



# İstanbul'da akne lezyonlarından izole edilen Gram-pozitif bakterilerin antibiyotiklere direnç durumu

## Resistance status of antibiotics in Gram-positive bacteria isolated from acne lesions in Istanbul

Bilal Doğan, Bayhan Bektöre\*, Ercan Karabacak, Mustafa Özyurt\*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han SAUM, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD,

\*Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Akne vulgaris, inflame lezyonların patogeneğinde *Propionibacterium acnes*'in önemli bir rol oynadığı düşünülen multifaktöriyel bir hastalıktır. Ayrıca stafilokokların da akne vulgariste olası patogenetik rolü olduğuna dair önemli *in vitro* bulgular vardır. Yapılan bir çalışmada, akne açısından değerlendirilen katılımcıların %53'ünün *Staphylococcus epidermidis* ile kolonize olduğu gösterilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada enflamatuvar akneli hastalardan sağlanan 169 örnekten, 29 *P. acnes* ve 61 koagülaz negatif stafilokok (KNS) izolatı elde edilmiş ve bu izolatların nadifloksasin, eritromisin, klindamisin ve tetrasikline karşı antimikrobiyal duyarlılıkları Klinik ve Laboratuvar Standartları Kurumu 'Clinical and Laboratory Standards Institute' agar dilüsyon metodu kullanılarak minimum inhibisyon konsantrasyonu seviyesinde belirlenmiştir.

**Bulgular:** Hiçbir *P. acnes* izolatı bu çalışmada kullanılan antibiyotiklere dirençli değildi. KNS izolatlardaki direnç durumu ise tetrasiklin, eritromisin, klindamisin ve nadifloksasine karşı sırasıyla %28, %36, %23 ve %0 olarak saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışma verilerine göre, nadifloksasine karşı *P. acnes* ve KNS izolatlarında herhangi bir direnç saptanmaması nedeniyle, nadifloksasinin akne tedavisinde daha etkili olabileceği düşünülebilir. Fakat böyle bir sonucun klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekir. Bizim çalışmamızdaki direnç oranları düşük çıkmış olsa bile, akne tedavisi planlanırken başarılı sonuçlar alabilmek için direnç problemi de göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi başarısızlıklarında ilaca dirençli suşların varlığı akla gelmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik direnci, topikal, akne, İstanbul

### Abstract

**Background and Design:** Acne vulgaris is a multifactorial disease in which *Propionibacterium acnes* is thought to play an important role in the pathogenesis of inflamed lesions. There is also significant *in vitro* evidence suggesting a possible pathogenetic role for Staphylococci in acne vulgaris and an *in vitro* study of patients who were undergoing evaluation for acne, showed that 53% of participants were colonised with *Staphylococcus epidermidis*.

**Materials and Methods:** In this study, 29 *P. acnes* isolates and 61 coagulase-negative staphylococci (CNS) isolates were obtained from 169 specimens belonging to patients with inflammatory acne vulgaris and the antimicrobial susceptibilities of these isolates against nadifloxacin, erythromycin, clindamycin and tetracycline were determined at the minimum inhibitory concentration levels, using the 'Clinical and Laboratory Standards Institute' agar dilution method.

**Results:** There were no *P. acnes* isolate resistant to the antibiotics tested in this study and the antibiotic resistance status among CNS was as 28%, 36%, 23% and 0% for tetracycline, erythromycin, clindamycin and nadifloxacin, respectively.

**Conclusion:** According to the results of this study, it may be expected that nadifloxacin could be more effective in the treatment of acne than other antimicrobial agents because of having no resistance to both *P. acnes* and CNS. However, this must be supported by clinical trials. Although resistance rates were found to be relatively low in this study, the antibiotic resistance problem should be taken into consideration while planning a treatment to get successful results. In case of treatment failures, presence of drug resistant strains should be considered.

**Keywords:** Antibiotic resistance, topical, acne, İstanbul

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Bilal Doğan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han SAUM, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 532 567 72 40 E-posta: gatadermdogan@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 28.10.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.06.2016

©Telif Hakkı 2017 Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği  
Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Giriş

Akne vulgaris çoğunlukla adölesan dönemde görülen ve en sık rastlanan deri hastalıklarından biridir. *Propionibacterium acnes*'in inflame lezyonların patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir<sup>1</sup>. Ayrıca stafilokokların da akne vulgariste olası patogenetik rolü olduğuna dair önemli *in vitro* bulgular vardır. Yapılan bir çalışmada akne açısından değerlendirilen katılımcıların %53'ünün *Staphylococcus epidermidis* ile kolonize olduğu gösterilmiştir<sup>2</sup>.

Kırk yılı aşkın süredir akne tedavisinde kullanılan antibiyotikler, hala sıklıkla bu amaçla reçete edilmektedir. Hollanda, İsveç, İngiltere, ABD, Yeni Zelanda ve Japonya gibi farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, klindamisin, tetrasiklin, eritromisin ve trimetoprim-sulfametoksazolün tedavide kullanımları ile direnç gelişimi arasında belirgin bir korelasyon olduğu bildirilmiştir<sup>3-5</sup>. Son zamanlarda Avrupa'da yapılan bir çalışmada, akne tedavisi için yazma alışkanlıklarının özellikle tetrasikline karşı direnç oranını etkilediği, ayrıca akne tedavisinde kullanılan topikal eritromisin ve klindamisin çapraz-dirençli *P. acnes* suşlarının yayılmasını önemli ölçüde indüklediği gösterilmiştir. Bu çalışmada en yüksek direnç oranı İspanya'da (%94), en düşük oran ise Macaristan'da (%51) bildirilmiştir<sup>6</sup>. Stokholm'de yürütülen bir başka çalışmada, antibiyotik ile tedavi edilen akne hastalarında, antibiyotiksiz tedavi edilenlere göre dirençli *P. acnes* prevalansı (sırasıyla %37 ve %13) belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur<sup>3</sup>. Nispeten daha yeni bir topikal antibiyotik olan nadifloksasin, inflame akne lezyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan üçüncü jenerasyon bir florokinolondur ve *P. acnes* ve diğer Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler üzerinde güçlü bakterisidal etkisi vardır. Nadifloksasine karşı oluşan dirençle ilgili fazla veri yoktur<sup>7,8</sup>. Çok sayıda çalışma, birçok akne hastasının dirençli bakteriyel suşlarla kolonize olduğunu göstermiştir ve bu durumun bilinmesi ve göz önüne alınması doğru bir tedavi seçimi için oldukça önemlidir<sup>9-12</sup>.

Bu çalışmanın amacı, kantitatif mikrobiyoloji teknikleri kullanılarak, Türk toplumunun küçük bir örneği olan İstanbul bölgesinde, akne tedavisinde topikal olarak kullanılan değişik antibiyotiklerin, özellikle verisi az olan nadifloksasinin, bakteriyel direnç durumunu değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmanın etik kurul onayı Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 23.02.2012/13 tarih ve no ile alınmıştır. Bu çalışmada, 8 aylık bir dönemde hastanemiz dermatoloji polikliniğine başvuran enflamatuvar akne vulgarisi olan hastalardan elde edilen 169 örnekten, 29 *P. acnes* ve 61 koagülaz negatif stafilokok (KNS) izolatı elde edilmiştir. Bu izolatların, nadifloksasin, eritromisin, klindamisin ve tetrasikline karşı antimikrobiyal duyarlılıkları Klinik ve Laboratuvar Standartları Kurumu 'Clinical and Laboratory Standards Institute' (CLSI) agar dilüsyon metodu kullanılarak, minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) seviyesinde belirlenmiştir.

Örnekler hastaların akne lezyonlarından, insülin enjektörü yardımıyla, aseptik koşullarda alındı ve 'Amies' besiyerlerinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Her hastadan çift örneklemeler yapıldı ve örneklerden biri *P. acnes* izolasyonu için *Brucella* kanlı agar (BD, ABD) besiyerine ve rejenera edilmiş tiyoglikolatlı buyyona (Oxoid, İngiltere) ekilerek kültür amaçlı anaerob kabinde (Bactron, Shellab 4, ABD), 37 °C'de 48 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. İkinci örnek ise aerob etken izolasyonu için %5 koyun kanlı agara (Salubris, Türkiye) ekildi ve

aerob ortamda 37 °C'de 18-24 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. Tür boyutunda tanımlama, stafilokoklar için konvansiyonel yöntemlerle; Gram boyama, katalaz, koagülaz ve DNA z testleri kullanılarak yapıldı. *P. acnes* için ise anaerob koşullarda üreme olan kolonilerden Gram boyama ve alt kültürler yapıldı. Alt kültürlerden bir plak anaerobik ortamda, diğeri ise bakterinin aerotoleransını değerlendirmek üzere aerobik ortama kaldırıldı. Aerob ortamda üreme göstermeyen Gram-pozitif ve katalaz pozitif difteroid basil morfolojisindeki kolonilerin *P. acnes* olarak ön tanımlaması yapıldı. Kesin tanımlama Vitek 2 ANC (Biomérieux, Fransa) anaerob identifikasyon kartları kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlamaları yapılmış izolatlar duyarlılık testleri çalışılincaya kadar -80 °C'de, %20'lik yağlı alınmış süt "skim-milk" (BD, ABD) içerisinde saklandı. Duyarlılık testleri için, potensleri belli olan toz halindeki tetrasiklin (Sigma-Aldrich, Çin), eritromisin (Sigma-Aldrich, Çin), klindamisin (Sigma-Aldrich, Çin) ve nadifloksasin (Otsuka Pharmaceutical Co., Japonya) antibiyotikleri kullanıldı. Antibiyotikler için stok solüsyonlar, üretici firma talimatlarına uygun solvent ve dilüentler kullanılarak hazırlandı. Stok solüsyonlar test işlemine kadar -80 °C'de saklandı. Agar dilüsyon tekniğinde besiyeri olarak; *P. acnes* için %5 lize edilmiş insan kanı (hastanemizin kan merkezinden temin edildi), 5 mg/L hemin (Serva, Almanya) ve 1 mg/L K vitamini (Sigma, Çin) içeren *Brucella* agar, stafilokoklar için ise 'Mueller Hinton' agar (BD, ABD) kullanıldı. Antibiyotiklerin etkinliklerini saptamak amacıyla, *P. acnes* ve stafilokok izolatları için tetrasiklin, eritromisin, klindamisin ve nadifloksasin antibiyotik stok solüsyonları ayrı ayrı hazırlandı. Bu amaçla *P. acnes* için, her bir antibiyotik 0,032-8 µg/mL arası konsantrasyonlarda hazırlanırken, aynı işlem stafilokok izolatlarında tetrasiklin, eritromisin ve klindamisin için 0,128-64 µg/mL konsantrasyonlarda, nadifloksasin için ise 0,032-8 µg/mL arası konsantrasyonlarda hazırlandı. Test işleminde inokulum miktarı *P. acnes* için her alana 10<sup>5</sup> CFU/mL, stafilokok izolatları için ise 1,5x10<sup>8</sup> CFU/mL olacak şekilde, McFarland dansitometresinde (Den-1, Biosan, Litvanya) 0,5 McFarland standardı esas alınarak hazırlandı. Ekim plaklarına bakteri inokulumlarını takiben, plaklar *P. acnes* için seri olarak anaerob kabine transfer edildi ve burada 37 °C'de 48-72 saat inkübe edildi, stafilokoklar için ise bu süre, aerob ortamda 35±2 °C'de 18-20 saattir. İnkübasyon sonrası antibiyotiklere ait MİK 50 ve MİK 90 değerleri ayrı ayrı hesaplandı. Ayrıca, izole edilen stafilokok suşlarında metisilin direncinin tespiti için, 30 µg sefoksitin (Bioanaliz, Türkiye) diski ve indüklenebilir klindamisin direnç tespiti için ise 2 µg klindamisin ve 15 µg eritromisin (Bioanaliz, Türkiye) diskleri ile CLSI önerileri doğrultusunda, 'Mueller-Hinton' agarda disk difüzyon yöntemi kullanılarak 'D zone' varlığı araştırıldı. Çalışmada kontrol suşları olarak *P. acnes*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* için sırasıyla 'American Type Culture Collection' (ATCC) 11827, ATCC 29213 ve ATCC 12228 kullanıldı.

CLSI ve Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Avrupa Komitesi 'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing' agar dilüsyon kriterlerine göre belirlenen MİK değerleri esas alınarak hazırlanan test bakterilerinin antimikrobiyal duyarlılıkları referans aralıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

## Bulgular

Çalışma boyunca toplam 169 hastadan örnekleme yapıldı ve sadece 89'unda (%53) toplam 101 etken izole edildi. Etken izole edilen hastaların 28'inde (%31) *P. acnes*, 49'unda (%56) KNS ve 12'sinde

(%13) ise *P. acnes* ve KNS birlikte saptandı. İki patojenin birlikte olduğu olgularda, *P. acnes* izolatu sekiz metisiline dirençli KNS ve dört metisiline duyarlı KNS ile birlikte izole edildi (Tablo 2). Stok solüsyonlardan yeniden canlandırma yapıldığında, 11 *P. acnes* izolatinin canlılığını yitirmiş oldukları gözlemlendi. Bu sebepten dolayı duyarlılık değerlendirmesi, geri kalan toplam 29 *P. acnes* izolatu üzerinden yapıldı.

KNS ve *P. acnes* izolatlari için antibiyotiklerin MİK değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Sonuçlar, nadifloksasinin KNS izolatlariına karşı oldukça etkili olduğunu göstermiştir, çünkü 25 izolatin inhibisyon konsantrasyonları  $<0,032 \mu\text{g}/\text{mL}$  iken, kalan izolatlari için bu oran  $<4 \mu\text{g}/\text{mL}$  idi. Diğer antibiyotikler için ise değerler  $<0,128$  ile  $<32 \mu\text{g}/\text{mL}$  arasında saptanmıştır (Tablo 4). *P. acnes* izolatlariından nadifloksasin için 17, eritromisin için ise 12 izolatin inhibisyon konsantrasyonları  $<0,032 \mu\text{g}/\text{mL}$  olarak tespit edilmiştir. Bu iki antibiyotik ile ilgili en yüksek *P. acnes* MİK değerleri  $<0,128 \mu\text{g}/\text{mL}$  iken, tetrasiklin için 19, klindamisin için 8 izolatta bu değerler  $>0,128 \mu\text{g}/\text{mL}$  olarak belirlenmiştir (Tablo 4).

Bu çalışmada, test edilen antibiyotiklere dirençli *P. acnes* izolatu saptanmazken, KNS için antibiyotik direnç durumu ise Tablo 5'de gösterilmiştir.

İndüklenebilir klindamisin direnci, ayrıca yedi (%11) KNS izolatinde gösterilmiştir, bunların altısı metisiline dirençli, biri ise metisiline duyarlıydı. Bu izolatlari da dirençli olarak kabul edilmiş ve bu şekilde değerlendirilmiştir.

## Tartışma

Hafif ve orta akneli hastaların çoğu, genellikle ilk basamakta topikal ilaçlar ile tedavi edilirler. Topikal antibakteriyeller temel olarak, deri

yüzeyindeki ve özellikle folliküllerdeki *P. acnes* popülasyonunu azaltma amacıyla kullanılırlar<sup>13-15</sup>.

Nadifloksasine direnç gelişimi ile ilgili çalışma sayısı diğer antibiyotiklere göre çok daha azdır. 1995 yılında yapılan bir çalışmada, Bojar ve ark.<sup>16</sup> eritromisin ile tedavi edilen bir grupta izole edilen dirençli *Propionibacterium* oranında önemli bir artış tespit etmiş ve antibiyotik direnç sorununa o zaman dikkat çekmiştir. Bir başka çalışmada ise Plewig ve ark.<sup>17</sup> eritromisine kıyasla nadifloksasine dirençli mikroorganizma sayısının çok az olduğunu bildirmişlerdir.

2000 ile 2005 yılları arasında Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde yapılan bazı çalışmalarda değişik antibiyotiklere karşı oluşan dirençli *P. acnes* oranı %13-94 arasında değişiyordu<sup>3,6,18</sup>. Ross ve ark.<sup>6</sup>, klindamisin ve eritromisin kombine direncinin (en yüksek prevalans İspanya'da %91) tetrasikline olan dirençten çok daha sık olduğunu ayrıca göstermişlerdir. *P. acnes*'in antibiyotik duyarlılığı gözetim çalışması, 13 Avrupa ülkesinde Oprica ve Nord<sup>18</sup> tarafından yürütülmüştür. İncelenen izolatlariın direnç oranları tetrasiklin, klindamisin ve eritromisin için sırasıyla %2,6, %15,1 ve %17,1 olarak bildirilmiştir. Bununla beraber, dirençli suşların oranı Hırvatistan'da %83, İtalya'da %60 ve Hollanda'da ise %0 olacak şekilde, ülkeler arasında oldukça değişkenlik göstermekteydi<sup>18</sup>.

2011 ile 2013 yılları arasında yapılan bir başka grup çalışmada da antibiyotiklere dirençli *P. acnes* oranları %0 ile %53,5 arasında değişiyordu<sup>19,22</sup>. Kore'de bir yıl arayla yapılan iki çalışmada, *P. acnes*'in çalışılan herhangi bir antibiyotiğe direnç oranı %0 ve %36,7 olacak şekilde çok farklı saptanmıştır. Klindamisin ve eritromisine önemli derecede dirençli *P. acnes* oranı (sırasıyla %30 ve %26,7), çalışılan diğer antibiyotiklerinkinden oldukça yüksekti<sup>19,20</sup>. Schafer ve ark.<sup>22</sup>, tüm klindamisine dirençli suşların eritromisine de çapraz direnç

**Tablo 1. Çalışılan bakterilere ait antimikrobiyel duyarlılık oranı referans tablosu (Klinik ve Laboratuvar Standartları Kurumu ve Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Avrupa Komitesi)**

	Eritromisin		Klindamisin		Tetrasiklin		Nadifloksasin	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
<i>P. acnes</i>	$\leq 0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\geq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\geq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$
KNS	$\leq 0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\geq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\leq 0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

**Tablo 2. İzolatların dağılımı**

Etken	n (Olgu sayısı)
<i>P. acnes</i>	28
KNS	49
<i>P. acnes</i> + KNS	12 (12 <i>P. acnes</i> + 12 KNS)
Toplam etken sayısı	101 (40 <i>P. acnes</i> + 61 KNS)

KNS: Koagülaz negatif stafilokok, *P. acnes*: *Propionibacterium acnes*

**Tablo 3. *P. acnes* ve koagülaz negatif stafilokok için MİK 50 ve MİK 90 değerleri ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )\***

		Tetrasiklin	Eritromisin	Klindamisin	Nadifloksasin
		<i>P. acnes</i>	MİK 50	0,25	0,064
	MİK 90	0,5	0,125	0,5	0,064
KNS	MİK 50	0,5	1	0,5	0,064
	MİK 90	32	8	4	0,5

*P. acnes*: *Propionibacterium acnes*, MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyonu, \*MİK 50 ve MİK 90, test edilen popülasyondaki inhibe edilen, sırasıyla  $\geq 50$  ve  $\geq 90$  izolatin MİK'i ifade eder

taşıdıklarını göstermişler ve her iki antibiyotiğin kullanımında da, dirençli suş taşınması açısından risk olduğunu bildirmişlerdir. Hatta bir başka çalışmada, Nakase ve ark.<sup>23</sup>, klindamisine dirençli *P. acnes* taşıyıcısı hastaların %80'den fazlasının aynı zamanda klindamisine dirençli *S. epidermidis* taşıyıcısı da olduklarını göstermişlerdir.

Nadifloksasini de içeren ve uzun aralıklarla yapılan başka çalışmalarda ise, nadifloksasine karşı dirençli *P. acnes* suşu gösterilememiştir. Gübelin ve ark.<sup>24</sup> enflamatuvar akneden izole edilen 53 *P. acnes* suşu ile antibiyotik duyarlılık çalışması yapmışlardır. Bütün izolatlar penisilin, minosiklin ve nadifloksasine duyarlıyken, eritromisin ve klindamisin direnci sırasıyla %3,8 ve %1,9 idi. Alba ve ark.<sup>25</sup>, Almanya'da birkaç Gram-pozitif bakteriye karşı nadifloksasin direnç gelişimini incelemek için bir çalışma yapmışlardır. Sonuçlar, bu antibiyotiğin Almanya'da 3 yıldır kullanılmasına rağmen nadifloksasine karşı direnç oranında yükselme olmadığını ve dirençli bir suş oluşmadığını, fakat eritromisin ve klindamisin için direnç oranlarının sırasıyla %28 ve %10 olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan, 2000-2008 yılları arasında nadifloksasine dirençli *S. epidermidis* oranı %0 olarak bulunmuşken, Japonya'da 2008-2010 yılları arasında yapılan bir başka çalışmada ise bu oran %10,3 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada eritromisin ve klindamisin direnç oranları sırasıyla %58,6 ve %51,7 olarak saptanmıştır<sup>23</sup>.

Çalışmamızda kullanılan antibiyotiklere dirençli *P. acnes* suşu olmaması memnuniyet vericiyken, KNS direnç oranları eritromisin, tetrasiklin, klindamisin ve nadifloksasin için sırasıyla %36, %28, %23 ve %0 olarak bulunmuştur. Ayrıca, 25 KNS izolatının MİK değerlerinin <0,032 µg/mL olması nedeniyle, daha düşük nadifloksasin konsantrasyonlarında da test uygulanabileceği düşünüldüğünde, KNS'nin nadifloksasine oldukça duyarlı olduğu söylenebilir. Sırasıyla 12 ve 17 *P. acnes* izolatının da eritromisin ve nadifloksasin için MİK değerlerinin <0,032 µg/mL olması, bunlarla da daha düşük konsantrasyonlarda çalışılabileceğini ve dolayısıyla da *P. acnes*'in nadifloksasin ve eritromisine, tetrasiklin ve klindamisinden daha duyarlı olduğunu gösterebilir (Tablo 4).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, Türk toplumunun küçük bir örneği olan İstanbul bölgesinde halen *P. acnes* ve KNS suşlarına karşı nadifloksasin direnci olmadığı söylenebilir. Bu nedenle nadifloksasin, direnç sorunu

da göz önünde bulundurularak, akne ve KNS enfeksiyonlarında güvenle kullanılabilir. Topikal antibakteriyel kullanmanın en büyük çekincelerinden biri, son on yıllarda bakteriyel ilaç direncindeki dramatik artıştır. Topikal nadifloksasin kullanımının tüm kinolon grubunda direnç gelişimine neden olabileceği korkusuyla, sadece sistemik tedavi ile sınırlandırılması önerileri, hala dayanaktan yoksun bir konudur, ki bu durum diğer grup antibiyotikler için de geçerlidir. Ayrıca, bu jiraz inhibitörü de diğer topikal antibiyotikler gibi, hafif ve orta akne vulgaris tedavisinde, direnci sınırlayabilmek için, topikal retinoidler ve benzoil peroksit ile kombine edilerek kullanılabilir<sup>26-28</sup>. Ne olursa olsun, topikal ya da sistemik antibiyotik kullanımı mümkün olan en kısa süreyle sınırlandırılmalıdır.

Antimikrobiyal direnç seviyesinin farklı şehirlerde, hatta aynı şehirdeki iki ayrı hastanede bile çok farklı olabileceği bilinmektedir<sup>19</sup>. Bu nedenle, bu tip çalışmalar en azından ülkeler tarafından belirli aralıklarla yapılmalı ve lokal bazda değerlendirilmelidir. Bu öneri çerçevesinde bu çalışma, kısmen Avrupa'da yerleşmiş olan Türkiye'de yapılan ve direnç konusu ile ilgili tartışmaları uyararak, *P. acnes* ve diğer bakterilerin direnç sorunu ile ilgili mücadele stratejileri geliştirilmesinin hızlandırılmasını amaçlayan önder çalışmalardan biri gibi görünmektedir.

#### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmanın etik kurul onayı Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 23.02.2012/13 tarih ve no ile alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.B., E.K., Konsept: B.D., Dizayn: B.D., Veri Toplama veya İşleme: B.D., B.B., E.K., M.Ö., Analiz veya Yorumlama: B.D., B.B., E.K., M.Ö., Literatür Arama: B.D., Yazan: B.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Tablo 4. Çalışılan her minimum inhibisyon konsantrasyonu değerinde (µg/mL) inhibe olan koagülaz negatif stafilokok ve *P. acnes* izolat sayısı**

MİK	<0,032		0,064		0,128		0,25		0,5		1		2		4		8		16		32	
	KNS	PA	KNS	PA	KNS	PA	KNS	PA	KNS	PA	KNS	PA	KNS	PA	KNS	PA	KNS	PA	KNS	PA	KNS	PA
Tekrasiklin	-	2	-	3	8	5	12	9	14	10	8	-	3	-	1	-	1	-	5	-	9	-
Eritromisin	-	12	-	14	11	3	4	-	11	-	8	-	4	-	1	-	16	-	5	-	1	-
Klindamisin	-	2	-	13	18	6	11	4	14	4	3	-	1	-	8	-	4	-	1	-	1	-
Nadifloksasin	25	17	6	10	11	2	8	-	7	-	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

PA: *Propionibacterium acnes*, MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyonu, KNS: Koagülaz negatif stafilokok

**Tablo 5. Çalışmadaki antibiyotiklere *P. acnes* ve koagülaz negatif stafilokok direnç oranları**

	Tetrasiklin		Eritromisin		Klindamisin		Nadifloksasin	
	Dirençli % (n)	Orta duyarlı* % (n)	Dirençli % (n)	Orta duyarlı % (n)	Dirençli % (n)	Orta duyarlı % (n)	Dirençli % (n)	Orta duyarlı % (n)
<i>P. acnes</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
KNS	%28 (17)	0	%36 (22)	%18 (11)	%23 (14)	%5 (3)	0	%3 (2)

*P. acnes*: *Propionibacterium acnes*, \*Duyarlı ve dirençli kırılma noktaları arasındaki değerler

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

- Eady AE, Ingham E: Propionibacterium acnes friend or foe? Rev Med Microbiol 1994;5:163-73.
- Hassanzadeh P, Bahmani M, Mehrabani D: Bacterial resistance to antibiotics in acne vulgaris: an in vitro study. Indian J Dermatol 2008;53:122-4.
- Oprica C, Emtestam L, Lapins J, Borglund E, Nyberg F, Stenlund K, Lundeberg L, Sillerström E, Nord CE. Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. Anaerobe 2004;10:155-64.
- Eady EA, Cove JH, Blake J, Holland KT, Cunliffe WJ: Recalcitrant acne vulgaris. Clinical, biochemical and microbiological investigations of patients not responding to antibiotic treatment. Br J Dermatol 1988;118:415-23.
- Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM: Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. J Am Acad Dermatol 1983;8:41-5.
- Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, Tosti G, Katsambas A, Galvan Pérez Del Pulgar JI, Rollman O, Török L, Eady EA, Cove JH: Antibiotic resistant acne lessons from Europe. Br J Dermatol 2003;148:467-78.
- Nenoff P, Hausteil UF, Hittel N: Activity of nadifloxacin (OPC-7251) and seven other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic Gram-positive bacteria isolated from bacterial skin infections. Chemotherapy 2004;50:196-201.
- Nishijima S, Nakagawa M, Tsuboi N, Akamatsu H, Horio T, Fujita M, Kawabata S: Activity of nadifloxacin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from skin infections: comparative study with seven other fluoroquinolones. J Int Med Res 1996;24:12-6.
- Eady EA, Cove JH, Layton AM: Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers. Am J Clin Dermatol 2003;4:813-31.
- Nord CE, Oprica C: Antibiotic resistance in Propionibacterium acnes. Microbiological and clinical aspects. Anaerobe 2006;12:207-10.
- Ergin Ç, Ergin Ş, Kaleli İ, Şengül M, Erdoğan BŞ: Akne vulgaris hastalarında antibiyotik dirençli Propionibacterium acnes varlığının araştırılması: Pamukkale Üniversitesi verileri. Turkderm 2007;41:19-21.
- Gündüz K, Sivrel A, Türel A, Özbakkaloğlu B: Akne vulgariste antibiyotik direnci. T Klin Dermatoloji 1998;8:90-3.
- Jacobs A, Starke G, Rosumeck S, Nast A: Systematic review on the rapidity of the onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. Br J Dermatol 2014;170:557-64.
- Aydemir EH: Acne vulgaris. Turk Pediatri Ars 2014;49:13-6.
- Krauthem A, Gollnick H: Transdermal penetration of topical drugs used in the treatment of acne. Clin Pharmacokinet 2003;42:1287-304.
- Bojar RA, Hittel N, Cunliffe WJ, Holland KT: Direct analysis of resistance in the cutaneous microflora during treatment of acne vulgaris with topical 1% nadifloxacin and 2% erythromycin. Drugs 1995;49:164-7.
- Plewig G, Holland KT, Nenoff P: Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream. Eur J Dermatol 2006;16:48-55.
- Oprica C, Nord CE; ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria: European surveillance study on the antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes. Clin Microbiol Infect 2005;11:204-13.
- Song M, Seo SH, Ko HC, Oh CK, Kwon KS, Chang CL, Kim MB: Antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from acne vulgaris in Korea. J Dermatol 2011;38:667-73.
- Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY, Ro YS: Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. J Dermatol 2012;39:833-7.
- Luk NM, Hui M, Lee HC, Fu LH, Liu ZH, Lam LY, Eastel M, Chan YK, Tang LS, Cheng TS, Siu FY, Ng SC, Lai YK, Ho KM: Antibiotic-resistant propionibacterium acnes among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:31-6.
- Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P: Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of Propionibacterium acnes isolated from patients with acne. Int J Dermatol 2013;52:418-25.
- Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, Hayashi N, Kawashima M, Noguchi N: Relationship between the severity of acne vulgaris and antimicrobial resistance of bacteria isolated from acne lesions in a hospital in Japan. J Med Microbiol 2014;63:721-8.
- Gübelin W, Martínez MA, Molina MT, Zapata S, Valenzuela ME: Antimicrobial susceptibility of strains of PA isolated from inflammatory acne. Rev Latinoam Microbiol 2006;48:14-6.
- Alba V, Urban E, Angeles Dominguez M, Nagy E, Nord CE, Palacin C, Vila J: In vitro activity of nadifloxacin against several Gram-positive bacteria and analysis of the possible evolution of resistance after 2 years of use in Germany. Int J Antimicrob Agents 2009;33:272-5.
- Kobayashi M, Nakagawa T, Fukamachi K, Tokura Y: Efficacy of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and nadifloxacin: a randomized study. J Dermatol 2011;38:1-4.
- Tagigawa M, Tokura Y, Shimada S, Furukawa F, Noguchi N, Ito T: Acne Study Group: Clinical and bacteriological evaluation of adapalene 0.1% gel plus nadifloxacin 1% cream versus adapalene 0.1% gel in patients with acne vulgaris. J Dermatol 2013;40:620-5.
- Choudhury S, Chatterjee S, Sarkar DK, Dutta RN: Efficacy and safety of topical nadifloxacin and benzoyl peroxide versus clindamycin and benzoyl peroxide in acne vulgaris: A randomized controlled trial. Indian J Pharmacol 2011;43:628-31.