

**STUDIM I VEPRIMIT INHIBUES TË
ANTIMIKROBIALËVE NATYRORË E SINTETIKË
NDAJ MIKROORGANIZMAVE TË IZOLUAR NGA
BARNAT PATENTË DHE XHENERIKË QË
PËRDOREN NË SËMUNDJET KARDIOVASKULARE**

CECI R.¹, TROSHANI M.², TROJA E.³, JUCJA B.³, PRIFTI D.⁴

¹Agjensia Kombëtare e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore, Rr. Dibrës, Nr. 259/1, Tiranë

²Zyra e Përfaqësimit Novartis Shqipëri & Kosovë, Rr. Beqir Luga, Pall i Ri, Kati 3 Tiranë

³Universiteti Mjekësor i Tiranës, Fakulteti i Farmacisë, Tiranë

⁴Universiteti i Tiranës, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Departamenti i Kimisë

e-mail: ranelaceci@gmail.com

Përmbledhje

Studimi u realizua në kuadër të një pune kërkimore-shkencore të lidhur me sigurinë dhe cilësinë e produkteve farmaceutike patentë dhe xhenerikë dhe mekanizmave regullatorë të aplikuar për ta. Studimi i fokusuar në barnat që përdoren për sëmundjet kardiovaskulare pati për qëllim fillimisht të përcaktonte të gjitha gjinitë dhe speciet të përshtatura për t'u zhvilluar në përbërësit e barit duke e patur këtë të fundit si substrat, si dhe ato të ardhura prej mjediseve, sistemeve të paketimit apo ato të mirë adaptuara në kapsula apo membrana medikamentesh. Shtamet e izoluara u pastruan dhe identifikuan. Më pas ato u rritën në terrene të ndryshme të zhvillimit të mikroorganizmave, në substrate të përshtatshëm dhe u trajtuan me antimikrobialë sintetikë si vibramicina dhe oksitetraciklina për të vrojtuar sjelljen e shtameve ndaj përqindjeve të ndryshme të antimikrobialëve të aplikuar. Ndryshime të rëndësishme u vunë re në disa koloni të trajtuara me antibiotikë si ndryshime të karakterit morfologjik-ndryshimi i ngjyrës, sporulimit, ndryshimi i makrokolonive, zhvillimi i dobët i miceleve dhe pseudomiceleve, etj. Një inhibim shumë i mirë i myqeve u vrojtua gjatë punës eksperimentale. Inhibimi më i mirë me përqëndrim minimal të antibiotikut të përdorur u arrit me vlerën MIC 25µl.

Abstract

The research work was realized in the framework of a scientific project related with the safety and quality of some specific pharmaceutical products, brands and generics and the respective regulatory mechanisms applied for them. A microbiological study of pharmaceutical products used for cardiovascular diseases was performed in order to determine all microorganisms adopted with their content and those taken from environments, packaging systems or well adopted also in capsules or membranes of medicaments. Isolated strains were purified and identified. They were developed in different media culture and in appropriate substrates and were tested using synthetic antimicrobials as vibramycin and oxytetracycline in order to observe the behavior of the strains toward different percentages of synthetic antimicrobials. Important changes were observed in micelles, etc.. A very good inhibition of molds was observed. MIC values

evaluated before were used. A MIC value 25µl was determined in order to achieve a very good inhibition with the minimum value of used antibiotic. some colonies treated with antibiotics as color change, sporulation, change of macro colonies, weak development of micelles and pseudo

Fjalëkyçe: Baktere, maja, myqe, antibiotikë, antimikrobialë, përqëndrim minimal inhibimi.

Hyrje

Në kuadër të një studimi shumëplanësh në lidhje me sigurinë dhe cilësinë e barnave patentë e xhenerikë dhe mekanizmat rregullatore që aplikohen për këto barna, një ndër çështjet në fokus të kërkimit shkencor ishte edhe studimi i sigurisë së këtyre barnave në aspektin mikrobiologjik. Vëmendja është përqëndruar tek mikroorganizmat që ato mbartin, për shkak të përbërjes së tyre kimike dhe që me të drejtë janë quajtur endemikë dhe të pranueshëm nga barnat e përzgjedhur, si dhe disa llojeve specifike të mikroorganizmave, që zhvillohen në këtë substrat pak të veçantë e që vijnë e depozitohen tek bari nga mjedisi ku ai ruhet. Po ashtu këto mikroorganizma mund të vijnë prej paketimeve që ka bari apo edhe prej mbështjelljes sipërfaqësore-shtresë polimeresh apo kapsulë e tretëshme, që për shkak të përbërjes është atraktive ndaj grupeve të veçanta mikrobiale dhe që u krijon atyre të gjitha kushtet për t'u zhvilluar normalisht edhe pse janë mikroorganizma jo endemikë, por të ardhur prej një burimi tjetër mbartës.

Një drejtim specifik në punën studimore u konsideruan edhe eksperimentet që kishin për qëllim të evidentonin ngarkesat e pranishme në produkte farmaceutike të cilësuar e të tregëtuar si marka-të prodhuara nga kompani të mirënjohura në tregun botëror farmaceutik, por edhe analogë të tyre të prodhuar përsëri nga kompani të njohura, të tregëtuar në shkallë të gjërë dhe të cilësuar nën emërtimin "barna xhenerikë". Mikrobiologjia e produkteve farmaceutike të përzgjedhur, me rezultatet shumë interesante lidhur me periudhat e inkubimit të ngarkesave të izoluara, me llojet e pranishme, me gjinitë dhe speciet dominante u bë fillimisht e njohur me anë të analizave mikrobiologjike të karakterit vrojtues dhe më pas me ato të vlerësimit të sigurisë mikrobiologjike të barnave.

Më pas, punimet u fokusuan në identifikime në shkallë të gjërë, pas provave të mirënjohura të taksonomisë së bakteve, myqeve e majave, duke u përqëndruar edhe në prova të zhvilluara për herë të parë lidhur me mundësitë aplikative të përdorimit të antimikrobialëve. Qëllimi ishte për penguar zhvillimin e specieve me rritje të shpejtë, të atyre që formonin micidele e pseudomicidele, etj. Kështu u aplikuan me sukses prova të inhibimit të zhvillimit mikrobial, me përdorimin e inhibuesve natyrorë me origjinë bimore dhe inhibuesve sintetikë, po preparate farmaceutike patentë apo xhenerikë (Dorman & Deans, 2000), (Troja & Shabani, 2014).

Bazuar në informacionin shkencor të provuar dhe të besueshëm, të cituar si më sipër u përzgjedh grupi i eksperimenteve që tashmë është objekt i këtij publikimi. U përzgjedhën studimet e bëra për mikrobiologjinë e barnave xhenerikë që përdoren aktualisht për të kuruar sëmundjet kardio-vaskulare dhe u përpunuan të dhënat e përfutuara mbi kolonitë e izoluara nga këto barna. Kolonitë e rritura e të zhvilluara, u trajtuan me tretësira vibramicine e oksitetracikline, për të parë se si inhibohet zhvillimi i tyre në kontakt me antibiotikun e përdorur dhe ku spikat tamam efektiviteti i këtij veprimi në morfologjinë e shtamit në studim. Metodika e aplikuar ishte ajo e Difuzionit në Disk-Disk Diffusion Method, (Deshpande et al., 2002; Skrinjar & Nemet, 2009).

Qëllimi final ishte të përcaktoheshin ngarkesat e pranishme tek barnat që pësojnë dukshëm reduktim rritjeje dhe zhvillimi dhe cilat substrate ofrojnë inhibimin më të madh. Po kështu përmes kësaj pune kërkimore shkencore u arrit edhe përcaktimi i minimumeve të përqëndrimit (MIC) të tretësirave të antibiotikëve të përdorur për të siguruar efektin më të mirë të mundshëm inhibues. Këta dy parametra, përqëndrimi i reduktuesit dhe përcaktimi i substratit me efektivitet të lartë, janë kryesorët në mbarëvajtjen e veprimit inhibues pasi në këtë rast nuk mund të eksperimentohet ndryshimi i pH të tretësirave apo modifikimet brënda të njëjtit terren.

Rezultatet e përfutuara veçojnë terrenin PDA si një ndër më të përshtatëshmit për të rritur veprimin e inhibuesve mbi kolonitë e mikroorganizmave sidomos majave dhe myqeve dhe përcaktojnë intervalet 20 mμ-25mμ si optimalët për të arritur inhibim maksimal në të gjithë aspektet ku ky i fundit është efektiv.

Materiali dhe metodat

Në këtë studim u përzgjedhën për kontroll dhe vlerësim mikrobiologjik barna patentë e xhenerikë që kurojnë sëmundjet kardiovaskulare, me qarkullim dhe kërkesë në tregun vendas, të cilësuar me efikasitet veprimi dhe me jetëgjatësi në treg. Në provat e vlerësimit u përfshinë edhe preparate me përdorim të vazhduar, në periudha të gjata kohe ose edhe gjatë gjithë jetës. Qëllimi kryesor nuk ishte thjesht evidentimi i ndotësve mikrobiologjikë, por edhe zbulimi i shtameve me interes studimor dhe praktik.

Nga moria e produkteve farmaceutike të studiuara nga ana mikrobiologjike jo aq për të evidentuar ndotje mikrobiologjike, por për të gjetur shtame me interes studimor e praktik, ku në teste mikrobiologjike u përfshinë edhe produkte me përdorim të vazhduar gjatë një periudhe të gjatë kohe, por edhe gjatë gjithë jetës, u përzgjedhën barna patentë e xhenerikë që kurojnë sëmundjet kardiovaskulare, me qarkullim dhe kërkesë në tregun vendas, të cilësuar me efikasitet veprimi dhe me jetëgjatësi në treg.

Ndër patentat e njohura të këtyre barnave u përzgjedh patenta e koduar Ten. e përbërë nga eksipientët: xhelatinë, glicerol, karbonat magnezi, stearat magnezi, amidon, hipromelozë, lauril sulfat natriumi, hidroksid titani, Makrogol 300, ngjyrues i verdhë (sunset yellow lake). Një pjesë e këtyre përbërësve, përfshirë edhe kriprat e Mg, kanë një ndikim të fuqishëm në zhvillimin e shtameve mikrobiale, psh. amidoni dhe xhelatina. Si xhenerikë u përzgjedhën të koduarit At. SFDB dhe At. P. Po kështu u përdorën edhe 2 xhenerikë të tjerë të koduar Typ. dhe Tar., barna me kombinim atenolol + klortalidon, ku patentë e atenololit është tenormina dhe e klortalidonit është hygroton.

Si terrene standarde për rritjen dhe zhvillimin e mikroorganizmave baktere, maja, myqe, u përzgjedhën terreni Mish Pepton Agar-MPA për zhvillimin e kolonive të baktereve, terreni Plate Count Agar-PCA për të mundësuar zhvillimin e numrit më të madh të mikroorganizmave të pranishëm në barnat në studim, terrenet Musht Agar-MA, Sabouraud dhe Patate Dextroz Agar-PDA për zhvillimin e majave dhe myqeve si dhe terreni CZAPEK Dox Agar kryesisht për zhvillimin e myqeve.

Fillimisht u përzgjedhën teknikat më të përshtatëshme të mbjelljeve, u aplikuan mbjelljet me derdhje të terreneve, ato me vijëzim dhe me rrëshqitje të tabletave aty ku ishte e mundur (Frashëri & Prifti, 1997; Barnet, 2010; Bergey & Holt, 1994) Nga rezultatet e marra për praninë e ngarkesave mikrobiologjike, të përgjithëshme dhe specifike (mbjellje me rrëshqitje për ngarkesat sipërfaqësore) u arrit seleksionimi i një numuri të konsiderueshëm ngarkesash mikrobiologjike, megjithatë shumë i vogël në numër krahasuar me ngarkesat që përftoheshin si pjesë e mikroflorës endemike apo ngarkesës së shtuar tek produktet ushqimore.

Kolonitë e përfuara u seleksionuan, pastruan dhe aty ku ishte e mundur edhe u identifikuan (Barnet & Hunter, 1972; Tortora, 2009; Kurtzman et al., 2011; Lodder & Kreger van Rij, 1967). Disa nga mikroorganizmat e identifikuar u përzgjedhën për të studiuar se si veprojnë mbi to disa barna me veti antimikrobiale, duke patur si qëllim jo thjesht vrojtimin, apo vlerësimin e veprimit reduktues mikrobial të barit të përdorur, por përcaktimin e kushteve optimale për të përfuar inhibim maksimal.

Një ndër objektivat ish përzgjedhja e terrenit me efikasitet në rritjen e shtameve por edhe me një ndjeshmëri të lartë ndaj kolonive që rriten në të, të atakuara nga veprimi i antimikrobialit të përdorur, pra një terren që selektohet ndër të tjerët pasi bën të mundur qartë observimin e efektit inhibues (Werner, 2005). Po kështu detyrë e studimit ish edhe përcaktimi i përqëndrimit minimal të inhibuesit sintetik (MIC) me veprim të konsiderueshëm reduktues ndaj shtameve të selektuara.

Përzgjedhja e terrenit dhe gjetja e MIC u arrit pas aplikimit të Metodës së Difuzionit në Disk për të gjitha shtamet e provuara dhe përcaktimit të të gjitha

karakteristikave që prekeshin nga veprimi i antimikrobialit-zhvillimi i dimensioneve të kolonive, ndryshimi i ngjyrës, ndryshimet në shtrirjen e kolonive dhe në sporulim (Deshpande *et al.*, 2002; Dorman & Deans, 2000).

Si inhibues u përzgjedhën Vibramycina-doxycycline-patentë e Kompanisë PFIZER e cila tashmë është e konfirmuar për veprimin e saj inhibues (shumë nga rezultatet e arritura me inhibimin me vibramycinë janë të konfirmuara dhe publikuara si pjesë e këtij studimi disa vjeçar). Po kështu u përdor edhe një inhibues, analogu Oksitetraciklin, prodhim i Profarmës në tableta 250 mg.

Rezultatet dhe diskutime

Në 5 barnat në proces vlerësimi u izoluan, pastruan dhe identifikuan baktere, maja dhe myqe me karakteristika specifike. Nga kolonitë mikrobiale të pastruara dhe identifikuar, u përzgjedhën ato të renditura në Tabelën 1, për të vazhduar më tej punën eksperimentale dhe për të studiuar veprimin mbi to të inhibuesve sintetikë.

Tabela 1. Koloni plotësisht dhe pjesërisht të identifikuar, izoluar nga barnat në studim

Nr.	Kolonitë e izoluar	Origjina e kodifikuar
1	<i>Bacillus megatherium</i>	Typ.- xhenerik
2	<i>Bacillus subtilis</i>	Tar.- xhenerik
3	<i>Micrococcus sp.</i>	Ten; Typ- xhenerikë
4	<i>Serratia marcescens</i>	Tar.-xhenerik
5	<i>Saccharomyces diastaticus</i>	Ten-patentë
6	<i>Rhodotorula glutinis</i>	Ten-patentë, At. SFDB-xhenerik
7	<i>Rhodotorula sp.</i>	Ten-patente, At-P.-xhenerik
8	<i>Aspergillus niger</i>	Typ. dhe Tar. -xhenerikë
9	<i>Aspergillus terreus</i>	Ten-patentë, typ. xhenerik
10	<i>Aspergillus flavus</i>	Bar i kodifikuar
11	<i>Penicillium sp.-1</i>	At-SFDB, At-P
12	<i>Penicillium sp.-2</i>	At-SFDB, At-P, Ten-patentë
13	<i>Cladospora sp.</i>	Typ-xhenerik
14	<i>Alternaria sp.</i>	Typ-xhenerik
15	<i>Mucor hiemalis</i>	Ten-patentë

Tabela më sipër pasqyron të gjitha shtamet, disa prej të cilëve në proces identifikimi, të përfutur nga mbjelljet e tabletave në terrenet specifike për

baktere, maja e myqe. Përbri shtameve që do të provoheshin me inhibues janë vendosur barnat nga ku janë izoluar. Sikurse shihet ka shtame që për shkak të eksipientit (lëndës ndihmëse) të barit janë të zhvilluara mirë, psh rasti i *Saccharomyces diastaticus* në patentën me eksipient edhe amidonin, që dihet si nxitës i zhvillimit të kësaj kulture majaje.

Nga vrojtimi i Tabelës 1 nuk mund të identifikohen dallime në zhvillimin e mikroorganizmave të izoluar nga barnat patentë apo xhenerikë pasi të dy llojet ofrojnë po ata përbërës që mund të ndihmojnë në zhvillimin e kulturave të mikroorganizmave, psh. i njëjti mikroorganizëm është i pranishëm si në markat ashtu edhe xhenerikët. I vetmi rast me një mikroorganizëm problematik si prodhuesi i aflatoksinave, *Aspergillus flavus* është përfshirë në tabelë pa bërë të ditur barin origjinë, dhe kjo për të mos krijuar keqkuptime, aq më tepër që ky bar mund të jetë bërë bujtës i një myku që vjen nga mjedisi ku bari ruhet apo nga paketimi.

Për mikroorganizmat e klasifikuar në grupin e *Ascomyceteve*-maja dhe myqe, mbjelljet u realizuan në të katër terrenet: PCA, MA, PDA, Czapek dhe Sabouraud. Zhvillimi më i mirë i kulturave të pa inhibuara nisur nga dimensionet e kolonive të majave dhe myqeve paraqitet në grafiket më poshtë:

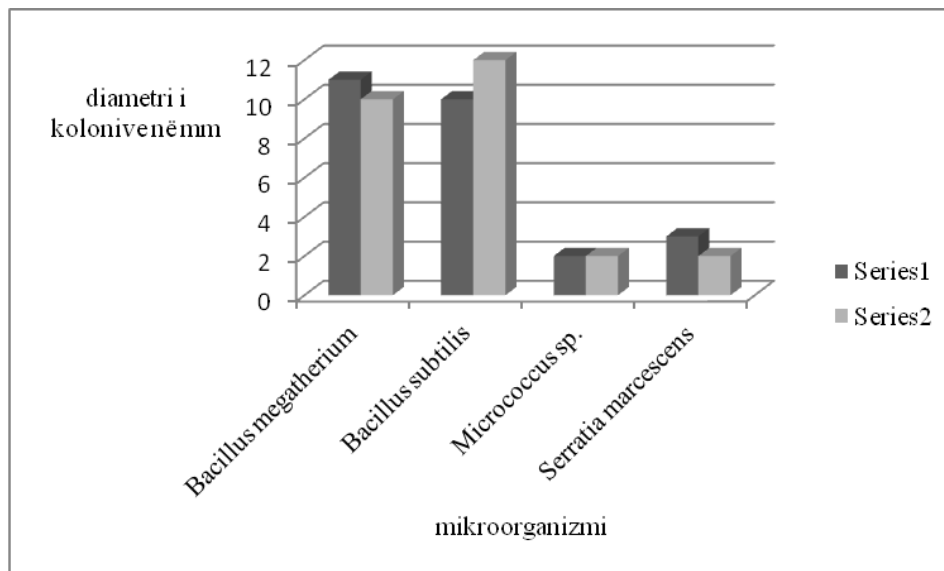


Figura 1. Zhvillimi i kolonive të painhibuara në terrenet MPA dhe PCA; (seria 1 MPA dhe seria 2 PCA)

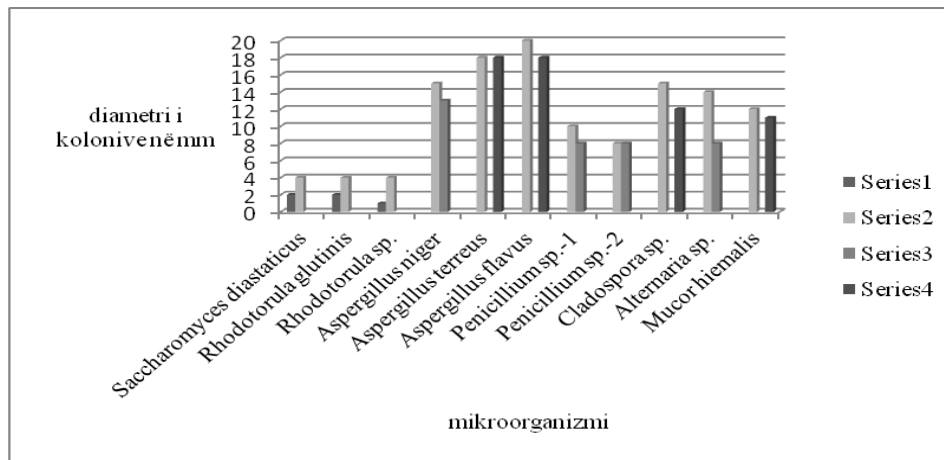


Figura 2. Zhvillimi i disa kolonive të painhibuara në terrene të ndryshme; (seria 1- PDA, seria 2- PCA, seria 3-Sabouraud, seria 4-Czapek)

Nga të dy grafikët më sipër shihet qartë rritja më e mirë e kolonive të majave dhe myqeve në terrenin PDA, në krahasim me terrenet e tjerë selektivë për myqet e majatë, si ata Saboroaud dhe Czapek.

Të gjitha kolonitë e zhvilluara më sipër u provuan me testin Kirby Bauer (Metoda e Difuzionit në Disk). Inhibimi u realizua me tretësira vibramicine dhe oksitetracikline nga 30µl tretësirë për çdo pikim. Për sejcilin rast u matën diametrat e kolonive të inhibuara, u bë raporti i tyre me kolonitë respektive të zhvilluara pa inhibim dhe u përcaktua inhibimi në përqindje. Rezultatet paraqiten në grafikët më poshtë.

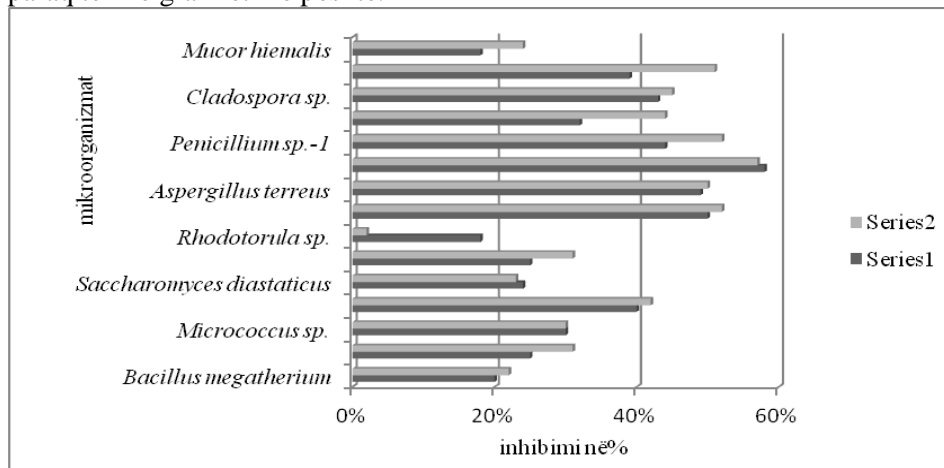


Figura 3. Inhibimi në % i kolonive mikrobiale me antimikrobiale sintetike; (seria 1- oksitetraciklinë dhe seria 2-vibramicinë)

Sikurse shihet nga grafiku efekti inhibues i vibramicinës është pothuaj në të gjitha rastet më i fuqishëm se oksitetraciklina e përdorur (e përdorur si bar xhenerik). Efektet pozitive të vibramicinës janë evidentuar edhe në eksperimente të tjera të këtij studimi disa vjeçar ku kampionatura ka qënë pjesë e preparateve farmaceutike të lëngëta dhe tabletave të preparateve me përdorim të gjërë, përfshirë edhe antipiretikët. Rezultatet e përfuara konfirmojnë plotësisht efektin inhibues të vibramicinës edhe në rastin e mikroorganizmave me origjinë barnat për të kuruar sëmundjet kardiovaskulare.

Për të gjithë mikroorganizmat, bakteret e rritura në terren PCA dhe majatë e myqet e rritura në PDA u aplikuan edhe pikime me tretësira antibiotiku me një seri përqëndrimesh për të përcaktuar përqëndrimin minimal të inhibimit-MIC. U përgatit një tretësirë tabletash vibramicine si më rezultative krahasuar me oksitetraciklinën dhe u bënë pikime me 10 µl, 15 µl, 20 µl, 25 µl dhe 30 µl. Rezultatet e inhibimit paraqiten në grafikon e Figurës 4.

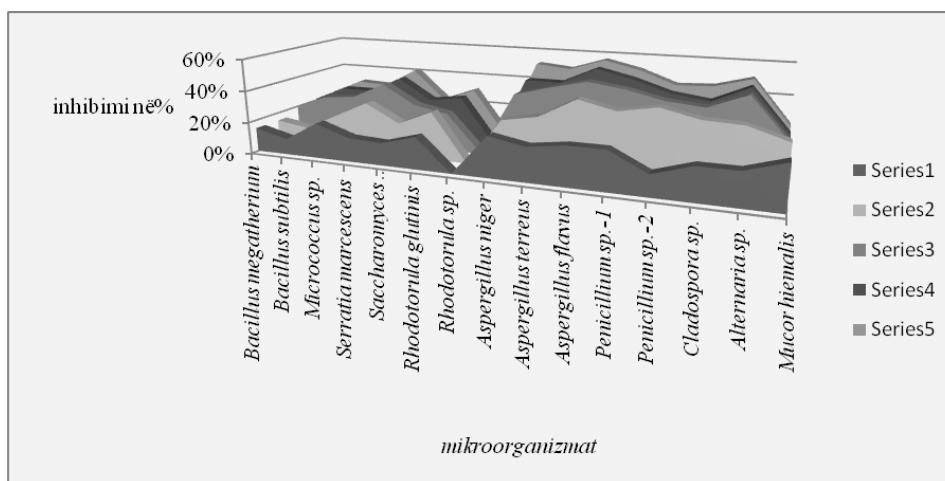


Figura 4. Inhibimi i kolonive me një seri tretësire vibramicine me përqëndrime të ndryshme për përcaktimin e MIC; (seria1-10 µl, seria 2-15 µl, seria3-20 µl, seria 4-25µl, seria 5-30 µl)

Shënim: Rezultatet për serinë e fundit ishin ato të provuara për krahasimin e dy antibiotikëve.

Sikurse shihet nga grafiku grupi *Aspergillus* paraqit një inhibim më të mirë në kushtet e terrenit optimal PDA dhe antimikrobialit optimal vibramicinë.

Nga të katër seritë MIC e rekomanduar rezultojnë ajo 25µl, pasi ka rezultate shumë të përafërta me vlerat paraardhëse dhe pasardhëse. Përdorimi i 30µl nuk mund të identifikohet si MIC, pasi nuk ofron rritje inhibimi ndërkohë që dozat e vogla 10µl dhe 15µl janë shumë të pakta për të ofruar inhibim të dukshëm apo edhe ndryshime që janë vërtetuar gjatë studimit morfologjik të kolonive të

inhibuara si ndryshime ngjyre, përforsim i vetive sporuluese, copëzim kolonish, prekje pseudomicellesh apo micellesh të vërteta, etj.

Duke iu referuar të dhënave, rezultateve, perfundimeve dhe rekomandimeve të një punimi lidhur me përdorimin e antimikrobialëve natyrore për të inhibuar veprimin shtameve të zbuluar në preparate të tjera farmaceutike dhe ushqime për fëmijë u arrit të bëheshin edhe prova direkte të inhibimit të disa shtameve të përzgjedhura nga rezultatet më sipër. Kështu u izoluan dhe zhvilluan kolonitë e gjinise *Aspergillus*: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger*, si dhe *Rhodotorula glutinis*, *Alternaria sp.* & *Bacillus megatherium*, të cilët u provuan paralelisht me vibramicinë dhe natyrorët lëng limoni, lëng vishnje dhe lëng qershie. Rezultatet e marra paraqiten në grafikun më poshtë.

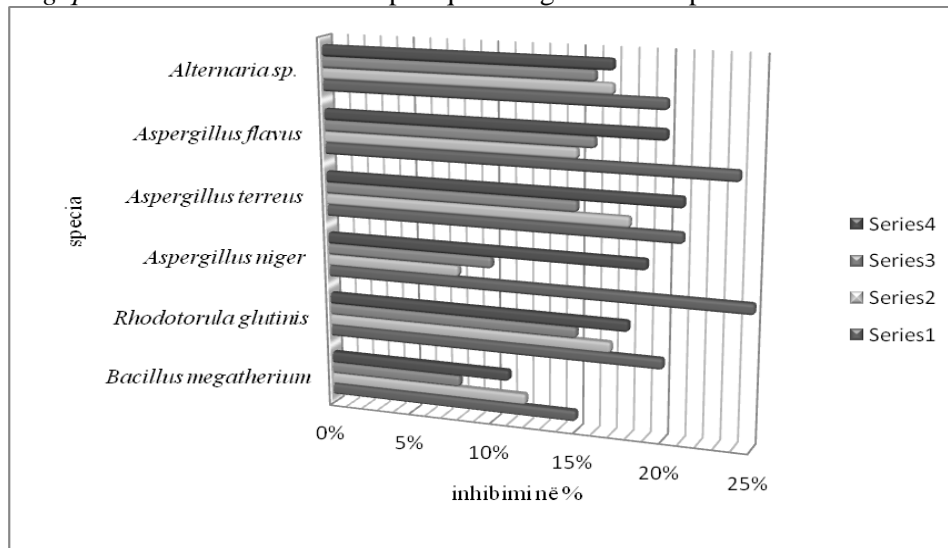


Figura 5. Krahasimi i rezultateve të inhibimit me përdorim të antimikrobialëve sintetikë dhe natyrorë.

(seria 1- vibramicina, seria 2-lëngu i limonit, seria 3-lëngu i qershisë, seria 4-lëngu i vishnjes)

Sikurse shihet edhe nga grafiku ka veprim selektiv inhibues mbi ngarkesat e zgjedhura dhe në të gjitha arastet konfirmohet veprimi më i fuqishëm i sintetikut por veprimet e lëngjeve natyrorë në të gjitha rastet dëshmojnë për inhibime të dukshme, kështu rezultate janë në varësi të shtameve, por ka veprimin më të mirë inhibues pothuaj në të gjitha rastet lëngu i vishnjes. Mjaft mirë inhibon lëngu i limonit dhe kjo është e lidhur me mjedisin tepër acid që ai krijon duke ulur dukshëm riprodhueshmërinë e *Bacillus megatherium*, tek e cila vleresohet jo aq inhibimi në përqindje, por detyrimi që lëngu i bën formimit të sporeve në mjedis të paparshatshëm për zvimimin e qelizave vegetative. Nivele të ulta inhibimi paraqet *Aspergillus niger* dhe kjo është e pritshme për shkak të përhapjes së madhe, rezistencës dhe konidioforeve që myku ka.

Përfundime

Për kolonitë e izoluar, pastruara dhe identifikuar nga barnat me veprim në sistemin kardiovaskular u arrit zhvillimi i kolonive në një periudhë inkubimi relativisht të gjatë 2-3 javë krahasuar me kolonitë e pranishme në produkte ushqimore apo amteriale të tjera.

Gjatë punës eksperimentale u identifikuan koloni që kanë qënë pjesë e mikroflorës edhe të barnave të tjera-preparate të lëngëta dhe tableta me përdorim të gjërë, periodik apo me pjesë, pra disa mikroorganizma janë specifike për substrate të tilla si preparatet farmaceutike.

Disa koloni mykore të izoluar ishin tipike nga ato që vijnë nga mjediset e ruajtjes apo magazinimit, shëmbull *Aspergillus terreus*. Këto konsiderohen mikroorganizma bujtës në substrate specifike.

Pothuaj në të gjitha tabletat në studim dominonin ngarkesa mykore dhe më pak ato të majave dhe baktereve.

Në një preparat u identifikuan edhe baktere të pigmentuara, të cilat mund të vijnë prej lëndëve ndihmëse të ëprdorura në prodhimin e barit ose si ndotës mjedisorë.

Terrenet që ofronin rritje por edhe inhibim më të mirë ishin PDA për myqet e majatë krahasuar me Sabouraud, MA dhe Czapek si dhe PCA për bakteret krahasuar me MPA.

Nga 2 antimikrobialët e përdorur për të aplikuar testin Kirby Bauer, efektin më të mirë inhibues e ofroi vibramicina krahasuar me xhenerikun oksitetraciklinë.

MIC e përcaktuar për të gjitha rastet ishte vlera 25 µl tretësirë e vibramicinës, përjashtime bënin disa vlera inhibimi në përqindje që luhateshin në intervalin 1-3% më shumë në inhibimin parardhës ose pasardhës.

Literatura

Barnett, J. A. (2010): A History on Research on Yeasts 14. Yeast, Volume 27, Issue 11: 875 - 904

Barnett, H. L., Hunter, B. (1972): Illustrated Genera of Imperfect Fungi (3rd ed.). Burges Publishing, Minneapolis, USA, 1-241

Bergey, D. H., Holt, J. G. (1994): Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, (9th ed.), Williams and Wilkins Co., Baltimore, USA, 1-787

Campbell, I., Duffus, J. H. (1991): Yeast a Practical Approach. Irl. Press Limited, Oxford, England, 1-289

Frashëri, M., Prifti, D. (1997): Praktikumi i Mikrobiologjisë Teknike. SHBLU, Albania, 1-54

Deshpande, L.M., Fix, A.M, Pfaller, M.A. (2002): Emerging Elevated Mupirocin Resistance Rates Among Staphylococcal Isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000): Correlations of Results from Disk Diffusion, Etest and Reference Dilution Methods. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, ELSEVIER, Vol.42, Issue 4, 283-290

Dorman, H.J.D., Deans, S.G. (2000): Antimicrobial Agents from Plants: Antibacterial Activity of Plant Volatile Oils. *Journal of Applied Microbiology*. Published by the Society for Applied Microbiology, Vol. 88, 308-316

Kurtzman, C., Fell, J., V., Bokhout, T. (2011): *The Yeasts: A Taxonomic Study*, Fifth edit., Vol 1, ELSEVIER, 2354

Lodder, J. Kreger van Rij, N. J. V. (1967): *The Yeast - A Taxonomic Study*. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, The Netherlands, 1-713.

Škrinjar, M. M., Nemet, N. T. (2009): Antimicrobial of Essential Oils, *APTEFF*, 40, 195-209

Tortora, G. J. (2009): *Microbiology - An Introduction*, (10th edition). The Benjamin/Cummings Publishing Company, Menlo Park, California, USA, 1-320

Troja D., Shabani L. (2014): Evaluation of Microbial Presence in Liquid Vitamin Supplements, *Journal of Hygienic Engineering and Design*, Vol.8, 105-111

Werner, B. (2005): *Colour Atlas and Handbook of Beverage Biology*. Fashverlag Hans Carl, Nurnberg, Germany, 1-317