



Sistemik Antibiyotikler

● Doç. Dr. Zennure Takcı

VM Medical Park Samsun Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

Öz

Sistemik antibiyotikler topikal tedavilere dirençli, yaygın, enflamatuvar orta ve şiddetli akne tedavisinin temelini oluşturur. Tetrasiklin grubu antibiyotikler orta ve şiddetli akne de birinci basamak tedaviyi oluştururken, ikinci seçenek makrolid grubu sistemik antibiyotiklerdir. Tetrasiklin ve makrolid grubu antibiyotikler dışında sistemik antibiyotik kullanımı zorunlu olmadıkça tercih edilmemelidir. Sistemik antibiyotiklerde etkinlik 1 aydan sonra ortaya çıkar, 6-8 haftada yanıt alınamıyorsa tedavi değiştirilmeli ve hiçbir zaman idame tedavi için kullanılmamalıdır. Akne tedavisinde sistemik antibiyotik kullanımıyla ilgili en önemli sorun bakteriyel direnç gelişimi ve ilacın zaman içinde etkisizleşmesidir.

Anahtar Kelimeler: Akne, antibiyotik, antibiyotik direnci, doksisisiklin, makrolidler, tetrasiklin

Abstract

Systemic antibiotics form the basis for the treatment of topical treatment-resistant, diffuse, inflammatory, moderate and severe acne. While the tetracycline group of antibiotics constitute the first line of treatment in moderate and severe acne, a second option could be the macrolide group of systemic antibiotics. Other than tetracycline and macrolide groups of antibiotics, use of systemic antibiotics should be avoided unless absolutely necessary. Systemic antibiotics show their action after a month; if no response is achieved within 6-8 weeks, the therapy should be changed and never be used for maintenance treatment. The main problem of using systemic antibiotics in the treatment of acne is the development of bacterial resistance and the drug becoming ineffective in time.

Keywords: Acne, antibiotics, antibiotic resistance, doxycycline, macrolids, tetracycline

Giriş

Sistemik antibiyotikler orta ve şiddetli akne, topikal tedavilere dirençli enflamatuvar akne ve trunkal akne gibi yaygın ve şiddetli formlarda akne tedavisinin temelini oluşturur. Kanıtlar tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, azitromisin, trimetoprim/sulfametoksazol, amoksisilin ve sefaleksinin etkinliğini desteklemektedir¹. Antibiyotikler bir yandan *P. acnes* sayısını azaltırken, diğer yandan konağın enflamatuvar cevabını baskılayarak etki eder^{1,2}. Tetrasiklin grubu antibiyotikler kontrendike olmadıkları sürece orta

ve şiddetli akne de birinci basamak tedaviyi oluşturur. Kontrendikasyon veya tolere edilemeyen yan etki varlığında ikinci seçenek makrolid grubu sistemik antibiyotiklerdir (eritromisin, azitromisin). Tetrasiklin ve makrolid grubu antibiyotikler dışında sistemik antibiyotik kullanımı mecbur kalmadıkça tercih edilmemelidir². Sistemik antibiyotiklerde etkinlik bir aydan sonra ortaya çıkar, 6-8 haftada yanıt alınamıyorsa tedavi değiştirilmelidir. Kullanılan antibiyotik ile istenen etki elde edildiğinde tedavi kesilerek topikal ajanlarla idame tedavisine geçilmeli, sistemik antibiyotikler idame tedavi için kullanılmamalıdır. Tedavi tekrarlanacaksa daha

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Zennure Takcı
VM Medical Park Samsun Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Samsun, Türkiye
E-posta: drzennure80@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0001-7257-5792

önce etkili olan ajan tercih edilmeli, yanıt yetersizliği durumunda diğer antibiyotik grupları düşünülmelidir¹⁻³. Sistemik antibiyotik tedavisi ile ilgili öneriler Tablo 1'de özetlenmiş, tedavi ajanlarının doz, yan etki ve kontrendikasyon profilleri Tablo 2'de detaylı olarak belirtilmiştir.

Bakteriyel direnç gelişimi

Akne tedavisinde sistemik antibiyotik kullanımıyla ilgili en önemli sorun bakteriyel direnç gelişimi ve ilacın zaman içinde etkisizleşmesidir. Birçok ülke *P. acnes* suşlarının %50'sinden fazlasının topikal makrolidler (eritromisin) başta olmak üzere antibiyotik direnci geliştirdiğini ve bunun tedavi başarısında azalmaya neden olduğu halk sağlığı problemine dikkat çekmektedir⁴.

Topikal antibiyotik kullanımının neden olduğu bakteriyel direnç uygulama bölgesinde sınırlı iken sistemik antibiyotikler deride ve diğer sistemlerde normal vücut florasını etkileyerek bakteriyel direnç gelişiminin yanında fırsatçı patojenlerin çoğalmasına ve doğal mikrobiyotanın bozulmasına neden olur. Akne etiopatogenezinde suçlanan *P. acnes* yanında *Staphylococcus aureus*, koagülaz-negatif *Staphylococcus* ve Grup A *Streptococcus* gibi konakta bulunan diğer mikroorganizmalarda da direnç gelişimi bildirilmiştir. Metisiline dirençli *S. aureus* ve *S. pyogenes*'ye bağlı enfeksiyonlar toplum sağlığını tehdit etmektedir. Dirençli deri florası oluşan hastalar rezervuar rol oynayarak dirençli suşları temasla aile bireylerine, arkadaşlarına ve muayene eden sağlık personeline de bulaştırılmaktadır⁵⁻⁷.

Direnç gelişimi ve normal mikrobiyatada bozulma yanında akne tedavisinde uzun süre antibiyotik kullananların enfeksiyonlara yatkın olabileceği hipotezi öne sürülmektedir. En az altı hafta süreyle topikal veya sistemik antibiyotik tedavisi alan 100.000'den fazla akne hastasını inceleyen retrospektif kohort çalışmasında, bir yıllık izlemde hastaların üst solunum yolu enfeksiyonuna daha yatkın olduğu bildirilmiştir⁸. Prospektif bir kohort çalışmasında akne tedavisi nedeniyle sistemik oral antibiyotik kullanan öğrencilerin bir yıllık izlemde antibiyotik kullanmayanlara göre dört kat daha fazla farenjit geçirdikleri saptanmıştır⁹. Ayrıca akne tedavisinde uzun süre tetrasiklin grubu başta olmak üzere antibiyotik kullanımının enflamatuvar bağırsak hastalıkları, minosiklinin indüklediği lupus gibi kolajen vasküler hastalıklar, artmış meme ve kolon kanseri riski ile arasında ilişki olabileceği bildirilmektedir¹⁰⁻¹⁵.

Bakteriyel direnç gelişimini engelleyici önlemler Tablo 1'de verilmektedir^{16,17}.

Tetrasiklinler

- Orta ve şiddetli enflamatuvar akne tedavisinde birinci basamak tedavi ajanlarıdır. Bu grupta tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, limesiklin ve yeni

çıkan, çalışmaları devam eden saresiklin yer almaktadır. Bu rehberde ülkemizde kullanılabilen tetrasiklin ve doksisisikline değinilmektedir. Doksisisiklin ve minosiklinin etkinlikleri benzer olup tetrasiklinden daha etkilidirler. Günümüzde akne vulgaris tedavisinde ilk tercih edilecek antibiyotik doksisisiklindir¹⁻³.

- Tetrasiklin lipofilik yapısı nedeniyle pilosebace ünite kolayca penetre olur. Bakteriyel ribozomun 30S alt birimini bağlayarak protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir. Kemotaksi ve metalloproteinaz aktivitesini inhibe etme dahil olmak üzere belirgin anti-enflamatuvar etkiye sahiptir. Serbest oksijen radikallerini temizleyici ve antikolajenolitik özellikleri de bulunmaktadır¹⁻³.

- Tetrasiklin aç karnına bol su ile alınmalı, mümkünse aldıktan sonra en az iki saat uyumamalıdır. Kalsiyum içeren yiyecekler (özellikle süt ürünleri), anti-asitler (alüminyum, bizmut, kalsiyum ve magnezyum), çinko bileşikler ve demir tetrasiklinin emilimini azaltmaktadır.

- Doksisisiklin yemekle birlikte alınabilir. Doksisisiklin karaciğerde metabolize olduğu için böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenle tercih edilebilir, enterik kaplı formu daha az gastrointestinal yan etkiye neden olmasıyla daha iyi tolere edilir.

- Doksiklin 100-200 mg/gün dozda önerilmekle birlikte genellikle günde tek doz 100 mg yeterli olmaktadır. Yapılan bir çalışmada günde iki kez 20 mg/gün subantimikrobiyal doksisisiklinin plasebodan üstün olduğu ve 100 mg doksisisikline benzer etki ettiği gösterilmiştir. Doksisisiklinin yurtdışında bulunan 40 mg'lik subantimikrobiyal dozu ülkemizde bulunmamaktadır^{1-3,18}.

- Tetrasiklin bölünmüş dozlarda 500-1.000 mg/gün dozda (sekiz yaş üstü çocuklarda günde 25-50 mg/kg) önerilmektedir. Bir-iki hafta içinde yanıt alınır 125-500 mg/gün'e düşürülebilir^{1-3,18}.

- Tetrasiklin kesilip sistemik izotretinoin tedavisine başlanacak hastalarda her iki ilaç da psödötümör serebriye yol açabileceği için tetrasiklinin vücuttan atılma süresi kadar (yaklaşık yedi gün) beklenmesi önerilir¹⁹.

- Tetrasiklin bulantı, kusma, diyare, karında şişkinlik gibi hafif gastrointestinal semptomlar, siyah kıllı dil, kandidiyazis, fototoksitesite, özefajit, özefagal ülserasyon, benign intrakraniyal hipertansiyon, karaciğer toksisitesi, dişte kalıcı diskolorasyon ve enamel hipoplazisi, deride aşırı duyarlılık reaksiyonu eritrodermi, makülopapüler döküntü, onkolizis ve tırnak diskolorasyonu yapabilmektedir^{1-3,18,20}.

- Doksisisiklin tetrasikline göre daha az olmakla birlikte hafif gastrointestinal şikayetler, fototoksitesite, fotoonkolizis ve hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilir^{1-3,18,20}.

- Tetrasiklin ve doksisisiklin gebelik, laktasyon, sekiz yaşından küçükler, ilaca karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

Tablo 1. Akne vulgaris tedavisinde sistemik antibiyotik kullanım önerileri

- Sistemik antibiyotik endikasyonları; orta ve şiddetli akne, topikal tedavilere dirençli enflamatuvar akne ve trunkal akne gibi geniş alanları kaplayan aknedir.
- İlk seçenek sistemik antibiyotik doksisisiklindir.
- Oral eritromisin ve azitromisin direnç gelişimi nedeniyle ilk tercih olmamalıdır. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin kontrendike (gebelik veya sekiz yaş altı gibi) olduğu veya kullanılmadığı durumlarda tercih edilmelidir.
- Tetrasiklin ve makrolid grubu antibiyotikler dışında sistemik antibiyotik kullanımı yetersiz veri nedeniyle önerilmemektedir.
- Sistemik antibiyotik tedavisi mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır, tedavi süresinin üç ayı geçmemesi önerilir. Altı-sekiz haftada yanıt alınamayan hastalarda tedavi sonlandırılmalı ve farklı bir tedaviyle değiştirilmelidir.
- Sistemik antibiyotikler tek başına kullanılmamalı, her zaman topikal retinoid ve/veya BPO ile kombine edilmelidir.
- Aynı anda farklı gruptan topikal ve sistemik antibiyotik kullanılmamalıdır.
- Tekrar sistemik antibiyotik tedavisi başlanacaksa daha önce etkili olan ajan başlanmalı, yetersiz olursa diğer gruplar tercih edilmelidir.

BPO: Benzoil peroksit

Makrolidler

- Tetrasiklin grubuna intolerans veya kontrendikasyon varlığında tercih edilmelidir. Eritromisin, azitromisin ve roksitromisin akne

tedavisinde etkili makrolidlerdir. Eritromisinin direnç ve gastrointestinal yan etki potansiyeli yüksektir, ülkemizde satışta olmadığından kullanılmamaktadır¹⁻³.

Tablo 2. Sistemik antibiyotiklerin doz, yan etki ve kontrendikasyon profilleri

	Doz	Yan etki	Kontrendikasyon	Gebelik kategori
Tetrasiklin	Çocuk: (>) 25-50 mg/kg/gün, bölünmüş 4 doz halinde Erişkin: 1 gr/gün bölünmüş 2 doz halinde Bir-iki hafta içinde yanıt alınırsa doz azaltılarak 125-500 mg/gün şeklinde idame dozuna düşürülebilir.	Gastrointestinal: Bulantı, kusma, diyare, karında şişkinlik, glossit, siyah kıllı dil, oral-anogenital kandidiyazis, özefajit veya özefajial erozyon Diş: Kalıcı diskolorasyon, enamel hipoplazisi Deri: Makülopapüler döküntü, eritrodermi, fotosensitivite, fototoksitate, onikolizis, tırnak diskolorasyonu Renal: Doz bağımlı olarak kanda üre yüksekliği Karaciğer: Hepatotoksik, karaciğer yetmezliği Hematolojik sistem: Hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni, eozinofili Hipersensitivite reaksiyonları: Ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi, serum hastalığı benzeri reaksiyon Diğer: Intrakraniyal basınç artışı	Tetrasiklin grubuna karşı aşırı duyarlılık Sekiz yaşından küçükler Gebelik Laktasyon	Kategori D
Doksisiklin	Çocuk: (>8) 4,5 mg/kg bölünmüş 2 doz halinde ilk gün, bölünmüş veya tek doz halinde 2,25 mg/kg/gün şeklinde devam Erişkin: 100-200 mg/gün (ilk gün 2x100 mg/gün, devamında 100 mg/gün)	Tetrasikline göre daha az olmakla birlikte aynı yan etki profili	Tetrasiklin grubuna karşı aşırı duyarlılık sekiz yaşından küçükler Gebelik Laktasyon	Kategori D
Eritromisin	500 mg, günde iki kez	Gastrointestinal: Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, diyare Karaciğer: Hepatit, hepatik disfonksiyon Kardiyovasküler: Ventriküler taşikardi, QT uzaması Deri: Hafif döküntü, EM, SJS, TEN, ürtiker, anafilaksi	İlaça karşı aşırı duyarlılık Terfenadin, astemizol, pimozi, sisaprit kullanan hastalar	Kategori B
Azitromisin	500 mg/haftada üç gün	Gastrointestinal: Bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, diyare, psödomembranöz enterokolit, melena, kandida, dilde diskolorasyon Kardiyovasküler: Çarpıntı, ventriküler taşikardi, QT uzaması Karaciğer: Hepatik disfonksiyon, kolestatik sarılık Genitoüriner: Monilya, vajinit, nefrit, akut böbrek yetmezliği Deri: Kaşıntı, EM, SJS, TEN, döküntü, pruritus, fotosensitivite, anjiyoödem SSS: Vertigo, konvülsiyon, baş ağrısı, işitme kaybı, hiperaktivite, ajitasyon Kan: Trombositopeni	Makrolidlere karşı aşırı duyarlılık Önceden azitromisin kullanımına bağlı kolestatik sarılık veya hepatik disfonksiyon öyküsü varlığı	Kategori B
TMP-SMX	300 mg/gün	Gastrointestinal: Bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, hepatit, fulminan hepatik nekroz pankreatit, stomatit Deri ve alerjik reaksiyon: EM, SJS, TEN, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi, jeneralize eritemli döküntü, eritrodermi, fotosensitivite, kutanöz vaskülit, PAN, SLE Renal: Renal disfonksiyon, böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit Kas-iskelet: Artrit, artralji, rabdomiyoliz Pulmoner: Nefes darlığı, öksürük, pulmoner infiltratlar Kan: Agranülositoz, aplastik anemi, trombositopeni, lökopeni, hemolitik anemi, megaloblastik anemi, methemoglobibemi, eozinofili Nöropsikiyatrik: Aseptik menenjit, konvülsiyon, periferik nörit, ataksi, baş dönmesi, kulak çınlaması, baş ağrısı, halüsinasyon, depresyon	İlaça karşı aşırı duyarlılık Hepatik-renal yetmezlik Gebelik Laktasyon Megaloblastik anemi iki aydan küçük bebekler	Kategori C Yenidoğanda kernikterusa neden olabilir

EM: Eritema multiforme, SJS: Stevens-Johnson sendromu, TEN: Toksik epidermal nekroliz, TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol, SSS: Santral sinir sistemi, PAN: Poliarteritis nodosa, SLE: Sistemik lupus eritematozus

- Makrolidler bakteriyel ribozomun 50S subünitine bağlanarak bakteriyostatik etki gösterir. Anti-enflamatuvar özellikleri tetrasiklinlere göre daha azdır^{1-3,18}.
- Azitromisin en sık haftada üç ardışık gün bir kez 500 mg şeklinde kullanılabilir gibi; 1. ay haftada üç gün, 2. ay haftada iki gün ve 3. ay haftada bir gün şeklinde de uygulanabilir. Ortalama üç ay kullanım önerilmektedir^{1-3,18}. Roksitromisin günde iki kez 150 mg (dört haftayı geçmemeli) şeklinde kullanılır.
- En sık doza bağımlı motiliteyi artırması sonucu abdominal kramplar, bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler görülür. Hepatotoksisite, ventriküler taşikardi, aritmi, QT uzaması gibi kardiyak yan etkileri vardır. Karaciğerde sitokrom P450 enzim fonksiyonlarını bozması ve ilaç metabolizmasını yavaşlatması nedeniyle ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Nörolojik sistemde vertigo, konvülsiyon, baş ağrısı, iştih kaybı gibi istenmeyen etkiler oluşabilir. Azitromisin fotosensitiviteye neden olmaz, yan etkilerinin az ve doz aralıklarının uzun oluşu önemli avantajlarıdır. Nadiren hipersensitivite reaksiyonları gelişebilir^{1-3,18,20}. Makrolid antibiyotiklere karşı hipersensitivite, karaciğer disfonksiyonu ve eşlik eden ergo alkaloidi kullanımı varlığında kullanılmamalıdır.
- Eritromisin ve azitromisin gebelikte ve emzirenlerde güvenli kullanılabilir.

Diğer antibiyotikler

- Trimetoprim/sulfametoksazol günümüzde akne tedavisinde önceliğini yitirmiş olup tetrasiklin veya makrolidlerin kullanılmadığı durumlarda, özellikle de Gram-negatif folikülite tercih edilmektedir. Çok sayıda yan etkisi (hepatotoksisite, nefrotoksisite, hematolojik ve nörolojik sorunlar, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis gibi hipersensitivite reaksiyonları vb.) olup gebelerde kullanılmamalıdır.
- Penisilin ve sefalosporinlerin (sefalekssin) akne tedavisinde kullanımıyla ilgili verilerin oldukça kısıtlı olmasına karşın gebelerde ve diğer ilaçlara karşı alerjisi olanlarda alternatif seçenek olarak nadiren kullanılabilir^{1-3,18,20,21}.

Kaynaklar

1. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al: Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:945-73.
2. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, et al: Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:S1-S23-e21.
3. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al: A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1480-90.
4. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B: Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis* 2016;16:23-33.
5. Dessinioti C, Katsambas A: Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol* 2017;35:163-7.
6. Patel M, Bowe W, Heughebaert C, Shalita AR: The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: A review. *J Drugs Dermatol* 2010;9:655-64.
7. Adler BL, Kornmehl H, Armstrong AW: Antibiotic resistance in acne treatment. *JAMA Dermatol* 2017;153:810-1.
8. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, Berlin JA: Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol* 2005;141:1132-6.
9. Margolis DJ, Fanelli M, Kupperman E, et al: Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: A cross-sectional and prospective cohort study. *Arch Dermatol* 2012;148:326-32.
10. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD: Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2610-6.
11. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W: Association or lack of association between tetracycline class antibiotics used for acne vulgaris and lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2007;157:540-6.
12. Friedman GD, Oestreicher N, Chan J, Quesenberry CP Jr, Udaltsova N, Habel LA: Antibiotics and risk of breast cancer: up to 9 years of follow-up of 2.1 million women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2102-6.
13. Zhang H, García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S: Antibiotic use and the risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1308-15.
14. Garrett JPD, Margolis DJ: Impact of long-term antibiotic use for acne on bacterial ecology and health outcomes: a review of observational studies. *Current Dermatology Reports* 2012;1:23-8.
15. Bienenfeld A, Nagler AR, Orlow SJ: Oral antibacterial therapy for acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:469-49.
16. Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, James WD: Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:538-49.
17. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al: Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. *Eur J Dermatol* 2014;24:330-4.
18. Leyden JJ, Del Rosso JQ: Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: Pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;4:40-7.
19. Caruana DM, Wylie G: 'Washout' period for oral tetracycline antibiotics prior to systemic isotretinoin. *Br J Dermatol* 2016;174:929-30.
20. Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, Feldman SR: Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:39-51.
21. Kraft J, Freiman A: Management of acne. *CMAJ* 2011;183:E430-5.