

# Akne Vulgaris Hastalarında Antibiyotik Dirençli "Propionibacterium Acnes" Varlığının Araştırılması: Pamukkale Üniversitesi Verileri

## Screening of Antibiotic Resistant Propionibacterium Acnes From Acne Vulgaris Patients: Data From Pamukkale University

Çağrı Ergin, Şeniz Ergin\*, İlknur Kaleli, Mustafa Şengül, Berna Ş. Erdoğan\*  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve \*Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Akne vulgaris tedavisinde tedavi başarısızlığına yol açan sorunlardan biri antibiyotik dirençli "Propionibacterium acnes"tir. Bu çalışmada bölgemizde hastaneye başvuran akne vulgaris hastalarında "P.acnes" kökenlerinde antibiyotik direnci varlığı araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastaneye akne vulgaris şikayeti ile başvuran hastalardan son 4 hafta içinde antibiyotik kullanımı olmayan 192 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Örnekler deterjan fırçalama tekniği ile alınarak anaerobik ortamda kültüre edildi. Kökenlerin antibiyotik duyarlılık testleri agar dilüsyon tekniği ile yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 192 hastanın 117'sinden (%60.9) "P.acnes" kökeni izole edildi. İzole edilen "P.acnes" kökenlerinden 10'unda (%8.5) antibiyotik direnci saptandı. Akne vulgaris etkeni olarak izole edilen "P.acnes" kökenlerinde eritromisine (9 köken; %7.7), klindamisine (7 köken; %6.0), tetrasikline (1 köken; %0.9) direnç bulunurken, doksisisikline karşı direnç saptanmadı.

**Yorum:** Bölgemizdeki hastalarda antibiyotik dirençli "P.acnes" klinik olarak tedavi başarısızlığı yaratacak düzeyde değildir. Direnç varlığını taramak için toplum taramalarının yapılması önemlidir. (*Turkderm 2007; 41: 19-21*)

**Anahtar Kelimeler:** Akne, Propionibacterium acnes, antibiyotikler, direnç

### Summary

**Background and Design:** Antibiotic resistant Propionibacterium acnes is the main etiologic factor for failure of the acne therapy. In this study, the prevalence of antibiotic resistant P.acnes was investigated in our region.

**Material and Method:** One hundred ninety-two acne vulgaris patients admitted to dermatology clinic were included in the study. Demographic and clinical data were recorded. Anaerobic culture was used for the samples collected by detergent scrub technique. Agar dilution technique was chosen for strains' antimicrobial susceptibilities.

**Results:** Propionibacterium acnes was isolated from 117 (60.9%) of 192 acne vulgaris patients. Antibiotic resistance of P.acnes was found in 10 (8.54%) strain. Erythromycin (9 strain), clindamycin (7 strain) and tetracycline (1 strain) resistance was found as 7.7%, 6.0% and 0.9%, respectively. Doxycycline resistance was not found.

**Conclusion:** The prevalence of antibiotic resistant P.acnes is low and therapeutic failure is not expected due to resistant strains. Resistance rates of P.acnes may be detected via community surveillance programmes. (*Turkderm 2007; 41: 19-21*)

**Key Words:** Acne, Propionibacterium acnes, antibiotics, resistance

Akne vulgaris'in etyopatogenezinde rol alan en önemli infeksiyöz etken *Propionibacterium acnes*'tir (1). Akne vulgariste antibakteriyel tedavinin yaygın kullanılması antibiyotik dirençli *P.acnes* kökenlerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır<sup>1,2</sup>. Antibiyotik direnci akne tedavisindeki başarısızlığın yanısıra deri florası aracılığı ile insandan insana hızla yayılabilir ve hayatı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilir<sup>2,3</sup>. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda *P.acnes*'in antibiyotiklere karşı direnci %7-11 arasında bulunmuştur<sup>4,5</sup>. Akne de antibiyotik kullanımının reçete ile sınırlandırılma-

ması sonucunda antibiyotik dirençli akne olgularının ülkemizde yaygınlaşması beklenen bir olaydır.

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran akne vulgaris hastalarında antibiyotik dirençli *P.acnes* varlığı araştırılmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine 2002-2004 yılları arasında başvuran hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Son 4 hafta içinde

herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmayan, akne vulgaris tanısı alan 192 hastadan örnek alındı. Örnek alımı Williamson ve Kligman tarafından tanımlanan "deterjan fırçalama tekniği"ne göre yapıldı<sup>7</sup>. Alınan örnekler %0.1 "Tween 80" içeren 0.075 M PBS (pH=6.9) içinde laboratuvara ulaştırıldı. Brewer'in tiyoglukolatlı besiyerinde 37°C'de 5 gün süreyle zenginleştirildi. Gözle görülen üremenin olduğu yerden steril "Pasteur" pipeti ile alınan besiyeri TYEG-F agar (2 g/ml tripton, 1 g/ml maya özütü, 5 g/ml glukoz, 15 g/ml agar, 2 µg/ml furazolidon) besiyerine seyreltme ekim yapılarak pasajlandı<sup>8</sup>. Anaerobik ortamda 7 gün süre ile 37°C'de kültüre edilen besiyerlerinde üreyen koloniler Gram boyama, indol yapımı ve katalaz testi ile değerlendirilerek tanımlandı<sup>9</sup>.

*P.acnes* kökenlerinin antibiyotik duyarlılık testi "Wilkins-Chalgren" agar besiyerinde anaerobik ortamda agar dilüsyon yöntemi ile yapıldı<sup>9,10</sup>. Eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve doksisisiklin aktif maddeleri üretici firmalardan sağlandı. Süspansiyon edilen bakteriler ekim öncesinde inokülümün damlasında 105 koloni oluşturan bakteri yoğunluğunda seyreltilerek otomatik kalibre pipet yardımıyla ekildi. Plaklar 37°C'da 5 gün süresince anaerobik ortamda inkübe edildi. Her suş için üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değeri olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda akne şiddetini ölçmek amacıyla global akne derecelendirme skoru<sup>12</sup> (GAGs) kullanıldı. Ayrıca hastalar, komedonal, papülopüstüller ve nodülözik akne olmak üzere gruplandırıldı. Araştırma Sağlık Bakanlığı "İyi Klinik Uygulamalar" kılavuzuna göre yapılandırılmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Sayı 51748: İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, 29 Aralık 1995). Verilerin değerlendirilmesinde SPSS Ver 10.0.1 programı kullanıldı. Tüm testler için istatistik hata payı 0.05 kabul edildi.

## Bulgular

Akne vulgaris nedeni ile hastaneye başvurarak çalışmaya alınan hastaların bazı özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Kadınlar, erkeklere göre daha ileri yaşlarda (p=0.014) ve hafif-orta akne (p=0.001) ile hastaneye başvurmaktadır (Tablo 1).

Çalışmaya alınan 192 hastanın 117'sinden (%60.9) *P.acnes* kökeni izole edildi. İzole edilen *P.acnes* kökenlerinden 10'un-da (%8.5) antibiyotik direnci saptandı (Tablo 2). Hastaneye başvuran akne hastalarında antibiyotik dirençli *P.acnes* oranı %5.2 bulundu. Akne vulgaris etkeni olarak izole edilen *P.acnes* kökenlerinde eritromisine (9 köken; %7.7), klindamisine (7 köken; %6.0), tetrasikline (1 köken; %0.9) direnç bulunurken, doksisisikline karşı direnç saptanmadı. Direncin tesbit edildiği 10 kökenden 9'unda makrolid-linkozamid-streptogramin B direnci bulunmadı. Antibiyotik direnci saptanan *P.acnes*'lerden 7 köken (%3.6) papülopüstüller, 2 köken (%1.0) komedonal ve 1 köken (%0.5) nodülözik akne hastalarından izole edildi.

## Tartışma

Akne vulgaris, özellikle puberte döneminde androjenlerin etkisiyle sebüm üretiminde artış, duktal hiperkornifikasyon ve pilosebace ünitede bulunan *Propionibacterium acnes*'in de rol aldığı inflamasyon sonucu görülen inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Eş zamanlı olarak hormonlar ve büyüme faktörleri de akne de etkendir<sup>1,13</sup>.

Akne vulgaris tedavisinde antibiyotikler, komedonal ve nodülözik akne olguları dışında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda ülkemizde akne vulgaris hastalarında yapılan taramalarda antibiyotik dirençli *P.acnes* kökenlerinin henüz %10'ların altında bulunduğu ancak zaman içinde MIK değerlerinin artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir<sup>4,14,15</sup>. Birçok ülkede direnç oranı %20'lerin üzerinde bulunmaktadır<sup>8,10,16</sup>. Avrupa ülkelerinde uzun yıllar kullanılan eritromisine karşı artan direnç, formülasyona benzoil peroksitin eklenmesi ile azaltılmıştır<sup>17</sup>. Son zamanlarda ülkemizde tetrasiklinler dışında topikal olarak kullanılan antibiyotikli ürünlerin artması, akne tedavisindeki antibiyotik kullanımını arttırmıştır.

Akne vulgariste klinik olarak önemsenmeyen ilk az duyarlı *P.acnes* kökenleri 1970'li yılların sonlarında, tedavi başarısızlığına yol açan ilk antibiyotik dirençli *P.acnes* kökenleri 1980'li yıllarda bildirilmiştir<sup>18</sup>. Özellikle sorun makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLSb) tipi dirençtir<sup>19</sup>. Bu direnç tipi

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri

	Erkek	Kadın	Test değeri	p değeri
n (%)	54 (28.1)	138 (71.9)	$\chi^2=36.750$	<0.001
Yaş	18.7 ±3.0	20.5 ± 4.6	t= 3.174	0.002
GAG* skoru	20.5 ± 8.6	16.1 ± 7.0	t= 3.142	0.001
Komedonal [n, (%)]	4 (10.8)	33 (89.2)	$\chi^2=22.730$	<0.001
Papülopüstüller [n,(%)]	32 (30.2)	74 (69.8)	$\chi^2=3.449$	<0.001
Nodülözik [n,(%)]	18 (63.3)	31 (36.7)	$\chi^2=16.642$	0.063

\*GAGs: Global akne derecelendirme skoru

**Tablo 2.** Akne vulgaris hastalarından izole edilen *P.acnes* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları (n=117)

	MIK değerleri (µg/ml)													
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Eritromisin	76	11	9	6	6	1	6						1	1
Klindamisin	78	12	7	10	3	1	6							
Tetrasiklin	3	1	10	37	26	22	15	2			1			
Doksisisiklin	4	1	10	41	29	18	11	3						

hızla toplum içinde yayılmaktadır. Ancak direncin oluşumuna yol açan mutasyonun farklı coğrafyalarda, farklı nükleik asit bazlarında meydana gelmesi; ilaçların kısıtlı kullanımı ile direncin kontrol alınabilmesine olanak sağlamıştır<sup>17</sup>. Ancak üç sene öncesine kadar bakteriler arasında aktarılan genetik eleman olmadığı düşünülürken, *P.acnes* kökenlerinde transpozon Tn-5432 olduğu, Avrupa ülkelerinde izole edilen kökenlerde gösterilmiştir. Bu transpozon ile taşınan MLSB direncinin akne antibiyotiklerin kullanımı ile toplumda yaygınlaşması beklenmektedir<sup>20</sup>. Tetrasiklinlere (tetrasiklin, doksisiklin ve minosiklin) direncin nadir bir mutasyon sonucu ile oluşması nedeniyle *P.acnes*'de direnç gelişimi, akne vulgaris tedavisi için risk olarak kabul edilmemektedir<sup>17</sup>.

Antibiyotiklere direnç sorunu 1990'dan itibaren antibiyotik dışı ilaçların akne vulgaris tedavisinde daha sık tercih edilmesine yol açmaktadır<sup>21</sup>. Bu seçimde etkili olan bir diğer neden ise; akne vulgaris tedavisi ile uzun süreli antibiyotik kullanımı sırasında derinin normal florasında bulunan stafilkokların direnç geliştirmeleri ve oluşturabilecekleri sistemik infeksiyonlarında antibiyotik seçeneklerinin kısıtlanması korkusudur<sup>3</sup>.

Sunulan çalışmada antibiyotik dirençli *P.acnes* taraması birçok raporda bildirildiği gibi hastaneye başvuran olgularda yapılmıştır<sup>8,10</sup>. Nodüloistik akne önemli bir etken olan *P.acnes* biyotip III, hastaneye başvuran olgular arasında %31.3 oranında saptanmıştır<sup>22</sup>. Antibiyotiklerin kısıtlı kullanımının olmaması; henüz nodüloistik kliniğin gelişmemiş olduğu olguların hastaneye başvurmadan antibiyotik içeren preparatları uygulayabileceğini düşündürmektedir. Hastaneye başvuran olgulardaki *P.acnes* biyotip III'ün yüksek oranı da bu düşünceyi desteklemektedir. Bu durumda ülkemizdeki dirençli *P.acnes* kökenleri hakkında kesin sonuçlar için toplum taraması gereklidir.

Hastaların hastaneye başvurmadan akne tedavisi amacı ile antibiyotik kullanımı veya kozmetik amaçlı formülasyonlara antibakteriyellerin ilave edilme riski toplumumuzdaki direnç gelişimi için risk faktörleridir. Avrupa ülkelerinde antibiyotik uygulamalarına yönelik kısıtlama yaygın değildir, yine de genellikle tedavi hekim reçetesi ile yapılmaktadır. Ülkemizde son yıllarda akne tedavisinde çok sayıda antibiyotikli ajanın kullanıma sunulmasına rağmen direnç gelişmemesi, hekimlerin ilaç seçimlerinde antibiyotiklerden kaçınması veya hastaların tedavi uyumu ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, ülkemizde akne tedavisinde antibiyotiklere direnç durumunun çok merkezli toplum taramaları ile ortaya konabileceğini düşünmekteyiz. Bölgesel yapılacak taramaların ise antibiyotik ile tedavi direnci görülen topluluklarda ön plana alınarak yapılmasını önermekteyiz.

## Kaynaklar

1. Farrar MD, Ingham E: Acne:Inflammation. Clin Dermatol 2004; 22: 380-4.
2. Monroe S, Polk R: Antimicrobial use and bacterial resistance. Curr Opin Microbiol 2000; 3: 496-501.
3. Bolognia JL, Edelson RL: Spread of antibiotic-resistant bacteria from acne patients to personal contacts - A problem beyond the skin? Lancet 1997; 350: 972-3.
4. Ergin Ç, Ergin Ş, Yaylı G, Baysal V: Akne lezyonlarından izole edilen Propionibacterium acnes suşlarında eritromisin direnci. Mikrobiyol Bult 1999; 33: 297-302.
5. Çakıcı Ö, Ülger N, Demirçay Z, Söyletir G: Akne hastalarından ve sağlıklı bireylerden izole edilen Propionibacterium acnes kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları. 7.Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve Özet Kitabı, P-34, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No:54, 13-15 Nisan 2006, İstanbul (eds: Gür D, Köksal İ, Başustaoglu AC, Gülay Z).
6. Çiğ FA, Akyol M, Özçelik S, Bakıcı MZ, Elaldı N: Akne vulgarisli olgulardan izole edilen koagülaz negatif stafilkoklar ve Propionibacterium acnes türlerinin antibiyotik direnci. CU Tıp Fakültesi Derg 2005; 27: 57-62.
7. Williamson P, Kligman AM: A new method for the quantitative investigation of propionibacteria. J Invest Dermatol 1968; 45: 498-503.
8. Coates P, Vyakrnam S, Eady EA, Jones CE, Cove JH, Cunliffe J: Prevalence of antibiotic resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. Br J Dermatol 2002; 146: 840-8.
9. Marples RR, McGinley KJ: Corynebacterium acnes and other aerobic diptheroids from human skin. J Med Microbiol 1974; 7: 349-57.
10. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, Tosti G, Katsambas A, Galvan Pérez Del Pulvar JI, Rolman O, Török L, Eady EA, Cove JH: Antibiotic resistant acne: Lessons from Europe. Br J Dermatol 2003; 148: 467-78.
11. NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards.) Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standart, 4th ed. NCCLS M11-A4. Villanova, PA, 1997.
12. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ: A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol 1997; 36: 416-8.
13. Smolinski KN, Yan AC: Acne update: 2004. Curr Opin Pediatr 2004; 16: 385-91.
14. Ergin Ç, Ergin Ş, Yavrucuoğlu E, Kaya C: Akne hastalarında Propionibacterium acnes ve eritromisin direnci: Üç yıllık prospektif analiz. TÜRKDERM 2001; 35: 308-10.
15. Ergin Ş, Ergin Ç, Baysal V, Yaylı G: An acne study focused on erythromycin: Benzoyl peroxide alone and with topical erythromycin against Propionibacterium acnes in acne vulgaris patients. Gazi Med J 2001; 12: 59-62.
16. Tan HH, Goh CL: Antibiotic sensitivity of Propionibacterium acnes isolates studied in a skin clinic in Singapore. Arch Dermatol 1999; 135: 723.
17. Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT: The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: Effects on the surface and follicular cutaneous microflora. Br J Dermatol 1995; 132: 204-8.
18. Eady EA, Gloor M, Leyden JJ: Propionibacterium acnes resistance: A worldwide problem. Dermatology 2003; 206: 54-6.
19. Ross JI, Eady EA, Cove JH, Jones CE, Ratal AH, Miller YW, Vyakrnam S, Cunliffe WJ: Clinical resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1162-5.
20. Ross JI, Eady EA, Carnegie E, Cove JH: Detection of transposon Tn5432-mediated macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLSB) resistance in cutaneous propionibacteria from six European cities. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 165-8.
21. Thevarajah S, Balkrishnan R, Camacho FT, Feldman SR, Fleischer AB Jr: Trends in prescription of acne medication in the US: shift from antibiotic to non-antibiotic treatment. J Dermatolog Treat 2005; 16: 224-8.
22. Ergin Ç, Kaleli İ, Şahin R, Ergin Ş, Kaçar N: Akne hastalarından izole edilen Propionibacterium acnes kökenlerinin biyotiplendirilmesi. Mikrobiyol Bult 2006; 40: 15-21.