

SERTRALİNİN ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI*

INVESTIGATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SERTRALIN

Ahmet Yılmaz ÇOBAN¹, Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI¹, Selma KELEŞ ULUDAĞ¹,
Belma DURUPINAR¹

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.
(cobanay2003@yahoo.com.tr)

ÖZET

Sertralin, sinaptik boşlukta selektif serotonin geri alım inhibisyonu yaparak etkili olan psikotropik bir ilaçtır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda bazı antidepresan ilaçların antibakteriyel etkinliği olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da sertralinin in vitro antibakteriyel etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 224 bakteri suşu dahil edilmiş ve sertralinin antibakteriyel etkinliği "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerilerine göre uygulanan buyyon (Mueller-Hinton) mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. Çalışmamızda sertralinin minimum inhibitör konsantrasyonu (MLK) aralıkları; metisiline duyarlı 22 *Staphylococcus aureus* izolatı için 4-32 µg/ml, metisiline dirençli 25 *S.aureus* izolatı için 16-32 µg/ml, metisiline dirençli 20 koagülaz negatif stafilokok izolatı için 8-32 µg/ml, vankomisine duyarlı 4 *Enterococcus faecalis* izolatı için 16-32 µg/ml, vankomisine duyarlı 10 *Enterococcus faecium* izolatı için 0.5-32 µg/ml, vankomisine dirençli 12 *E.faecium* izolatı için 2-8 µg/ml, 21 *Acinetobacter baumannii* izolatı için 16-128 µg/ml, 20 *Klebsiella pneumoniae* izolatı için 4-> 128 µg/ml, 24 *Escherichia coli* izolatı için 0.25-128 µg/ml, 22 *Pseudomonas aeruginosa* izolatı için 64-> 128 µg/ml, 2 *Proteus vulgaris* izolatı için 128->128 µg/ml, 8 *Proteus mirabilis* izolatı için 64->128 µg/ml, 7 *Stenotrophomonas maltophilia* izolatı için 32->128 µg/ml, 21 *Enterobacter cloacae* izolatı için 32-128 µg/ml ve 6 *Enterobacter aerogenes* izolatı için 8-128 µg/ml olarak saptanmıştır. Test edilen standart bakteri suşlarının MLK değerleri ise; *S.aureus* ATCC 29213 (metisiline duyarlı) için 16 µg/ml, *S.aureus* ATCC 43300 (metisiline dirençli) için 32 µg/ml, *E.faecalis* ATCC 29212 için 16 µg/ml, *K.pneumoniae* ATCC 700603 için 32 µg/ml, *E.coli* ATCC 25922 için 32 µg/ml ve *P.aeruginosa* ATCC 27853 için > 128 µg/ml olarak bulunmuştur. Sertralinin özellikle gram-pozitif bakterilere karşı daha etkili olduğu izlenmiş ve vankomisine dirençli enterokok izolatlarına karşı düşük MLK değerlerinin tespit edilmesi ilgi çekici bulunmuştur. Sonuç olarak; sertralinin antibakteriyel etkisi nedeniyle özellikle çok ilaca dirençli bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonların tedavisinde ilave bir ilaç olarak kullanım seçeneğinin gündeme gelmesinden önce bu konuda yapılacak ileri in vivo ve in vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Sertralin, psikotropik ilaçlar, antibakteriyel etki, gram-pozitif bakteri, gram-negatif bakteri.

* Bu çalışma XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (22-25 Ekim 2008, Bodrum)'nde poster olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Sertralin is a psychotropic drug which acts by inhibiting the selective serotonin re-uptake in the synaptic area. Previous studies have shown that some antidepressant agents have antibacterial activity. The aim of this study was to investigate the in vitro antibacterial activity of sertralin. A total of 224 bacterial strains isolated from clinical specimens together with standard control strains were included to the study. The antibacterial activity of sertralin was determined by microdilution method in Mueller-Hinton broth according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline. The minimum inhibitory concentration (MIC) values were found to be 4-32 µg/ml for 22 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains, 16-32 µg/ml for 25 methicillin-resistant *S.aureus* strains, 8-32 µg/ml for 20 methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci strains, 16-32 µg/ml for 4 vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* strains, 0.5-32 µg/ml for 10 vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* strains, 2-8 µg/ml for 12 vancomycin-resistant *E.faecium* strains, 16-128 µg/ml for 21 *Acinetobacter baumannii* strains, 4->128 µg/ml for 20 *Klebsiella pneumoniae* strains, 0.25-128 µg/ml for 24 *Escherichia coli* strains, 64->128 µg/ml for 22 *Pseudomonas aeruginosa* strains, 128->128 µg/ml for 2 *Proteus vulgaris* strains, 64->128 µg/ml for 8 *Proteus mirabilis* strains, 32->128 µg/ml for 7 *Stenotrophomonas maltophilia* strains, 32-128 µg/ml for 21 *Enterobacter cloacae* strains and 8-128 µg/ml for 6 *Enterobacter aerogenes* strains. The MIC values of sertralin against standard strains were as follows; 16 µg/ml for *S.aureus* ATCC 29213 (methicillin-susceptible), 32 µg/ml for *S.aureus* ATCC 43300 (methicillin-resistant), 16 µg/ml for *E.faecalis* ATCC 29212, 32 µg/ml for *K.pneumoniae* ATCC 700603, 32 µg/ml for *E.coli* ATCC 25922 and > 128 µg/ml for *P.aeruginosa* ATCC 27853. Sertralin has showed antibacterial activity mainly against gram-positive bacteria, and it was surprising that MIC values of vancomycin-resistant enterococci were lower than those of vancomycin-susceptible ones. Further in vivo and in vitro studies are required to provide reliable data about the use of sertralin as an adjuvant agent in the antibacterial treatment of infections caused by multidrug-resistant bacteria.

Key words: Sertralin, psychotropic drugs, antibacterial effect, gram-positive bacteria, gram-negative bacteria.

GİRİŞ

Paul Ehrlich 1886'da nörotropik ajanların parasitotropik etkilerini ortaya koymuştur¹. Daha sonra 1959'da klorpromazin gibi bazı psikotropik ajanların antibakteriyel aktivitelerinin olduğu belirlenmiş; günümüzde ise steroid olmayan antiinflamatuvar, antihiperlipidemik ve mukolitik ilaçlar gibi antibiyotik dışı birçok ilacın mikroorganizmalar üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir².

Sertralin, selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubunda yer alan antidepresan bir ilaçtır. Majör depresif bozukluk, obsesif-kompulsif hastalık, panik bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, premenstruel disfonik bozukluk ve sosyal anksiyete bozukluğu tedavisinde kullanılmaktadır. Biyokimyasal formülü C₁₇H₁₇NCI₂ olan sertralinin yarı ömrü 26 saat olup oral absorpsiyonu özellikle yemeklerle alındığında oldukça yüksektir. İlaç, karaciğerde demetilasyonla N-desmetilsertraline dönüşür. N-desmetilsertralinin yarı ömrü 62-104 saat olmasına rağmen 5-10 kez daha az potenttir. Sertralin, presinaptik sinir sonlanmasında 5-HT geri alımını inhibe ederek, 5-HT'nin sinaptik boşluktaki miktarını artırır³.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda bu ilacın bazı mikroorganizmalar üzerine antibakteriyel aktivitelerinin olduğu ve bazı antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında da et-

kilerini artırdıkları görülmüştür^{2,4}. Bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı, sertralinin gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerine in vitro antibakteriyel etkinliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya alınan toplam 224 bakteri izolatu, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Bakterioloji Subdisiplin Laboratuvarına gelen klinik örneklerden (balgam, kan, beyin omurilik sıvısı, eksuda, trakeal aspirat) elde edilen suşlardan seçildi. Ayrıca çalışmada kontrol olarak standart ATCC suşları kullanıldı (Tablo I).

Sertralin etken maddesi (Eczacıbaşı, İstanbul) DMSO'da çözülerek konsantrasyonu 4096 µl/ml olarak ayarlandı ve çalışma gününe kadar -80 °C de saklandı.

Buyyon mikrodilüsyon yöntemi "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)"⁵ tarafından önerildiği gibi uygulandı. Doksan altı çukurlu plakların tüm çukurlarına 100 µl katyon ayarlı Mueller-Hinton buyyonu (MHB) konuldu. Plakların 12 çukurlu her bir sırası tek bir bakteri için kullanıldı. İlk çukur üreme kontrolü olacağından sertralin eklenmedi. 4096 µg/ml'lik stok solüsyon 1/8 oranında MHB ile dilüe edilerek 512 µg/ml'ye ayarlandı. Daha sonra bundan 100 µl ikinci çukurdaki 100 µl'lik besiyerine konularak 11 çukurda seri dilüsyonları yapıldı. Dilüsyon sonrası 256-0.25 µg/ml olan sertralin konsantrasyonu, son aşamada 100 µl bakteri solüsyonu da inoküle edilince 128-0.125 µg/ml oldu. Çalışmadan bir gün önce tüm izolatlar kanlı agar besiyerine ekildi ve bir gece 37°C'de inkübe edildi. Ertesi gün izolatların saflığı kontrol edilerek McFarland 0.5 bulanıklığına ayarlanan bakteri süspansiyonu MHB ile 1/100 dilüe edildi ve her çukura 100 µl inoküle edildi. Plaklar 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Inkübasyon sonunda üremenin olmadığı son kuyucuk minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmamızda sertralinin bazı klinik gram-pozitif ve gram-negatif bakteri izolatları ile kontrol suşları için saptanan MİK değerleri Tablo I'de gösterilmiştir. Sertralinin özellikle gram-pozitif bakterilerde daha düşük MİK değerlerine sahip olduğu izlenmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direncinin giderek artması, bilim adamlarını antibakteriyel etkinliği olan yeni ajanlar keşfetmeye yöneltmektedir. Bu sebeple yapılan çeşitli çalışmalarda antibiyotik dışı bazı ilaçların antibakteriyel etkinliğe sahip oldukları görülmüştür. Özellikle antipsikotikler ve antidepresanlar gibi santral sinir sistemi (SSS)'ne etkili ilaçların, çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma* ve *Salmonella* gibi tedavisi güç mikroorganizmalara karşı etkili oldukları görülmüştür⁶⁻⁸.

Bizim çalışmamızda etken olarak kullandığımız sertralinin daha önce yapılan çalışmalarda antifungal ve antibakteriyel etkinliği saptanmıştır². Munoz-Bellido ve arkadaşları² sertralinin MİK değerlerini *Staphylococcus aureus* için 4-32 µg/ml, *Staphylococcus epidermidis* için 4-16 µg/ml, *Enterococcus faecalis* için 2-16 µg/ml, *Escherichia coli* için 64-128

Tablo 1. Sertralinin Bazı Klinik Gram-Pozitif ve Gram-Negatif Bakteri İzolatları ile Kontrol Suşlarına Karşı MİK Değerleri

Çalışılan bakteriyel suşlar	Sayı	MİK değeri (µg/ml)
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	22	4-32
Metisiline dirençli <i>S.aureus</i> (MRSA)	25	16-32
Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok	20	8-32
Vankomisine duyarlı <i>Enterococcus faecalis</i>	4	16-32
Vankomisine duyarlı <i>Enterococcus faecium</i>	10	0.5-32
Vankomisine dirençli <i>Enterococcus faecium</i>	12	2-8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21	16-128
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	4 - > 128
<i>Escherichia coli</i>	24	0.25-128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	64 - > 128
<i>Proteus vulgaris</i>	2	128 - >128
<i>Proteus mirabilis</i>	8	64- > 128
<i>Enterobacter cloacae</i>	21	32-128
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6	8-128
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	32 - > 128
<i>S.aureus</i> ATCC 29213 (MSSA)	1	16
<i>S.aureus</i> ATCC 43300 (MRSA)	1	32
<i>E.faecalis</i> ATCC 29212	1	16
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 700603	1	32
<i>E.coli</i> ATCC 25922	1	32
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	1	> 128

µg/ml, *Klebsiella pneumoniae* için 64-256 µg/ml, *Enterobacter cloacae* için 64-128 µg/ml, *Proteus mirabilis* için 32-512 µg/ml, *Proteus vulgaris* için 128-512 µg/ml ve *Acinetobacter baumannii* için 16-64 µg/ml olarak tespit etmiştir. Bu araştırmacılar ayrıca sertralinin etkinliğini *Citrobacter freundii* (8-64 µg/ml), *Serratia marcescens* (256-> 512 µg/ml), *Morganella morganii* (256-512 µg/ml), *Salmonella* spp. (> 512 µg/ml), *Haemophilus influenzae* (8-64 µg/ml), *Moraxella catarrhalis* (4-16 µg/ml), *Campylobacter jejuni* (2-32 µg/ml), *Streptococcus pneumoniae* (16-64 µg/ml), *Streptococcus pyogenes* (16-64 µg/ml), *Streptococcus agalactiae* (16-64 µg/ml), *Clostridium perfringens* (32-128 µg/ml), *Clostridium difficile* (32-128 µg/ml), *Bacteroides fragilis* (16-32 µg/ml), *Prevotella* spp. (16-64 µg/ml) ve *Brucella* spp. (8-16 µg/ml) için de araştırmış ve MİK değerlerini belirlemiştir².

Sertralinin maya mantarları ve viruslar üzerindeki etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Lass-Flörl ve arkadaşları⁹ çeşitli *Candida* türleri (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis*) ile yaptıkları çalışmada, sertralinin *Candida* türlerinde hifal uzama, fosfolipaz aktivitesi, salgısal aspartil proteinaz üretimi ve fun-

gal canlılık üzerine önemli etkiler gösterdiğini saptamış ve sertralinin *Candida* türlerinin virülans özelliklerini azalttığını bildirmiştir. Letendre ve arkadaşları¹⁰ ise, serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanımının SSS'de insan immünyetmezlik virüsü-RNA miktarını tespit edilemez düzeye düşürdüğünü ve nörofizyolojik test performansını düzelttiğini rapor etmiştir.

Sertralin ve diğer SSRI'ların mikroorganizmalar üzerinde normal işlev ve yapılarını de-ğiştirici özellikte etkileri vardır. Bu özelliklere koagülaz negatif stafilkoklarda "slime" fak-tör inhibisyonu, bazı *Proteus* türlerinde dalga şeklinde yayılma hareketinin inhibisyonu örnek olarak verilebilir. Ancak bu ilacın antibakteriyel etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamış değildir. Muhtemel etki mekanizmalarından birinin efluks pompa inhibis-yonu olabileceği düşünülmektedir².

Günümüzde psikotropik bir ilaç olarak kullanılan sertralinin maksimum serum kon-santrasyonu 1 µg/ml düzeyindedir. Bu serum düzeyi çalışmada mikroorganizmalara kar-şı saptanan MK değerlerinden daha düşüktür. Dolayısıyla sertralinin günlük kullanım do-zunda mikroorganizmalara karşı bakterisidal bir etki göstermesi beklenmemektedir. Bu-nunla birlikte, tetrasiklin ve siprofloksasin gibi bazı antibiyotiklerle kombine test edildi-ğinde onların MK değerlerini düşürdüğü görülmüştür². Ancak, klinik olarak kombine kullanımları konusunda henüz bir veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda, vankomisine duyarlı enterokok izolatlarında MK değerinin 4-32 µg/ml, vankomisine dirençli entero-kok (VRE) izolatlarında ise 2-16 µg/ml olarak bulunması ilgi çekicidir. VRE izolatlarına kar-şı daha etkin olması bu izolatların hücre duvar yapısındaki değişikliğe bağlı olarak ger-çekleşmiş olabilir.

Sonuç olarak; her ne kadar farklı endikasyonlar için kullanılan bazı terapötik ajanların antibakteriyel etkileri nedeniyle enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanım seçeneği mevcut gibi görünüyorsa da, bu konuda yapılacak ileri in vivo ve in vitro çalışmalara ih-tiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kristiansen JE, Hansen JB. Inhibition of HIV replication by neuroleptic agents and their potential use in HIV infected patients with AIDS related dementia. Int J Antimicrob Agents 2000; 14: 209-13.
2. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, Garcia-Rodriguez JA. Antimicrobial activity of psychotropic drugs selec-tive serotonin reuptake inhibitors. Int J Antimicrob Agents 2000; 14: 177-80.
3. Sadock BJ, Sadock VA (eds). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 2000. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
4. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, Garcia-Rodriguez JA. In-vitro activity of psychiatric drugs against *Cory-nebacterium urealyticum* (*Corynebacterium* group D2). J Antimicrob Chemother 1996; 37: 1005-9.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th Informational Supplement. M100-S18. 2008. CLSI, Wayne, PA.
6. Lind K, Kristiansen JE. Effect of some psychotropic drugs and a barbiturate on mycoplasmas. Inter J Anti-microb Agents 2000; 14: 235-8.
7. Amaral L, Kristiansen JE, Thomsen VF, Markovich B. The effects of chlorpromazine on the outer cell wall of *Salmonella typhimurium* in ensuring resistance to the drug. Inter J Antimicrob Agents 2000; 14: 225- 9.

8. Amaral L, Kristiansen JE, Abebe LS, Millet W. Inhibition of the respiration of multi-drug resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by thioridazine: potential use for initial therapy of freshly diagnosed tuberculosis. J Antimicrob Chemother 1996; 38: 1049-53.
9. Lass-Flörl C, Ledochowski M, Fuchs D, et al. Interaction of sertraline with *Candida* species selectively attenuates fungal virulence in vitro. FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 35: 11-5.
10. Letendre SL, Marquie-Beck J, Ellis RJ, et al; the CHARTER Group. The role of cohort studies in drug development: clinical evidence of antiviral activity of serotonin reuptake inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors in the central nervous system. J Neuroimmune Pharmacol 2007; 2: 120-7.