativnih bakterija nije pronađeno. U istraživanju je ispitan učinak ksantorizola s antibioticima i drugim tvarima, a u svrhu širenja antimikrobnog spektra ksantorizola protiv gram negativnih bakterija. Polimiksin B nonapeptid (PMBN), koji je manje toksičan od polimiksina B, odabran je kao permeabilizator vanjske membrane bakterija. Antibakterijska aktivnost različitih dvostrukih ili trostrukih kombinacija sa ili bez ksantorizola ispitivana je *in vitro* na četiri vrste gram negativnih bakterija (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica* serovar *Typhi*, *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* i *Vibrio cholerae*). Jak sinergistički učinak pokazale su kombinacije ksantorizol + PMBN + nisin, ksantorizol + PMBN + karvakrol i ksantorizol + PMBN + timol. Snažno antimikrobno djelovanje kombinacija ostvareno je i protiv *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica* i *Acinetobacter baumannii*. Tri od navedenih kombinacija postigle su potpuno ubijanje *E. coli* unutar 2 sata, te *S. Typhi* i *V. kolere* u roku od 15 minuta. (Kim i sur, 2019.)



Slika 7b. Kurkuma (*Curcuma xanthorrhiza* L.,
Zingiberaceae)

(<https://ulyadays.com>)

4.2.7. Eterično ulje lovora i marelice u kombinaciji s flukonazolom, ciprofloksacinom i vankomicinom

A. Nafis i suradnici u svom radu također iznose pozitivne dokaze o kombinacijama antibiotika i prirodnih bioaktivnih tvari. U svom istraživanju primjenjuju eterično ulja iz lista lovora (*Laurus nobillis* L., Lauraceae) i lista marelice (*Prunus armeniaca* L., Rosaceae) (Slika 8a,b) sama i u kombinaciji s antimikrobnim lijekovima flukonazolom, ciprofloksacinom i vankomicinom. Ispitan je i sastav eteričnih ulja te je utvrđeno da eterično ulje lovora pretežno sadrži eukaliptol, α -terpinil acetat i metil-eugenol, dok u ulju marelice dominiraju (Z)-fitol, pentakozan, nonakozan i banzaldehyd. Antimikrobni i sinergistički učinak ulja ispitan je disk-difuzijskom metodom na bakterijama *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae* te gljivicama *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* i *Candida parapsilosis*. Eterična ulja (10 μ L) stavljena su na diskove papira koji su položeni na kolonije bakterija i gljivica uzgojenih na agaru te su izmjerene zone inhibicije rasta kolonija. Zona inhibicije rasta za gram negativne bakterije (*E. coli* i *P. aeruginosa*) iznosila je 9 mm, a za gljivice (*C. glabrata*) 28 mm. MIK

vrijednosti iznose od 1.39 do 23.4 mg/mL za bakterije i od 2.77 do 11.7 mg/mL za gljivice. Sinergistički učinak ispitan je metodom šahovske ploče na način da je u 50 μ L antibiotika dodano 50 μ L pojedinog eteričnog ulja i po 100 μ L staničnih kultura te je nakon inkubacije određen FIK indeks. Od ukupno 32 kombinacije, 23 su pokazale totalni sinergizam (FIK<0.5), a njih 9 parcijalni (FIK=0.5-0.75). Oba eterična ulja pokazuju totalni sinergizam s flukonazolom protiv svih gljivičnih sojeva (FIK=0.258-0.375). U bakterijskih sojeva, eterično ulje lovora pokazuje totalni sinergizam protiv svih sojeva (FIK=0.266-0.5) osim protiv *P. aeruginosa* (FIK=0.75). Eterično ulje marelice s vankomicinom pokazuje parcijalni sinergizam za sve bakterijske sojeve (FIK=0.75), a s ciprofloksacinom totalni sinergizam (FIK=0.258-0.5) za sve osim *B. subtilis* i *M. luteus* (FIK=0.75). (Nafis i sur, 2020.)



Slika 8a. Marelica (*Prunus armeniaca* L., Rosaceae)

(<https://www.gardenia.net>)



Slika 8b. Lovor (*Laurus nobilis* L., Lauraceae)

(www.plantea.com.hr)

4.2.8. Ekstrakt kumarina iz biljke bodljikavi lisnati jasen u kombinaciji s više lijekova za liječenje bakterijskih infekcija

Još jedna skupina prirodnih bioaktivnih tvari koja se pokazala obećavajućom u kombiniranju s antibakterijskim lijekovima je skupina od četiri prirodna kumarina (5-geraniloksi-7-

metoksikumarin, 5,7-dimetoksi-8-preniloksikumarin, izopimpinelin i felopterin) dobivena ekstrakcijom iz biljke bodljikavi lisnati jasen (*Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC., Rutaceae) (Slika 9). GY Zuo i suradnici u svom radu ispitali su njihov sinergistički učinak s antibakterijskim lijekovima kloramfenikolom, gentamicinom, fosfomicinom, levofloksacinom, minociklinom, piperaciklinom/tazobaktamom, teikoplaninom i vankomicinom protiv meticilin rezistantnog *Staphylococcus aureus* (MRSA). Antibakterijski učinak samih kumarina ispitan je metodom mikrodilucije te je određena vrijednost MIK koja iznosi 8-64 µg/ml za *S. aureus* te 256–1024 µg/ml za gram negativne bakterije i gljivice.. Sinergistički učinak određen je metodom šahovske ploče te određivanjem FIK indeksa. Izračunati FIK indeksi iznosili su 0.187-1.125, a najboljima su se pokazale kombinacije gentamicina i izopimpinelina, kloramfenikola i felopterina te minociklina i 5-geraniloksi-7-metoksikumarina. Uočeno je da je za isti učinak antibiotika u kombinaciji s ekstraktom kumarina potrebna puno manja doza a najveće smanjenje doze antibiotika uočeno je za vankomicin. (Zuo i sur, 2016.)



Slika 9. Bodljikavi lisnati jasen (*Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC, Rutaceae)

(www.efloras.org)

4.2.9. Fiksirana ulja brazilskih palmi u kombinaciji s aminoglikozidima

CB Nobre i suradnici u svom radu istražuju sinergistički učinak fiksiranih ulja (ulja životinjskog ili biljnog podrijetla koja nemaju svojstvo isparavanja) dviju brazilskih palmi, babassu (*Orbignya speciosa*, Arecaceae) i buriti (*Mauritia flexuosa*, Arecaceae) (Slika 10a,b) i aminoglikozida. Antibakterijski i sinergistički učinak ulja ispitan je metodom mikrodilucije na sojevima: *Escherichia coli* 27 i ATCC 25922 i *Staphylococcus aureus* 358. Antibakterijski učinak pokazalo je ulje *O. speciosa* s vrijednostima MIK=32 µg/ml za *E.coli* 27, MIK=256 µg/ml za *S. aureus* i MIK=512 µg/ml za *E. coli* ATCC 25922. Sinergistički učinak utvrđen je u kombinaciji ulja *O. speciosa* i amikacina. (Nobre i sur, 2018.)



Slika 10a. Babassu palma (*Orbignya speciosa*, Arecaceae)

(<https://toptropicals.com>)



Slika 10b. Buriti palma (*Mauritia flexuosa*, Arecaceae)

(www.researchgate.net)

Godinu dana kasnije još jedna skupina brazilskih znanstvenika donosi slično istraživanje. JF Machado i suradnici također koriste fiksirano ulje babassu palme (*Orbignya speciosa*, Arecaceae) (Slika 10a) u kombinaciji s aminoglikozidima amikacinom i gentamicinom. Antibakterijska aktivnost ispitana je na nizu bakterijskih sojeva vrsta: *Staphylococcus aureus* SA-ATCC 6538, *Bacillus cereus* BC-ATCC 33018, *Escherichia coli* EC-ATCC10536,

Pseudomonas aeruginosa PA–ATCC 9027, *Klebsiella pneumoniae* KP–ATCC 10031, *Shigella flexneri* EC–ATCC 12022 i *Proteus vulgaris* PV–ATCC 13315 te na multirezistentnim sojevima *S. aureus* SA–10 i *E. coli* EC–06. Vrijedosti MIK određene su metodom šahovske ploče, a u svaku jažicu ploče dodana je boja resazurin te je antibakterijska aktivnost ulja i antibiotika utvrđena stupnjem promjene boje od plave do crvene, gdje plava boja označava odsustvo bakterijskog rasta dok crvena znači prisutnost bakterijskih kolonija. Određene su MIK vrijednosti ulja biljaka te one iznose 406.37 µg/ml za *K. pneumoniae*, 812.75 µg/ml za *S. aureus*, dok je za ostale sojeve, uključujući i multirezistentne, MIK > 1024 µg/ml. Sinergistički učinak određen je statističkom analizom vrijednosti MIK ulja i antibiotika posebno i u kombinaciji te je uočen značajan sinergistički učinak ulja i antibiotika amikacina i gentamicina protiv *S. aureus*. S druge strane, opažen je značajan antagonistički učinak iste kombinacije protiv *E. coli*. U radu je određen i sastav fiksiranog ulja te prevladavaju zasićene masne kiseline, laurinska, miristinska i palmitinska (76.90 %) a ostatak sastava čini nezasićena oleinska kiselina. Smatra se da je antibakterijsko djelovanje ulja rezultat djelovanja masnih kiselina koje djeluju kao deterdženti na amfipatsku strukturu stanične stjenke bakterija te narušavaju njezinu primarnu funkciju. (Machado i sur, 2019.)

4.2.10. Ekstrakt biljke *Spatholobus suberectus*, Fabaceae u kombinaciji sa streptomycinom

Infekcija bakterijom *Streptococcus agalacticae* uzrokuje ozbiljne probleme u uzgoju ribe nilske tilapije (*Oreochromis niloticus*) (Slika 11a) na rijeci Nil. Skupina kineskih znanstvenika odlučila je istražiti antibakterijski sinergistički učinak ekstrakta biljke *Spatholobus suberectus* Dunn, Fabaceae (Slika 11b) i antibiotika streptomycin sulfata metodom disk-difuzije na sojevima *Streptococcus agalacticae*. Ekstrakt biljke i streptomycin primijenjeni su najprije zasebno, a zatim i njihova kombinacija. U kombinaciji ostvaren je značajan sinergistički učinak ekstrakta i antibiotika, s optimalnim omjerom 42.5:1. Vrijednost koncentracije MIK za ekstrakt biljke smanjena je s 27.84 na 5.95 mg/ml, a MIK streptomycin sulfata s 0.66 na 0.13 mg/ml. Ovaj *in vitro* eksperiment potvrđen je i *in vivo* tako što je u hranu za ribu umiješano 0.52 % ekstrakta biljke *S. suberectus* ili samo 0.013 % streptomycin sulfata ili njihova kombinacija. Postotak preživljavanja zaražene ribe iznosio je 52.6 % u slučaju dodatka čistog ekstrakta, 13.9% kod dodatka antibiotika, odnosno 80.5 % kod primijene kombinacije ekstrakta biljke i antibiotika. (Guo i sur, 2018.)



Slika 11a. Nilska tilapija (*Oreochromis niloticus*)

(www.fishbase.de/)



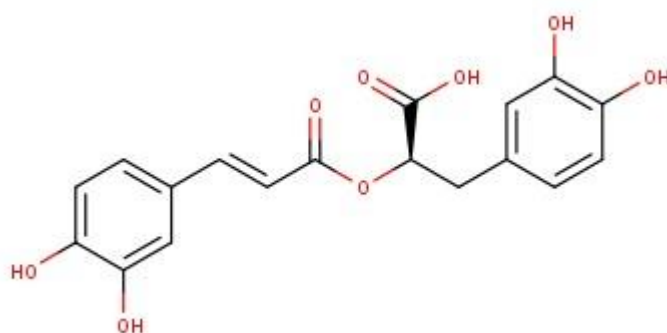
Slika 11b. *Spatholobus suberectus* Dunn, Fabaceae

(<https://conscioushealthnaturaltherapy.weebly.com>)

4.2.11. Ružmarinska kiselina iz ružmarina u kombinaciji s amoksicilinom, ofloksacinom i vankomicinom

Sljedeći primjer uspješnog kombiniranja prirodnih bioaktivnih tvari i antibiotika donose S.P. Ekambaram i suradnici u svom radu gdje kombiniraju ružmarinsku kiselinu (90% čistoće) (Slika 12) sa standardnim antibioticima amoksicilinom, ofloksacinom i vankomicinom. Za istraživanje koriste bakterijske sojeve *Staphylococcus aureus* i meticilin rezistentni *S. aureus* (MRSA). Sojevi bakterija uzgojeni su na Mueller-Hintonovom agaru, zatim su u agaru izbušene jažice promjera 6 mm te u svaku jažicu stavljeno po 20 µl ružmarinske kiseline različitih koncentracija. Ploče su inkubirane 24 h na 37°C nakon čega su mjereni promjeri zona inhibicije rasta bakterija te je ružmarinska kiselina inhibirala rast *S. aureus* u zoni od 12.4 mm, a MRSA-e u zoni od 11.6 mm. MIK ružmarinske kiseline određena je metodom razrjeđivanja mikrobujona. Niz koncentracija (1-10 mg/ml) otopine ružmarinske kiseline pripremljen je pomoću Mueller-Hinton bujona i 20 µl bakterijskog inokuluma. Smjesa je inokulirana 24 h na

37°C. Najmanja koncentracija pri kojoj nije došlo do razvoja bakterija smatra se MIK vrijednošću. Protiv *S. aureus* vrijednosti su MIK=0.8 mg/ml, dok protiv MRSA MIK=10 mg/ml. Na identičan način određene su MIK vrijednosti antibiotika koje protiv *S. aureus* iznose MIK=20 µg/ml za vankomicin i ofloksacin te MIK=30 µg/ml za amoksisilin. Protiv MRSA dobivena je MIK=40 µg/ml za vankomicin dok za ofloksacin i amoksisilin MIK vrijednost nije određena jer do razine od 80 µg/ml nije primijećen nikakav učinak, a daljnja određivanja nisu provedena. Sinergistički učinak ružmarinske kiseline i antibiotika određivan je metodom šahovske ploče te izračunavanjem FIK indeksa koji je za sve kombinacije iznosio FIK=0.5 što potvrđuje sinergističko djelovanje kombinacije. (Ekambaram i sur, 2016.)



Slika 12. Strukturna formula ružmarinske kiseline

4.2.12. Ekstrakt biljke arak i cejlonski cimet u kombinaciji s azitromicinom, tetraciklinom, metronidazolom i amoksicilinom

I S.A. Saquib i suradnici u svom radu donose potencijalno rješenje za problem sve veće rezistencije na antibiotike. U istraživanju kombiniraju etanolne ekstrakte osušenih dijelova biljaka arak (*Salvadora persica*, Salvadoraceae) (Slika 13) i cejlonski cimet (*Cinnamomum zeylanicum*, Lauraceae) (Slika 2a) s komercijalnim antibioticima azitromicinom, tetraciklinom, metronidazolom i amoksicilinom. Istraživanje je provedeno na nizu patogena: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* koji uzrokuju periodontitis, ozbiljnu upalu desni koja uništava mekana tkiva i kosti koje podupiru zube. Patogeni su izolirani iz plaka prikupljenog oko zuba pacijenata s aktivnim periodontitisom. Antimikrobna aktivnost etanolnih ekstrakata ispitana je metodom

difuzije iz jažica, odnosno mjerenjem zone inhibicije rasta bakterija. U jažice na agaru stavljeno je 20 µl ekstrakta koncentracije 2 mg/ml i zatim inkubirano 24 h na 37°C. Izmjerene zone inhibicije iznose od 8 do 21 mm za ekstrakt *C.zeylanicum*, odnosno 10 do 19 mm za *S. persica*. Vrijednosti MIK određene su metodom analize razrjeđivanja mikrobujona na način da je po 100µl ekstrakata različitih koncentracija (500-5000 µg/ml) dodano na bakterijske kolonije. MIK vrijednost je ona najmanja koncentracija ekstrakata kod koje nije došlo do porasta bakterijskih kolonija. MIK vrijednost za ekstrakt *C. zeylanicum* iznosi 1.56-12.5 mg/ml, odnosno za *S. persica* 3.12-12.5 mg/ml, pri čemu ekstrakti najbolje djeluju na *T. forsythia*, a najslabije na *A. actinomycetemcomitans*. Sinergistički učinak ekstrakata i bakterija određivan je disk-difuzijskom tehnikom. Diskovi antibiotika tretirani su s 5 µl pojedinog ekstrakta, položeni na inokulirani agar te inkubirani preko noći. Rezultati su interpretirani na sljedeći način: ako je zona inhibicije kombinacije veća od zone inhibicije antibiotika pribrojene zoni inhibicije ekstrakta radi se o sinergizmu, ako je zona inhibicije kombinacije jednaka zbroju pojedinačnih zona radi se o aditivnom učinku, a ako je zona inhibicije manja od zbroja zona koje odgovaraju antibiotiku, odnosno ekstraktu, radi se o antagonizmu. Kombinacija ekstrakta *C. zeylanicum* s azitromicinom pokazala je snažan sinergizam protiv *P. gingivalis* i *T. denticola*, s metronidazolom i tetraciklinom protiv *A. actinomycetemcomitans* i *P. gingivalis* dok se najboljom pokazala kombinacija s amoksicilinom budući da protiv niti jedne bakterije nije zabilježen antagonistički učinak. Etanolni ekstrakt *S. persica* pokazao je sinergistički učinak s tetraciklinom protiv *P. gingivalis*, *T. denticola* i *T. forsythia*, s amoksicilinom protiv *P. gingivalis* i *T. forsythia* dok su kombinacije s metronidazolom i azitromicinom ispoljile sinergistički učinak samo protiv *A. actinomycetemcomitans*. (Saqib i sur, 2019.)



Slika 13. Arak (*Salvadora persica*, Salvadoraceae)

(www.researchgate.net)

4.2.13. Ulja i ekstrakti sjemenki biljke barbadoški oraščić u kombinaciji s ciprofloksacinom, cefotaksimom, rifampicinom, moksifloksacinom i ofloksacinom

A. Haq i suradnici u svojoj studiji koriste ulje i bezuljni metanolni, vodeni i *n*-heksanski ekstrakt sjemenki biljke barbadoški oraščić (*Jatropha curcas* L., Euphorbiaceae) (Slika 14) te antibiotike ciprofloksacin, cefotaksim, rifampicin, moksifloksacin i ofloksacin. Ispitivanje je provedeno na nizu gram pozitivnih i gram negativnih bakterijskih sojeva (*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*), na nizu višestruko rezistentnih sojeva (*Pseudomonas monteilii* MDR, *Pseudomonas chlororaphis* MDR, *Klebsiella pneumoniae* MDR i *Acinetobacter baumannii* MDR) te na meticilin rezistentnom *Staphylococcus aureus* (MRSA). Antibakterijski učinak ulja, biljnih ekstrakata i antibiotika ispitan je na način da su na agar inokulirani pojedini bakterijski sojevi, zatim ubušene jažice promjera 8 mm u koje je dodavano po 100 µl uzoraka. Kao pozitivna kontrola korišten je ofloksacin, a kao negativna DMSO i deionizirana voda. Nakon inkubacije 24 h na 37°C izmjereni su promjeri zona inhibicije rasta bakterija i najboljim se pokazao metanolni ekstrakt protiv *S. aureus* sa zonom inhibicije 21 mm. Protiv MDR i MRSA sojeva izmjerene zone inhibicije su 15-17 mm dok je *S. aureus* pokazao rezistenciju na ekstrakte i ulja biljaka. Ulje sjemenki nije pokazalo bakteriostatsku aktivnost protiv MDR sojeva. Najotpornija bakterija bila je *P. monteilii* protiv koje niti jedan ekstrakt niti ulje nije pokazalo bakteriostatsku aktivnost. Najboljim antibiotikom protiv gram pozitivnih i gram negativnih bakterijskih sojeva pokazao se moksifloksacin sa zonom inhibicije od 46 mm protiv *P. aeruginosa* te sa vrlo dobrim bakteriostatskim djelovanjem na ostale kliničke sojeve osim na *P. vulgaris* i *A. baumannii*. Rifampicin i cefotaksim pokazali su najmanji potencijal djelovanja protiv većine kliničkih sojeva osim na *A. baumannii* i *P. vulgaris*, čije zone inhibicije iznose 33, odnosno 36 mm. Na MDR sojeve najjače je djelovao također moksifloksacin sa zonom inhibicije 47 mm, a najslabije cefotaksim (23 mm). Na sličan način određene su i MIK vrijednosti. Pripremljeni su koncentracijski nizovi biljnih ekstrakata i ulja (0.097-100 mg/ml) te antibiotika (0.049-100 µg/ml). Po 100 µl tih otopina dodano je u jažice te su one najmanje koncentracije pri kojima nakon inkubacije (24 h, 37°C) nije došlo do razvoja kolonija, uzete kao MIK vrijednosti. Tako su se najboljima pokazali opet metanolni ekstrakti s MIK=50 mg/ml protiv MRSA i *S. aureus* sojeva. Slične vrijednosti dobivene su i s uljem sjemenki *J. curcas* (MIK~50mg/ml) protiv MRSA1, dok ulje sjemenki i vodeni ekstrakti nisu pokazali antibakterijsku aktivnost niti protiv jednog soja. MIK vrijednosti biljnih ekstrakata i ulja nalazile su se u rasponu između 50 i 200 mg/ml. Od antibiotika, najpotentnijim pokazao se

cefotaksim (MIK=0.195 $\mu\text{g/ml}$) protiv kliničkih izolata, uključujući i *A. baumannii* i *P. vulgaris*, dok je rifampicin pokazao antibakterijsku aktivnost tek pri MIK=3.125 $\mu\text{g/ml}$. Sinergistički učinak biljnih ekstrakata i antibiotika ispitan je metodom šahovske ploče tako da je na bakterijsku koloniju dodano po 50 μl ekstrakta, odnosno 50 μl antibiotika. Za svaku od kombinacija određeni su FIK indeksi. Metanolni ekstrakt u kombinaciji s rifampicinom pokazao je najveći sinergizam (FIK \leq 0.5) na izolatima *A. baumannii*, *E. coli*, *E. faecalis*, *S. aureus*, and *P. aeruginosa*, methicillin resistant *S. aureus*, *A. baumannii* (MDR), *P. chlororaphis*, *E. coli* i *S. aureus* u 15.29% slučajeva, nakon čega slijedi kombinacija metanolnog ekstrakta s ciprofloksacinom (11.76 % slučajeva), zatim kombinacije metanolnog ekstrakta/ulja s ofloksacinom i *n*-heksanskog ekstrakta s cefotaksimom (8.24 % slučajeva) te kombinacije metanolnog ekstrakta s moksifloksacinom (2.35 %). Metanolni biljni ekstrakt djeluje sinergistički u 44.71 % kombinacija, *n*-heksanski ekstrakt u 32.94 %, vodeni u 9.41 % te ulje sjemenki u 25.88 % kombinacija s antibioticima. (Haq i sur, 2019.)



Slika 14. Barbadoški orščić (*Jatropha curcas* L., Euphorbiaceae)

(<https://alchetron.com>)

4.3. Antibakterijski učinak tvari porijeklom iz životinja u kombinaciji s lijekovima za liječenje bakterijskih infekcija

4.3.1. 7,8-dideoksigriseorhodin C iz malog puža u kombinaciji s oksaciklinom

Prirodni spoj 7,8-dideoksigriseorhodin C iz bakterije *Streptomyces* spp koja je izolirana iz homogenata tkiva tijela *Truncatella guerinii* (Slika 15), malog puža koji živi ispod biljnih ostataka u blizini zone zapljuskivanja mora korišten je u novijoj studiji. (Miller i sur, 2020.) Bakterijski soj korišten u istraživanju su kolonije meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA). Kolonije su tretirane 7,8-dideoksigriseorhodinom C, oksaciklinom te njihovom kombinacijom. Svi primijenjeni agensi pokazali su antibakterijski učinak. Određene su vrijednosti MIK koje su za 7,8-dideoksigriseorhodinu iznosile 0.08-0.12 $\mu\text{g/mL}$, za oksicilin 1.59-6.24 $\mu\text{g/mL}$, a u njihovoj kombinaciji za ostvarivanje istog učinka potrebne su bile manje vrijednosti MIK (0.01-0.02 $\mu\text{g/mL}$ 7,8-dideoksigriseorhodina i 0.02-0.0298 $\mu\text{g/mL}$ oksacilina). FIK indeks iznosi 0.12-0.24 i ukazuje na sinergistički učinak. (Miller i sur, 2020.)



Slika 15. *Truncatella guerinii*

(www.gastropods.com)

4.3.2. Ekstrakt propolisa u kombinaciji s nizom lijekovima za liječenje bakterijskih infekcija

Propolis (Slika 16) je prirodna smolasta supstanca koju pčele radilice proizvode od različitih biljaka, pupoljaka i kore drveća, potom ga miješaju sa salivarnim sekretom i voskom te ga koriste za gradnju, ali i unutrašnju zaštitu košnice od bolesti i različitih uljeza. Sadrži više od 300 spojeva, uključujući polifenole, kumarine, aminokiseline, vitamine i minerale u tragovima, dok točan kemijski sastav varira ovisno o geografskom smještaju košnice i različitosti biljnog svijeta. Najvažnija značajka pčelinjeg ljepila propolisa je zaštita stanovnika košnice od mikrobnih infekcija. Brojne studije pokazale su da propolis ima anestetski, antioksidacijski i antitumorski učinak, sprječava rast biljaka i klijanje sjemena, potiče regeneraciju tkiva i jača imunološki sustav. Propolis kao prirodnu bioaktivnu tvar u svom radu opisuju P. Okinczyc i suradnici. U istraživanju je korišteni propolisi prikupljeni u selu Korak u Nepal, proizvedeni od dviju vrsta pčela medarica *Apis mellifera* L. i *Trigona* sp. Pripravljene su metanolni ekstrakti propolisa (MEL, TRI), a biološki učinak testiran je metodom disk-difuzije na nizu bakterijskih i fungalnih sojeva: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *S. aureus* MRSA, *S. aureus* MLSB, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *E. faecalis* HLAR, *E. faecalis* VRE, *Bacillus subtilis* 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* ESBL, *E. coli* O157, EDL 933:H7, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *P. aeruginosa* MBL, *Serratia marcescens* 285 ESBL (+), *Shigella flexneri*, *S. sonnei* ATCC 29930, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Helicobacter pylori* J99, *Helicobacter pylori* 6343, *Helicobacter pylori* 6341 (resistant), *Candida albicans* ATCC 90028, *C. albicans* 2029, *C. glabrata* ATCC 90030, *C. glabrata* 2122, *C. krusei* ATCC 6258, *C. krusei* 154, *C. tropicalis* 750 i *Saccharomyces cerevisiae* BCMM 3963. Oba ekstrakta propolisa imala su slično bakteriostatsko djelovanje na bakterije osim u slučaju *Saccharomyces cerevisiae* BCMM 3963, gdje je ekstrakt TRI pokazao značajno veći učinak (7 mm veći promjer zone inhibicije od MEL). Najizraženiji bakteriostatski učinak ekstrakti su pokazali protiv *Helicobacter pylori* 6343 (50 mm), čak dvostruko više od iduće osjetljive bakterije *S. aureus* MRSA (25 mm), a slijede ih *Shigella flexneri* i *Saccharomyces cerevisiae* BCMM 3963 s promjerom zone inhibicije >20mm. Najrezistentnijima pokazale su se *Candida albicans*, *C. krusei*, *Escherichia coli* ATCC 25922 i O157, EDL 933:H7 te *Klebsiella pneumoniae* čiji su promjeri zone inhibicije <11 mm. U radu je ispitan i utjecaj propolisa na MIK određenih antibiotika (gentamicina, vankomicina, amikacina, tetraciklina i tigeciklina) protiv *Staphylococcus* sojeva. U svim kombinacijama došlo je do značajnih smanjenja vrijednosti MIK-a, nešto većih s ekstraktom TRI, a najboljom se pokazala kombinacija s amikacinom kojeg

je u kombinaciji upotrijebljeno i do 16x manje nego kad je primijenjen sam. Ispitano je i djelovanje propolisa na fungalne sojeve; ispitan je utjecaj na filamentaciju i na oksidacijski stres *C. albicans*. Oba ekstrakta uzrokovala su značajno smanjenje filamentacije, dok je jaču aktivnost pokazao TRI ekstrakt koji je ujedno inhibirao i germinaciju gljivice. TRI ekstrakt je imao bolji učinak, odnosno uzrokovao je veći oksidativni stres stanici gljivice. (Okinczyc i sur, 2020.)



Slika 16. Propolis

Preuzeto s <https://www.ilapharm.com/actif/propolis/>

4.4. Antibakterijski učinak ekstrakta različitih vrsta gljiva u kombinaciji s ampicilinom, imipenemom, cefuroksimom i vankomicinom

Pored antimikrobnog učinka tvari biljnog i životinjskog porijekla opisani su učinci ekstrakata viših gljiva. Liktör-Busa i suradnici svom radu koriste metanolne ekstrakte 40 vrsta gljiva ubranih na području sjeveroistočne Mađarske. Njihova bakteriostatska svojstva ispitana su na gram pozitivnim (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* i MRSA) i gram negativnim (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *multirezistentni Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii* i *Enterobacter cloacae*) bakterijskim sojevima. Ekstrakti gljiva otopljeni su u dimetil sulfoksidu (DMSO) ili

vodi u koncentraciji 50 mg/ml te su tom pripremljenom otopinom impregnirani diskovi sterilnog filter papira koji su zatim stavljeni na ploče prethodno zasađene bakterijskim sojevima. DMSO je korišten kao negativna kontrola, a antibiotici ampicilin, imipenem, cefuroksim i vankomin kao pozitivne kontrole. Ploče su zatim inkubirane 24 sata na 37°C u aerobnim uvjetima i određen je promjer zone inhibicije. Ekstraktima gljiva biserka (*Amanita rubescens*), medenjača (*Armillariella mellea*), grmača (*Armillaria tabescens*), papreni vrganj (*Chalciporus piperatus*), vukovo meso (*Fistulina hepatica*), sumporača (*Hypholoma fasciculare*), aromatična panjevčica (*Kuehneromyces mutabilis*), šipak (*Lactarius glaucescens*), presnac (*Lactarius volemus*), raspucana širokoliska (*Megacollybia platyphylla*), Candolleova sladunjavka (*Psathyrella candolleana*), češka smrčkovica (*Ptychoverpa bohemica*), gizdava vitezovka (*Rhodocybe popinalis*), sestrińska krasnica (*Russula sororia*), prstenjak (*Suillus grevillei*) i crnonoga uvijača (*Tapinella atrotomentosa*) koji su pokazali bakteriostatsko djelovanje (promjer zone inhibicije ≥ 10 mm) određen je MIK i iznosio je 12.5-100 $\mu\text{g/ml}$. Istim tim ekstraktima gljiva određen je i FIK indeks u kombinaciji s antibioticima. Eksperiment je proveden disk-difuzijskom metodom i to na način da su diskovi sterilnog filter papira tretirani sa 10 μl ekstrakta gljiva i položeni na agar, prethodno inokuliran bakterijskim sojevima, na udaljenost od 25 mm od centra ovog diska do centra diska tretiranog antibioticima pri čemu su diskovi s ampicilinom i imipenemom sadržavali po 10 μg antibiotika osim cefuroksima (30 μg) i vankomicina (5 μg). Nakon 24-satne inkubacije na 37 °C u aerobnim uvjetima određen je FIK indeks. Sinergistički učinak su pokazali ekstrakti triju gljiva u kombinaciji s cefuroksimom protiv meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus* uz FIK vrijednosti 0.25 za kombinaciju s *F. hepatica*, što je ujedno i najjači sinergizam u ovom radu, te 0.4 za *R. popinalis* i 0.5 za *T. atrotomentosa* (Slika 17a-c). (Liktör-Busa i sur., 2016.)



Slika 17a. Vukovo meso (*Fistulina hepatica*)

(www.plantea.com.hr)



Slika 17b. Gizdava vitezovka (*Rhodocybe popinalis*)

(www.fungikingdom.net)



Slika 17c. Crnonoga uvijača (*Tapinella atrotomentosa*)

(www.mykoweb.com)

Tablica 2. Učinak bioaktivnih tvari iz biljaka, životinja i gljiva u kombinaciji s lijekovima za liječenje bakterijskih infekcija protiv različitih sojeva bakterija

IZVOR	BIOAKTIVNA TVAR	ANTIBIOTIK	BAKTERIJA	UČINAK	REFERENCA
Cejlonski cimet	eterično ulje	gentamicin, oksacilin, norfloksacin	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	smanjenje doze antibiotika/sinergizam	Rosato i sur, 2020
	etanolni ekstrakt	amoksicilin	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Treponema denticola</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	sinergizam	Saqib i sur, 2019.
		azitromicin	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Treponema denticola</i>		
metronidazol, tetraciklin	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>				
Arak	etanolni ekstrakt	amoksicilin	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Tannerella forsythia</i>	sinergizam	Saqib i sur, 2019.
		tetraciklin	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Treponema denticola</i> , <i>Tannerella forsythia</i>		
		metronidazol,tetraciklin	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>		
Origano, Paprena metvica, Timijan	eterično ulje	gentamicin, oksacilin, norfloksacin	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	smanjenje doze antibiotika/sinergizam	Rosato i sur, 2020.
<i>Adenocalymma marginatum</i> , Bignoniaceae, <i>Amphilophium vauthier</i> , Bignoniaceae, <i>Cuspidaria convoluta</i> , Bignoniaceae, <i>Fridericia caudigera</i> , Bignoniaceae,	ekstrakt biljke (apigenin, krizin i luteolin)	oksacilin, gentamicin, ampicilin	multirezistentni sojevi <i>Staphylococcus</i> , <i>Gram negativne bakterije</i>	sinergizam	Torres i sur, 2017.
Ljepljivi oman, Žuti anaciklus	metanolni ekstrakt, eterično ulje	oksaciklin, gentamicin	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	sinergizam	Side Larbi i sur, 2016
	metanolni ekstrakt	oksaciklin, gentamicin	<i>Staphylococcus aureus</i>	aditivni/nema učinka	
Ečeverija	metanolni ekstrakt biljke	karbenicilin,meticilin	<i>Staphylococcus aureus</i>	sinergizam	Ahumada-Santos i sur, 2016.
Mageljanova bobica	metanolni ekstrakt biljke (alkaloidi)	ampicilin, cefalotin	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	sinergizam	Manosalva i sur, 2016.
			<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>	nema učinka	
Kurkuma	kurkumin	ampicilin, amoksicilin/klavulanska kiselina, ceftriakson, cefotaksim, ceftazidim, cefazolin, aztreonam, imipenem, ciprofloksacin,tetraciklin, trimetoprim	<i>Escherichia coli</i>	sinergizam	Rangel- Castaneda i sur, 2019.
		ampicilin/sulbaktam		nema učinka	

	ksantorizol	polimiksin B nonapeptid + nisin, polimiksin B, nonapeptid + karvakol, polimiksin B nonapeptid + timol	<i>Shigella spp., Yersinia enterocolitica, Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Salmonella Typhi, Vibrio cholerae</i>	sinergizam	Kim i sur, 2019.	
Lovor	eterično ulje (eukaliptol, α -terpinil acetat i metil eugenol)	flukonazol	<i>Staphylococcus aureus, Micrococcus luteus, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis</i>	sinergizam	Nafis i sur, 2020.	
Marelica	eterično ulje ((Z)-fitol, pentakozan, nonakozan, banzaldehyd)	flukonazol	<i>Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis</i>	parcijalni sinergizam		
		ciprofloksacin	<i>Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae</i>			
Bodljikavi lisnati jasen	5-geraniloksi-7-metoksikumarin, 5,7-dimetoksi-8-preniloksikumarin, izopimpinelin i felopterin	kloramfenikol	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>	sinergizam	Zuo i sur, 2016	
		gentamicin				
		minociklin		kloramfenikol, gentamicin, minociklin, vankomicin		smanjenje doze
Palma babassu	fiksirano ulje (laurinska, miristinska, palmitinska, oleinska kiselina)	amikacin, gentamicin	<i>Escherichia coli, Staphylococcus aureus</i>	sinergizam	Nobre i sur, 2018., Machado i sur, 2019	
			<i>Escherichia coli</i>	antagonizam	Machado i sur, 2019	
<i>Spatholobus suberectus</i> , Fabaceae	ekstrakt	streptomycin sulfat	<i>Streptococcus agalacticae</i>	sinergizam	Guo i sur, 2018	
Ružmarin	ružmarinska kiselina	amoksisicilin, ofloksacin, vankomicin	<i>Staphylococcus aureus, <u>meticilin rezistentni</u> Staphylococcus aureus</i>	sinergizam	Ekambaram i sur, 2016	
Arak	etanolni ekstrakt	tetraciklin	<i>Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, Tannerella forsythia</i>	sinergizam	Saqib i sur, 2019.	
		amoksisicilin	<i>Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia</i>			
		metronidazol, azitromicin	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>			
Barbadoški oraščić	ulje, metanolni, vodeni i n-heksanski ekstrakt sjemenki	ciprofloksacin, cefotaksim, rifampicin, moksifloksacin, ofloksacin	<i>Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas monteilii Pseudomonas chlororaphis, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, meticilin rezistentni Staphylococcus aureus</i>	sinergizam	Haq i sur, 2019	
Mali puž	7,8-dideoksigriseorhodin C	oksacilin	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>	smanjenje doze/sinergizam	Miller i sur, 2020	
Pčela medarica	metanolni ekstrakt propolisa (polifenoli, kumarini, aminokiseline, vitamini i minerali u tragovima)	gentamicin, vankomicin, amikacin, tetraciklin, tigeciklin	<i>Staphylococcus sojevi</i>	smanjenje doze/sinergizam	Okinczyc i sur, 2020	
Vukovo meso, Gizdava vitezovka, Crnoga uvijača	metanolni ekstrakt	cefuroksim	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>	sinergizam	Lictor-Busa i sur, 2016	

5. ZAKLJUČAK

Interakcije lijekova važno su područje istraživanja u biomedicinskom području. U ovom radu iz recentne znanstvene i stručne literature obrađene su korisne i željene interakcije prirodnih tvari većinom biljnog porijekla i antibiotika koji se koriste u terapijama, a s ciljem poboljšanja djelovanja lijeka i smanjenja njegovih nuspojava i razvoja rezistencije.

Mnoge biljke, njihovi ekstrakti ili ulja, imaju povijesno poznato antibakterijsko, antifungalno, antivirusno i proimunosno djelovanje koje može pojačati antibakterijski učinak antibiotika djelujući sinergistički, ali ponekad i aditivno ili može doći čak i do antagonističkog učinka. Stoga su prije primjene različitih kombinacija prirodnih tvari i lijeka potrebna detaljna istraživanja.

S obzirom na veliki obećavajući potencijal prirodnih bioaktivnih tvari i podatke koji ukazuju na pozitivna međudjelovanja s komercijalnim lijekovima, može se zaključiti da bi se daljnjim istraživanjima takve kombinacije mogle uvesti i u terapiju.

6. LITERATURA

Adenocalymma marginatum (Cham.) DC., Bignoniaceae
<https://www.naturalista.mx/taxa/841622-Adenocalymma-marginatum> pristupljeno 22.1.2021.

Ahumada-Santos YP, Soto-Sotomayor ME, Baez-Flores ME, Diaz-Camacho SP, Lopez-Angulo G, Eslava-Campos CA, Delgado-Vargas F. Antibacterial synergism of *Echeveria subrigida* (B. L. Rob & Seaton) and commercial antibiotics against multidrug resistant *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *European journal of integrative Medicine*. 2016; 8(5):638-644.

Amphilophium vauthier DC., Bignoniaceae <https://inaturalist.ca/taxa/272610-Amphilophium> pristupljeno 22.1.2021.

Ampicilin, Sažetak opisa svojstava lijeka. https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-10-01-487.pdf Pristupljeno: 10.11.2020.

Angiolella L, Sacchetti G, Efferth T. Antimicrobial and Antioxidant Activities of Natural Compounds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018

Antibiotici i rezistencija kao globalni problem, 2020., <https://www.synlab.hr/antibiotici-i-rezistencija-kao-globalni-problem/>, Pristupljeno: 05.11.2020.

Antimicrobial Synergy Study – Checkerboard Testing.
<https://emerypharma.com/biology/antimicrobial-synergy-study-checkerboard-assay/>
pristupljeno 1.12.2020.

Arak (*Salvadora persica*, Salvadoraceae) https://www.researchgate.net/figure/Salvadora-persica-tree-A-Twigs-with-fruits-B-Fruit-and-C-root_fig1_328615533 pristupljeno 22.1.2021.

Babassu palma (*Orbignya speciosa*, Arecaceae) https://toptropicals.com/catalog/uid/Attalea_speciosa.htm pristupljeno 22.1.2021.

Barbadoški orščić (*Jatropha curcas* L., Euphorbiaceae) <https://alchetron.com/Jatropha-curcas> pristupljeno 22.1.2021.

Bedenić, Branka; Antibakterijski lijekovi // Medicinska mikrobiologija / Uzunović-Kamberović, Selma (ur.). Zenica: Štamparija Fojnica d.o.o, 2009. poglavlje 15, str. 221-252

Bodljikavi lisnati jasen (*Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC, Rutaceae) http://www.efloras.org/gallery_image.aspx?flora_id=600&gallery_id=1109&image_id=1555 pristupljeno 22.1.2021.

Breitinger HG. Drug Synergy – Mechanisms and Methods of Analysis. U: Toxicity and Drug Testing. Prof. Bill Acree, InTech, 2012, str.143-166.

Buriti palma (*Mauritia flexuosa*, Arecaceae) https://www.researchgate.net/figure/young-fronds-of-the-ite-palm-Mauritia-flexuosa-provide-raw-materials-for-craft_fig29_315794413 pristupljeno 22.1.2021.

Cimet (*Cinnamomum zeylanicum* Blume, Lauraceae) <https://www.pioneerherbal.com/cinnamomum-zeylanicum/> pristupljeno 22.1.2021.

Crnonoga uvijača (*Tapinella atrotomentosa*) http://www.mykoweb.com/CAF/species/Tapinella_atrotomentosa.html pristupljeno 22.1.2021.

Cuspidaria convoluta DC., Bignoniaceae <http://www.plantasonya.com.br/trepadeiras-e-ornamentais/cipo-rosa-cuspidaria-convoluta.html> pristupljeno 22.1.2021.

Ečeverija (*Echeveria subrigida*, Crasulaceae) <https://worldofsucculents.com/echeveria-subrigida/> pristupljeno 22.1.2021.

Ekambaram SP, Perumal SS, Balakrishnan A, Marappan N, Gajendran SS, Viswanathan V. Antibacterial synergy between rosmarinic acid and antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*. 2016; 5:358-363

Fridericia caudigera (S. Moore) A.H. Gentry, Bignoniaceae <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:4081-1> pristupljeno 22.1.2021.

Gizdava vitezovka (*Rhodocybe popinalis*) <https://www.fungikingdom.net/fungi-photos/basidiomycota/agaricomycetidae/agaricales-order-2/entolomataceae-family/clitopilus-popinalis-rhodoc.html> pristupljeno 22.1.2021.

Guo WL, Wang WH, Hu WT, Xie ZY, Wang SF, Sun Y, Zhou YC. Antibacterial Synergisms of *Ji Xue Teng*, *Spatholobus suberectus*, Extract and Selected Antibiotics against *Streptococcus agalactiae* from Nile Tilapia, *Oreochromis niloticus* (L.), In Vitro and In Vivo. *Journal of the World Aquaculture Society*. 2018; 49:1002-1013

Haq A, Siddiqi M, Batool SZ, Islam A, Khan A, Khan D, Khan S, Khan H, Shah A, Hasan F, Ahmed S, Badshah M. Comprehensive investigation on the synergistic antibacterial activities of *Jatropha curcas* pressed cake and seed oil in combination with antibiotics. *AMB Express*. 2019; 9:6

Kalenić S i sur. *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb, Medicinska naklada, 2013; 98-116

Kim MS, Kim HR, Kim H, Choi SK, Kim CH, Hwang JK, Park SH. Expansion of antibacterial spectrum of xanthorrhizol against Gram-negatives in combination with PMBN and food-grade antimicrobials. *Journal of microbiology*. 2019; 57:405-412

Kinoloni. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/bakterije-i-antibakterijski-lijekovi/fluorokinoloni> pristupljeno: 11.11.2020.

Kurkuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) <https://www.plantea.com.hr/kurkuma/> pristupljeno 22.1.2021.

Kurkuma (*Curcuma xanthorrhiza* L., Zingiberaceae) <https://ulyadays.com/kandungan-kimia-temulawak-curcuma-xanthorrhiza-roxb/> pristupljeno 22.1.2021.

Liktor-Busa E, Kovacs B, Urban E, Hohmann J, Vanyolos A. Investigation of Hungarian mushrooms for antibacterial activity and synergistic effects with standard antibiotics against resistant bacterial strains. *Letters in Applied Microbiology*. 2016; 62:437-443

Lovor (*Laurus nobilis* L., Lauraceae) <https://www.plantea.com.hr/lovor/> pristupljeno 22.1.2021.

Ljepljivi oman (*Inula viscosa*, Asteraceae) <https://lavior.com/blogs/general/what-exactly-is-inula-viscosa> pristupljeno 22.1.2021.

Machado JF, do Socorro Costa M, Tintino SR, Rodrigues FFG, Nobre CB, Coutinho HDM, da Costa JGM, de Menezes IRA, de Sousa EO. Antibiotic Activity Potentiation and Physicochemical Characterization of the Fixed *Orbignya speciosa* Almond Oil against MDR *Staphylococcus aureus* and Other Bacteria. *Antibiotics*. 2019; 8(1):28

Mageljanova bobica (*Berberis microphylla* G. Forst, Berberidaceae) <https://garden.org/plants/view/145499/Magellan-Barberry-Berberis-microphylla/> pristupljeno 22.1.2021.

Makrolidi. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/bakterije-i-antibakterijski-lijekovi/makrolidi> Pristupljeno: 11.11.2020.

Manosalva L, Mutis A, Urzua A, Fajardo V, Quiroz A. Antibacterial Activity of Alkaloid Fractions from *Berberis microphylla* G. Forst and Study of Synergism with Ampicillin and Cephalothin. *Molecules*. 2016; 21:76

Marelica (*Prunus armeniaca* L., Rosaceae) <https://www.gardenia.net/plant/prunus-armeniaca-harcot> pristupljeno 22.1.2021.

Miller BW, Torres JP, Tun JO, Flores MS, Forteza I, Rosenberg G, Haygood MG, Schmidt EW, Concepcion, GP. Synergistic anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity and absolute stereochemistry of 7,8-dideoxygriseorhodin C. *The Journal of Antibiotics*. 2020; 73:290–298

Nafis A, Kasrati A, Jamali CA, Custodio L, Vitalini S, Iriti M, Hassani L. A Comparative Study of the in Vitro Antimicrobial and Synergistic Effect of Essential Oils from *Laurus nobilis* L. and *Prunus armeniaca* L. from Morocco with Antimicrobial Drugs: New Approach for Health Promoting Products. *Antibiotics*. 2020; 9(4):140

Nilska tilapija (*Oreochromis niloticus*) https://www.fishbase.de/FieldGuide/FieldGuideSummary.php?genusname=Oreochromis&speciesname=niloticus&c_code=458 Pristupljeno 22.1.2021.

Nobre CB, de Sousa EO, Silva JMFD, Coutinho HDM, da Costa JGM. Chemical composition and antibacterial activity of fixed oils of *Mauritia flexuosa* and *Orbignya speciosa* associated with aminoglycosides. *European Journal of Integrative Medicine*. 2018; 23:84-89

Okinczyc P, Paluch E, Franciczek R, Widelski J, Wojtanowski KK, Mroczek T, Krzyzanowska B, Skalicka-Wozniak K, Sroka Z. Antimicrobial activity of *Apis mellifera* L. and *Trigona* sp.

propolis from Nepal and its phytochemical analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020; 129:110435

Origano (*Origanum vulgare* L., Lamiaceae) <https://www.plantrescue.co.nz/product/1230238> pristupljeno 22.1.2021.

Paprena metvica (*Mentha x piperita* L., Lamiaceae) <https://www.plantea.com.hr/paprena-metvica/#paprena+metvica-1> pristupljeno 22.1.2021.

Polipeptidi. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/bakterije-i-antibakterijski-lijekovi/polipeptidi> Pristupljeno: 11.11.2020.

Propolis <https://www.ilapharm.com/actif/propolis/> pristupljeno 22.1.2021.

Rangel-Castaneda IA, Cruz-Lozano JR, Zermeno-Ruiz M, Cortes-Zarate R, Hernandez-Hernandez L, Tapia-Pastrana G, Castillo-Romero A. Drug Susceptibility Testing and Synergistic Antibacterial Activity of Curcumin with Antibiotics against Enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Antibiotics*. 2019; 8:43

Rosato A, Sblano S, Salvagno L, Carocci A, Clodoveo ML, Corbo F, Fracchiolla G. Anti-Biofilm Inhibitory Synergistic Effects of Combinations of Essential Oils and Antibiotics. *Antibiotics*. 2020; 9(10):637

Saquib SA, AlQahtani NA, Ahmad I, Kader MA, Al Shahrani SS, Asiri EA. Evaluation and Comparison of Antibacterial Efficacy of Herbal Extracts in Combination with Antibiotics on Periodontal pathobionts: An in vitro Microbiological Study. *Antibiotics*. 2019; 8:89

Side Larbi K, Meddah B, Tir Touil A, Sonnet P. The antibacterial effect of two medicinal plants *Inula viscosa*, *Anacyclus valentinus* (Asteraceae) and their synergistic interaction with antibiotic drugs. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*. 2016; 8(2):244-255

Silverman, RB; Holladay, MW. Drug synergism (Drug combination)//The organic chemistry of drug design and drug action:. 3rd.ed. New York: Academic Press. 2014; 346-356

Solomon Kolanović B, Bilandžić N, Đokić M, Varenina I, Sedak M. Mehanizam djelovanja, biosinteza i identifikacija beta-laktamskih antimikrobnih lijekova. Zagreb, Hrvatski veterinarski institut, 2011.

Spatholobus suberectus Dunn, Fabaceae
<https://conscioushealthnaturaltherapy.weebly.com/research---spatholobus-suberectus.html>
pristupljeno 22.1.2021.

Sulfonamidi. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/bakterije-i-antibakterijski-lijekovi/sulfonamidi> Pristupljeno: 11.11.2020.

Šalković-Petrišić M, Bradamante V. Beta-laktamski antibiotici. *Medicinar*

Timijan (*Thymus vulgaris* L., Lamiaceae) <https://www.plantea.com.hr/timijan/#timijan-2>
pristupljeno 22.1.2021.

Torres CA, Nunez MB, Isla MI, Castro MP, Gonzales AM, Zampini IC. Antibacterial synergism of extracts from climbers belonging to Bignoniaceae family and commercial antibiotics against multi-resistant bacteria. *Journal of herbal medicine*. 2016; 8:24-30.

Trimetoprim i sulfametoksazol. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/bakterije-i-antibakterijski-lijekovi/trimetoprim-i-sulfametoksazol>
Pristupljeno 11.11.2020.

Truncatella guerinii http://www.gastropods.com/5/Shell_10255.shtml pristupljeno 22.1.2021.

Vukovo meso (*Fistulina hepatica*) <https://www.plantea.com.hr/vukovo-meso/> pristupljeno 22.1.2021.

Zuo GY, Wang CJ, Han J, Li YQ, Wang GC. Synergism of coumarins from the Chinese drug *Zanthoxylum nitidum* with antibacterial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Phytomedicine*. 2016; 23:1814-1820.

Žuti anaciklus (*Anacyclus valentinus*, Asteraceae) <https://eunis.eea.europa.eu/species/153355> pristupljeno 22.1.2021.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Antibiotska rezistencija u posljednje vrijeme čini velik globalni zdravstveni problem. Tome se pokušava doskočiti na različite načine poput racionalnijeg propisivanja lijekova, kako bi se umanjila pojavnost rezistencije, ali i smanjile nuspojave i toksični učinci. U novije vrijeme predmet istraživanja su i kombinacije različitih lijekova i/ili lijekova s prirodnim bioaktivnim tvarima. U ovom radu obrađeno je niz istraživanja antibakterijskog učinka bioaktivnih tvari biljnog porijekla (ekstrakti i/ili ulja cimeta, origana, paprene metvice, timijana, katalpovki, ljepljivog omana, žutog anaciklusa, ečeverije, mageljanove bobice, kurkume, lovora, marelice, bodljikavog lisnatog jasena, brazilskih palmi, araka, barbadoškog oraščića i ružmarinske kiseline), životinjskog porijekla (bakterija iz puža *Truncatella guerinii* i *propolis*) ili porijeklom iz gljiva, samih ili u kombinaciji s antibioticima koji se koriste u terapiji. Rezultati tih istraživanja donose uglavnom pozitivne sinergističke učinke. Može se zaključiti da bi se, obzirom na obećavajuće pozitivne rezultate, daljnjim istraživanjima ove kombinacije mogle primijeniti i u terapiji.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmaceutsku kemiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Antibakterijski učinak tvari prirodnog porijekla u kombinaciji s lijekovima za liječenje bakterijskih infekcija

Nikolina Hrsan

SAŽETAK

Antibiotska rezistencija u posljednje vrijeme čini velik globalni zdravstveni problem. Tome se pokušava doskočiti na različite načine poput racionalnijeg propisivanja lijekova, kako bi se umanjila pojavnost rezistencije, ali i smanjile nuspojave i toksični učinci. U novije vrijeme predmet istraživanja su i kombinacije različitih lijekova i/ili lijekova s prirodnim bioaktivnim tvarima. U ovom radu obrađeno je niz istraživanja antibakterijskog učinka bioaktivnih tvari biljnog porijekla (ekstrakti i/ili ulja cimeta, origana, paprene metvice, timijana, katalpovki, ljepljivog omana, žutog anaciklusa, ečeverije, mageljanove bobice, kurkume, lovora, marelice, bodljikavog lisnatog jasena, brazilskih palmi, araka, barbadoškog oraščića i ružmarinske kiseline), životinjskog porijekla (bakterija iz puža *Truncatella guerinii* i *propolis*) ili porijeklom iz gljiva samih ili u kombinaciji s antibioticima koji se koriste u terapiji. Rezultati tih istraživanja pokazuju uglavnom pozitivne sinergističke učinke. Može se zaključiti da bi se, obzirom na obećavajuće pozitivne rezultate, daljnjim istraživanjima ove kombinacije mogle primijeniti i u terapiji.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 52 stranica, 0 grafičkih prikaza, 2 tablica i 62 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *antibiotics, antibacterial, resistance, resistant strains, antimicrobial activity, synergism, drug interaction, plants extract*

Mentor: **Izv. prof. dr. sc. Monika Barbarić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Izv. prof. dr. sc. Monika Barbarić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Doc. dr. sc. Cvijeta Jakobušić Brala, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Doc. dr. sc. Daniela Jakšić, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Srpanj, 2021.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmaceutical Chemistry
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Antibacterial effect of substances of natural origin in combination with drugs for treatment of bacterial infections

Nikolina Hrsan

SUMMARY

Antibiotic resistance has recently become a major global health problem. It is being addressed in various ways, such as rational drug prescription to reduce the incidence of resistance and side or toxic effects. In recent times the subject of research is also the combination of different drugs and/or drugs with natural bioactive substances. This paper summarizes a number of studies of the antibacterial effect of bioactive substances of plant origin (extracts and/or oils of cinnamon, oregano, peppermint, thyme, catalpa, sticky oman, yellow anacyclus, echeverria, magellanic berry, turmeric, laurel, apricot, shiny-leaf prickly-ash, Brazilian palms, arachnids, barbadian nut and rosemary acid), animal origin (bacteria from the snail *Truncatella guerinii* and propolis) or originating from fungi alone or in combination with antibiotics used in therapy. The results of these studies show mostly positive synergistic effects. It can be concluded that, given the promising positive results, with further research this type of medication could be applied in therapy.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 52 pages, 0 figures, 2 tables and 62 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *antibiotics, antibacterial, resistance, resistant strains, antimicrobial activity, synergism, drug interaction, plants extract*

Mentor: **Monika Barbarić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Monika Barbarić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Cvijeta Jakobušić Brala, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Daniela Jakšić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July, 2021.