

STATİNLERİN İN VİTRO ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI*

INVESTIGATION OF THE IN VITRO ANTIBACTERIAL EFFECTS OF STATINS

Ahmet Yılmaz ÇOBAN¹, Hacer Özlem TEKELİ¹, Akif Koray GÜNEY¹, Belma DURUPINAR¹

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

ABSTRACT

It was previously shown that statins have anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-oxidant effects. This study was aimed to investigate the in-vitro antibacterial effects of simvastatin and atorvastatin. In this study antibacterial activity of the statins were tested against 16 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), 16 methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA), 16 methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* (MRCoNS), 9 vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium*, 7 vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis*, 13 vancomycin-resistant *E.faecium*, 16 extended spectrum beta-lactamase (ESBL) positive *Escherichia coli*, 16 *Pseudomonas aeruginosa*, 16 *Acinetobacter baumannii*, 15 ESBL positive *Klebsiella pneumoniae*, 6 *Stenotrophomonas maltophilia* by broth microdilution method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) performance and interpretive guidelines. *S.aureus* ATCC 29213, *S.aureus* ATCC 25923, *S.aureus* ATCC 43300, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *K.pneumoniae* ATCC 700603 and *E.coli* ATCC 35218 were tested as control strains. The results showed that minimum inhibitory concentration (MIC) values for all isolates were > 128 µg/ml for the two statins tested. However, MIC of simvastatin was 32 µg/ml for *S.aureus* ATCC 29213 and was 64 µg/ml for *S.aureus* ATCC 25923 and *E.faecalis* ATCC 29212 and was > 128 µg/ml for others, but MIC of atorvastatin was > 128 µg/ml for all standard strains. According to these results, we observed that simvastatin and atorvastatin had no significant antibacterial effect in vitro. In this study, although no antibacterial effect of statins were determined in vitro, further studies are needed to investigate the combined effect of statins with antibacterial agents in the living organism.

Key words: Gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, statins, antibacterial effect.

Sayın Editör,

Yapılan çeşitli çalışmalarda statinlerin inflamasyonun çeşitli basamaklarını etkileyerek antiinflamatuvar bir etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, statin aldığı sırada pnömoni ya da ciddi başka bir enfeksiyon gelişen hastalarda, sepsis gelişimi, sepsisten ölüm oranı veya yoğun bakım ünitesine yatırılmasını gerektirecek komplikasyon gelişmesi azalmaktadır¹. Bu etkilerin bu grup ilaçların antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidan etkilerini kapsayan pleiotropik özelliklerine bağlı olduğu bilinmektedir^{2,3}. Bizim çalışmamızda da, klinik örneklerden izole edilen çeşitli gram-pozitif ve gram-negatif bakterileri içeren toplam 146 suşa karşı statinlerin in vitro antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır. Bu amaçla çalışmaya, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) (n= 16), metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA)

* Bu çalışma, XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (21-25 Ekim 2008, Bodrum)'nde poster olarak sunulmuştur.

(n= 16), metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilkoklar (MRKNS) (n= 16), genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif *Escherichia coli* (n= 16), GSBL pozitif *Klebsiella pneumoniae* (n= 15), *Pseudomonas aeruginosa* (n= 16), *Acinetobacter baumannii* (n= 16), vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (n= 13), vankomisine duyarlı *E. faecium* (n= 9), vankomisine duyarlı *Enterococcus faecalis* (n= 7) ve *Stenotrophomonas maltophilia* (n= 6) izolatı dahil edilmiştir. Ayrıca *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 43300, *E. faecalis* ATCC 29212, *K. pneumoniae* ATCC 700603 ve *E. coli* ATCC 35218 suşları da kontrol suşu olarak çalışılmıştır. Atorvastatin ve simvastatinin etkinlikleri katyon ayarlı Mueller-Hinton besiyerinde CLSI⁴ tarafından önerilen buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır. Test edilen klinik izolatların tümünün minimum inhibitör konsantrasyonu (MLK) değeri hem simvastatin hem de atorvastatin için > 128 µg/ml olarak saptanmıştır. Simvastatin MLK değerleri; *S. aureus* ATCC 29213 için 32 µg/ml, *S. aureus* ATCC 25923 için 64 µg/ml, *S. aureus* ATCC 43300 için > 128 µg/ml, *E. faecalis* ATCC 29212 için 64 µg/ml, *K. pneumoniae* ATCC 700603 için > 128 µg/ml ve *E. coli* ATCC 35218 için > 128 µg/ml olarak saptanırken, tümü için atorvastatin MLK değerleri > 128 µg/ml olarak belirlenmiştir.

Statinlerin antiinflatuvar etkilerinin yanında, son yıllarda antimikrobiyal etkileri üzerinde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Grellier ve arkadaşları⁵, *Plasmodium falciparum* için %50 inhibisyona neden olan ilaç konsantrasyonunu (IC50), lovastatin ve simvastatin için 10-20 µg/ml arasında bulmuşlar; *Babesia divergens* için ise her iki statinin IC50 değerlerini 5.0-8.4 µg/ml arasında saptamışlardır. Pradines ve arkadaşları⁶, *P. falciparum*'a karşı atorvastatinin diğer statinlerden 10 kat daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada, lovastatin ve pravastatinin *Rickettsia conorii*'nin hücre kültüründe üremesini %30-68 oranında azalttığı tespit edilmiştir⁷. Thomsen ve arkadaşları⁸ popülasyon bazlı kohort bir çalışmada, pnömoni nedeniyle hastaneye yatmış 29.900 hastada önceden statin kullanımıyla mortalite oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve önceden statin kullanımının pnömoni nedeniyle hastaneye yatan hastalarda mortaliteyi azalttığını ifade etmişlerdir. Tüm bu çalışmaların verileri, sepsis ve ciddi enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde statinlerin pozitif bir role sahip olabileceği düşüncesini doğurmuştur⁹. Buna karşın, statinlerin bakteriler üzerine olan etkilerini araştırarak yeterli sayıda in vitro çalışma bulunmamaktadır. Jerwood ve arkadaşları¹⁰, simvastatinin MSSA'ya karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ve ortalama MLK değerinin 29.2 µg/ml olduğunu rapor etmişlerdir. MRSA izolatlarında ise MLK değerleri daha yüksek (ortalama MLK: 74.9 µg/ml) bulunmuştur¹⁰. Bizim çalışmamızda da, simvastatin yalnızca standart suşlardan *S. aureus* ATCC 29213 (32 µg/ml), *S. aureus* ATCC 25923 (64 µg/ml) ve *E. faecalis* ATCC 29212 (64 µg/ml)'ye karşı etki göstermiş; atorvastatinin ise hem standart hem de klinik izolatlardan hiçbirisine karşı etkinliği olmadığı belirlenmiştir. Bu bilgilere göre, statinlerin tek başlarına antibakteriyel etkileri saptanamamış olsa da, antibiyotiklerle kombinasyonlarının bakteriler üzerindeki etkilerini araştırarak çalışmalar bulunmamaktadır. Dolayısıyla statinlerin antibakteriyel etkinliklerini ve antibiyotiklerle ilişkilerini belirlemek için ileri in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333: 999-1004.
2. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006; 367: 413-8.
3. Almog Y, Novack V, Eisinger M, Porath A, Novack L, Gilutz H. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 2007; 35: 372-8.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard M7-A6. 2003, 6th ed. CLSI, Wayne, Pa.
5. Grellier P, Valet A, Millerioux V, Schrevel J, Rigomer D. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors lovastatin and simvastatin inhibit in vitro development of *Plasmodium falciparum* and *Babesia divergens* in human erythrocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1144-8.

6. Pradines B, Torrentino-Madamet M, Fontaine A, et al. Atorvastatin is 10-fold more active in vitro than other statins against *Plasmodium falciparum*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 2654-5.
7. Botelho-Nevers E, Rolain JM, Espinosa L, Raoult D. Statins limit *Rickettsia conorii* infection in cells. Int J Antimicrob Agents 2008; 32: 344-8.
8. Thomsen RW, Riis A, Kornum JB, Christensen S, Johnsen SP, Sorensen HT. Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumoniae: population-based cohort study of 29.900 patients. Arch Intern Med 2008; 168: 2081-7.
9. Falagas ME, Makris GC, Matthaïou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 774-85.
10. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 362-4.